

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE ECONOMIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM POLÍTICAS PÚBLICAS,  
ESTRATÉGIAS E DESENVOLVIMENTO

**ANNA HAYDÉE LANZILLOTTI JANNUZZI**

**SISTEMAS DE DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL *SUI GENERIS* NA  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UM MECANISMO DE INCENTIVO À INOVAÇÃO  
PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL?**

Rio de Janeiro  
2015

**ANNA HAYDÉE LANZILLOTTI JANNUZZI**

**SISTEMAS DE DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL *SUI GENERIS* NA  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UM MECANISMO DE INCENTIVO À INOVAÇÃO  
PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL?**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Orientador: Alexandre Guimarães Vasconcellos

Coorientador: Carlos Medicis Morel

Rio de Janeiro  
2015

## FICHA CATALOGRÁFICA

J34

Jannuzzi, Anna Haydée Lanzillotti.

Sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* na indústria farmacêutica : um mecanismo de incentivo à inovação para doenças negligenciadas no Brasil? / Anna Haydée Lanzillotti Jannuzzi. --- 2015.

298 f. ; 31 cm.

Orientador: Alexandre Guimarães Vasconcellos.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2015.

Referências: p. 241-262.

1. Medicamentos. 2. Patentes. 3. Exclusividades regulatórias. I. Vasconcellos, Alexandre Guimarães, orient. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Economia. III. Título.

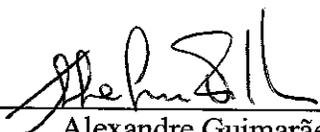
CDD 346.048 6

**ANNA HAYDÉE LANZILLOTTI JANNUZZI**

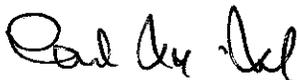
**SISTEMAS DE DIREITOS DE PROPRIEDADE INTELLECTUAL *SUI GENERIS* NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: UM MECANISMO DE INCENTIVO À INOVAÇÃO PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL?**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

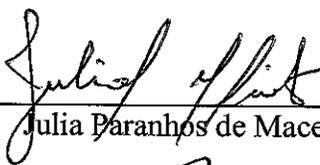
Aprovada em: 03/12/2015



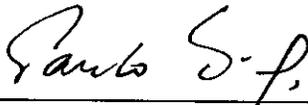
Alexandre Guimarães Vasconcellos, Doutor - INPI



Carlos Medicis Morel, Doutor – CDTS/FIOCRUZ – PPED/UFRJ



Julia Paranhos de Macedo Pinto, Doutora – PPED/UFRJ



Paulo Bastos Tigre, Doutor – PPED/UFRJ



Celso Luiz Salgueiro Lage, Doutor – INPI



Ana Claudia Dias de Oliveira, Doutora – ABIFINA

À minha filha Isabella.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador (e amigo), Dr. Alexandre Guimarães Vaconcellos, pela orientação, dedicação e paciência e, principalmente, por ter acreditado nesse trabalho.

Ao meu coorientador Carlos Medicis Morel pela releitura e preciosos comentários.

Ao meu marido e minha adorada filha, Alexandre Chaves de Jesus e Isabella Jannuzzi, pela paciência, apoio e diversas palavras de apoio nos momentos em que essa jornada parecia impossível de ser concretizada.

À minha tia, Dra. Regina Serrão Lanzillotti, que considero uma coorientadora desse trabalho pelas grandes contribuições.

Ao Instituto Nacional de Tecnologia, unidade do MCTI que me acolhe desde 2007, em especial a minha antiga chefe, Telma de Oliveira, e a chefe atual, Lídia Maria da Silva Schrago Mendes, pelo suporte administrativo e, principalmente, emocional para a realização desta capacitação. A amizade de vocês também foi crucial para persistir nessa empreitada!

Ao bibliotecário do INPI e amigo, Evanildo Vieira dos Santos, pelo apoio e disponibilização de livros e materiais para a realização desse estudo.

Aos meus amigos de trabalho no INT neste último ano, especialmente, Renata Abbade Bandeira Pitta, Letícia Suely da Silva Vieira e Henrique da Conceição Siqueira pelo apoio técnico e pelos “ouvidos amigos”.

À assistente administrativa Luciana Gonçalves, pela ajuda na formatação do texto inicial da tese.

Aos meus antigos chefes imediatos no INPI, José Cristóvam Sauáia Kubrusly e Liane Elizabeth Caldeira Laje, que me introduziram ao mundo da propriedade intelectual.

Aos meus eternos amigos do INPI, Adailson da Silva Santos, Vanessa Isensee e Maria Auxiliadora (Dora) por toda a força e incentivo. Desculpem pela ausência nos nossos almoços mensais!

Ao santo São Judas Tadeu protetor dos servidores públicos e dos aflitos.

Finalmente, a todos aqueles que me ajudaram, com gestos, palavras e atitudes na realização desse trabalho.

*We are our choices.* (Jean-Paul Sartre)

*Todos os que pretendam prever ou  
prever o futuro são impostores, pois o  
futuro não está escrito em parte nenhuma,  
está por fazer.* (Michel Godet)

## RESUMO

JANNUZZI, Anna Haydée Lanzillotti. **Sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* na indústria farmacêutica:** um mecanismo de incentivo à inovação para doenças negligenciadas no Brasil? Rio de Janeiro, 2015. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015

As doenças negligenciadas persistem como problema de saúde pública afetando milhões de pessoas nos países em desenvolvimento e menos desenvolvidos. A indústria farmacêutica não está particularmente interessada em realizar pesquisas para o desenvolvimento de medicamentos para essas doenças devido à baixa lucratividade dos produtos. Por causa disso, políticas e instituições que permitam a coordenação entre as atividades econômicas devem ser elaboradas. Assim sendo, esta tese investiga sistemas de proteção à propriedade intelectual *sui generis* de medicamentos implementados nos países desenvolvidos, especialmente Estados Unidos e países da União Europeia, a fim de avaliar se esses sistemas podem servir de mecanismo de incentivo à inovação de medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil. A pesquisa foi realizada por meio de levantamento bibliográfico e da aplicação de um método de cenários prospectivos adaptado de Godet (1993). A tese parte da hipótese que o atual sistema de proteção à propriedade intelectual brasileiro, no que concerne a concessão de direitos de exclusividade de mercado para produtos farmacêuticos, ainda não tem se mostrado adequado para estimular o desenvolvimento de medicamentos para doenças características do país. Conclui-se que a elaboração de novas políticas de propriedade intelectual para auxiliar no desenvolvimento de tecnologias de saúde de interesse nacional fica prejudicada pelos problemas existentes no atual sistema de patentes brasileiro. Especificamente, pela falta de infraestrutura do Instituto Nacional da Propriedade Industrial e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para lidar com o *backlog* no exame de patentes, divergências técnico-administrativas entre esses dois órgãos e demora na análise dos Projetos de Lei para alterar a Lei da Propriedade Industrial, Lei nº 9.279/96. Somente após a reformulação do sistema de propriedade intelectual hodierno, outros sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* poderão contribuir, efetivamente, como mecanismo de incentivo à inovação em complementação às políticas públicas brasileiras para o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas.

Palavras-chave: Medicamentos, Patentes, *Data Exclusivity*, *Marketing Exclusivity*, *Supplementary Protection Certificate*.

## ABSTRACT

JANNUZZI, Anna Haydée Lanzillotti. ***Sui generis intellectual property rights systems in pharmaceutical industry***: a mechanism to encourage innovation for neglected diseases in Brazil? Rio de Janeiro, 2015. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015

Neglected diseases persist as a public health problem affecting millions of people in developing countries and less developed countries. The pharmaceutical industry is not particularly interested in doing research for developing drugs for these diseases, due to low rates of profitability. For this reason, policies and institutions which allow the coordination between economic activities have to be created. Therefore, this doctoral thesis investigates *sui generis* intellectual property systems for drugs implemented in developed countries, especially in the US and European Union countries, in order to assess whether these systems could be used as a mechanism to support drug innovation for neglected diseases in Brazil. The research was conducted through a literature review and the application of a method of prospective scenarios adapted from Godet (1993). The hypothesis of the thesis is that the current Brazilian intellectual property system, regarding the granting of exclusive marketing rights for pharmaceutical products, has not yet proved to be adequate to stimulating drug development for diseases typical of the country. It is concluded that the development of new intellectual property policies to help in the development of health technologies of national interest is hampered by the problems in the current Brazilian patent system. Specifically, the lack of infrastructure of the *Instituto Nacional da Propriedade Industrial* and of the *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* to deal with the backlog in patent examination, the technical and administrative differences between these two bodies and the delay in bills analysis to change the Industrial Property Law, 9,279/96. Only after the reformulation of the current intellectual property system, other *sui generis* intellectual property rights systems can effectively contribute as a mechanism for encouraging innovation, complementing the Brazilian public policies for the development of drugs for neglected diseases.

Keywords: Drugs, Patents, Data Exclusivity, Marketing Exclusivity, Supplementary Protection Certificate.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Tipos de necessidades cobertas pelo mercado farmacêutico mundial.....	19
Figura 2 - Mecanismos <i>push</i> e <i>pull</i> para pesquisa e desenvolvimento em saúde.....	23
Figura 3 - Esquematização das principais etapas da metodologia empregada na tese.....	39
Figura 4 - Etapas do desenvolvimento de medicamentos .....	82
Figura 5 - Etapas do desenvolvimento de vacinas.....	84
Figura 6 - Resultados esperados e ações da área estratégica “Acesso à Inovação” do Plano Global de Combate as Doenças Tropicais Negligenciadas, 2008-2015.....	87
Figura 7 - O Departamento de Assistência Farmacêutica na estrutura do Ministério da Saúde.....	105
Figura 8 - Distribuição geográfica dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais.....	109
Figura 9 - Fases do processo da P&D de medicamentos e mecanismos de proteção à propriedade intelectual.....	116
Figura 10 - Distribuição percentual dos investimentos em P&D para medicamentos por atividade.....	125
Figura 11 - Fluxo de análise para pedidos de patentes, envolvendo anuência prévia de produtos e processos farmacêuticos.....	148
Figura 12 - Composição do Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual.....	150
Figura 13 - Ano de institucionalização das políticas públicas para o desenvolvimento de medicamentos para doenças órfãs .....	183
Figura 14 - Matriz de Análise Estrutural.....	207
Figura 15 - Plano Influência-Dependência das variáveis-chave.....	207
Figura 16 - Quadro de estratégia dos atores.....	209
Figura 17 - Convergência ou divergência dos atores em relação ao objetivo.....	209
Figura 18 - Cenários possíveis.....	210
Figura 19: Matriz variável x variável.....	212
Figura 20 - Plano motricidade x dependência das variáveis-chave.....	213
Figura 21- Matriz atores x variáveis.....	214
Figura 22 - Organizações governamentais responsáveis pela concessão de direitos de PI <i>sui generis</i> nos EUA e Europa.....	215
Figura 23 - Análise SWOT da implementação de direitos de PI <i>sui generis</i> como mecanismo de incentivo à inovação para doenças negligenciadas.....	220
Figura 24 - Plano motricidade-dependência das variáveis do sistema de direitos de PI <i>sui generis</i> para medicamentos no contexto das doenças negligenciadas.....	223

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Publicações anuais de artigos científicos em “Doença Tropical Negligenciada” por país na Web of Science, 1992-2010.....	26
Gráfico 2 - Distribuição geográfica por mercados principais das vendas de novos medicamentos lançados entre 2007-2011.....	37
Gráfico 3 - Número de casos de dengue, segundo macrorregião – Brasil, 1995-2013.....	49
Gráfico 4 - Prevalência da Hanseníase no Brasil segundo macrorregião, 1990-2012.....	57
Gráfico 5 - Taxa de incidência da tuberculose (nº de casos/100.000 habitantes) por macrorregião, 2000-2012.....	74
Gráfico 6 - Número de depósitos de patentes de medicamentos efetuados no Brasil por ano, no período entre 1995-2010, com o respectivo número de cartas-patentes expedidas para estes depósitos.....	139
Gráfico 7 - Pedidos de patentes de medicamentos depositados entre 1994-2013 no INPI.....	143

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Parcerias para o desenvolvimento da vacina da dengue.....	27
Quadro 2 - Doenças Negligenciadas segundo organizações representativas da área.....	44
Quadro 3 - Vacinas da Dengue em Desenvolvimento – Nov/2012.....	51
Quadro 4 - Esquemas terapêuticos padronizados para hanseníase paucibacilar (PB) e multibacilar (MB).....	59
Quadro 5 - Esquemas terapêuticos da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).....	64
Quadro 6 - Esquema terapêutico da malária não complicada.....	72
Quadro 7 - Esquema terapêutico básico para o tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes.....	76
Quadro 8 - Esquema terapêutico básico para o tratamento da TB em crianças < 10 anos.....	77
Quadro 9 - Principais recomendações do Grupo de Trabalho de Especialistas em financiamento da P&D da OMS.....	91
Quadro 10 - Propostas de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para doenças negligenciadas aprovadas de 2009 a 2014.....	98
Quadro 11 - Medicamentos para Doenças Negligenciadas constantes da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, 2013.....	106
Quadro 12 - Produção de medicamentos para Malária não complicada por Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Privados segundo o agente etiológico causador da doença.....	114
Quadro 13 - Órgãos responsáveis pela concessão do direito de proteção à propriedade intelectual e tipo de exclusividade de mercado, segundo país ou região econômica .....	117
Quadro 14 - Síntese dos direitos de exclusividade de mercado para medicamentos concedidos nos EUA e União Europeia, segundo órgão de concessão.....	157
Quadro 15 - Normas vigentes na União Europeia referentes à concessão de exclusividades regulatórias para medicamentos de uso humano e seus respectivos escopos/objetivos.....	170
Quadro 16 - Principais características associadas às doenças negligenciadas e doenças órfãs.....	179
Quadro 17 - Atores e variáveis-chave do sistema de PI no contexto das DN.....	221
Quadro 18 - Matriz variável x variável do sistema de PI brasileiro para medicamentos para doenças negligenciadas.....	222
Quadro 19 - Matriz atores x variáveis do sistema de direitos de PI <i>sui generis</i> para medicamentos para doenças negligenciadas.....	224
Quadro 20 - Quadro estratégico de atores com o objetivo de implementar sistemas direitos de PI <i>sui generis</i> para medicamentos destinados ao tratamento das doenças negligenciadas.....	226
Quadro 21 - Hipóteses da evolução das variáveis-chave do sistema de PI brasileiro no curto, médio e longo prazo.....	229

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Percentual de indivíduos acometidos por tipo de doença.....	21
Tabela 2 - Editais do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde em parceria com a FINEP e CNPq, 2006.....	25
Tabela 3 - Execução orçamentária do Fundo Nacional de Saúde (FNS) em milhões de reais com programas de aquisição e distribuição de medicamentos, 2008-2009.....	29
Tabela 4 - Esquema terapêutico em dose única para o tratamento da Esquistossomose Mansônica.....	55
Tabela 5 - Índice parasitário anual de Malária na Região Norte, 2002-2012.....	69
Tabela 6 - Problemas encontrados nos fármacos utilizados no tratamento das Doenças Negligenciadas brasileiras estratégicas para o MS.....	79
Tabela 7 - Parcerias para o desenvolvimento de produtos internacionais.....	96
Tabela 8 - Quantidade de produtos com P&D interrompida e em desenvolvimento ativo para Doenças Negligenciadas, Fevereiro/2015.....	101
Tabela 9 - Quantidade de produtos farmacêuticos nas etapas da P&D relacionados às sete Doenças Negligenciadas consideradas estratégicas para o MS.....	102
Tabela 10 - Número de medicamentos registrados na ANVISA para o tratamento básico das doenças negligenciadas com apresentação ativa e inativa segundo o tipo de laboratório.....	108
Tabela 11 - Medicamentos com apresentações ativas para doenças negligenciadas produzidos pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais.....	110
Tabela 12 - Medicamentos com apresentações ativas para doenças negligenciadas produzidos pelos Laboratórios Farmacêuticos Privados.....	112
Tabela 13 - Concessão de patentes de produtos e processos químico-farmacêuticos e medicamentos no Brasil.....	144
Tabela 14 - Propostas de modificação da LPI em tramitação na Câmara dos Deputados em relação aos procedimentos relativos à concessão de patentes para invenções farmacêuticas, matérias e escopos de proteção.....	155
Tabela 15 - Incentivos para promover o desenvolvimento de medicamentos órfãos nos EUA e na União Europeia .....	189
Tabela 16 - Projetos de Lei em tramitação na Câmara dos Deputados relacionados a políticas públicas de medicamentos para doenças raras .....	199

## LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS

ALFOB	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
APC	<i>Advanced Purchase Commitments</i>
ANDA	<i>Abbreviated New Drug Application</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BLA	<i>Biologics License Application</i>
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento
BPCI	<i>Biologics Price Competition Act Innovation Act</i>
CAMEX	Câmara de Comércio Exterior
CAPES	Comissão da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COMP	<i>Committee for Orphan Medical Products</i>
CPI	Código da Propriedade Industrial
CUP	Convenção da União de Paris
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
DN	Doenças Negligenciadas
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
EEA	<i>European Economic Area</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAP	Fundação de Amparo à Pesquisa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFDCA	<i>Federal Food, Drug and Comestic Act</i>
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FNS	Fundo Nacional de Saúde
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GIPI	Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual
IFPMA	<i>International Federation of Pharmaceutical Manufactures Associations</i>
INCT	Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPA	Índice Parasitário Anual
LFO	Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
LPI	Lei da Propriedade Industrial
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
LV	Leishmaniose Visceral
MB	Hanseníase Multibacilar
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MDIC	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos Sem Fronteiras
NDA	<i>New Drug Application</i>
NEQ	Nova entidade química
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual

OMS	Organização Mundial da Saúde
OOPD	<i>Office of Orphan Products Development</i>
OSDD	<i>Open Source Drug Discovery</i>
PB	Hanseníase Paucibacilar
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PDUFA	<i>Prescription Drug User Fee Act</i>
PHS	<i>Public Health Service Act</i>
PI	Propriedade Intelectual
PIDE	Programa Integrado de Doenças Endêmicas
PL	Projeto de Lei
PPH	<i>Patent Prosecution Highway</i>
PPP	Parcerias Público-Privadas
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SPC	<i>Supplementary Protection Certificate</i>
TDR	<i>Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases</i>
TRIPS	Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	19
Objetivo	35
Hipótese	35
Metodologia	36
Estrutura da tese	40
<b>CAPÍTULO 1 – DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E AS PRIORIDADES NACIONAIS</b>	42
1.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	42
1.2 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS ESTRATÉGICAS PARA O MS	44
1.2.1 <b>Doença de Chagas (DC)</b>	44
1.2.1.1 Aspectos Gerais	44
1.2.1.2 Tratamento e medidas de prevenção	47
1.2.2 <b>Dengue</b>	48
1.2.2.1 Aspectos gerais	48
1.2.2.2 Tratamento e medidas de prevenção	51
1.2.3 <b>Esquistossomose</b>	52
1.2.3.1 Aspectos Gerais	52
1.2.3.2 Tratamento e medidas de prevenção	55
1.2.4 <b>Hanseníase</b>	56
1.2.4.1 Aspectos gerais	56
1.2.4.2 Tratamento e medidas de prevenção	58
1.2.5 <b>Leishmanioses</b>	61
1.2.5.1 Leishmaniose Tegumentar Americana	62
1.2.5.1.1 Aspectos Gerais	62
1.2.5.1.2 Tratamento e Medidas de Prevenção	63
1.2.5.2 Leishmaniose Visceral	66
1.2.5.2.1 Aspectos Gerais	66
1.2.5.2.2 Tratamento e medidas de prevenção	67
1.2.6 <b>Malária</b>	68
1.2.6.1 Aspectos Gerais	68
1.2.6.2 Tratamento e medidas de prevenção	71
1.2.7 <b>Tuberculose</b>	73
1.2.7.1 Aspectos Gerais	73
1.2.7.2 Tratamento e medidas de prevenção.	75
1.3 PRINCIPAIS PROBLEMAS DAS TERAPIAS DISPONÍVEIS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS PRIORITÁRIAS DO BRASIL	79
<b>CAPÍTULO 2 – MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: MECANISMOS DE INCENTIVO À INOVAÇÃO E A PRODUÇÃO BRASILEIRA</b>	81
2.1 O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS E VACINAS	81
2.1.1 <b>Medicamentos convencionais</b>	81
2.1.2 <b>Vacinas</b>	83

2.2 O PAPEL DA OMS NA PROMOÇÃO DA INOVAÇÃO EM DN	85
2.3 MECANISMOS DE INCENTIVOS UTILIZADOS PARA P&D EM DN	91
2.3.1 <b>Desenvolvimento de medicamentos no sistema de <i>open source</i></b>	92
2.3.2 <b>Concessão de subvenções econômicas</b>	93
2.3.3 <b><i>Advanced Purchase Commitments</i></b>	93
2.3.4 <b>Redução de impostos para empresas</b>	93
2.3.5 <b><i>Priority Review Voucher</i></b>	94
2.3.6 <b>Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos</b>	95
2.3.6.1 Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos no Brasil	97
2.3.7 <b>WIPO Re: Search</b>	99
2.4 A PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA DN	99
2.5 A PRODUÇÃO BRASILEIRA DE MEDICAMENTOS PARA DN	104
2.5.1 <b>O Programa em Doenças Negligenciadas do Ministério da Saúde</b>	104
2.5.2 <b>Medicamentos para doenças negligenciadas disponíveis no Brasil</b>	107
2.5.2.1 A participação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais na produção de medicamentos para DN.	109
2.5.2.2 A participação dos laboratórios farmacêuticos privados na produção de medicamentos para DN	111
2.5.2.3 Diferenças e semelhanças entre a produção dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Privados	113
<b>CAPÍTULO 3 – MECANISMOS DE PROTEÇÃO À PROPRIEDADE INTELLECTUAL DA INOVAÇÃO FARMACÊUTICA</b>	115
3.1 PROTEÇÕES À PROPRIEDADE INTELLECTUAL NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	115
3.2 MECANISMOS DE PROTEÇÃO À PROPRIEDADE INTELLECTUAL DE MEDICAMENTOS	104
3.2.1 <b>Patentes</b>	119
3.2.2 <b><i>Supplementary Protection Certificate</i></b>	121
3.2.3 <b><i>Data Exclusivity</i></b>	124
3.2.3.1 A distinção entre proteção de dados de testes e o sistema de <i>Data Exclusivity</i>	126
3.2.4 <b><i>Marketing Exclusivity</i></b>	130
<b>CAPÍTULO 4 – O SISTEMA BRASILEIRO DE PROPRIEDADE INTELLECTUAL E A CONCESSÃO DE DIREITOS DE EXCLUSIVIDADE DE MERCADO PARA MEDICAMENTOS</b>	131
4.1 REGIME DE PROPRIEDADE INTELLECTUAL NO CENÁRIO PÓS-TRIPS	131
4.2 O SISTEMA DE PROPRIEDADE INTELLECTUAL BRASILEIRO	134
4.2.1 <b>LPI e cláusulas TRIPS-Plus</b>	135
4.2.1.1 Patente <i>Pipeline</i>	136
4.2.1.2 Extensão do período de exclusividade segundo parágrafo único do Art. 40 da LPI	138
4.2.2 <b>O processo de concessão de patentes farmacêuticas no Brasil</b>	143
4.3 POLÍTICA DE PROPRIEDADE INTELLECTUAL NO BRASIL	149
4.3.1 <b>Tentativas de alteração do sistema de PI brasileiro para o setor farmacêutico</b>	152

<b>CAPÍTULO 5 – ESPECIFICIDADES DA PROTEÇÃO À PROPRIEDADE INTELECTUAL <i>SUI GENERIS</i> DE MEDICAMENTOS NOS EUA E COMUNIDADE EUROPEIA</b>	156
5.1 DIREITOS DE EXCLUSIVIDADE DE MERCADO PARA MEDICAMENTOS CONCEDIDOS NOS ESTADOS UNIDOS E UNIÃO EUROPEIA	156
5.1.1 <b>Estados Unidos</b>	158
5.1.1.1 Autorização para a comercialização de medicamentos e proteção patentária	158
5.1.1.2 Tipos de exclusividades regulatórias para medicamentos	160
5.1.1.2.1 Exclusividade de Nova Entidade Química (NEQ)	160
5.1.1.2.2 Exclusividade de nova forma de usar, nova indicação ou nova formulação	161
5.1.1.2.3 Exclusividade para medicamentos órfãos	161
5.1.1.2.4 Exclusividade pediátrica	162
5.1.1.2.5 Exclusividade de 180 dias para produtos genéricos	163
5.1.1.2.6 Exclusividade para medicamentos biológicos	164
5.1.2 <b>União Europeia</b>	166
5.1.2.1 O registro de medicamentos na União Europeia	166
5.1.2.2 Exclusividades regulatórias para medicamentos na União Europeia	169
5.1.2.2.1 Períodos de <i>Data Exclusivity</i> e <i>Marketing Exclusivity</i> na União Europeia	171
5.1.2.2.2 Proteção para novas indicações de fármacos bem estabelecidos	174
5.1.2.2.3 <i>Data Exclusivity</i> para mudança de classificação terapêutica	175
5.1.2.2.4 Exclusividade para medicamentos órfãos	175
5.1.2.2.5 Exclusividade pediátrica	177
5.2 DIREITOS DE EXCLUSIVIDADE REGULATÓRIA E DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	179
<b>CAPÍTULO 6 – POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS ÓRFÃS</b>	182
6.1 DOENÇAS ÓRFÃS E INCENTIVOS À INOVAÇÃO	182
6.1.1 <b>A política norte-americana de medicamentos órfãos</b>	184
6.1.2 <b>A política europeia de medicamentos órfãos</b>	187
6.1.3 <b>Semelhanças e diferenças entre as políticas de medicamentos órfãos nos eua e Europa</b>	188
6.1.4 <b>Resultados das políticas de medicamentos órfãos</b>	189
6.1.5 <b>Impacto das políticas de medicamentos órfãos</b>	191
6.1.6 <b>Críticas as políticas de medicamentos órfãos</b>	194
6.1.7 <b>Propostas de reformas das políticas de medicamentos órfãos</b>	195
6.2 AUSÊNCIA DE POLÍTICA DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NO BRASIL	198
6.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS	200
<b>CAPÍTULO 7 – VIABILIDADE DA INTRODUÇÃO DE SISTEMAS DE PI <i>SUI GENERIS</i> NO BRASIL COMO MECANISMO DE INCENTIVO À INOVAÇÃO PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS</b>	202
7.1 METODOLOGIA DE CENÁRIOS	202
7.1.1 <b>Método de cenários prospectivos de Michel Godet</b>	206

7.2 MÉTODO PARA A CONSTRUÇÃO DOS CENÁRIOS DE IMPLEMENTAÇÃO DE UM SISTEMA DE PI <i>SUI GENERIS</i> PARA MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL	211
7.2.1 Delimitação do sistema	211
7.2.2 Análise estrutural do sistema: atores e variáveis	212
7.2.3 Análise da estratégia dos atores face ao objetivo	214
7.2.4 Determinação da evolução das variáveis-chave	214
7.2.5 Construção dos cenários alternativos	214
7.3 CENÁRIOS DA IMPLEMENTAÇÃO DE MECANISMOS DE PI <i>SUI GENERIS</i> COMO INCENTIVO À INOVAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL	215
<b>CONCLUSÃO</b>	234
<b>RECOMENDAÇÕES</b>	240
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	241
<b>ANEXO - Lista de Medicamentos Registrados na ANVISA para Doenças Negligenciadas</b>	263

## INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas (DN) constituem um conjunto de doenças associadas à situação de pobreza, as precárias condições de vida e as desigualdades em saúde. Essas doenças, consideradas muitas vezes incapacitantes, se caracterizam pela inadequação ou inexistência de tratamentos efetivos, de simples uso ou acessíveis e colocam em risco a vida das pessoas, prevalecendo em países em desenvolvimento e menos desenvolvidos. As DN “não só prevalecem em condições de pobreza, mas também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países” (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010, p. 200).

Populações com doenças negligenciadas em condição de pobreza e marginalizadas representam as mais baixas prioridades de mercado para as empresas farmacêuticas. As DN não são preponderantes nos países desenvolvidos, tampouco nas classes substancialmente ricas e médias dos países em desenvolvimento (HOTEZ *et al.*, 2006). Desse modo, as necessidades cobertas pelo mercado farmacêutico mundial mostram uma predominância de investimentos nas doenças crônico-degenerativas em relação às enfermidades negligenciadas (Figura 1).

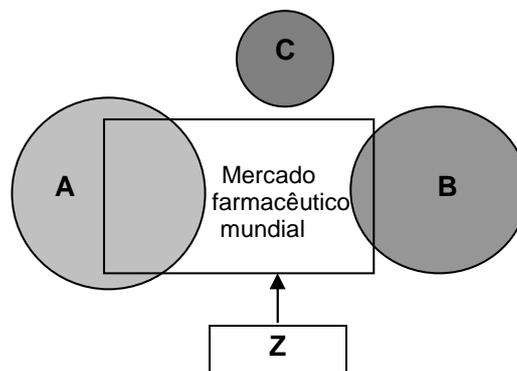


Figura 1 – Tipos de necessidades cobertas pelo mercado farmacêutico mundial.

Fonte: Drug for neglected diseases (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, 2001).

O círculo “A” agrega as enfermidades a nível mundial tais como o câncer, doenças cardiovasculares, transtornos neurológicos e que concentram a atenção da P&D. No círculo “B” estão discriminadas as enfermidades esquecidas ou negligenciadas, a exemplo da malária

e tuberculose que atraem pouco interesse em P&D. Apesar de afetarem a população dos países desenvolvidos sua prevalência é maior nos países subdesenvolvidos. O círculo “C” representa as enfermidades mais esquecidas que acometem principalmente as populações dos países subdesenvolvidos e estão excluídas da P&D e do mercado farmacêutico. Neste grupo encontram-se a doença do sono, leishmaniose, doença de Chagas, dentre outras. O retângulo “Z” identifica a proporção do mercado farmacêutico integrado por produtos destinados a problemas não propriamente médicos (p.ex. celulite, calvície, marcas de expressão, regimes alimentares, estresse), mas que constituem um mercado sumamente atrativo.

Segundo Hotez e colaboradores (2007), as doenças infecciosas e parasitárias identificadas como sendo negligenciadas, tais como, geohelmintíases, filariose, oncocercose, dracunculíase, esquistossomose, doença de Chagas, dengue, leishmaniose, hanseníase e tracoma, ocorrem principalmente em áreas rurais e em algumas áreas urbanas de pobreza em países de baixa renda na África Subsaariana, Ásia e América Latina.

Um estudo realizado em países dessas regiões com uma amostra de 583,50 milhões de pessoas mostrou que as doenças tropicais negligenciadas acometem 9,70% dos indivíduos e podem ser hierarquizadas junto das doenças diarreicas (10,63%), doença isquêmica do coração (9,01%), doenças cerebrovasculares (8,43%) e malária (7,97%), como um dos mais importantes problemas de saúde pública desses países (Tabela 1). Ainda que quantitativamente menor do que as infecções respiratórias do trato inferior (15,66%) e HIV-AIDS (14,48%), se avaliadas em termos de incapacitação e pobreza, essas doenças são um ônus à saúde e ao desenvolvimento econômico, sobretudo quanto ao efeito sobre a produtividade laboral, ocasionando perdas anuais de bilhões de dólares.

Tabela 1 – Percentual de indivíduos acometidos por tipo de doença.

<b>Doenças</b>	<b>Nº de Indivíduos (milhões)</b>	<b>%</b>
Infecções respiratórias do trato inferior	91,4	15,66
Depressão Unipolar	67,3	11,53
Doença isquêmica do coração	52,6	9,01
Doenças cerebrovasculares	49,2	8,43
Acidentes de tráfego em rodovias	38,7	6,63
Tuberculose	34,7	5,95
HIV–AIDS	84,5	14,48
Doenças diarreicas	62,0	10,63
<b>Doenças tropicais negligenciadas</b>	<b>56,6</b>	<b>9,70</b>
Malaria	46,5	7,97
<b>Total</b>	<b>583,50</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados de HOTEZ *et al.* (2007).

Nota: Doenças tropicais negligenciadas dizem respeito às seguintes doenças: ascaridíase, ancilostomíase, tricuriíase, filariose linfática, oncocercose, dracunculíase, esquistossomose, doença de Chagas, tripanossomíase africana humana, leishmaniose, úlcera buruli, hanseníase e tracoma.

Ao considerarmos as doenças negligenciadas mundialmente, nos deparamos com inúmeros casos de doenças que há muito foram eliminadas nos países desenvolvidos (CARVALHEIRO, 2008). A situação epidemiológica dessas doenças observadas através dos padrões de morbimortalidade<sup>1</sup> tem apresentado mudanças significativas. Doenças como cólera e dengue, consideradas “antigas” ressurgiram nos países em desenvolvimento. A tuberculose persiste inclusive em países desenvolvidos, e a hanseníase, uma das doenças mais antigas da humanidade, ainda não conseguiu ser eliminada apesar da existência de uma terapia medicamentosa (BRASIL, 2010a).

No Brasil, a situação das doenças negligenciadas a partir do início dos anos de 1980 pode ser resumida em três grandes tendências: doenças com tendência declinante; doenças com quadro de persistência e doenças emergentes e reemergentes. Dentre as doenças com tendência declinante estão a doença de Chagas, endêmica há várias décadas no país, a oncocercose e a filariose, cuja ocorrência é limitada a áreas restritas. No contexto das doenças com quadro de persistência destaca-se a tuberculose, que embora persistindo com elevada magnitude, a taxa de incidência apresentou declínio no período de 2000 a 2007, passando de 47,81 para 38,20 por 100.000 habitantes. Finalmente, dentre as doenças transmissíveis emergentes e reemergentes estão a AIDS e a dengue, respectivamente (BRASIL, 2010a).

Apesar dos avanços conquistados nas últimas décadas como a redução na mortalidade pelas doenças infecciosas e da diminuição significativa na morbidade, ainda configura-se, no

<sup>1</sup> Relação entre o número de casos de enfermidade ou de morte e o número de habitantes em dado lugar e momento.

Brasil, um quadro que expõe a fragilidade das estruturas ambientais urbanas que tornam as populações vulneráveis a doenças que poderiam estar extintas. Esses fatores, associados ao surgimento de novas doenças ou novas formas de suas manifestações na população, têm sido agravados pelo surgimento de novas cepas patogênicas, ampliação da resistência aos antimicrobianos e persistência de problemas como a desnutrição e doenças endêmicas (BRASIL, 2010a), o que mantém as DN como uma das prioridades de saúde nacionais.

As doenças negligenciadas persistem, segundo Morel (2004), devido às diferentes causas ou “falhas” que podem ser classificadas em três tipos: falhas de ciência (conhecimentos insuficientes); falhas de mercado (medicamentos ou vacinas existem, mas a um custo proibitivo); e falhas de saúde pública (medicamentos baratos ou mesmo gratuitos que não são utilizados devido ao planejamento deficiente).

De 1975 a 1999, apenas 13 medicamentos das 1.393 novas entidades químicas (NEQs) lançadas no mercado mundial eram indicadas para o tratamento de DN. Entre 2000 a 2004, mais 163 novas entidades químicas foram lançadas, mas apenas quatro eram para doenças negligenciadas. No total, ao longo de um período de 30 anos, o número de medicamentos direcionados às DN são apenas 10, considerando somente as doenças mais negligenciadas, 18 se adicionarmos a malária e 21 com a adição da tuberculose. Este total representa cerca de 1% de todas as NEQs lançadas nesse período (CHIRAC e TORREELE, 2006).

Assim sendo, o livre funcionamento dos mercados não é suficiente para promover o desenvolvimento de produtos adequados, tendo em vista o baixo interesse da indústria farmacêutica nessas doenças. Neste sentido, cabe ao Estado atuar como empreendedor, como proposto por Chang (2003) e mais recentemente por Mazzucato (2011), na medida em que existe uma insegurança em relação aos retornos adequados dos investimentos, principalmente devido à presença de ativos específicos, sendo necessária a transformação da estrutura econômica vigente e a criação de novas estruturas que somente o Estado poderia prover por meio de instituições.

A teoria do Estado empreendedor se contrapõe ao Estado mínimo que se apoia na ideia que os investimentos do setor privado seriam suficientes para levar a uma economia mais eficiente, dinâmica e inovativa. O Estado mínimo pressupõe que as empresas privadas são inerentemente mais produtivas que as iniciativas estatais e, por isso, o Estado deve atuar somente em atendimento de demandas em que a atividade privada não possa se autoajustar. Contudo, muitas das inovações que são atribuídas ao dinamismo do mercado são, na verdade, o produto de escolhas do setor público. O financiamento público no Estado empreendedor faz muito mais do que corrigir falhas, o investimento estatal cria novos produtos e mercados

relacionados, liderando o processo de crescimento ao invés de apenas incentivá-los e estabelecê-los. Logo, o investimento do Estado deve ir além da investigação básica, onde há maiores riscos de insucesso, ele se aplica a todos os tipos de riscos e incertezas da pesquisa para a inovação (MAZZUCATO, 2011).

Dentre as ações que podem ser elaboradas pelo Estado para socializar os riscos inerentes à inovação em terapias medicamentosas para doenças negligenciadas, entendida nessa tese como a disponibilização no mercado de novos medicamentos, estão à criação de mecanismos de incentivo. De uma maneira geral, os programas de incentivos à inovação farmacêutica são classificados em *push* e *pull*. Embora a meta seja a mesma, o incentivo por meio de programas do tipo *push* objetiva a redução dos riscos e custos da pesquisa nos primeiros estágios de desenvolvimento de um medicamento, enquanto os programas tipo *pull* visam garantir e aumentar os rendimentos das empresas farmacêuticas após o lançamento do produto no mercado (Figura 2) <sup>2</sup>.

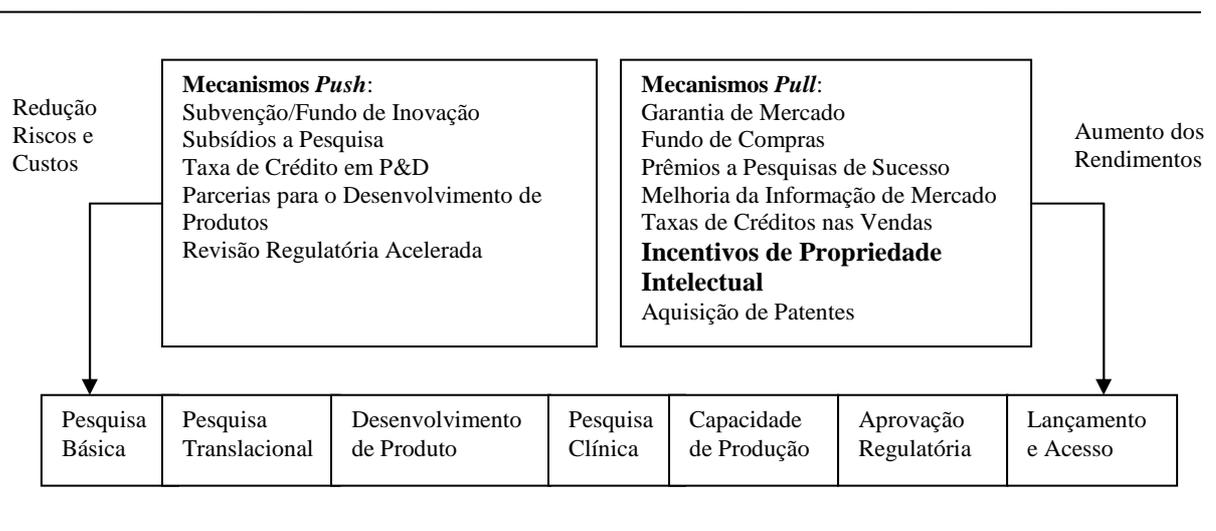


Figura 2 – Mecanismos *push* e *pull* para pesquisa e desenvolvimento em saúde.

Fonte: Adaptado de *International AIDS Vaccine Initiative* apud HECHT, WILSON E PALRIWALA (2009).

No caso específico das doenças negligenciadas, o Brasil investe há vários anos em programas do tipo *push*, principalmente através de subsídios à pesquisa. Um dos primeiros programas governamentais específico para pesquisa e desenvolvimento (P&D) de

<sup>2</sup> A descrição do processo inovativo em etapas de desenvolvimento é meramente ilustrativa, pois descreve a inovação farmacêutica como um processo unidirecional, sem desvios ou complexidades. A dinâmica da inovação não perpassa por uma sequência linear, que vai da pesquisa básica à pesquisa aplicada, desta ao desenvolvimento tecnológico, e deste, finalmente, ao produto de uso prático, o que prevalece, são processos não-lineares em que as atividades de pesquisa básica, experimental e o desenvolvimento de produtos, se dão de forma simultânea e imprevisível (Schwartman, 2001).

conhecimento científico em doenças negligenciadas brasileiras foi o Programa Integrado de Doenças Endêmicas (PIDE). O PIDE, criado em 1973, com exercícios bienais, foi uma iniciativa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) destinada inicialmente ao fomento diferenciado nas áreas de doença de Chagas e esquistossome. Em 1976, o Programa passou a contemplar também a leishmaniose e a malária (GONÇALVES *et al.*, 1988).

O Programa PIDE, que se manteve ativo até 1986, foi um fator preponderante para o desenvolvimento da Parasitologia brasileira. Os recursos investidos nos grupos que atuavam na área foram significativos para a época e atraiu, em consequência da política de financiamento diferenciado, outros grupos a trabalharem nesta área. Dois anos após a criação do PIDE, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu o Programa TDR<sup>3</sup> (*Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*), que também contribuiu para a consolidação de vários grupos inicialmente apoiados pelo PIDE (SOUZA, 2010). O TDR é um programa com foco na pesquisa para doenças negligenciadas que afetam as pessoas mais pobres e permanece ativo.

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde (MS) tem fomentado a pesquisa para DN por meio de ações específicas. Em 2003, lançou o edital temático para tuberculose, seguidos pelos editais de dengue (2004) e hanseníase (2006) (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Em 2006, o MS promoveu a Oficina de Prioridades de Pesquisa em Saúde e a Oficina de Prioridades de Pesquisa em Doenças Negligenciadas que levou a chamada pública de projetos por meio de editais de fomento. Os editais propostos em parceria com a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e o CNPq previam investimentos de mais de R\$ 125,94 milhões (Tabela 2). O edital específico para Doenças Negligenciadas financiou projetos de P&D para as seguintes doenças: tuberculose, malária, doença de Chagas, hanseníase, leishmaniose e dengue (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

---

<sup>3</sup> O TDR é financiado pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e Banco Mundial. O Programa, ao longo de sua existência suportou pesquisas que levaram, dentre outros resultados, ao co-desenvolvimento de doze novos medicamentos para DN e o treinamento de milhares de pesquisadores nos países desenvolvidos (TDR, 2010).

Tabela 2 – Editais do Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde em parceria com a FINEP e CNPq, 2006.

<b>Editais</b>	<b>Valor (R\$)</b>
Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS)/REBRATS	7.857.000,00
Inovação em Produtos Terapêuticos e Diagnósticos	63.570.000,00
<b>Subtotal FINEP</b>	<b>71.440.000,00</b>
Doenças Negligenciadas	20.000.000,00
Envelhecimento Populacional e Saúde da Pessoa Idosa	6.000.000,00
Determinantes Sociais e Populações Vulneráveis (população masculina, com deficiência e pessoas idosas)	10.000.000,00
Saúde e Ambiente	3.500.000,00
Gestão do Trabalho em Saúde; Gestão da Educação em Saúde; Comunicação e Informação em Saúde	6.000.000,00
Potencial Farmacológico de Organismos Marinhos	3.000.000,00
Genética Clínica	4.000.000,00
Saúde Suplementar*	2.000.000,00
<b>Subtotal CNPq</b>	<b>54.500.000,00</b>
<b>Total (FINEP + CNPq)</b>	<b>125.940.000,00</b>

Fonte: DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (2006).

Nota:\* Parceria direta da Agência Nacional de Saúde (ANS) e CNPq.

A partir da Oficina de Prioridades em DN (2006) foi iniciado um novo Programa de P&D em Doenças Negligenciadas no Brasil, com a parceria do MS e do Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação - MCTI (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em 2008 foi realizada uma nova Oficina de prioridades para a elaboração de novos editais. Além das doenças incluídas no edital de 2006, mais uma doença foi acrescentada, a esquistossomose. Neste mesmo ano, por meio de uma iniciativa em conjunto entre o MS, MCTI, Comissão de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES), Banco Nacional de Desenvolvimento (BNDES) e Fundações de Amparo à Pesquisa (FAP) do Amazonas, Minas Gerais, Pará, Rio de Janeiro, São Paulo e Santa Catarina, foram selecionados projetos para a consolidação dos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT), tais como: INCT em Tuberculose, INCT de Gestão da Inovação em Doenças Negligenciadas e o INCT de Vacinas (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Outra ação importante de fomento estabelecida pelo MS em parceria com MCTI e as FAPs estaduais, foi o fortalecimento de redes de pesquisa. A Rede Malária recebeu, em 2009, R\$ 15,4 milhões para o desenvolvimento de projetos que visavam agregar competências de regiões distintas do país para o enfrentamento da doença. No mesmo ano, também foi lançado um edital para implantação de uma rede inter-regional e interdisciplinar de pesquisas em dengue (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em 2014, o Ministério da Saúde promulga a Portaria Nº 191 de 31/01/2014 que instituiu a Rede Nacional de Pesquisas em Doenças Negligenciadas. A Rede, composta por instituições de ciência, tecnologia, inovação e produção em saúde, públicas e privadas, conta com 31 instituições e em 2014 recebeu investimentos da ordem de 18 milhões de reais com 76 projetos aprovados (GADELHA, 2014). Os principais objetivos da Rede são: desenvolver atividades de pesquisa científica, tecnológica e a inovação em DN, que contribuam de modo efetivo para o avanço do conhecimento, a geração de produtos, formulação, implementação e avaliação de ações públicas voltadas para a melhoria das condições de saúde da população brasileira; capacitar recursos humanos em pesquisas em DN; e instituir e coordenar as sub-redes de Pesquisa em DN, considerando as diferentes doenças.

As políticas de incentivo à pesquisa e desenvolvimento para DN têm mostrado resultados positivos. O Brasil quadruplicou sua produção científica entre 1992 e 2010, segundo a base de dados *Web of Science*, para “doença tropical negligenciada”<sup>4</sup> (Gráfico 1). A produção foi mais expressiva após os anos 2000, onde as políticas públicas de fomento à pesquisa foram intensificadas. Na última década, o Brasil figura entre os três países que mais publicaram artigos científicos nesse tema.

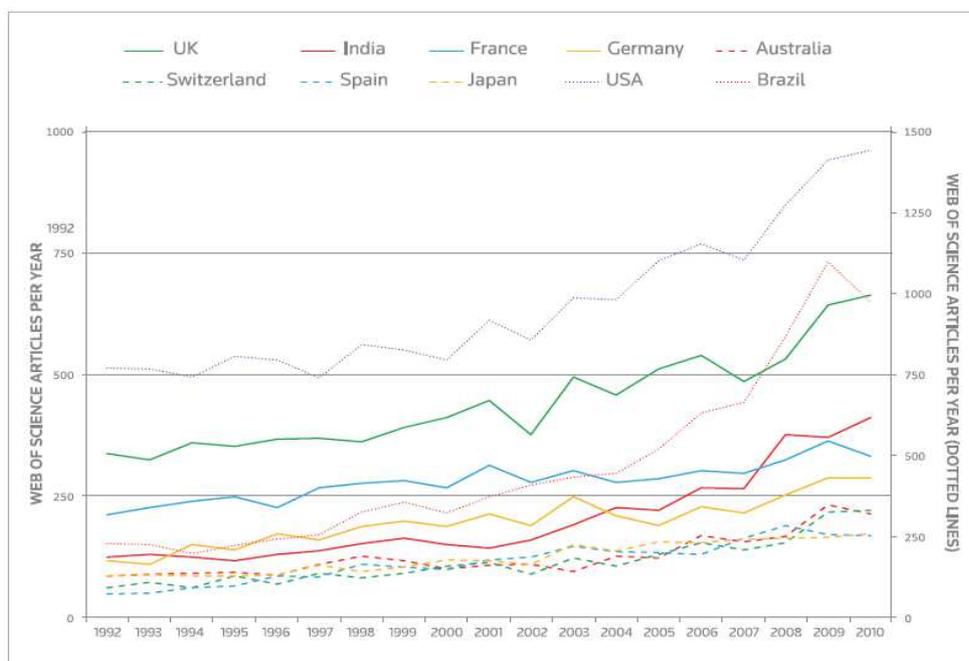


Gráfico 1 – Publicações anuais de artigos científicos em “Doença Tropical Negligenciada” por país na *Web of Science*, 1992-2010.

Fonte: Thomson Reuters *Web of Knowledge* apud ADAMS, GURNEY e PENDLEBURY (2012).

<sup>4</sup> O termo “doença tropical negligenciada” encontra-se entre aspas por se tratar da forma como a pesquisa foi realizada na base de dados.

Apesar do avanço na ciência, o país ainda não vislumbrou o mesmo progresso na transformação do conhecimento científico em tecnologias passíveis de serem utilizadas pela sociedade. O Brasil possui uma estrutura de laboratórios farmacêuticos públicos e privados e organizações de ciência e tecnologia capazes de gerar produtos, porém essa estrutura precisa ser ampliada e fortalecida. Magalhães (2010) mostra que no período de 2005 a 2009 a importação de insumos farmacêuticos para seis doenças negligenciadas – doença de Chagas, dengue, hanseníase, leishmaniose, malária e tuberculose - foi de US\$ 761,4 milhões. Já para os medicamentos o volume financeiro foi de US\$ 7,8 milhões. Ademais, embora os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) tenham autorização sanitária para produzir cerca de 50,00% dos medicamentos necessários para tratar doenças negligenciadas, o MS adquiriu apenas 20,01% dos medicamentos para estas enfermidades no ano de 2009 desses laboratórios. Os demais medicamentos foram adquiridos de empresas multinacionais (59,10%), nacionais (10,57%), Organizações não governamentais, Organização Panamericana de Saúde e Fundo das Nações Unidas para a Infância com 0,53% e os restantes (9,79%) ainda estavam aguardando licitação.

Além dos subsídios à pesquisa, outra iniciativa governamental do tipo *push* implementada pelo Brasil para alavancar a P&D em DN trata-se das Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos com empresas e organizações internacionais, como no caso da vacina da dengue (Quadro 1). Esta ação faz parte da estratégia nacional que visa estabelecer parcerias entre laboratórios públicos e fabricantes de vacinas, medicamentos e dispositivos médicos para o desenvolvimento de produtos e transferência de tecnologia (OLIVEIRA, 2014).

Quadro 1 – Parcerias para o desenvolvimento da vacina da dengue.

Vacina Dengue	Laboratório Público	Parceiro	Status
TV003 - Tetravalente - Base viva atenuada; - Dose única; - Imunogênica; - 74% de eficácia.	Instituto Butantan	<i>National Institutes of Health</i>	Estudo clínico iniciado em 2013 Fase II (eficácia e segurança)
- Inativa - 2 doses - Indicativo de Proteção - Adjuvante GSK	Bio-Manguinhos	Glaxo Smithkline (GSK)	Estudos epidemiológicos em andamento.

Fonte: Secretaria de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde *apud* OLIVEIRA (2014).

Segundo Moran (2005) a participação das grandes empresas nas Parcerias para Desenvolvimento de Produtos não é motivada por retornos comerciais no mercado das

doenças negligenciadas, mas por considerações estratégicas para o negócio no longo prazo, incluindo: i) minimizar o risco de denegrir sua reputação tendo em vista a crescente pressão da sociedade sobre as empresas que falham em atender as necessidades de países em desenvolvimento; ii) responsabilidade corporativa social e preocupações éticas; iii) considerações estratégicas, como por exemplo, se posicionarem em mercados de países emergentes, ou construir acesso a pesquisadores de alta qualificação a baixo custo dos países em desenvolvimento.

Além disso, o autor ressalta que a parceria das grandes empresas com o setor público é importante, pois facilitam futuros desenvolvimentos, reduzem os custos dos ensaios clínicos, possibilitam a divisão do risco da realização de ensaios importantes em grupos de pacientes de alta responsabilidade (i.e., crianças e grávidas) e permitem o uso do conhecimento dos países em desenvolvimento para o registro de produtos com sua posterior inserção nos programas de saúde. Esse modelo, algumas vezes chamados *no profit – no loss*, tem três claras vantagens: proporcionar uma ligação com uma indústria inovadora de alta qualidade; usar o setor de saúde pública na sua área de máxima vantagem comparativa e prover produtos finais para pacientes pobres a preços não lucrativos.

Ainda no que concerne aos mecanismos do tipo *push* o Brasil possui um Programa de Subvenção Econômica. O Programa, criado em 2006, é gerenciado pela FINEP, empresa pública vinculada ao MCTI, que fornece recursos não reembolsáveis às empresas para a realização de projetos de P&D. Apesar dos Editais de Subvenção Econômica à Inovação não serem específicos para DN eles estabelecem dentro da área de saúde esse tema como uma das prioridades para a seleção de projetos.

Em relação aos mecanismos do tipo *pull*, estes ainda tem sido pouco utilizados pelo Brasil. O principal mecanismo empregado reside na garantia de mercado por meio do poder de compra do Estado através do Sistema Único de Saúde<sup>5</sup> (SUS). De acordo com a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, uma das ações de responsabilidade do SUS é a assistência terapêutica integral. Desse modo, a aquisição e disponibilização de medicamentos pelo Estado é uma das condições indispensáveis para que os cidadãos exerçam o direito à saúde em sua plenitude. Apesar do SUS não ser capaz de suportar a demanda por medicamentos na sua integralidade, o MS tem procurado melhorar sua cobertura assistencial (Tabela 3). Os medicamentos recomendados pelo MS para DN encontram-se dispersos entre os diversos

---

<sup>5</sup> O Sistema Único de Saúde, segundo o Art. 4º da Lei nº 8.080/90, é constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público.

itens do Fundo Nacional de Saúde (FNS), que incluem desde medicamentos da farmácia básica até medicamentos excepcionais, de acordo com o estágio e evolução da doença.

Tabela 3 – Execução orçamentária do Fundo Nacional de Saúde em milhões de reais com programas de aquisição e distribuição de medicamentos, 2008-2009.

<i>Item do FNS</i>	<i>2000</i>	<i>2001</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>
Farmácia Básica <sup>1</sup>	164,2	168,3	165,6	176,6	186,0	226,9	296,5	316,9	861,8	859,2
Farmácia Popular <sup>2</sup>	-	-	-	-	12,9	20,4	76,2	181,2	359,8	437,8
Vacinas e vacinação	-	-	-	-	501,5	527,7	764,4	764,8	819,0	394,9
Aquisição e distribuição de medicamentos	270,9	342,8	535,3	633,9	853,7	868,7	841,4	678,0	121,2	129,3
Aquisição e distribuição de medicamentos DST/AIDS	556,4	515,5	611,2	551,0	564,0	549,8	959,9	708,2	604,9	739,1
Medicamentos Excepcionais <sup>3</sup>	358,6	449,5	458,2	516,0	825,6	1.147,4	1.387,3	1.956,3	2.298,9	2.645,2

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de MINISTÉRIO DA SAÚDE (2011).

Notas: (1) Farmácia Básica: destina-se, exclusivamente, à atenção básica de saúde, na rede SUS, a nível ambulatorial. O Programa visa racionalizar a distribuição de medicamentos essenciais, permitindo o tratamento eficaz, ao menor custo, das doenças mais comuns que afetam a população brasileira. (2) Farmácia Popular: é um programa que visa ampliar o acesso aos medicamentos para as doenças mais comuns entre os cidadãos, pela venda em farmácias cadastradas de uma lista de medicamentos estabelecida pelo MS a preço de custo. (3) Medicamentos Excepcionais: programa que visa disponibilizar medicamentos de elevado valor unitário, ou que, pela cronicidade do tratamento, se tornam excessivamente caros para que a população possa adquiri-los.

Nota-se que o Brasil, especificamente no que diz respeito às DN, tem se pautado, primordialmente, em mecanismos do tipo *push*. Considerando que o desenvolvimento de produtos para saúde perpassa por diversos estágios, onde são necessários distintos mecanismos de incentivo à inovação, faz-se necessário pensar em novos mecanismos institucionais do tipo *pull* com vistas à promoção de inovações farmacêuticas em DN.

No que tange aos mecanismos de incentivo relativos à propriedade intelectual (PI), sabe-se que os altos custos e a facilidade de cópia dos produtos farmacêuticos fazem com que os regimes de apropriabilidade da P&D, principalmente sob a forma de ativos de PI que garantam exclusividade de mercado, sejam determinantes para que as empresas obtenham, conforme destacado por Teece (1986), os lucros da inovação tecnológica.

As exclusividades de mercado para medicamentos concedidos às empresas farmacêuticas mais comuns são as patentes, as exclusividades regulatórias e, em menor nível de extensão, marcas e *trade dress*<sup>6</sup> (VOET, 2011).

As exclusividades regulatórias consistem em um período durante o qual empresas farmacêuticas concorrentes ficam impedidas de colocar a venda uma versão genérica de um medicamento de referência previamente aprovado por uma autoridade sanitária competente. Dessa maneira, as exclusividades regulatórias conferem monopólio como as patentes, porém elas constituem sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis*<sup>7</sup>, pois estão associadas a casos específicos de proteção a medicamentos registrados, dentre eles, medicamentos que possuem nova entidade química, novo uso terapêutico, nova formulação ou indicação para o tratamento de alguma doença rara.

O Brasil não possui exclusividades regulatórias para medicamentos de uso humano. Em relação às patentes, o país passou mais de duas décadas sem conceder patentes a produtos e processos farmacêuticos. Todavia, em 1994, após a assinatura do Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS), a legislação de propriedade industrial foi modificada para incorporar os dispositivos de TRIPS. Assim sendo, o Estado brasileiro passou a conceder patentes em todos os campos tecnológicos introduzindo no país mais um mecanismo de incentivo do tipo *pull*. Desde então, a patente permanece como o principal incentivo de PI para os desenvolvedores de tecnologia farmacêutica.

Contudo, o sistema de patentes brasileiro, notadamente no que tange ao tempo de monopólio conferido pela patente e suas implicações para o acesso a medicamentos, têm sofrido fortes questionamentos. A análise de um pedido de patente da área de medicamentos demora aproximadamente 11,5 anos, por causa de gargalos sistêmicos nos trâmites para concessão de patentes farmacêuticas no país, tais como: o número insuficiente de examinadores de patentes para este campo tecnológico e a persistência de procedimentos de análise concorrentes entre o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (JANNUZZI e VASCONCELLOS, 2013).

Tendo em vista que o tempo de vigência de uma patente segundo a Lei de Propriedade Industrial (LPI) brasileira é de pelo menos dez anos, o Brasil tem estendido o tempo de

---

<sup>6</sup> *Trade dress* ou conjunto- imagem consiste num conjunto de características, que podem incluir, entre outras, uma cor ou esquema de cores, forma, embalagem, configuração do produto, sinais, frases, disposição, estilização e tamanho de letras, gráficos, desenhos, emblemas, brasões, texturas e enfeites ou ornamentos em geral, capazes de identificar determinado produto e diferenciá-lo dos demais (DANIEL, 2006).

<sup>7</sup> *Sui generis* é um termo em latim que significa que significa “único em seu gênero”. Em relação aos direitos de propriedade intelectual, o termo se refere a um regime de proteção especial adaptado para preencher necessidades específicas (WEKESA, 2006).

exclusividade de mercado de produtos farmacêuticos e outros bens, por meio das patentes, totalmente desvinculado de qualquer política pública de promoção da inovação. Enquanto isso, os países desenvolvidos optaram por conceder direitos de PI que ultrapassam os parâmetros mínimos estabelecidos em TRIPS com o intuito de impulsionar sua indústria ou desenvolver setores, como foi o caso da biotecnologia com os medicamentos órfãos usados no tratamento de doenças raras (CHANDLER, 2005; MAZZUCATO, 2011).

Sabe-se que o papel das instituições<sup>8</sup> no processo de inovação dentro das empresas é primordial. De acordo com Coriat e Weinstein (2002), o processo inovador perpassa pelo cruzamento entre duas dimensões: a “coordenação cognitiva” e a “coordenação política”. A primeira dimensão se refere ao gerenciamento da informação e conhecimento. Ela coloca o problema das condições necessárias ao aprendizado organizacional e da construção das capacidades das firmas, e, mais especificamente, das capacidades para inovar. Além disso, trata da permanente tensão entre a coerência organizacional de um lado e a busca por novas rotinas e capacidades do outro. Por sua vez, a segunda dimensão trata da análise de incentivos e do modo de apropriações e distribuição de extras e/ou rendas que as firmas constituem a partir das vantagens competitivas advindas da inovação. Isso conduz a introdução de aspectos puramente institucionais, notadamente, por meio do sistema de direitos de propriedade. Nesta perspectiva, pode-se então dizer que a definição das estratégias de inovação das empresas farmacêuticas é proveniente do conjunto de suas competências acumuladas e dos fatores institucionais disponíveis.

A discussão sobre a função da PI como mecanismos de incentivo à inovação nos países em desenvolvimento importadores de tecnologia costuma focar-se, principalmente, na transferência de tecnologia e nas modificações do sistema necessárias para garantir investimentos advindos do capital estrangeiro. No entanto, Lall (2003) ao estudar a relação entre capacidade tecnológica e sistemas de PI em um levantamento amostral de 87 países, onde foram consideradas três variáveis - atividade tecnológica, desempenho da competitividade industrial e importação tecnológica - mostra que em países com capacidade tecnológica moderada, como o Brasil, haveria uma tendência de fortalecimento do sistema de PI em médio prazo, acompanhado do crescimento da competitividade industrial.

Desse modo, um dos desafios colocados para o Brasil, um país caracterizado como em desenvolvimento inovador na área da saúde (MOREL *et al.*, 2005), mas que ainda depende

---

<sup>8</sup> O termo “instituição” nesta tese adota o conceito de Douglas North (1990) que se refere às regras do jogo em uma sociedade que estruturam incentivos no intercâmbio entre homens, quer seja ele, político, social ou econômico (NORTH, 1990).

das inovações tecnológicas desenvolvidas pelas empresas transnacionais para atender seu sistema de saúde universal garantido constitucionalmente é como coordenar a ação dos agentes econômicos em um ambiente de incerteza e complexidade, por meio de incentivos e controles, para o desenvolvimento de ativos de alta especificidade de interesse nacional.

Ghuri e Rao (2009), partindo do princípio que a saúde é um determinante do desenvolvimento econômico, ao estudar o papel das empresas transnacionais na melhora da saúde populacional dos países em desenvolvimento no regime pós-TRIPS, mostra algumas opções políticas que podem ser consideradas para direcionar o setor. Primeiramente, a discriminação de preços, dado que um medicamento patenteado pode ser vendido a preços distintos em diferentes países. Outra política seria o direcionamento dos fundos de pesquisas, mantendo-se o financiamento da pesquisa básica, mas igualmente financiando o desenvolvimento de fármacos e medicamentos que representem demandas nacionais. Por último, poderia ser pensado um sistema de proteção patentária diferenciado para induzir essas empresas a investir em doenças características dos países em que estão localizadas. No entanto, o autor vê alguns problemas nessa última proposição. Ainda que as empresas transnacionais tivessem interesse em desenvolver medicamentos para as doenças dos países pobres, estes países só se beneficiariam se houvesse uma política de regulação de preços.

O Brasil já possui uma política de regulação de preços para medicamentos que fica a cargo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), criada pela Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003. A CMED compete, dentre outras atribuições, definir diretrizes e procedimentos relativos à regulação econômica do mercado de medicamentos, os critérios para a fixação dos preços dos produtos novos e novas apresentações e critérios para fixação e ajuste de preços dos medicamentos. Uma política científica e tecnológica voltada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos que representem demandas nacionais, também pode ser vista tanto na Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde como nos planos de ação e estratégias do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Contudo, ainda inexistem um sistema especial de proteção à PI que induza as empresas a investir em doenças próprias do país.

Basso (2005) recomenda que os países em desenvolvimento e em menor desenvolvimento relativo explorem as flexibilidades inerentes ao TRIPS e, com base nos padrões já existentes de propriedade intelectual, promovam seus próprios sistemas de inovação, suas necessidades de investimento, assim como busquem novas formas de proteção desses direitos que possam estimular à inovação e o desenvolvimento tecnológico local com baixos custos sociais.

Por conseguinte, o delineamento de estratégias de atuação governamental no campo da PI é premente para o Brasil, que ainda está construindo um sistema de inovação farmacêutico capaz de atender as suas demandas de saúde. Um sistema adequado de proteção de direitos de propriedade, de acordo com Jaguaribe e Brandelli (2007), pode ser um instrumento de grande utilidade para o desenvolvimento, desde que esteja inserido no contexto do sistema nacional de inovação e compatibilizado com os demais instrumentos de política pública.

As políticas e as instituições são determinantes nos processos de coordenação e mudança econômica. Dessa maneira, as sociedades, tanto dos países desenvolvidos como em desenvolvimento, devem elaborar suas instituições de forma a permitir a coordenação entre as atividades econômicas e reduzir o conflito naturalmente gerado por essas atividades (FIANI, 2011). Porém, como afirma Chang (2006), os países de desenvolvimento tardio podem importar instituições dos países desenvolvidos, desde que elas sejam adaptadas às condições locais e, com isso, utilizem de uma forma mais adequada às instituições sem que incorram nos mesmos erros.

O gerenciamento da PI deve ser visto como um importante elemento das estratégias dos países em desenvolvimento para se tornarem mais inovativos no enfrentamento de doenças da pobreza e o setor público deve buscar novas formas de alcançar seus objetivos dentro da estrutura evolutiva da PI (MAHONEY e KRATTIGER, 2007). Assim, conhecer outros mecanismos de proteção intelectual no setor farmacêutico, sua origem, aplicabilidade, limitações, benefícios e seus impactos na saúde pública torna-se relevante para os atores do sistema de inovação farmacêutico brasileiro, a fim de formular políticas de propriedade intelectual voltadas a promover o desenvolvimento de medicamentos que atendam as endemias nacionais, principalmente, em face de uma indústria globalizada que busca uma fortificação dos sistemas de propriedade intelectual por parte dos países em desenvolvimento.

Sendo assim, a busca de medidas alternativas no âmbito da PI justifica-se na medida em que o país, ainda não utiliza o sistema de PI estrategicamente para o enfrentamento de doenças prevalentes no país, como as doenças negligenciadas. Além disso, até agora não foi descrito na literatura disponível uma abordagem que propicie uma compreensão detalhada sobre se instrumentos de PI são adequados para estimular a P&D&I para DN no ambiente institucional brasileiro.

Além disso, estudar sistemas de proteção à PI *sui generis* implementados nos países desenvolvidos é instrutivo uma vez que as empresas transnacionais sediadas no país costumam tentar importar normas de propriedade intelectual, pressionando para a celebração

de tratados bilaterais e regionais ou promulgação de leis que possuam conteúdo com vistas à expansão de direitos de propriedade intelectual.

Por fim, cabe destacar que alguns autores (TROUILLER *et al*, 1999; FEHR, TRÜRMAN e RAZUM, 2011; GRABOWSKI, 2013 e MUELLER-LANGER, 2013), tomando como base a legislação de medicamentos órfãos implementada nos países desenvolvidos, estão discutindo a elaboração de uma norma específica que conceda exclusividade regulatória para produtos farmacêuticos para DN.

Tendo em vista a abrangência do conceito das doenças negligenciadas, a proposição da adoção de mecanismos de propriedade intelectual que estimulem o desenvolvimento de produtos farmacêuticos para DN desta tese, foi direcionada somente para as sete doenças consideradas estratégicas pelo MS. A escolha levou em consideração o fato que o Departamento de Ciência e Tecnologia ligado a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do MS, que tem como uma de suas atribuições, incentivar o desenvolvimento industrial e científico do setor, definiu, por meio de dados epidemiológicos, demográficos e do impacto da doença, sete prioridades de atuação para compor o Programa em Doenças Negligenciadas: dengue, doença de Chagas, leishmaniose, hanseníase, malária, esquistossomose e tuberculose (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Acresce-se ainda que as DN consideradas estratégicas pelo MS são de notificação compulsória de acordo com a Portaria Nº 1.271, de 06/06/2014. A seleção das doenças de notificação nacional baseia-se na magnitude (medida pela frequência), potencial de disseminação, transcendência (medida pela letalidade, severidade, relevância social e econômica), vulnerabilidade (existência de instrumentos de prevenção), compromissos internacionais de erradicação, eliminação ou controle, epidemias, surtos e agravos inusitados (BRASIL, 2010a), o que reforça a relevância dessas doenças em termos de saúde pública.

Mediante o exposto, dado que mecanismos de obtenção de exclusividades de mercado são elementos institucionais importantes para as empresas do setor farmacêutico, a pergunta da pesquisa a ser respondida é: *Os sistemas de proteção à propriedade intelectual sui generis dos países desenvolvidos que conferem exclusividade de mercado para produtos farmacêuticos podem atuar como indutores da inovação para doenças negligenciadas no Brasil?* A partir dessa pergunta poder-se-á compreender melhor como são aplicados os diversos mecanismos de obtenção de direitos de exclusividade de mercado para medicamentos, identificando seus benefícios e limitações como instrumento de incentivo à

inovação, com o intuito de analisar se esses mecanismos podem ser interessantes para as políticas públicas brasileiras de estímulo à inovação em doenças negligenciadas.

## **Objetivo**

O principal objetivo desta tese consiste em investigar se, no atual contexto do sistema brasileiro de PI, existem modelos de proteção à propriedade intelectual *sui generis* que possam servir de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil.

Tendo como base um estudo sobre sistemas de concessão de exclusividades de mercado a produtos farmacêuticos no Brasil, Estados Unidos e Europa, os dados levantados e as análises realizadas servirão de ferramenta para subsidiar as discussões sobre as políticas públicas brasileiras de propriedade intelectual no campo farmacêutico.

Sendo assim, são objetivos específicos do trabalho:

- Traçar um panorama sobre as DN estabelecidas como prioritárias pelo Ministério da Saúde.
- Descrever os principais mecanismos de propriedade intelectual que conferem exclusividade de mercado às inovações farmacêuticas.
- Apresentar e analisar o sistema brasileiro de concessão de exclusividade de mercado para produtos farmacêuticos.
- Explicitar e analisar os principais mecanismos de proteção à propriedade intelectual *sui generis* para inovações de produtos farmacêuticos nos EUA e países da União Europeia.
- Analisar a viabilidade e implicações, prós e contras, da introdução de direitos de propriedade intelectuais *sui generis* voltados para a promoção do desenvolvimento de medicamentos para DN no contexto do sistema de propriedade intelectual brasileiro.

## **Hipótese**

Esta tese trabalha com a hipótese de que o atual sistema de proteção à propriedade intelectual brasileiro, no que concerne à concessão de direitos de exclusividade de mercado para produtos farmacêuticos, ainda não tem se mostrado adequado para estimular o desenvolvimento de medicamentos para doenças características do país.

## Metodologia

De acordo com as diversas classificações e definições sobre a pesquisa apresentadas por Hart (1998), nesta tese realizou-se uma avaliação sumativa que tem como propósito resumir e avaliar os principais aspectos de uma política ou programa, a fim de julgar sua aplicabilidade em uma situação específica ou em uma série de contextos. No caso do presente estudo, a avaliação está direcionada para verificar se algum dos sistemas de propriedade intelectual *sui generis* implementados nos países desenvolvidos, especificamente EUA e países da União Europeia, podem vir a ser aplicáveis, com os devidos ajustes, como mecanismo de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil.

Em relação ao tipo de pesquisa optou-se pela realização de uma pesquisa qualitativa que, de acordo com Maxwell (1941), tem foco em situações específicas contribuindo para a compreensão do objeto de estudo em um contexto particular, podendo conduzir a uma avaliação formativa para aperfeiçoar as práticas vigentes. As pesquisas qualitativas, tipicamente, estudam um conjunto de situações, preservando a individualidade de cada uma delas em suas análises. Ademais, conforme afirmado por Dias e Silva (2010, p.47), “o objetivo de compreender um fenômeno do ponto de vista dos participantes e de seu contexto social e institucional fica prejudicado quando os dados textuais são quantificados”.

Para a concretização dos objetivos da presente tese de doutorado, a pesquisa abrangeu um levantamento bibliográfico e um método de cenários prospectivos adaptado de Godet (1993). O levantamento bibliográfico, segundo Marconi e Lakatos (2010), tem a finalidade de fazer com que o pesquisador entre em contato direto com todo o material escrito sobre o objeto de estudo, auxiliando o cientista na análise de suas pesquisas ou no trato de suas informações. Por sua vez, no contexto das políticas públicas, onde predominam a incerteza e complexidade, o método de cenários prospectivos é utilizado como uma ferramenta de aprendizado e permite explorar determinados objetos particulares de uma política de interesse (IVERSEN, 2006).

Desse modo, o levantamento bibliográfico serviu de subsídio para construção de um panorama sobre as doenças negligenciadas estratégicas para o SUS e sobre os principais mecanismos de proteção à propriedade intelectual que conferem exclusividade de mercado para medicamentos disponíveis no Brasil e nos países desenvolvidos. As informações levantadas foram essenciais para a construção dos cenários exploratórios que permitiram

examinar se a criação de direitos de PI *sui generis* para medicamentos destinados ao tratamento ou prevenção de DN no país é exequível.

No que tange aos mecanismos de proteção à PI, em primeiro lugar fez-se um estudo em retrospectiva e atual do sistema brasileiro de proteção à PI de medicamentos. Em seguida, procedeu-se um levantamento sobre os sistemas de propriedade intelectual *sui generis*, não disponíveis no Brasil para medicamentos de uso humanos, a partir da experiência norte-americana e europeia, que representam os dois maiores mercados farmacêuticos inovadores mundiais (Gráfico 2).

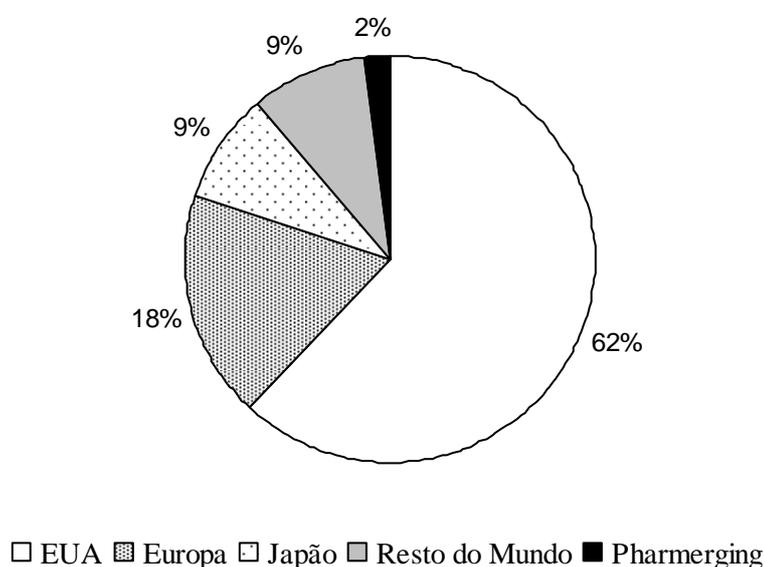


Gráfico 2 – Distribuição geográfica por mercados principais das vendas de novos medicamentos<sup>1</sup> lançados entre 2007-2011.

Fonte: EFPIA, 2013 *apud* IMS MIDAS, Dezembro 2012.

1- Novos medicamentos cobrem todos os novos ingredientes ativos colocados no mercado mundial pela primeira vez;

2 – *Pharmerging* compreendem 17 países classificados pelo IMS Health como mercados farmacêuticos de alto crescimento (África do Sul, Argentina, Brasil, China, Egito, Índia, Indonésia, México, Paquistão, Polônia, Romênia, Rússia, Tailândia, Turquia, Venezuela, Vietnã e Ucrânia).

A seleção da experiência do país/região levou em consideração a presença de diferentes mecanismos e meios de obtenção da exclusividade de mercado. Destaca-se que como os direitos de PI *sui generis* estão entrelaçados com o sistema de patentes e o sistema de registro sanitário dos medicamentos, algumas características específicas desses sistemas foram pontuados na tese.

O estudo dos mecanismos de concessão de direitos de PI para produtos farmacêuticos de uso humano no Brasil, EUA e Europa foi feito pela delimitação do ambiente institucional que dá forma a estrutura desses direitos. Sendo assim, a estrutura dos direitos de PI foi estabelecida por um levantamento do conjunto de regras adotadas (fontes primárias) e de documentos técnico-científicos (fontes secundárias) sobre o tema. As normas de propriedade intelectual foram verificadas em sites especializados em PI, sites das agências reguladoras de registro de medicamentos, sites governamentais, na biblioteca online do Congresso dos EUA e no Diário Oficial da União Europeia. A literatura técnico-científica compreendeu livros, periódicos, anais de congressos, dentre outras fontes, assim como literatura especializada na área de propriedade intelectual. A análise dessas informações permitiu delinear os sistemas de proteção à PI disponíveis nos locais estudados. Deve ser enfatizado que no caso específico da Europa, foram utilizadas as normas da União Europeia (UE) e demais países do Espaço Econômico Europeu (EEE) – Islândia, Liechtenstein e Noruega. A pesquisa não se ateve a legislação específica de cada país.

Finalmente, de posse do conhecimento sobre o panorama das DN estratégicas para o SUS, os principais mecanismos de PI de incentivo à inovação farmacêutica e das diferentes formas de concessão de direitos de exclusividade de mercado para medicamentos no Brasil e nos países desenvolvidos, foram construídos cenários (futuros possíveis) com as principais variáveis-chave e atores intervenientes no sistema de PI brasileiro, a fim de estabelecer a viabilidade, *pros* e *contras* da adoção de direitos de PI *sui generis* para DN no país.

A descrição das particularidades da metodologia de cenários prospectivos utilizada no âmbito da presente pesquisa encontra-se detalhada no corpo do Capítulo sete, itens 7.1, 7.1.1 e 7.2.

Por fim, a Figura 3 apresenta uma esquematização das principais etapas da metodologia empregada na construção do panorama das DN e dos sistemas de direitos de PI que conferem exclusividade de mercado para medicamentos. O estabelecimento desses dois panoramas subsidiou a elaboração dos cenários prospectivos para a criação de direitos de PI *sui generis* para doenças negligenciadas no país.

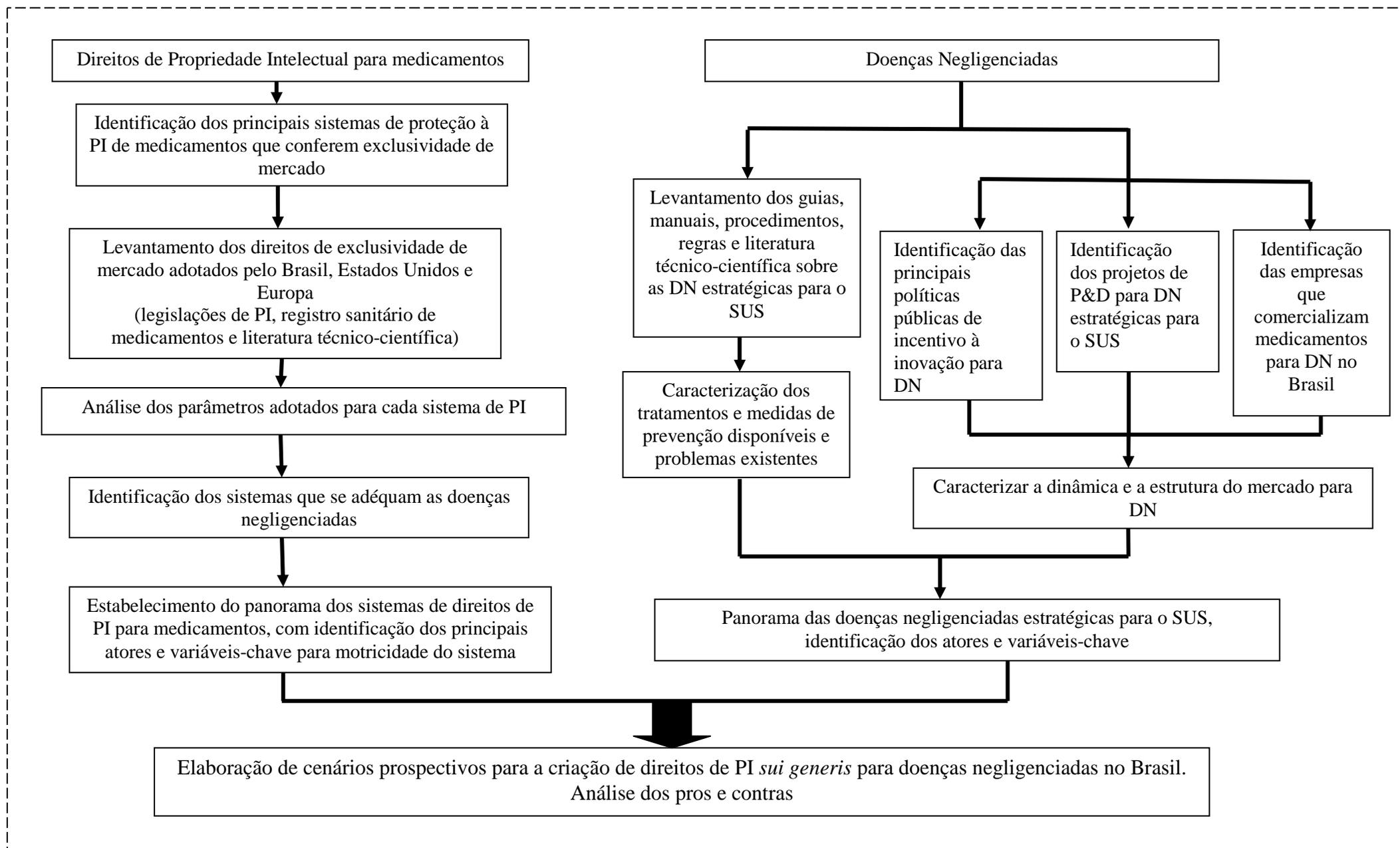


Figura 3 - Esquematização das principais etapas da metodologia empregada na tese.

## Estrutura da tese

A tese está dividida em sete capítulos, conclusão, recomendações, referências bibliográficas e anexo.

No primeiro Capítulo estabelece-se o conceito e abrangência das DN e caracterizam-se as doenças prioritárias para o Ministério da Saúde com foco nos seus aspectos epidemiológicos, tratamentos disponíveis e medidas de prevenção.

O segundo Capítulo está dividido em dois grandes blocos. No primeiro apresentam-se as principais estratégias da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a promoção da inovação em DN, bem como se expõem os mecanismos de incentivo à inovação que estão sendo utilizados para P&D em DN pelas organizações e empresas desenvolvedoras de tecnologia farmacêutica. No segundo, faz-se uma caracterização do mercado de medicamentos para as DN estratégicas para o SUS, evidenciando-se os atores envolvidos na produção de medicamentos e na P&D de produtos.

No terceiro Capítulo são descritos os quatro mecanismos principais de proteção à propriedade intelectual que conferem exclusividade de mercado direta ou indiretamente aos titulares de inovações farmacêuticas: patentes; *Supplementary Protection Certificate*; *Data Exclusivity*; e *Marketing Exclusivity*.

No quarto Capítulo analisa-se o sistema de propriedade intelectual brasileiro para produtos farmacêuticos, baseado no sistema de patentes, desde sua criação até a presente data. Nesta parte, apresenta-se e discute-se o papel do Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual, órgão responsável pela elaboração de políticas públicas em PI no país, bem como suas proposições para o setor farmacêutico.

No quinto Capítulo são mostradas as especificidades dos mecanismos de proteção à propriedade intelectual *sui generis*, descritos no Capítulo três, nos Estados Unidos e Europa apontando seus benefícios e limitações. Ao final do Capítulo assinalam-se quais e como esses direitos de PI têm sido utilizados para as doenças negligenciadas.

No sexto Capítulo, são aprofundados os estudos sobre os incentivos à inovação das políticas de medicamentos órfãos, uma vez que foi evidenciada uma proximidade entre DN e medicamentos órfãos no Capítulo anterior.

Em seguida, no sétimo Capítulo analisa-se, com base em uma adaptação do método de cenários exploratórios de Godet (1993), a possibilidade de implementação de uma política de PI que contemple sistemas de direitos de PI *sui generis* para medicamentos destinados às doenças negligenciadas. Desse modo, avalia-se a viabilidade de adoção desses sistemas no

país, por meio da construção de cenários, considerando a evolução das variáveis-chaves do sistema de PI brasileiro no curto, médio e longo prazo.

Finalmente, segue-se a conclusão e algumas recomendações são sugeridas para que os direitos de PI *sui generis* possam vir a contribuir como ferramenta de incentivo à inovação de medicamentos para DN no Brasil.

## **CAPÍTULO 1 – DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E AS PRIORIDADES NACIONAIS**

No primeiro Capítulo apresenta-se uma visão geral sobre doenças negligenciadas delimitando e mostrando a evolução de suas definições ao longo do tempo. Neste Capítulo, também são descritas as DN estabelecidas como prioritárias pelo Ministério da Saúde com foco nos seus aspectos epidemiológicos, nos tratamentos disponíveis e nas medidas de prevenção, a fim de contextualizar a situação dessas doenças no cenário brasileiro e evidenciar os principais problemas das terapias medicamentosas empregadas.

### **1.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS**

A definição do conjunto de DN sofre variações de acordo com as diversas formas de classificação das doenças. Segundo sua origem, as doenças podem ser classificadas em apenas três grupos: doenças transmissíveis, doenças crônicas não transmissíveis e causas externas ou injúrias (violência e trauma) (CARVALHEIRO, 2008). Nesta categorização, as DN se enquadram no âmbito das doenças transmissíveis.

Em uma análise economicista das doenças proposta por organismos ligados a Organização Mundial da Saúde (OMS) a fim de mostrar as iniquidades em escala mundial, as doenças são divididas nos tipos I, II e III, ou de maneira equivalente, em doenças “globais”, “negligenciadas” e “mais negligenciadas”, respectivamente, como sugerido pela organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) (CARVALHEIRO, 2008). Nessa classificação, as doenças globais constituem o foco principal da P&D da indústria farmacêutica. Neste grupo, encontram-se as doenças cardiovasculares, doenças mentais, desordens neurológicas e cânceres. As doenças negligenciadas são aquelas que afetam países ricos e pobres e recebem algum grau de atenção da indústria, como malária e tuberculose. Finalmente, as doenças mais negligenciadas afetam as populações mais pobres, que praticamente carecem de poder de compra e não tem capacidade de alterar as forças de mercado, por isso, não despertam o interesse das empresas farmacêuticas (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, 2001). Neste grupo se incluem Dengue, Doença de Chagas, Hanseníase e Leishmaniose.

Em outra abordagem classificatória, as DN são documentadas na literatura como doenças tropicais, porque muitas delas acometem principalmente indivíduos residentes em países do Hemisfério Sul (TDR, 2010; SILVA, 2014), onde se encontram muitos dos vetores transmissores dessas doenças. Esse determinismo geográfico deve ser evitado, pois “se as causas principais de uma doença se limitassem a fatores geográficos, bastaria desenvolver

uma intervenção específica contra esse agente para tornar possível o seu controle” (MOREL, 2006, p.1522). Contudo, muitas DN ainda persistem mesmo quando há disponibilidade de mecanismos de intervenção, prevenção e controle adequados.

Finalmente, tendo em vista que as DN foram substancialmente reduzidas nos países desenvolvidos, Souza (2010) afirma que alguns autores pensam que a utilização do conceito de doenças emergentes e re-emergentes seria mais adequada para se referir a este conjunto de doenças.

O conjunto de doenças consideradas negligenciadas, conforme apresentado por Morel (2012), passou por uma transição ao longo dos anos. Em meados da década de 1980, a Fundação Rockefeller propôs que as DN deveriam ser definidas globalmente, a partir de uma lista de doenças elaborada pelo *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases* (TDR), sediado pela OMS. Essas doenças mereciam atenção especial, pois os recursos para pesquisa eram insuficientes. No início dos anos 2000, as organizações MSF, *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) e OMS passam a caracterizar as DN como doenças negligenciadas pela indústria farmacêutica, prevalentes em países em desenvolvimento e resultantes da pobreza. Atualmente, as DN são entendidas como doenças promotoras ou perpetuadoras da pobreza, uma vez que indivíduos doentes não são economicamente ativos ocasionando ônus à família pela redução ou perda da renda.

Portanto, o elenco das DN não é unânime entre as organizações promotoras da P&D (Quadro 2). A OMS estabelece como negligenciada, dentre outras moléstias, um rol de dezessete doenças tropicais, causadas por uma variedade de agentes patogênicos como vírus, bactérias, protozoários e helmintos, que afetam mais de um bilhão de pessoas ao redor do mundo e são endêmicas em 149 países (WHO, 2014).

A AIDS, por vezes, também é considerada como doença negligenciada, apesar de junto com a malária e a tuberculose receberem incentivos em P&D consideráveis dos setores público e privado. Essas três doenças formam o grupo conhecido como “the big three” e tem recebido esquemas massivos de financiamento pelo *The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria* e o *U.S. President’s Emerging Plan for AIDS Relief* (HOTEZ et al., 2006).

Quadro 2 – Doenças Negligenciadas segundo organizações representativas da área.

DNDi	DNDi América Latina	MS	NIH	OMS	PLOS NTD
Chagas	Chagas	Chagas	Ancilostomose	Bouba	Amebíase
Infecções	Filarioses	Dengue	Bouba	Chagas	Balantidíase
Helmínticas	HIV pediátrico	Esquistossomose	Chagas	Cistecercose/Teníase	Bouba
HIV pediátrico	Leishmaniose	Geohelmintíases	Esquistossomose	Dengue	Chagas
Leishmaniose	Malária	Hanseníase	Filariose	Dracunculose	Dengue + 6
Malária	Tripanossomíase	Leishmaniose	linfática	Equinococose	infecções virais
Tripanossomíase	Africana	Malária	Leishmaniose	Esquistossomose	Infecções
Africana		Tracoma	Oncocercose	Fasciolíse	Helmínticas (dez)
			Tracoma	Filariose linfática	Leishmaniose
			Tripanossomíase	Hanseníase	Micetoma
			Africana	Geohelmintíases	Mííase
			Úlcera Buruli	Leishmaniose	Paracoccidiomicose
				Oncocercose	Sarna
				Tripanossomíase	Tracoma
				Africana	Tuberculose
				Raiva	Tripanossomíase
				Tracoma	Africana
				Úlcera Buruli	Úlcera Buruli

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012a).

No Brasil, por meio de características epidemiológicas e demográficas do impacto da doença, sete doenças negligenciadas são consideradas estratégicas pelo MS: doença de Chagas; dengue; leishmaniose; hanseníase; malária; esquistossomose e tuberculose (DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), as quais são descritas nas subseções subsequentes.

## 1.2 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS ESTRATÉGICAS PARA O MS

### 1.2.1 Doença de Chagas (DC)

#### 1.2.1.1 Aspectos Gerais

A Doença de Chagas ou Tripanossomíase Americana foi descrita pelo médico sanitário brasileiro Carlos Chagas em 1909 (SOUZA, 2010). É uma antropozoonose<sup>9</sup> causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* transmitido ao homem por meio da picada de insetos triatomíneos infectados.

Existem mais de 120 espécies de triatomíneos hematófagos, também conhecidos como “barbeiros” ou “chupões”, que podem viver em meio silvestre, no peridomicílio ou no intradomicílio. No Brasil, o *Triatoma infestans* já foi o vetor mais importante da Doença de

<sup>9</sup> O termo antropozoonose se aplica a doenças em que a participação humana no ciclo do parasita é acidental ou secundária.

Chagas, mas foi eliminado do país em 2006 (BRASIL, 2011a). Atualmente os *T. brasiliensis*, *Panstrongylus megistus*, *T. pseudomaculata*, *T. sórdida* são os principais agentes transmissores do *T. cruzi* (BRASIL, 2010a).

Historicamente, a transmissão vetorial tem sido a principal causa da Doença de Chagas no Brasil. O barbeiro infectado, após picar um indivíduo, deposita sobre sua pele fezes contendo *T. cruzi*. O parasita é introduzido no organismo quando o local da picada é coçado. Outras formas de transmissão são a transfusional (reduzida com o controle sanitário de hemoderivados e hemocomponentes), congênita (transplacentária), acidental (acidentes em laboratórios), oral (com alimentos contaminados) e por meio de transplantes (ANVISA, 2008).

O período de incubação da doença varia, sendo que na transmissão oral ocorre em período mínimo de três dias e na transfusional, em até 40 dias. Na ocorrência da doença, a fase clínica aguda pode ser inaparente ou caracterizar-se por miocardite difusa, com vários graus de severidade, sendo que as manifestações clínicas mais comuns são: febre prolongada e recorrente, dores de cabeça e musculares, perda ou diminuição da força física, inchaço da face ou membros inferiores, aparecimento de manchas na pele, aumento do fígado, baço e abdômen. Esta fase também pode evoluir para uma fase crônica, caso não seja tratada com medicação específica, ou até mesmo levar a óbito (BRASIL, 2010a).

A forma clínica crônica da doença causa os maiores impactos socioeconômicos, sendo a cardiopatia crônica chagásica a principal responsável pela perda da produtividade e absenteísmo. As formas digestivas desta fase são causadoras de desconforto, além de exigirem comumente cirurgias complicadas, caras e penosas. Muitos outros órgãos e sistemas podem ser comprometidos em menor intensidade na DC crônica (DIAS e COURA, 1997). Nesta fase há uma redução espontânea da parasitemia que se caracteriza por uma das seguintes formas:

- a) Indeterminada: É a forma crônica mais frequente. O indivíduo apresenta exame sorológico positivo sem nenhuma outra alteração identificável por exames específicos, tais como cardiológicos e digestivos. Esta fase pode durar toda a vida ou, após cerca de 10 anos, pode evoluir para a forma cardíaca e/ou disgestiva;
- b) Cardíaca: Pode se apresentar sem sintomatologia, apenas com alterações eletrocardiográficas, ou com insuficiência cardíaca de diversos graus, progressiva ou fulminante, arritmias graves, acidentes tromboembólicos, aneurisma de ponta do coração e morte súbita. As principais manifestações são palpitações, edemas, dor precordial, falta de ar, tosse, tonturas e desmaios;

- c) Digestiva: É caracterizada por alterações ao longo do trato digestivo, ocasionadas por lesões dos plexos nervosos (destruição neuronal simpática), com consequentes alterações da motilidade e morfologia, sendo o megaesôfago e o megacólon as formas mais comuns;
- d) Associada: Quando simultaneamente identifica-se a forma digestiva e cardíaca da doença;
- e) Congênita: Ocorre em crianças nascidas de mães com exame positivo para *T. cruzi*. Pode passar despercebida em mais de 60% dos casos. Nos casos sintomáticos, pode ocorrer prematuridade, baixo peso, febre e aumento do fígado e baço. Há relatos de icterícia, equimoses<sup>10</sup> e convulsões devido à hipoglicemia. A ocorrência de meningoencefalite costuma ser letal (BRASIL, 2010a).

Em relação aos métodos diagnósticos, na fase aguda da doença de Chagas, o exame parasitológico é realizado pela visualização no exame microscópico de formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* em amostras de sangue. Nessa etapa, o número de parasitos na corrente sanguínea é geralmente bastante elevado. A fase crônica, que se segue ao estágio agudo da infecção, caracteriza-se por níveis baixos de parasitos circulantes e títulos altos de anticorpos específicos contra antígenos do *T. cruzi*. Portanto, em indivíduos infectados, o diagnóstico da fase crônica se baseia principalmente na presença de anticorpos anti-*T. cruzi* no soro, detectados pelos testes usados na sorologia convencional, como imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação (HA), reação imunoenzimática (ELISA) e teste de diagnóstico rápido como imunocromatografia (DIAS e COURA, 1997; WHO, 2014).

Os achados epidemiológicos têm mostrado que a doença continua sendo um problema de saúde pública. Estima-se que sete a oito milhões de pessoas estejam infectadas ao redor do mundo, a sua maioria na América Latina (WHO, 2014). No Brasil, existem entre dois e três milhões de indivíduos infectados. Devido à transmissão vetorial domiciliar ocorrida no passado e hoje interrompida, predominam os casos crônicos. No entanto, nos últimos anos, a ocorrência de Doença de Chagas Aguda tem sido observada em diferentes estados, em especial na região da Amazônia Legal, principalmente, em decorrência da transmissão oral (SVS, 2015).

Até o ano de 2004, a ocorrência da transmissão oral pelo consumo de alimentos constituía uma ocorrência pouco conhecida ou investigada, contudo, somente de janeiro a outubro de 2007 foram notificados 100 casos de DC aguda, com quatro óbitos relacionados a surtos ocorridos em 11 municípios da região Norte por esta via de transmissão (ANVISA, 2008). Entre 2000 e 2010 foram registrados 1.036 casos isolados e surtos de Doença de

---

<sup>10</sup> Manchas escuras ou azuladas devido à infiltração de sangue no tecido cutâneo.

Chagas Aguda ocorridos em 91 municípios, sendo que 71 deles também se localizavam na região Norte. No ano de 2009 ocorreram 4.706 óbitos motivados por todas as formas da Doença de Chagas (BRASIL, 2011a).

#### 1.2.1.2 Tratamento e medidas de prevenção.

O tratamento específico deve ser realizado o mais precocemente quando for identificada a forma aguda ou congênita da doença, ou ainda, na forma crônica recente (crianças menores de 12 anos). A droga disponível no Brasil é o comprimido de 100 mg de Benznidazol, que deve ser utilizado na posologia de 5mg/kg/dia (adultos) e 5-10mg/kg/dia (crianças), divididos em duas ou três doses diárias, durante 60 dias. Ressalta-se que o Benznidazol é contraindicado em gestantes. O tratamento dos sintomas da Doença de Chagas depende das manifestações clínicas, sendo que para alterações cardiológicas são recomendadas as mesmas drogas que para outras cardiopatias (cardiotônicos, diuréticos, antiarrítmicos, vasodilatadores, etc). Nas formas digestivas, pode ser indicado tratamento conservador (dietas, laxativos, lavagens) ou cirúrgico, dependendo do estágio da doença (BRASIL, 2010a).

O Nifurtimox também pode ser utilizado no tratamento da infecção por *T. cruzi*, contudo, essa medicação não pode ser comercializada no Brasil, pois não possui registro na ANVISA. Para crianças de até 10 anos é recomendada uma posologia oral diária de 15-20 mg/kg, na faixa etária de 11 a 16 anos, 12.5-15 mg/kg, e para os indivíduos com 17 anos ou mais, 8-10 mg/kg. Para todas as faixas etárias esta posologia deve ser dividida em três ou quatro doses e administrada por 90 dias (CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2013).

O Nifurtimox e o Benznidazol são os únicos fármacos disponíveis para o tratamento da Doença de Chagas, desenvolvidos empiricamente em 1960 e 1970, respectivamente (SANTOS *et al.*, 2012). As alternativas terapêuticas não se mostram totalmente satisfatórias, pois o tratamento é longo e os medicamentos existentes curam cerca de 80% dos casos agudos e 20% dos casos crônicos. Ambas as drogas causam efeitos colaterais significativos e algumas cepas de *T. cruzi* são resistentes ao tratamento (COURA, 2009; SILVA e NICOLETTI, 2013).

Visto que não existe vacina que evite a infecção, as ferramentas para a prevenção primária da doença são o controle de vetores (inseticidas), melhoria das moradias (como paredes rebocadas e pisos de cimento), medidas preventivas pessoais (como o uso de mosquiteiros) e boas práticas de higiene na preparação dos alimentos, transporte,

armazenamento e consumo, juntamente com o controle de transmissão por transfusão de sangue e transplante de órgãos.

A prevenção secundária também é importante e inclui: o diagnóstico de gestantes infectadas e detecção de possível infecção em recém-nascidos com exames parasitológicos ou sorológicos; e uso de equipamentos de proteção individual nos laboratórios, especialmente naqueles onde há o manuseio de tripomastigotas - a forma infectante do parasita para humanos (WHO, 2014).

## 1.2.2 Dengue

### 1.2.2.1 Aspectos gerais

A dengue é uma arbovirose causada por vírus pertencente à família Flaviviridae, do gênero Flavivírus. O vírus da dengue possui quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Os vetores da doença são os mosquitos *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, sendo que até a presente data não foram identificados registros da transmissão do vírus da dengue pelo *A. albopictus* no Brasil (BRASIL, 2010a).

O modo de transmissão da doença ocorre pelo ciclo homem-*Aedes aegypti*-homem. Assim sendo, a fêmea do mosquito pica um indivíduo infectado e o vírus se instala e se multiplica em suas glândulas salivares e intestino. O homem infecta o mosquito durante o período de viremia, que começa um dia antes da febre e perdura até o sexto dia da doença. Não há transmissão pelo contato com um doente ou suas secreções com uma pessoa sadia, nem fontes de água ou alimento. O período de incubação, da picada ao aparecimento dos sintomas, geralmente dura de 2 a 7 dias, mas pode chegar a 15 dias (BRASIL, 2010a).

Os sintomas variam desde febre passageira até uma febre alta incapacitante, com dor de cabeça intensa, dor atrás dos olhos, dores musculares e articulares, e erupção cutânea. Desse modo, apresenta amplo espectro clínico, podendo ter uma evolução clínica leve e autolimitada ou apresentar-se de forma mais grave e fatal nos casos de febre hemorrágica e síndrome de choque da dengue (ROSS, 2010). Deve ser destacado que a dengue é uma doença dinâmica, em que o paciente pode evoluir de uma fase para outra rapidamente.

No que concerne aos aspectos epidemiológicos, a partir da década de 1950, a dengue passou a ser enquadrada como um sério problema de saúde pública no mundo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014). A OMS estima que a cada ano

ocorra 50 a 100 milhões de infecções por dengue e cerca da metade da população mundial vive em países onde a dengue é endêmica (WHO, 2012).

No Brasil, há referências de epidemias desde o século XIX. No século seguinte, em 1916, há relatos em São Paulo, e em 1923, em Niterói, Rio de Janeiro, sem diagnóstico laboratorial (SVS, 2014). O *Aedes aegypti*, erradicado em vários países do continente americano nas décadas de 50 e 60, retornou na década de 70, por fragilidades na vigilância entomológica, além de mudanças sociais e ambientais propiciadas pela urbanização acelerada (BRASIL, 2010a).

A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu entre 1981 e 1982, em Boa Vista, causadas pelos sorotipos 1 e 4. Em 1986, ocorreram epidemias, atingindo o Rio de Janeiro e algumas capitais da região Nordeste (SVS, 2014). Na região das Américas, a doença tem se disseminado com surtos cíclicos ocorrendo a cada três ou cinco anos. No entanto, a transmissão no Brasil vem ocorrendo de forma continuada desde 1986, intercalando-se com a ocorrência de epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente não afetadas ou alteração do sorotipo predominante. O maior surto no Brasil ocorreu em 2013 no Sudeste (Gráfico 3), com cerca de um milhão de casos notificados. A circulação simultânea dos diversos sorotipos vem determinando o cenário de hiperendemicidade da doença, responsável pelos altos níveis de transmissão atuais (SVS, 2014).

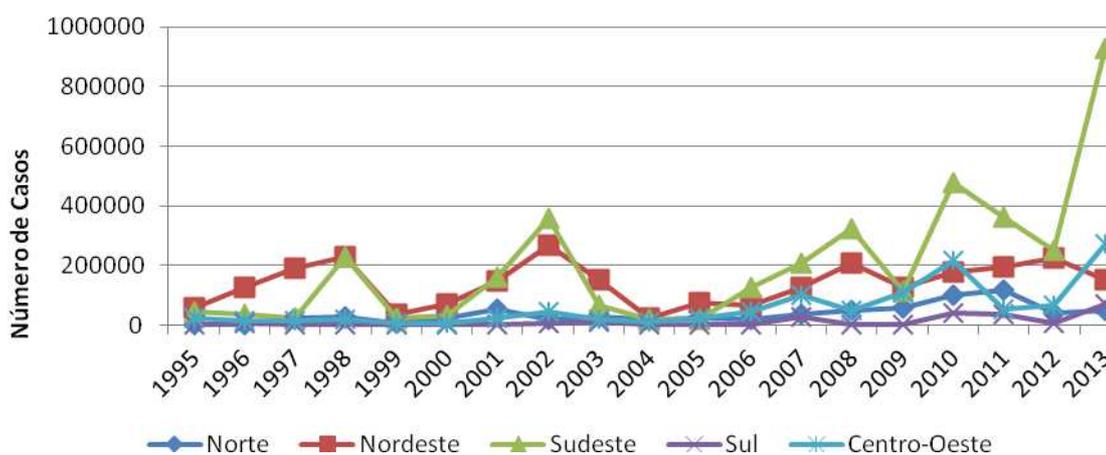


Gráfico 3 – Número de casos de dengue, segundo macrorregião – Brasil, 1995-2013.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012b) e SVS (2014).

Apesar do aumento do número de casos ao longo dos anos, os óbitos por dengue podem ser evitados com a adoção de medidas de baixa densidade tecnológica. O

reconhecimento precoce e tratamento de suporte imediato podem reduzir substancialmente o risco de complicações médicas. Neste sentido, para auxiliar os profissionais de saúde as Secretarias de Vigilância em Saúde e Atenção à Saúde têm elaborado em conjunto um Manual para o diagnóstico e o manejo clínico dos pacientes com dengue (BRASIL, 2013a). O Manual, em sua quarta edição, é revisado periodicamente e traz o protocolo de procedimentos para estabelecer o estadiamento clínico<sup>11</sup> e conduta de acordo com a classificação de risco do paciente, indicando como proceder em situações especiais, como no atendimento a gestantes e pacientes com comorbidades.

O número de casos de dengue é determinado por métodos de diagnóstico laboratorial. A confirmação da doença é feita por sorologia ou detecção do vírus ou antígenos virais pelos métodos:

- a) Método Elisa IgM – baseado em detecção de anticorpo e costuma positivar após o sexto dia da doença;
- b) Método Elisa IgG – baseado em detecção de anticorpo e costuma positivar a partir do nono dia da doença na infecção primária, mas pode já estar detectável desde o primeiro dia na infecção secundária;
- c) Método Elisa IgM e IgG – teste rápido, baseado na detecção qualitativa e diferencial de anticorpos IgM e IgG e permite diagnóstico ou descarte da doença, em curto espaço de tempo (BRASIL, 2013a).

A confirmação do diagnóstico pela detecção do vírus ou antígenos virais utiliza as técnicas de isolamento viral; RT-PCR<sup>12</sup>; imuno-histoquímica<sup>13</sup> e NS1<sup>14</sup>. Devido aos custos envolvidos nestes métodos diagnósticos, seu uso fica restrito aos laboratórios de referência estaduais e nacionais. A solicitação deste tipo de exame deve ser discutida com os integrantes das equipes de Vigilância Epidemiológica. Recomenda-se sua realização nos primeiros três dias da doença, podendo ser realizado até o quinto dia (BRASIL, 2013a).

---

<sup>11</sup> Termo muito usado em oncologia e pode ser entendido como uma maneira de avaliar a extensão da doença.

<sup>12</sup> O *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) é um método desenvolvido como um teste de diagnóstico rápido da viremia da dengue (SUDIRO *et al.*, 1997).

<sup>13</sup> Método que permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina. Corados pela enzima (fosfatase alcalina ou peroxidase) marcada com anticorpo específico (BRASIL, 2005).

<sup>14</sup> É uma nova ferramenta diagnóstica e se trata de um teste qualitativo, usado na detecção da antigenemia NS1 da dengue pela técnica de Elisa de captura. O antígeno NS1 é uma glicoproteína presente em altas concentrações no soro de pacientes infectados pelo vírus da dengue. Dessa forma, pode ser detectado logo após os sintomas da doença terem surgido e não apenas após o aparecimento dos anticorpos específicos contra o agente infeccioso. Por isso, essa ferramenta auxilia no diagnóstico sorológico da doença em amostras colhidas principalmente até o terceiro dia do início dos sintomas. Seu desempenho é equivalente ao do RT-PCR, porém, não permite a identificação do sorotipo. O teste NS1 negativo não exclui a possibilidade da doença (BRASIL, 2013a).

### 1.2.2.2 Tratamento e medidas de prevenção

Atualmente, o principal tratamento é a hidratação. Desde a década de 1940 existem tentativas de desenvolvimento de vacinas para dengue, como medida preventiva, sem sucesso. As mais promissoras incluem vacinas de vírus vivos atenuados, vacinas de vírus inativados e purificados e vacinas de subunidades que usam uma porção do envelope protéico do vírus da dengue (DENGUE VACCINE INITIATIVE, 2014). Segundo Santos *et al.* (2012) as vacinas tetravalentes contendo vírus vivos atenuados parecem ser as mais adequadas para prevenir a doença devido à possibilidade de proteção para todos os sorotipos por períodos prolongados.

A candidata que se encontra no maior estágio de desenvolvimento é uma vacina tetravalente de vírus atenuado baseado em um vírus quimérico da febre amarela (CYD-TDV), que progrediu para os estudos de eficácia de fase III (WHO, 2014). O Quadro 3 apresenta as vacinas para dengue que se encontram em fase de desenvolvimento.

Quadro 3 – Vacinas da Dengue em Desenvolvimento – Nov/2012.

Desenvolvedor	Fase de Estudo
Sanofi Pasteur	Conduzindo ensaios clínicos de fase 3 na Austrália e em países da Ásia e América Latina. Vacina tetravalente de vírus atenuados, desenvolvida usando o vírus da febre amarela como espinha dorsal.
Naval Medical Research Center (USA)	Prova de conceito dos ensaios da fase 1 para vacina de DEN-1 foi completada. Vacina de plasmídeo de DNA. Cinco dos 12 receptores de alta de vacina desenvolveram anticorpos para DEN-1. A vacina está sendo reformulada com um novo adjuvante, Vaxfectin®, para aumentar a imunogenicidade.
U.S. National Institutes of Health (NIH)	Teste de diferentes vacinas monovalentes para selecionar aquelas com perfil de segurança e imunogenicidade mais favoráveis. TV003, uma formulação de vacina tetravalente foi escolhida para futura avaliação e começará os ensaios de fase 2 em adultos e crianças que já foram acometidos por flavovirose.
Biological E (Índia)	Fez lotes sementes em escala da vacina tetravalente com vírus atenuados (licenciada do NIH) e está revendo sua estratégia de protocolo clínico.
Butantan (Brasil)	Produziu pequenos lotes clínicos da vacina tetravalente com vírus atenuados (licenciada do NIH). Receberam aprovação para começar os testes de fase 2 com este produto em adultos que nunca e que já foram acometidos por flavovirose.
Panacea Biotech (Índia)	Produziu diferentes lotes da vacina tetravalente com vírus atenuados (licenciada do NIH). Formulação e testes de estabilidade completos nestes lotes.
Vabiotech (Vietna)	Começou a produção de lotes sementes da vacina tetravalente com vírus atenuados (licenciada do NIH). Quando estas completarem o teste de segurança, eles farão a formulação da vacina. O planejamento dos ensaios clínicos está em desenvolvimento.
Inviragen (Adquirida pela Takeda)	Iniciado ensaios clínicos de fase 2 em Porto Rico, Colômbia, Singapura e Tailândia para sua vacina tetravalente atenuada. Em adição, estratégias de imunização rápida e administração sem agulha estão sendo investigadas.
Merck	Completo a prova de conceito dos ensaios clínicos de fase 1 da vacina de subunidade de proteína recombinante com adjuvante Alum desenvolvida pela Hawaii Biotech. Estão conduzindo um ensaio clínico de fase 1 com uma vacina tetravalente com adjuvante ISCOM na Austrália.
GlaxoSmithkline	Testes de prova de conceito da fase 1 de uma vacina com vírus inativado e purificado em desenvolvimento devido ao uso de novos adjuvantes, originalmente desenvolvidos pelo Walter Reed Army Institute for Medical Research (US), e consuzindo um estudo de avaliação de fase 1 de novos métodos de administração de vacinas. Assinou um Acordo de Cooperação para desenvolver essa vacina com a Fundação Oswaldo Cruz.

Fonte: Dengue Vaccine Initiative (2014).

Por fim, ressalta-se que devido à inexistência de uma vacina ou drogas antivirais específicas, às medidas de controle se restringem ao vetor. Segundo Rita, Freitas e Nogueira (2013), a eliminação do *Aedes aegypti* é extremamente difícil, sobretudo, devido à densidade demográfica, ocupação urbana desordenada e à falta de infraestrutura dos grandes centros urbanos. O combate ao vetor envolve ações continuadas de inspeções domiciliares, eliminação e tratamento de criadouros, associadas às atividades de educação em saúde e mobilização social. Em situações de epidemias, as ações de controle devem ser intensificadas e associadas à aplicação espacial de inseticida a ultra-baixo volume (Brasil, 2010a).

As dificuldades para eliminar mosquitos domiciliados armazenados em recipientes com água e que propiciam a sua multiplicação, exige a articulação com a mídia na divulgação de uma maior conscientização e mobilização social sobre a necessidade das comunidades manterem seus ambientes livres do mosquito, além de políticas públicas, como limpeza urbana e saneamento.

### 1.2.3 Esquistossomose

#### 1.2.3.1 Aspectos Gerais

A Esquistossomose Mansônica é uma doença parasitária, causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*. Também conhecida como, “xistose”, “xistosa”, “xistosomose”, “doença dos caramujos”, “barriga d’água” e “doença de Manson-Pirajá da Silva” (BRASIL, 2008), trata-se de uma doença debilitante que constitui grave problema de ordem socioeconômica e de saúde pública.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a esquistossomose afeta cerca de 240 milhões de pessoas ao redor do mundo, e mais de 700 milhões vivem em áreas endêmicas (WHO, 2014). A infecção é prevalente nas áreas tropicais e subtropicais, em comunidades pobres sem água potável e sistema adequado de saneamento. No Brasil, a esquistossomose está presente em 19 unidades federativas e estima-se que a doença afete 200 milhões de pessoas em áreas carentes do país (AGÊNCIA BRASIL, 2012), sendo que os estados das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-oeste são os mais afetados. Estima-se que 20 milhões de pessoas vivam em áreas sob o risco de contrair a doença (BRASIL, 2009).

Dois hospedeiros estão envolvidos no ciclo de vida do parasita: um definitivo e outro intermediário. O homem é o principal hospedeiro definitivo onde o parasita apresenta a forma adulta do helminto. No Brasil, o hospedeiro intermediário são os caramujos do gênero

*Biomphalaria*: *B. glabrata*, *B. tenagophila*, *B. straminea* (BRASIL, 2010a). Os ovos do *S. mansoni* são eliminados no ambiente por meio das fezes de homens infestados, ocasionando a contaminação das coleções hídricas. Na água, os ovos eclodem, liberando uma larva ciliada denominada miracídio, que infecta o caramujo. Os miracídios se multiplicam no caramujo e, no período de quatro a seis semanas, começam a abandoná-lo em grande quantidade, na forma de cercárias, principalmente quando estão sob a ação do calor e luminosidade, ficando livres nas águas naturais. O horário no qual as cercárias são vistas em maior quantidade na água e com maior atividade é entre 10 e 16h, quando a luz solar e o calor são mais intensos (BRASIL, 2008).

Por sua vez, as cercárias penetram no homem por meio da pele e/ou mucosas e, mais frequentemente, pelos pés e pernas. Após atravessar a pele e mucosas, as cercárias perdem a cauda e se transformam em esquistossômulos. Esses caem na circulação venosa e alcançam o coração e pulmões, onde permanecem por algum tempo. Através do coração os parasitas são lançados, por meio das artérias, aos pontos mais diversos do organismo, sendo o fígado, o órgão preferencial de alojamento do parasita. No fígado, as formas jovens se diferenciam sexualmente e crescem alimentando-se de sangue, migram para as veias do intestino, onde alcançam a forma adulta, acasalam-se e iniciam a postura de ovos, recomeçando o ciclo (BRASIL, 2008).

O homem pode eliminar ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes a partir de cinco semanas após a infecção, e por um período de 6 a 10 anos, podendo chegar até mais de 20 anos. Os hospedeiros intermediários (caramujos) começam a eliminar cercárias após 4 a 7 semanas da infecção pelos miracídios (BRASIL, 2010a).

A sintomatologia clínica depende do estágio de evolução da doença no homem. O início da esquistossomose coincide com a penetração da cercária na pele, que pode ser assintomática ou com intensa manifestação pruriginosa – dermatite cercariana, caracterizada por micropápulas “avermelhadas” semelhantes a picadas de insetos, com duração, em geral, de 24 a 72 horas, podendo chegar até 15 dias (FREITAS *et al.*, 2009). Com cerca de 3 a 7 semanas após a exposição, pode ocorrer febre de Katayama, caracterizada por aumento dos gânglios linfáticos, redução ou perda de apetite, dor abdominal e cefaleia. Esses sintomas podem ser acompanhados de diarreia, náuseas, vômitos ou tosse seca, ocorrendo aumento do fígado, caracterizando a fase aguda da doença (BRASIL, 2010a).

Após seis meses de infecção, há risco do quadro clínico evoluir para a fase crônica, cujas formas clínicas são:

- a) Hepatointestinal: Caracteriza-se pela presença de diarreias e dores no estômago. Ao exame físico, o paciente apresenta fígado palpável, com nodulações que, nas fases mais avançadas dessa forma clínica, correspondem a áreas de fibrose;
- b) Hepática: A apresentação clínica dos pacientes pode ser assintomática ou com sintomas da forma hepatointestinal. Ao exame físico, o fígado é palpável e endurecido, à semelhança do que acontece na forma hepatoesplênica. Na ultrassonografia, verifica-se a presença de fibrose hepática, moderada ou intensa;
- c) Hepatoesplênica compensada: A característica fundamental desta forma é a presença de hipertensão portal, levando ao aumento do baço e ao aparecimento de varizes no esôfago. Às vezes, o primeiro sinal de descompensação da doença é a hemorragia digestiva. O exame físico detecta aumento do fígado e baço;
- d) Hepatoesplência descompensada: Considerada uma das formas mais graves. Caracteriza-se por diminuição acentuada do estado funcional do fígado. Essa descompensação relaciona-se à ação de vários fatores, tais como os surtos de hemorragia digestiva e consequente isquemia hepática e fatores associados, como hepatite viral e alcoolismo (BRASIL, 2010a).

O diagnóstico da esquistossomose é feito pelo quadro clínico-epidemiológico complementado por exame coprológico, preferencialmente com uso de técnicas quantitativas de sedimentação, principalmente a técnica de Kato-Katz. Essa técnica é aplicável na inferência da carga parasitária, detectando a presença de ovos nas fezes, o que ocorre após o 45º dia de infecção (VITORINO *et al.*, 2012). A ultrassonografia hepática auxilia no diagnóstico da fibrose hepática e nos casos de aumento do fígado e do baço. A biópsia retal ou hepática, apesar de não recomendada na rotina, pode ser útil em casos suspeitos e na presença de exame parasitológico de fezes negativo (BRASIL, 2010a).

Ainda em relação ao diagnóstico, os testes sorológicos são extremamente úteis em regiões de baixa prevalência da doença ou para diagnóstico em indivíduos com baixa carga parasitária e/ou imunodeprimidos. Além de possibilitar o diagnóstico diferencial com outros quadros clínicos, permite uma maior captação de casos da doença, inclusive de assintomáticos, constituindo-se numa ferramenta clínico-epidemiológica importante para determinação da prevalência e na decisão de aplicação do tratamento em pacientes com história de contato com coleções hídricas de risco, com exames parasitológicos negativos, e não anteriormente tratados (FREITAS *et al.*, 2009). O diagnóstico imunológico pode ser realizado utilizando o soro do paciente para pesquisa de anticorpos contra o *S. mansoni*. Para isto, podem ser realizadas as técnicas de fixação de complemento, hemaglutinação indireta e

aglutinação do látex, entre outras. As técnicas mais utilizadas são ELISA, reação periovular e imunofluorescência (UECKER, 2007; FREITAS *et al.*, 2009).

### 1.2.3.2 Tratamento e medidas de prevenção

O tratamento específico é feito com praziquantel e oxamniquina, de acordo com o esquema terapêutico descrito na Tabela 4. O acompanhamento da cura é realizado por seis exames parasitológicos de fezes (um por mês ou dois a cada dois meses) e/ou uma biópsia retal no sexto mês pós-tratamento (VITORINO *et al.*, 2012).

Tabela 4 – Esquema terapêutico em dose única para o tratamento da Esquistossomose Mansônica.

<b>Medicamento</b>	<b>Adulto</b>	<b>Crianças</b>
Praziquantel (comprimidos 600 mg)	50mg/kg de peso.	60mg/kg de peso.
Oxamniquina (cápsula 250 mg e solução oral 50 mg/mL)	15mg/kg uma hora após uma refeição.	20 mg/kg uma hora após a refeição.

Fonte: BRASIL (2010 a).

O esquema terapêutico mencionado não pode ser adotado durante: a gestação; a amamentação; em crianças menores de dois anos; e em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave, como na fase descompensada da forma hepatoesplênica (BRASIL, 2010a).

A oxamniquina foi descrita por Richards & Foster em 1969 e a atividade do praziquantel contra cestódeos e trematódeos em 1977 por Thomas & Gönner e Gönner & Andrews. Tanto o praziquantel quanto a oxamniquina apresentam limitações, como baixa eficácia no tratamento da esquistossomose mansônica aguda, baixa atividade sobre o *S. mansoni* na forma imatura e falha em tratamentos devido à ocorrência de resistência ou tolerância a esses fármacos (FREZZA *et al.*, 2007). Desse modo, alternativas terapêuticas têm sido pesquisadas para o tratamento da esquistossomose como o oxadiazol e novos ácidos aminoalcanotiofulvíricos (SANTOS *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2012).

Em relação às medidas de prevenção, há 35 anos a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) estuda uma vacina para esquistossomose (SANTOS *et al.*, 2012). A instituição está organizando a última etapa de teste em humanos, que prevê a vacinação de crianças entre nove e 10 anos em áreas endêmicas, e deve ocorrer em duas regiões, tanto da África quanto do Brasil, provavelmente na Bahia (WELLE, 2014).

As medidas de controle da doença recomendadas pela vigilância epidemiológica incluem: o controle dos portadores, por meio de inquéritos coproscópicos a cada dois anos em

áreas endêmicas, dos hospedeiros intermediários, pela pesquisa das coleções hídricas; educação em saúde, baseadas em estudos do comportamento das populações em risco; e saneamento ambiental (BRASIL, 2010a).

#### 1.2.4 Hanseníase

##### 1.2.4.1 Aspectos gerais

A Hanseníase, também conhecida como mal de Hansen, é uma doença crônica granulomatosa, proveniente de infecção causada pelo *Mycobacterium leprae*. Esse bacilo tem alta infectividade (infecta um grande número de indivíduos), no entanto, possui baixa patogenicidade (poucos adoecem) (BRASIL, 2010a). A hanseníase é uma das doenças mais antigas que acomete o homem, com referências que datam de 600 A.C. (BRASIL, 2009).

O *Mycobacterium leprae* é um bacilo álcool-ácido resistente intracelular obrigatório, sendo a única espécie de micobactéria que infecta os nervos periféricos, especificamente as células de Schwann (BRASIL, 2009). A principal via de eliminação dos bacilos pelos pacientes multibacilares é a aérea superior. O trato respiratório também é a mais provável via de entrada do *M. leprae* no corpo humano. O período de incubação da doença é longo, com média de dois a sete anos (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010a).

A hanseníase acomete, principalmente, indivíduos em faixa etária economicamente ativa causando prejuízos a sua vida social e profissional (SILVA e NICOLETTI, 2013). De acordo com relatórios oficiais de 115 países e territórios entregues a OMS, a prevalência global da hanseníase registrada no final do primeiro trimestre de 2013 foi de 189.018 casos, enquanto 232.857 casos novos foram detectados durante 2012, excluindo-se a pequena frequência de casos relatados na Europa. Bolsões de alta endemicidade ainda permanecem em alguns países africanos, no Brasil e Índia (WHO, 2014).

O Ministério da Saúde tem o compromisso de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública até 2015, isto é, alcançar menos de um caso por 10.000 habitantes (BRASIL, 2012). Essa meta foi estabelecida e acatada pelos países endêmicos durante a 44ª Assembleia Mundial da Saúde em 1991 (PENNA, 1995). Apesar da tendência descendente do índice de prevalência de hanseníase no país no período de 1990 a 2012, com expressividade nas regiões Norte e Centro-Oeste (Gráfico quatro), em 2012, o Brasil ainda apresentava 1,5 casos por 10.000 habitantes, com maior ênfase nas regiões Norte (3,4 casos/10.000), Centro-Oeste (3,7

casos/10.000) e Nordeste (2,3 casos/10.000). Este padrão de endemicidade demanda intensificação das ações para erradicação da doença.

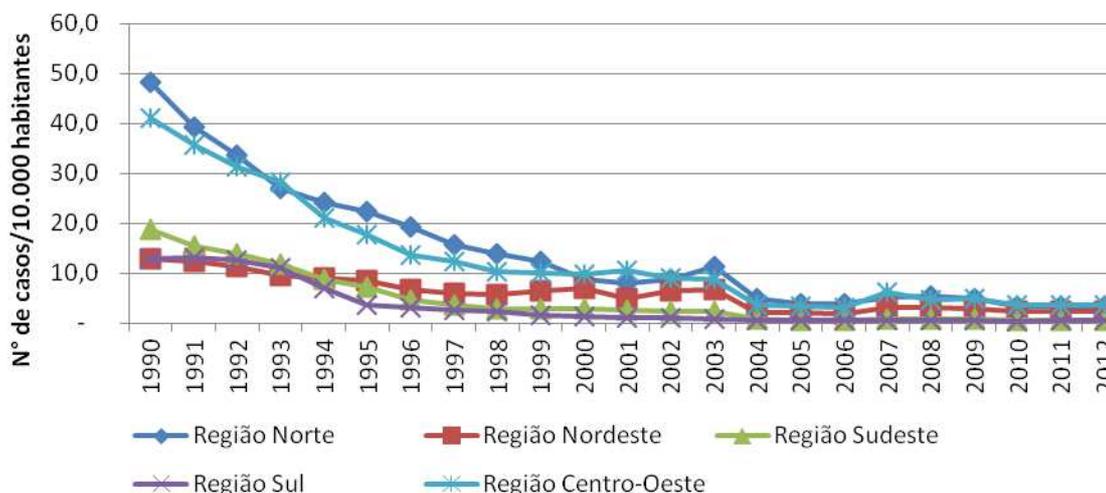


Gráfico 4 – Prevalência da Hanseníase no Brasil segundo macrorregião, 1990-2012.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012b).

Notas: até 2003: instrumentos de avaliação das Secretarias Estaduais de Saúde. A partir de 2004: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

Notas:

1. Prevalência: casos existentes no registro ativo por 10.000 habitantes.
2. Situação da base de dados em novembro/2013.
3. Informações não disponíveis para Roraima em 1993 e 1994 e para Tocantins em 2000.

De acordo com a Portaria Nº 3.125, de 07/10/2010 do MS, considera-se um caso de hanseníase, a pessoa que necessita de tratamento poliquimioterápico e apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais: a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade; b) acometimento de nervo(s) periférico(s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e c) baciloscopia positiva de esfregaço intradérmico.

Em crianças, diante da dificuldade de aplicação e interpretação dos testes de sensibilidade, o diagnóstico da Hanseníase exige exame criterioso. Por isso, recomenda-se aplicar o “Protocolo Complementar de Investigação Diagnóstica de Casos de Hanseníase em Menores de 15 anos - PCID < 15”, conforme Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde, 2009 (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010d).

A classificação operacional dos casos de Hanseníase, visando o tratamento com poliquimioterapia é baseada no número de lesões cutâneas com seção de cinco lesões da pele: Paucibacilar (PB), em casos com até este limítrofe e Multibacilar (PM) para os que o ultrapassarem (BRASIL, 2009, BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010d).

A baciloscopia de pele (esfregaço intradérmico), quando disponível, deve ser utilizada como exame complementar para a classificação dos casos em PB ou MB. A baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões, embora o resultado negativo da baciloscopia não exclua o diagnóstico de Hanseníase (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010a).

As complicações mais comuns da hanseníase são as reações hansênicas que consistem de alterações do sistema imunológico, que se exteriorizam como manifestações inflamatórias agudas e subagudas e ocorrem mais frequentemente nos casos MB e pode ser:

- Reação Tipo 1 ou reação reversa (RR): caracteriza-se pelo aparecimento de novas lesões dermatológicas (manchas ou placas), infiltração, alterações de cor e edema nas lesões antigas, com ou sem espessamento e dor de nervos periféricos (neurite); e
- Reação Tipo 2: cuja manifestação clínica mais frequente é o eritema nodoso hansênico (ENH) – caracteriza-se por apresentar nódulos subcutâneos dolorosos, acompanhados ou não de febre, dores articulares e mal-estar generalizado, com ou sem espessamento e dor de nervos periféricos (neurite) (BRASIL, 2010a).

#### 1.2.4.2 Tratamento e medidas de prevenção

A primeira alternativa terapêutica para o tratamento da hanseníase tornou-se disponível por volta dos anos 1940, com a dapsona, rifampicina e clofazimina sendo utilizadas como monoterapia (SILVA e NICOLETTI, 2013). Posteriormente, a OMS estabeleceu uma associação desses medicamentos, a poliquimioterapia. Desde 1995 esses medicamentos têm sido disponibilizados gratuitamente em todos os países endêmicos através dessa entidade (SANTOS *et al.*, 2012).

Os pacientes diagnosticados com hanseníase devem ser tratados em regime ambulatorial. Nos serviços básicos de saúde, administra-se a poliquimioterapia que elimina o bacilo e evita a evolução do quadro clínico, prevenindo incapacidades e deformidades causadas pela doença, levando à cura. A poliquimioterapia é administrada através de esquema padrão, de acordo com a classificação operacional do doente em paucibacilar e multibacilar (Quadro 4). O tratamento é fornecido em cartelas contendo todos os medicamentos quimioterápicos que ficam separados em dois quadrantes para facilitar a identificação das doses autoadministradas e das doses supervisionadas, que são administradas uma vez ao mês no serviço de saúde.

Quadro 4 – Esquemas terapêuticos padronizados para hanseníase paucibacilar (PB) e multibacilar (MB).

<b>Hanseníase Paucibacilar</b>		
<b>Faixa</b>	<b>Cartela PB</b>	<b>Esquema Terapêutico (6 Cartelas)</b>
Adulto	Rifampicina: cápsulas de 300 mg (2) Dapsona: comprimido de 100 mg (28)	Rifampicina: dose mensal 600 mg (supervisionada) Dapsona: dose mensal de 100 mg (supervisionada) e dose diária de 100 mg (autoadministrada)
Criança	Rifampicina: cápsulas de 150 mg (1) 300 mg (1) Dapsona: comprimido 50 mg (28)	Rifampicina: dose mensal 450 mg (supervisionada) Dapsona: dose mensal de 50 mg (supervisionada) e dose diária de 50 mg (autoadministrada)
<b>Hanseníase Multibacilar</b>		
<b>Faixa</b>	<b>Cartela MB</b>	<b>Esquema Terapêutico (12 Cartelas)</b>
Adulto	Rifampicina: cápsulas de 300 mg (2) Dapsona: comprimido de 100 mg (28) Clofazimina: cápsula de 100 mg (3) e cápsula de 50 mg (27)	Rifampicina: dose mensal 600 mg (supervisionada) Dapsona: dose mensal de 100 mg (supervisionada) e dose diária de 100 mg (autoadministrada) Clofazimina: dose mensal de 300 mg (supervisionada), e dose diária 50 mg (autoadministrada)
Criança	Rifampicina: cápsulas de 150 mg (1) 300 mg (1) Dapsona: comprimido 50 mg (28) Clofazimina: cápsula de 50 mg (16)	Rifampicina: dose mensal 450 mg (supervisionada) Dapsona: dose mensal de 50 mg (supervisionada) e dose diária de 50 mg (autoadministrada) Clofazimina: dose mensal de 150 mg (supervisionada), e dose diária 50 mg em dias alternados (autoadministrada)

Fonte: BRASIL (2010a).

No esquema terapêutico padrão exposto, o tratamento da hanseníase paucibacilar para adultos possui uma dose mensal supervisionada de Rifampicina em cápsulas e outra diária de Dapsona. Este mesmo esquema é utilizado na hanseníase multibacilar, agregado a Clofazimina, também ministrado em doses mensais e diárias. Quando direcionado às crianças, as doses são reduzidas, mas o esquema de doses supervisionadas e autoadministradas são mantidos.

Na sexta dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, fazer uma avaliação neurológica simplificada e outra do grau de incapacidade física, podendo receber alta por cura. Já o tratamento da hanseníase multibacilar possui 12 doses supervisionadas e estará concluído em até 18 meses. Na 12ª dose, os mesmos procedimentos efetuados para a alta da hanseníase paucibacilar deverão ser realizados no serviço de saúde. Os pacientes multibacilares que não apresentarem melhora clínica deverão ser encaminhados

para avaliação em unidades de saúde de maior complexidade, a fim de verificar a necessidade de um segundo ciclo de tratamento (BRASIL, 2010a).

Efeitos colaterais do esquema terapêutico padrão pelo uso da rifampicina incluem: efeitos cutâneos, gastrointestinais, hepáticos, hematopoéticos. A clofazimina também acarreta efeitos cutâneos com ressecamento e descamação da pele e coloração avermelhada. Alterações gastrointestinais também podem estar presentes, com diminuição da peristalse e dor abdominal, devido ao depósito de cristais de Clofazimina nas submucosas e linfonodos intestinais, resultando na inflamação da porção terminal do intestino delgado. A dapsona pode apresentar efeitos cutâneos (síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa ou eritrodermia), hepáticos, fenômenos hemolíticos, dentre outros (BRASIL, 2012).

No caso de reações hansênicas do tipo I deve-se ainda iniciar a administração de prednisona na dose de 1 a 2mg/kg/dia, conforme avaliação clínica. A poliquimioterapia não deve ser interrompida. Nas reações do tipo II, a Talidomida é a droga de escolha na dose de 100 a 400mg/dia (BRASIL, 2010a). Os casos de recidiva em Hanseníase são raros em pacientes tratados regularmente, com os esquemas poliquimioterápicos. Geralmente, ocorrem em período superior a cinco anos após a cura. É considerado um caso de recidiva aquele que completar com êxito o tratamento de poliquimioterapia proposto pela OMS e que, eventualmente, desenvolva novos sinais e sintomas da doença. Neste caso, o tratamento, deverá ser repetido integralmente, de acordo com a classificação paucibacilar ou multibacilar (BRASIL, 2010a).

Apesar da eficácia da poliquimioterapia, as metas de eliminação da doença ainda não foram alcançadas em razão da resistência medicamentosa, frequentemente causada pelo abandono do tratamento e, falhas nas informações dispensadas aos pacientes e profissionais de saúde para o aprimoramento da terapêutica proposta (SILVA e NICOLETTI, 2014).

Em relação às medidas de prevenção, apesar da falta de especificidade para a doença, recomenda-se a aplicação da vacina BCG-ID nos contatos intradomiciliares, sem presença de sinais e sintomas de Hanseníase, independentemente de serem contatos de casos PB ou MB. A aplicação da vacina BCG depende da história vacinal: se o contato não possuir cicatriz vacinal de BCG, deverá ser prescrita uma dose da vacina BCG. Caso possua uma cicatriz de BCG, deverá ser prescrita uma dose adicional da vacina BCG, duas cicatrizes vacinais, não deverá receber nenhuma dose. Contatos intradomiciliares em menores de um ano de idade que já foram vacinados, não necessitam de aplicação de outra dose de BCG (BRASIL, 2010a).

### 1.2.5 Leishmanioses

As leishmanioses são doenças causadas por protozoários de mais de 20 espécies de *Leishmania* que são transmitidas ao homem pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas. Elas são consideradas, primariamente, como uma zoonose podendo acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose (BRASIL, 2013b).

Os flebotomíneos são infectados quando sugam o sangue de mamíferos que possuem macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. No trato digestivo anterior dos insetos ocorre o rompimento dos macrófagos liberando as formas amastigotas que se reproduzem e diferenciam-se rapidamente em formas flageladas denominadas de promastigotas que também se multiplicam e transformam-se em paramastigotas, colonizando o esôfago e a faringe do vetor. Elas permanecem aderidas nesses órgãos até se transformarem nas formas infectantes, as promastigotas metacíclicas. O ciclo do parasito no inseto se completa em torno de 72 horas. Após este período, as fêmeas ao picarem um hospedeiro vertebrado inoculam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com a saliva do inseto. Na pele do hospedeiro, estas formas são ingeridas por células do sistema mononuclear fagocitário (macrófagos). As promastigotas metacíclicas se diferenciam em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento dos mesmos, ocorrendo à liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, ocorrendo então à disseminação para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (BRASIL, 2013b).

A doença está associada, dentre outros fatores, à desnutrição, migração demográfica, condições precárias de habitação e mudanças ambientais, como desmatamento, construção de barragens e de sistemas de irrigação e urbanização. Estima-se que 1,3 milhões de novos casos, e de 20.000 a 30.000 mortes ocorram anualmente devido à leishmaniose (WHO, 2014).

Os agentes etiológicos das leishmanioses foram identificados no final do século XIX. Cunningham descreveu formas amastigotas em casos de Calazar, em 1885 na Índia. Em 1903, Leishman e Donovan realizaram as primeiras descrições do protozoário responsável pelo Calazar indiano, denominado mais tarde como *Leishmania donovani*. Em 1903, Wright descreveu o parasita do Botão do Oriente, conhecido atualmente como *Leishmania tropica* (SANTOS *et al.*, 2012). No continente americano, várias doenças que criavam lesões, chamadas de úlcera de Bauru, ferida brava, uta e úlcera dechiclero, foram correlacionadas

com a leishmaniose por Gaspar Viana, em 1911, pela descrição da *Leishmania braziliensis* (SOUZA, 2010).

Atualmente, no Brasil as leishmanioses são caracterizadas em dois subgrupos: Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e Leishmaniose Visceral (LV).

#### 1.2.5.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

##### 1.2.5.1.1 Aspectos Gerais

A LTA, também conhecida por Úlcera de Bauru, nariz de tapir, botão do oriente, é uma doença infecciosa, não contagiosa, que acomete pele e mucosas (BRASIL, 2010a).

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras da doença humana. No Brasil, já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As mais importantes são *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*. A doença é transmitida pela picada da fêmea de insetos flebotomíneos das diferentes espécies de importância médico-sanitária do gênero *Lutzomyia* (BRASIL, 2010a).

Os ciclos de transmissão da LTA variam de acordo com a região geográfica, envolvendo uma diversidade de espécies de parasito, vetores, reservatórios e hospedeiros (BRASIL, 2010c). No homem, o período de incubação dura em média dois meses, podendo apresentar períodos mais curtos, de duas semanas, e mais longos, até dois anos (BRASIL, 2013b).

A taxa de incidência (nº de casos/100.000 habitantes) da LTA no Brasil, em 2012, era de 11,9. A maioria dos casos está concentrada na região Norte com uma taxa de incidência de 61,1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). No período de 1980 a 2010 ocorreram 702.839 casos importados de LTA em território nacional devido a movimentos migratórios (NEGRÃO e FERREIRA, 2014). Porém, casos autóctones também foram registrados em 19 Unidades da Federação no início da década de 1980 e, em 2003, foi confirmada autoctonia em todos os estados do país (BRASIL, 2010a).

A manifestação clínica da doença se dá, classicamente, sob duas formas: cutânea e mucosa. A forma cutânea é caracterizada pela presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura. A Leishmaniose Cutânea (LC) é a forma mais comum de leishmaniose deixando cicatrizes para toda a vida. Cerca de 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, do Oriente Médio e Ásia Central.

Ultrapassa a dois terço os novos casos que tem ocorrido em seis países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, República Islâmica do Irã e República Árabe da Síria. Estima-se que, anualmente, 0,7 a 1,3 milhões de novos casos possam ocorrer em todo o mundo (WHO, 2014).

Na forma mucosa, secundária ou não a cutânea, há a presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração, ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios, palato e nasofaringe. A forma mucosa grave pode causar dificuldade de deglutição, alterações na produção da voz, insuficiência respiratória por edema de glote, pneumonia por aspiração e morte (BRASIL, 2010a). Aproximadamente 90% dos casos desta forma clínica de leishmaniose ocorrem na Bolívia, Brasil e Peru (WHO, 2014).

O diagnóstico de certeza da LTA é feito pela intradermoreação de Montenegro (IDRM) positiva e/ou demonstração do parasito no exame parasitológico direto em esfregaço de raspado da borda da lesão, ou no *inprint* feito com o fragmento da biópsia; em histopatologia ou isolamento em cultura. A imunofluorescência pode ser considerada como critério adicional no diagnóstico diferencial com outras doenças.

#### 1.2.5.1.2 Tratamento e Medidas de Prevenção

O tratamento medicamentoso da forma cutânea da LTA, Quadro 5, consiste na administração de antimonial pentavalente. O antimonial, intravenoso ou intramuscular, na dose de 10 a 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia deve ser administrado por 20 dias consecutivos. Essa medicação, mais especificamente o antimoniato de N-metil glucamina, é a primeira escolha para o tratamento de todas as formas de LTA, com exceção dos pacientes coinfectados com HIV e gestantes (BRASIL, 2010a).

A segunda opção de tratamento é a administração intramuscular profunda de Isotionato de Pentamidina, 4mg/kg/dia a cada dois dias, até completar, no máximo, 2g de dose total. Outra opção para resposta insatisfatória com o tratamento pelo antimonial pentavalente é a anfotericina B, 1mg/kg/dia, diariamente ou em dias alternados (máximo de 50mg/dia), até atingir a dose total de 1 a 1,5g (BRASIL, 2010a).

Além das medicações sistêmicas, as lesões ulceradas devem ser limpas com água e sabão e, se possível, deve-se aplicar compressas com permanganato de potássio (KMNO<sub>4</sub>), com diluição de 1/5.000ml de água morna (BRASIL, 2010a).

A forma mucosa da LTA deve ser tratada primariamente com Antimoniato de N-metil glucamina, 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, por 30 dias consecutivos. A pentamidina é a droga de segunda

escolha no mesmo esquema terapêutico que a forma cutânea. A anfotericina B também pode ser usada conforme o esquema da forma cutânea, mas a medicação deve ser mantida até completar, se possível, 2,5 a 3g de dose total.

Quadro 5 – Esquemas terapêuticos da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)

Forma	Esquema terapêutico		
	1ª opção Antimoniato de N-metil glucamina Intravenosa ou Intramuscular	2ª opção Isotionato de Pentamidina Intramuscular profunda	3ª opção Anfotericina B Intravenosa
Cutânea	10 a 20mg/Sb+5/kg/dia 20 dias	4mg/kg/dia a cada dois dias até o máximo de 2g	1mg/kg/dia dose diária ou dias alternados (máximo de 50mg/dia)
Mucosa	20mg/Sb+5/kg/dia 30 dias	4mg/kg/dia a cada dois dias até o máximo de 2g	1mg/kg/dia até 2,5 a 3g de dose total

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de BRASIL (2010a).

A anfotericina B lipossomal para o tratamento da leishmaniose tegumentar não está registrada na ANVISA, sendo então considerada uma droga *off label*<sup>15</sup> para esta indicação. Apesar dessa indicação fazer sentido, uma vez que o medicamento pode ser utilizado no tratamento da leishmaniose visceral, ela não é documentada por ensaios clínicos controlados que possam respaldar sua aprovação. O uso *off label* de qualquer medicamento pode ser realizado por conta e risco do médico que o prescreve (BRASIL, 2010d).

As medicações supramencionadas não devem ser administradas em portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, Doença de Chagas. Em gestantes, o Antimoniato de N-metil glucamina não deve ser administrado, sendo recomendado apenas a Anfotericina B (BRASIL, 2010a).

Os medicamentos comumente empregados no tratamento da LTA possuem efeitos adversos graves. Os antimoniais pentavalentes podem ocasionar, na seguinte ordem de frequência: dores articulares, dores musculares, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude

<sup>15</sup> O termo *off label* refere-se ao uso de medicamentos para aplicações diferentes das aprovadas em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão de vigilância sanitária competente. As prescrições *off label* de medicamentos podem ocorrer em diversos casos, dentre eles: quando crianças apresentam as mesmas doenças ou sintomas de doenças onde existam tratamentos apenas para adultos; administração por via diferente da preconizada; administração em dose diferente da recomendada; quando a doença em questão possui semelhança de tratamento com o uso *on-label* do medicamento (p.ex. uso de antihistamínico para alergias sazonais que é administrado para alergias crônicas) e novos usos para medicamentos já conhecidos (TABARROK, 2009 e COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2012).

gástrica, epigastralgia<sup>16</sup>, azia, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA). Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. Mesmo o uso do antimonial na dose recomendada pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem a suspensão do tratamento (BRASIL, 2009).

A anfotericina B é altamente tóxica para as células do endotélio vascular, causando inflamação de veias. Durante a infusão, pode ocorrer cefaleia, febre, calafrios, perda ou diminuição da força física, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão. Comprometimentos renais ocorrem em praticamente todos os pacientes ao longo do tratamento, que normalmente são reversíveis, quando a droga é usada nas doses recomendadas. As reações adversas mais frequentes das pentamidinas são: dor, induração<sup>17</sup> e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, dores musculares, cefaleia, hipotensão, desmaios, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. O diabetes *mellitus* pode se manifestar a partir da administração da dose total de 1g (BRASIL, 2009).

Devido à toxicidade dos fármacos utilizados no tratamento da Leishmaniose, um dos objetivos específicos do Programa de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (PV-LTA) no Brasil é justamente fazer o monitoramento dos eventos adversos aos medicamentos (BRASIL, 2009).

Em relação às medidas de prevenção, ainda inexistem uma vacina para o ser humano, sendo assim a prevenção está voltada para evitar os riscos de transmissão nos ambientes individuais ou coletivos e incluem: uso de repelentes; evitar a exposição nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite); uso de mosquiteiros de malha fina; limpeza de quintais e terrenos, a fim de evitar o estabelecimento de criadouros para formas imaturas do vetor; poda de árvores; dar destino adequado ao lixo orgânico; e manutenção de animais domésticos distantes do intradomicílio durante a noite, de modo a reduzir a atração dos flebotomíneos para este ambiente (BRASIL, 2010c).

---

<sup>16</sup> Dor no abdômen superior.

<sup>17</sup> Endurecimento anormal de um tecido.

### 1.2.5.2 Leishmaniose Visceral

#### 1.2.5.2.1 Aspectos Gerais

A Leishmaniose Visceral (LV) também chamada de calazar, esplenomegalia tropical, febre dundun e doença do cachorro é uma doença causada por protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, espécie *L. chagasi*. O parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, possui uma forma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota nos tecidos dos vertebrados. A leishmaniose visceral é transmitida através da fêmea de insetos flebotomíneos das espécies de *Lutzomyia longipalpes* e *L. cruzi* (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2013b).

O cão é a principal fonte de infecção na área urbana, ao passo que no ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas e os marsupiais. O período de incubação da doença varia de 10 dias a 24 meses no homem e de três meses a vários anos no cão. O vetor pode ser infectado enquanto persistir o parasitismo na pele ou no sangue circulante dos animais reservatórios (BRASIL, 2010a).

A LV é uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia e anemia, dentre outras manifestações. Quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (BRASIL, 2009). É altamente endêmica no subcontinente indiano e na África Oriental. Estima-se que 200.000 a 400.000 novos casos de LV ocorram no mundo a cada ano. Mais de 90% dos novos casos ocorrem em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2014).

No Brasil, a doença vem sendo descrita em várias regiões, exceto na região Sul, e tem apresentado mudanças importantes no padrão de transmissão. A LV que era predominante nos ambientes rurais e periurbanos passou a ser detectada em centros urbanos de médio e grande porte, como Rio de Janeiro (RJ), Corumbá (MS), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Palmas (TO), Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS), entre outros. Atualmente, existem registros da LV em 19 das 27 Unidades da Federação, com aproximadamente 1.600 municípios apresentando transmissão autóctone (BRASIL, 2013b).

As manifestações clínicas se iniciam com a chamada “fase aguda” caracterizada por febre de duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Nas áreas endêmicas, alguns indivíduos, geralmente crianças, podem apresentar quadro clínico discreto, com duração de aproximadamente 15 dias que evolui para a cura espontânea. No entanto, na maioria dos casos, com a evolução da doença, há o emagrecimento

progressivo e aumento da hepatoesplenomegalia. Esta fase, denominada de período de estado, pode levar mais de dois meses para se completar. Finalmente, a doença evolui para o período final com febre contínua, desnutrição e edema dos membros inferiores, que pode evoluir para anasarca<sup>18</sup>. Hemorragias, icterícia e ascite também são manifestações importantes. As complicações mais frequentes são de natureza infecciosa bacteriana, tais como, otites, piodermites, afecções pleuropulmonares e infecções urinárias que, se não forem tratadas com antimicrobianos, podem levar a óbito (BRASIL, 2010a).

O diagnóstico de certeza da Leishmaniose Visceral ocorre pelo encontro de formas amastigotas do protozoário no exame parasitológico realizado em material biológico obtido da medula óssea, linfonodo ou do baço. O exame sorológico de imunofluorescência é o método de detecção mais fácil (BRASIL, 2010a), contudo a imunofluorescência indireta pode apresentar reações cruzadas principalmente com a leishmaniose tegumentar americana (LTA) e a Doença de Chagas por ser amplamente utilizada para o diagnóstico de várias doenças parasitárias (BRASIL, 2013b).

#### 1.2.5.2.2 Tratamento e medidas de prevenção.

Os medicamentos utilizados no tratamento da LV no Brasil são os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ) e a Anfotericina B. O Antimoniato de N-metil Glucamina é o fármaco de primeira escolha. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que atua nas formas amastigotas do parasita, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos. Doses progressivamente maiores dos antimoniais têm sido recomendadas pela OMS e pelo *Centers for diseases control and prevention* (CDC) dos Estados Unidos da América devido ao aparecimento de resistência primária do parasita a essas drogas, principalmente em países como Sudão, Quênia e Índia. No Brasil, ainda não existe documentação da presença de cepas de *L. chagasi* resistentes *in vitro* aos antimoniais (BRASIL, 2013b).

Por isso, recomenda-se o tratamento da leishmaniose visceral com antimoniais na dose de 20mg de  $Sb^{+5}$  kg/dia, com aplicação endovenosa ou intramuscular, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, utilizando-se o limite máximo de 2 a 3 ampolas/dia do produto com bons índices de cura (BRASIL, 2013b).

---

<sup>18</sup> Inchaço generalizado.

O Desoxicolato de Anfotericina B está indicado para gestantes e para os pacientes que apresentarem qualquer um dos fatores associados ao maior risco de óbito: idade menor que um ano ou maior que 40 anos, infecção bacteriana, icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema, sinais de toxemia, co-morbidades, diarreia e vômitos, recidiva ou reativação de LV, febre há mais de 60 dias e desnutrição de grau III (BRASIL, 2010a).

A anfotericina B lipossomal está indicada em indivíduos com história de transplante renal, insuficiência renal estabelecida, toxicidade incontrolável ao Desoxicolato de Anfotericina B, rim único, sepse, diabetes *mellitus*, uso concomitante com outras drogas nefrotóxicas e cardiopatias em classe funcional III ou IV (BRASIL, 2010a).

Os medicamentos são contraindicados em portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas. Em gestantes indica-se apenas o uso de anfotericina B (BRASIL, 2010a). A leishmaniose visceral também é considerada emergente em indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), tornando-se uma das doenças mais importantes da atualidade (BRASIL, 2013b).

Da mesma forma que para a Leishmaniose Tegumentar Americana, a LV não possui uma vacina para uso em humanos. Sendo assim, as medidas de prevenção estão dirigidas ao controle dos vetores e da população canina (BRASIL, 2010a).

## 1.2.6 Malária

### 1.2.6.1 Aspectos Gerais

A malária também conhecida como paludismo, impaludismo, febre palustre, febre intermitente, febre terçã benigna, febre terçã maligna, e por nomes populares como maleita, sezão, tremedeira, batedeira ou febre, é uma doença infecciosa febril aguda, cujos agentes etiológicos são protozoários transmitidos por vetores (BRASIL, 2010a).

No Brasil, três espécies de *Plasmodium* causam Malária em seres humanos: *P. malariae*, *P. vivax* e *P. falciparum*. A Malária por *Plasmodium ovale* ocorre apenas no continente africano, porém, ocasionalmente, casos importados podem ser diagnosticados no Brasil. O mosquito transmissor pertence ao gênero *Anopheles*. O gênero possui cerca de 400 espécies, no mundo, das quais, cerca de 60 ocorrem no Brasil (BRASIL, 2010a). O principal vetor de malária no Brasil é o *A. darlingi*, cujos criadouros preferenciais são coleções de água limpa, quente, sombreada e de baixo fluxo, muito frequentes na Amazônia brasileira

(BRASIL, 2010b). O mosquito costuma ser encontrado no interior e nas proximidades das residências (BRASIL, 2009).

As fêmeas do mosquito *Anopheles* infectadas pelo *Plasmodium* inoculam os esporozoítos na pele do homem que migram para as células do fígado. Nessas células há a multiplicação do parasita que passa para a forma de merozoítos. A multiplicação parasitária leva ao rompimento celular e os merozoítos são liberados na corrente sanguínea, invadem as hemácias, iniciando a esquizogonia sanguínea, que é a segunda fase do ciclo onde aparecem os sintomas da malária. Nessa fase, os merozoítos formados rompem e invadem novas hemácias dando origem a ciclos repetitivos de multiplicação eritrocitária. Os ciclos eritrocitários repetem-se a cada 48 horas nas infecções por *P. vivax* e *P. falciparum* e a cada 72 horas nas infecções por *P. malariae*. Depois de algumas gerações de merozoítos nas hemácias, alguns parasitas se diferenciam em formas sexuadas: os macrogametas e microgametas. Esses gametas no interior das hemácias (gametócitos) não se dividem e, quando ingeridos pelos insetos vetores, irão fecundar-se para dar origem ao ciclo sexuado do parasito (BRASIL, 2010b).

Ainda em relação à transmissão da doença, observou-se que raramente pode ocorrer a transmissão por meio de transfusão de sangue ou do uso compartilhado de seringas. Mais rara ainda é a transmissão congênita (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010a).

Em 2012 havia cerca de 207 milhões de casos de malária em todo o mundo e uma estimativa de 627.000 mortes (WHO, 2014). O quadro epidemiológico da malária no Brasil é preocupante. Embora em declínio, o número absoluto de casos no ano de 2008 ainda foi superior a 300.000 pacientes em todo o país (BRASIL, 2010b). O índice parasitário anual (IPA) da Malária<sup>19</sup> no país foi reduzido de 3,8 em 1990 para 1,2 em 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b). Contudo, a região Norte permanece com um IPA elevado exceto em Tocantins (Tabela 5), mostrando que a Malária, ainda permanece como um grave problema de saúde pública no país.

Tabela 5 – Índice parasitário anual de Malária na Região Norte, 2002-2012.

<i>Estados</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>	<i>2004</i>	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>
Acre	15,7	18,9	44,6	82,2	130,1	69,0	37,5	37,6	49,4	29,8	35,6
Amapá	31,5	22,8	25,1	38,4	39,1	26,8	20,0	20,3	18,6	25,0	18,7
Amazonas	23,7	47,4	48,3	71,6	58,4	59,9	41,7	30,1	21,3	17,0	23,1
Pará	23,1	17,9	16,3	18,0	14,5	10,6	9,4	13,5	18,0	15,1	10,3
Rondônia	49,8	61,9	68,3	74,0	61,8	48,4	31,1	26,5	27,6	18,8	14,7
Roraima	23,2	30,5	65,7	78,5	49,1	34,2	22,7	32,1	42,3	25,8	12,6
Tocantins	0,9	0,5	0,3	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	-	-

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012b).

<sup>19</sup> N° de exames positivos/1.000 habitantes.

O quadro clínico da malária pode ser leve, moderado ou grave, de acordo com a espécie do parasito, da quantidade de parasitos circulantes, do tempo de doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. Toda pessoa é suscetível à infecção por malária, contudo, indivíduos que tiveram vários episódios de malária podem atingir um estado de imunidade parcial, apresentando quadro oligossintomático, subclínico ou assintomático (BRASIL, 2009).

As manifestações clínicas da doença são divididas em malária não complicada e malária grave e complicada. A primeira inicia-se com o período de infecção, que corresponde à fase sintomática inicial, caracterizada por mal-estar, cansaço e mialgia. Segue-se, então, a crise aguda da malária com episódios de calafrios, febre e sudorese de duração variável (6 a 12 horas) com temperatura igual ou superior a 40°C. Em geral, esses sintomas são acompanhados por cefaleia, mialgia<sup>20</sup>, náuseas e vômitos. Após os primeiros paroxismos<sup>21</sup>, a febre pode passar a ser intermitente (BRASIL, 2010b).

Caso o paciente não receba terapêutica específica inicia-se o período toxêmico da doença com evolução para as manifestações grave e complicada. As manifestações incluem: hiperpirexia (temperatura >41°C), convulsão, hiperparasitemia (>200.000/mm<sup>3</sup>), vômitos repetidos, oligúria, dispneia, anemia intensa, icterícia, hemorragias e hipotensão arterial. As formas graves, onde a parasitemia é elevada (2-30% das hemácias parasitadas), podem estar acompanhadas de alteração de consciência, delírio e coma (BRASIL, 2010a).

Pela inespecificidade dos sinais e sintomas provocados pelo *Plasmodium*, o diagnóstico clínico da malária é impreciso. Outras doenças febris agudas podem apresentar sinais e sintomas semelhantes, tais como a dengue, a febre amarela, a leptospirose, a febre tifóide e muitas outras. Assim sendo, a tomada de decisão de tratar um paciente por malária deve ser baseada na confirmação laboratorial da doença realizada, pela microscopia da gota espessa de sangue ou por testes imunocromatográficos rápidos (BRASIL, 2009).

A gota espessa é o método oficialmente adotado no Brasil para o diagnóstico da Malária. Sua técnica baseia-se na visualização do parasito por meio da microscopia óptica, após coloração com corante vital (azul de metileno e Giemsa), permitindo a diferenciação específica dos parasitos a partir da análise da sua morfologia e da presença dos diferentes estágios de desenvolvimento do parasito encontrados no sangue periférico (BRASIL, 2010a). A metodologia permite calcular a densidade da parasitemia em relação aos campos microscópicos examinados (BRASIL, 2010b).

---

<sup>20</sup> Dor muscular.

<sup>21</sup> Crise ou exacerbação periódica dos sinais e sintomas durante a evolução de uma doença; estágio de uma doença em que os sintomas se manifestam com mais intensidade.

Os testes imunocromatográficos rápidos são úteis para a triagem e mesmo para a confirmação diagnóstica, principalmente em situações onde o processamento do exame da gota espessa é complicado, como em áreas longínquas e de difícil acesso aos serviços de saúde, assim como em áreas de baixa incidência da doença. No entanto, os testes disponíveis discriminam especificamente o *P. falciparum* e as demais espécies simultaneamente, não sendo capazes de diagnosticar a Malária mista (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b).

#### 1.2.6.2 Tratamento e medidas de prevenção

Os medicamentos para o tratamento da malária, ajustados de acordo com o peso dos pacientes, visam atingir o parasito em pontos chave do seu ciclo evolutivo, os quais podem ser resumidos em:

a) agentes esquizotomicidas sanguíneos – quinina, mefloquina, cloroquina, halofantrina, artemisinina e derivados;

b) agentes esquizotomicidas teciduais - primaquina;

c) agentes profiláticos - cloroquina, mefloquina, proguanil, pirimetamina, dapsona e doxiciclina;

d) agentes que bloqueiam a transmissão entre o homem e o mosquito com interrupção da transmissão do parasito - primaquina, proguanil e pirimetamina (TARANTO *et al.*, 2006).

A decisão de como tratar o paciente com malária é determinada de acordo com os seguintes aspectos: a) espécie de plasmódio infectante, pela especificidade dos esquemas terapêuticos a serem utilizados; b) idade do paciente, pela maior toxicidade para crianças e idosos; c) história de exposição anterior à infecção uma vez que indivíduos primoinfectados tendem a apresentar formas mais graves da doença; d) condições associadas, tais como gravidez e outros problemas de saúde; e) gravidade da doença, pela necessidade de hospitalização e de tratamento com esquemas especiais de antimaláricos (BRASIL, 2010b).

Desse modo, na malária não complicada o tratamento das infecções de acordo com o agente etiológico é feita pelos seguintes esquemas terapêuticos (Quadro 6):

- *P. vivax* ou *P. ovale*: em geral, o tratamento é realizado por meio de uma combinação de cloroquina por três dias e primaquina por sete (esquema curto) ou quatorze dias (esquema longo). A prevenção das recaídas é realizada com a administração de cloroquina por 12 semanas. Em gestantes e crianças com menos de seis meses, emprega-se a cloroquina em três dias;

- *P. malariae*: para todas as idades, emprega-se a cloroquina em três dias;

- *P. falciparum*: recomenda-se o uso de uma combinação de Artemisinina + Lumefantrina ou uma combinação de Artesunato + Mefloquina por três dias. Como segunda escolha de tratamento pode ser empregada a quinina por três dias, doxiciclina por cinco dias e primaquina no 6º dia.

- *P. falciparum* e *P. vivax* ou *P. ovale*: deve-se empregar uma combinação de Artemisinina + Lumefantrina ou uma combinação de Artesunato + Mefloquina por três dias e a primaquina do 4º ao 10º dia. No primeiro trimestre da gestação e para crianças com menos de seis meses deve-se administrar quinina por três dias e clindamicina por cinco dias (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010a).

Quadro 6 – Esquema terapêutico da malária não complicada.

Agente Etiológico	Esquema Terapêutico	
	Princípio Ativo	Período
<i>P. malarie</i>	Cloroquina	3 dias
<i>P. falciparum</i>	Artemisina + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina	3 dias
<i>P. vivax</i>	Cloroquina Primaquina	3 dias 7 ou 14 dias
<i>P. ovale</i>	Cloroquina Primaquina	3 dias 7 ou 14 dias
<i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i>	Artemisina + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina Primaquina	3 dias 4º ao 10º dia.
<i>P. falciparum</i> e <i>P. ovale</i>	Artemisina + Lumefantrina ou Artesunato + Mefloquina Primaquina	3 dias 4º ao 10º dia.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de BRASIL (2009) e BRASIL (2010a).

O tratamento da malária grave e complicada causada pelo *Plasmodium falciparum* deve ser orientado de preferência em unidade hospitalar para evitar que o paciente evolua para óbito. Três esquemas terapêuticos são recomendados: a) artesunato por seis dias com clindamicina por sete dias; ou b) artemisinina por quatro dias com clindamicina por sete dias e c) quinina por sete dias e clindamicina por sete dias. Somente o esquema “c” é indicado para gestantes no primeiro semestre e crianças menores de seis meses, sendo que a clindamicina não deve ser administrada para crianças menores de um mês (BRASIL, 2010a).

Medicamentos também são indicados como medida de prevenção para viajantes à região endêmica. A quimioprofilaxia da Malária consiste no uso de drogas antimaláricas em doses subterapêuticas, a fim de reduzir formas clínicas graves e o óbito devido à infecção por *P. falciparum*. Atualmente existem cinco drogas recomendadas para a quimioprofilaxia: doxiciclina, mefloquina, a combinação atovaquona/proguanil e cloroquina (BRASIL, 2010b).

No caso específico do *P. falciparum*, tem-se observado a resistência desse parasita aos fármacos comumente empregados na terapia medicamentosa, fazendo-se necessária à busca

por novas opções de tratamento. Dentre as alternativas terapêuticas ainda em fase de estudos encontra-se a Ferroquina, que é um fármaco derivado da cloroquina (SILVA e NICOLETTI, 2013).

As medidas de prevenção estão voltadas para a proteção individual como o uso de repelentes, uso de mosquiteiros impregnados ou não com inseticidas, roupas que protejam pernas e braços, telas em portas e janelas. Além dessas medidas, faz-se necessário o controle dos vetores e ações de educação em saúde.

Vacinas também têm sido desenvolvidas como medida de prevenção e estão em diferentes fases de desenvolvimento (SANTOS *et al.*, 2012; SILVA e NICOLETTI, 2013).

## 1.2.7 Tuberculose

### 1.2.7.1 Aspectos Gerais

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch (BK), transmitida de pessoa a pessoa, principalmente, através do ar, pela fala, espirro e tosse. O complexo *M. tuberculosis* é constituído de várias espécies, a saber: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti* (BRASIL, 2010a).

Até meados do século XIX, a tuberculose era associada a uma posição de refinamento, sendo considerada um “mal romântico”. No século XX, passa a figurar como “mal social”, com a convergência da estigmatização dos enfermos, a qual se perpetua, em grau distinto, até os dias atuais. A TB ressurgiu como uma das principais doenças infecciosas no mundo contemporâneo, sendo declarada em 1993, pela OMS, como um grave problema de saúde global (MACIEL *et al.*, 2012).

O surgimento, em 1981, da síndrome de imunodeficiência adquirida levou ao aumento do número de casos notificados de tuberculose em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tanto em países desenvolvidos como nos em desenvolvimento (BRASIL, 2009; MACIEL *et al.*, 2012). A TB é responsável por 1/5 de todas as mortes de pessoas portadoras do HIV (WHO, 2014).

No Brasil os primeiros casos de acometimento por Tuberculose assumindo condições de epidemia ocorreram a partir da colonização europeia. A doença se perpetua através dos séculos e, similarmente ao que aconteceu na Europa durante a revolução industrial, a epidemia de TB nas grandes cidades brasileiras era denominada “a praga dos pobres”, dado a

relação da doença com moradias insalubres, onde pessoas viviam amontoadas em pequenos espaços, com falta de higiene e alimentação deficiente. As elevadas taxas de morbimortalidade pela doença perduraram até meados do século XX devido à inexistência de uma terapia farmacológica, que surgiu somente no final dos anos 1940 (MACIEL *et al.*, 2012).

Em 2012, 8,6 milhões de pessoas ficaram doentes e 1.3 milhões de pessoas morreram por causa da TB no mundo. Óbitos ocorreram com índice superior a 95% em países de baixa e média renda. A TB está entre as três principais causas morte de mulheres entre 15 a 44 anos (WHO, 2014).

A taxa de incidência da tuberculose no Brasil vem caindo ao longo dos últimos anos, exceto na região Sul (Gráfico 5), onde tem se mantido em torno de 33 casos/100.000 habitantes, atingindo a todos os grupos etários, com maior predomínio na população economicamente ativa masculina (15 - 54 anos) (BRASIL, 2010a).

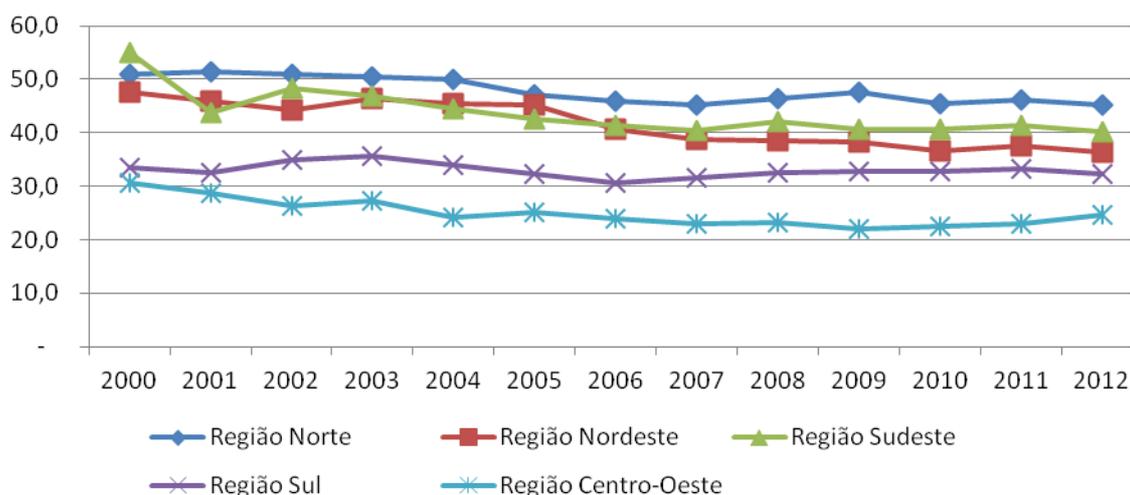


Gráfico 5 – Taxa de incidência da tuberculose (nº de casos/100.000 habitantes) por macrorregião, 2000-2012.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2012b).

A infecção pelo *M. tuberculosis* pode ser primária, quando ocorre pela primeira vez, ou pós-primária, quando a infecção ocorre no organismo que tem sua imunidade desenvolvida, tanto pela infecção natural quanto pela vacina BCG. Dos primo-infectados, 5% adoecerão tardiamente, em consequência do recrudescimento de algum foco já existente no seu organismo (reativação endógena) (BRASIL, 2010a).

As manifestações clínicas da tuberculose se caracterizam por febre baixa vespertina com sudorese, inapetência e emagrecimento. Quando a doença atinge os pulmões, o indivíduo

pode apresentar dor torácica e tosse produtiva, acompanhada ou não de escarros hemoptóicos<sup>22</sup>. A tosse produtiva é o sintoma mais frequente da forma pulmonar. Nas crianças também é comum o comprometimento dos gânglios e nos menores de quinze anos o bacilo pode se disseminar para outras partes do corpo infectando os rins, ossos e meninges. A Tuberculose miliar, decorrente de disseminação hematogênica com acometimento sistêmico, é um dos quadros mais graves da doença e possui grande risco de provocar meningite (BRASIL, 2010a).

O diagnóstico laboratorial da TB consiste de exames bacteriológicos, sendo a baciloscopia direta, o método mais simples e seguro e deve ser indicada a todos os pacientes com tosse e expectoração por três ou mais semanas. Essa técnica também é utilizada para acompanhar a evolução bacteriológica do paciente pulmonar durante o tratamento. O controle deve ser de preferência mensal e, obrigatório ao término do segundo, quarto e sexto mês de tratamento. A cultura de escarro ou outras secreções é indicada para os indivíduos com suspeita de tuberculose pulmonar com resultados negativos na baciloscopia direta e para o diagnóstico das formas extrapulmonares. Este também é o diagnóstico indicado em pacientes HIV positivo (BRASIL, 2010a).

Exames diagnósticos auxiliares incluem: o exame radiológico, tomografia computadorizada do tórax, broncoscopia, prova tuberculínica, exame histológico e citológico, exame bioquímico e sorológico e de biologia molecular (BRASIL, 2010a).

#### 1.2.7.2 Tratamento e medidas de prevenção.

O marco do tratamento e controle da Tuberculose ocorreu em 1943, com a descoberta da estreptomicina pelo americano Selman Waksman. Nas décadas seguintes novos fármacos foram descobertos, incluindo a isoniazida, pirazinamida, o etambutol e a rifampicina, medicamentos utilizados até hoje na primeira linha de escolha do tratamento da doença (MACIEL *et al.*, 2012).

Atualmente, quatro drogas são usadas no tratamento padronizado da Tuberculose: isoniazida (H); rifampicina (R); Pirazinamida (Z); Etambutol (E). A escolha do melhor esquema terapêutico deve atender a três grandes objetivos: ter atividade bactericida precoce; ser capaz de prevenir a emergência de bacilos resistentes; e ter atividade esterilizante. A atividade bacteriana precoce refere-se à capacidade de matar o maior número de bacilos, o

---

<sup>22</sup> Expulsão de sangue em pequenas quantidades através da tosse, proveniente de hemorragia na árvore respiratória.

mais rapidamente possível, diminuindo a infectividade do caso-índice no início do tratamento. A prevenção de bacilos resistentes se dá pela utilização de esquemas terapêuticos com diferentes fármacos antiTB simultaneamente, uma vez que bacilos naturalmente resistentes a um medicamento podem ser sensíveis a outro. Por fim, a atividade esterilizante é a capacidade de eliminar virtualmente todos os bacilos de uma lesão. H e R são os medicamentos de maior poder bactericida (BRASIL, 2011b).

As quatro drogas preconizadas no esquema básico são administradas em comprimidos compostos por dosagens fixas de comprimidos de R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg e E 275 mg durante dois meses em uma dose de ataque, seguidas por uma fase de manutenção de quatro meses com comprimidos de R 300 mg e H 200 mg ou cápsulas de R 150 mg e H 100 mg em dose fixa (Quadro 7). A fase intensiva ou de ataque, reduz a carga bacteriana evitando a resistência e a fase de manutenção impede a reativação da doença ou recidivas (DALCOLMO, ANDRADE e PICON, 2007).

Quadro 7 – Esquema terapêutico básico para o tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes.

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
RHZE Fase Intensiva	RHZE 150/75/400/275 dose fixa combinada	20Kg a 35Kg	2 comprimidos	2
		36Kg a 50Kg	2 comprimidos	
		> 50Kg	4 comprimidos	
RH Fase de manutenção	RH Comprimido ou cápsula 300/200 ou 150/100	20Kg a 35Kg	1 comprimido ou cápsula 300/200mg	4
		36Kg a 50Kg	1 comprimido ou cápsula 300/200mg + 1 comprimido ou cápsula 150/100 mg	
		> 50Kg	2 comprimidos ou cápsulas 300/200 mg	

Fonte: BRASIL (2011b).

Esse esquema pode ser administrado em gestantes, mas devido à toxicidade neurológica da isoniazida no recém-nascido, recomenda-se o uso concomitante de piridoxina na dose de 50 mg/dia (BRASIL, 2011b). No tratamento de crianças menores de 10 anos recomenda-se o a administração de três fármacos na primeira fase (RHZ) e dois fármacos na segunda (RH), conforme esquema mostrado no Quadro 8. Em crianças menores de cinco anos que apresentem dificuldade para ingerir os comprimidos, recomenda-se o uso dos medicamentos em forma de xarope ou suspensão (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2011b).

Quadro 8 – Esquema terapêutico básico para o tratamento da TB em crianças &lt; 10 anos.

Fases de Tratamento	Fármacos	Peso do doente			
		Até 20Kg	> 21Kg a 35Kg	> 36Kg a 45Kg	> 45Kg
		mg/Kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2 meses RHZ Fase de Ataque	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
4 meses RH Fase de manutenção	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Fonte: BRASIL (2011b).

O esquema básico é indicado para os casos novos de Tuberculose pulmonar e extrapulmonar, exceto meningoencefalite, infectados ou não pelo HIV. Também deve ser utilizado nos casos de recidiva ou retorno após abandono com doença ativa. O esquema pode ser utilizado por gestantes em qualquer período da gestação, em dose plena. No caso de Tuberculose meningoencefálica, a fase de manutenção deve ser de sete meses ao invés do tratamento de quatro meses preconizado no esquema básico. Para esses casos, é recomendável o uso de corticosteróides (prednisona, dexametasona ou outros), por um período de 1 a 4 meses. Todas as doses dos fármacos devem ser ajustadas de acordo com o peso dos pacientes (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2011b).

O tratamento da tuberculose deve ser feito em regime ambulatorial, supervisionado, no serviço de saúde mais próximo à residência do doente. A hospitalização é recomendada em casos especiais e de acordo com as seguintes prioridades: meningoencefalite tuberculosa; intolerância aos medicamentos antiTB incontrolável em ambulatório; estado geral que não permita tratamento em ambulatório; intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas relacionadas ou não à TB que necessitem de tratamento e/ou procedimento em unidade hospitalar; e casos em que há situação de vulnerabilidade social como ausência de residência fixa ou grupos com maior possibilidade de abandono, especialmente se o paciente estiver em retratamento, falência ou multirresistência (BRASIL, 2011b).

Após o início do tratamento, ao final de poucos dias ou semanas, a transmissão é paulatinamente reduzida a níveis insignificantes, no entanto, recomenda-se a negatificação da baciloscopia para que as precauções com o contágio sejam desmobilizadas tendo em vista as evidências de transmissão da tuberculose pela resistência às drogas, (BRASIL, 2011b). Na tuberculose pulmonar, as crianças geralmente não são infectantes (BRASIL, 2010a).

As reações adversas comumente atribuídas às medicações anti-TB podem ser divididas, normalmente, em dois grandes grupos:

i) menores, quando não é necessária a suspensão dos medicamentos. As reações mais comuns são urina de cor avermelhada, náuseas, vômito, dor abdominal, alterações cutâneas e dores articulares.

ii) maiores, que causam a suspensão do tratamento. Neste caso, os indivíduos estão sujeitos à crise convulsiva, coma, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose<sup>23</sup>, vasculite, nefrite intersticial e insuficiência renal (BRASIL, 2011b).

Na hipersensibilidade grave, o medicamento suspenso não pode ser reintroduzido, pois as reações adversas podem se agravar (BRASIL, 2011b).

A utilização inadequada dos medicamentos tem contribuído para o surgimento da resistência do *M. tuberculosis* aos fármacos, motivada pela frequência de tomadas, pelo emprego de esquemas de baixa potência ou pelo abandono do tratamento. A tuberculose multirresistente (TB-MR) consiste na infecção por bacilos resistentes à rifampicina e à isoniazida, enquanto a Tuberculose extensivamente resistente (TB-XR) diz respeito à presença de cepas multirresistentes, as quais também são resistentes às fluoroquinolonas e a qualquer medicamento injetável, considerado de segunda linha para o tratamento (amicacina, kanamicina ou capreomicina) vem complicando ainda mais o cenário da moléstia (MACIEL *et al.*, 2012).

Os primeiros registros de resistência aos medicamentos anti-TB no Brasil datam de 1958-1959, verificados em pacientes em tratamento na cidade do Rio de Janeiro (MACIEL *et al.*, 2012). O último inquérito nacional de resistência aos medicamentos anti-tuberculose foi realizado em 2007-2008 e levou o MS a rever os protocolos de tratamento da tuberculose para o atual esquema de dose fixa combinada (PASCHUALINOTO, SILVA e CARMO, 2012).

As medidas de prevenção incluem o controle dos contatos e vacinação com BCG. Todos os indivíduos em contato com doentes de tuberculose devem comparecer à unidade de saúde para exame. Se diagnosticada a tuberculose em crianças, a equipe de saúde deverá examinar os contatos adultos para busca do possível caso fonte (BRASIL, 2002).

A vacinação protege contra as manifestações graves da primo-infecção, como as disseminações hematogênicas e a meningoencefalite, mas não evita a infecção tuberculosa. A proteção se mantém por 10 a 15 anos. Nos países com elevada prevalência de infecção tuberculosa, como o Brasil, as crianças devem ser vacinadas logo após o nascimento. A vacinação não é recomendada nos seguintes casos: recém-nascidos com menos de dois quilos;

---

<sup>23</sup> Diminuição dos glóbulos brancos polinucleares (granulócitos).

crianças assintomáticas; em presença de afecções dermatológicas generalizadas, inclusive no local da vacinação, quando se faz uso de imunossupressores; em adultos HIV positivos (independente dos sintomas) e em pessoas com imunodeficiências congênitas (BRASIL, 2002).

### 1.3 PRINCIPAIS PROBLEMAS DAS TERAPIAS DISPONÍVEIS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS PRIORITÁRIAS DO BRASIL

Os fármacos de primeira escolha para as DN consideradas prioritárias para o país apresentam algumas limitações (Tabela 6). De acordo com os critérios da OMS, nenhuma das terapias existentes, tem atendido integralmente aos preceitos de um bom medicamento: a cura de casos agudos e crônicos da infecção; eficaz em dose única ou com doses repetidas; acessível aos pacientes, ou seja, de baixo custo e fácil de obter; sem efeitos colaterais ou efeitos teratogênicos; sem necessidade de internação para tratamento e nenhuma resistência mostrada ou induzida no agente etiológico (COURA, 2009).

Tabela 6 – Problemas encontrados nos fármacos utilizados no tratamento das Doenças Negligenciadas brasileiras estratégicas para o MS.

<b>Doença e Agente Etiológico</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Problemas encontrados</b>
Malária – <i>P. falciparum</i>	Cloroquina	Resistência do parasita frente ao fármaco.
Doença de Chagas – <i>T. cruzi</i>	Benzonidazol	Eficaz apenas na fase aguda da doença Alta toxicidade Problema de biodisponibilidade Variação da atividade terapêutica nos diferentes parasitas
	Antimoniais pentavalentes	Alto índice de resistência do parasita Necessidade de altas doses Administração via parenteral Toxicidade renal e cardíaca
Leishmanioses - <i>Leishmania</i>	Anfotericina B	Alto custo Eficaz apenas para LV
	Pentamidina	Toxicidade renal e hepática.
Dengue- <i>Flavivirus</i>	Tratamento sintomático	Inexistência de vacina pronta para uso

(continuação...)

<b>Doença e Agente Etiológico</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Problemas encontrados</b>
Hanseníase – <i>Mycobacterium leprae</i>	Dapsona	Problemas digestivos Anemia hemolítica Metemoglobinemia Hepatotoxicidade
	Rifampicina	Neuropatia motora periférica Fotodermatite Cefaleia.
	Clofazimina	Síndrome pseudogripal Insuficiência respiratória e renal Anemia hemolítica
Esquistossomose – <i>S. mansoni</i>	Praziquantel	Alta toxicidade Baixa solubilidade Resistência do parasita Não interrompe a transmissão da doença
Tuberculose – <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida Pirazinamida	Desenvolvimento de bactérias resistentes e super-resistentes Alta taxa de abandono do tratamento
	Etionamida	Ressecamento da pele Efeitos adversos gastrointestinais

Fonte: SILVA e NICOLETTI (2013).

Em face da persistência de “falhas” na ciência, a busca pelo desenvolvimento de terapias medicamentosas para DN ainda se mantém como uma prioridade da agenda de saúde pública. O baixo interesse da indústria farmacêutica nas doenças negligenciadas faz com que essas doenças necessitem de suporte governamental para que novos produtos sejam desenvolvidos. Desse modo, o país deve prover um ambiente institucional que estimule os atores do sistema de inovação farmacêutico.

Sistemas de proteção à propriedade intelectual são um dos elementos das políticas públicas industriais que podem incentivar às empresas a fazer P&D para o preenchimento das lacunas e aperfeiçoamento dos tratamentos existentes.

Neste sentido, no próximo Capítulo será feita uma análise do mercado para DN, bem como dos principais atores da P&D farmacêutica para essas doenças a fim de identificar os possíveis beneficiários com a introdução de incentivos de PI para doenças negligenciadas no Brasil.

## **CAPÍTULO 2 - MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: MECANISMOS DE INCENTIVO À INOVAÇÃO E A PRODUÇÃO BRASILEIRA**

O presente Capítulo está dividido em cinco blocos. No primeiro bloco, apresenta-se, resumidamente, a complexidade do processo de desenvolvimento de medicamentos e vacinas, onde são apontadas algumas pequenas diferenças entre os dois processos de desenvolvimento. No segundo, apresenta-se o papel da OMS na promoção da inovação em DN. Em seguida, no terceiro bloco, expõem-se os principais mecanismos de incentivo à inovação utilizada para P&D em DN pelas organizações e empresas desenvolvedoras de tecnologia farmacêutica. Finalmente, nos dois últimos blocos analisam-se os atores da P&D, a partir das pesquisas em andamento para as DN estratégicas para o MS e o mercado brasileiro de medicamentos para essas doenças, a partir das terapias medicamentosas disponíveis.

### **2.1 O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS E VACINAS**

O desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas é o resultado final de anos de investimentos em pesquisas e desenvolvimento. Apenas uma pequena percentagem de compostos selecionados nos primeiros estágios do ciclo de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, torna-se produtos licenciados pelas agências sanitárias. Frequentemente, devido às dificuldades na transposição dos modelos animais para a pesquisa em humanos, a investigação de um produto farmacêutico retorna aos estágios iniciais da P&D e, por vezes, faz-se necessárias novas interpretações da própria pesquisa básica.

Apesar da P&D de medicamentos convencionais e vacinas seguirem praticamente as mesmas etapas de desenvolvimento, existe diferenças que poderão ser apreendidas nas seções subsequentes.

#### **2.1.1 Medicamentos convencionais**

Centenas de invenções são necessárias para que seja ofertado um novo medicamento à população. As empresas podem levar mais de 13 anos estudando os riscos e benefícios de um novo composto e gastam centenas de milhares de dólares completando esses estudos antes de buscar a aprovação pelo órgão de vigilância sanitária competente, sendo que cerca de um a cada 10.000 compostos são considerados seguros e eficazes e são eventualmente aprovados

para comercialização (UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE, 2006; SCHILLING, 2008).

As atividades de P&D da indústria farmacêutica, segundo Pinheiro (1999), são divididas em quatro estágios de desenvolvimento. O primeiro estágio da pesquisa caracteriza-se pela descoberta de novos princípios ativos. No segundo estágio é realizada a produção industrial dos fármacos. No terceiro estágio, define-se a forma de produção do medicamento com o estabelecimento da sua apresentação final (cápsula, comprimido, ampola, etc). No último estágio ocorrem as atividades de *marketing* e comercialização.

Os estágios de desenvolvimento também abrangem estudos pré-clínicos e clínicos que visam determinar a segurança e eficácia terapêutica dos produtos farmacêuticos, de modo que os pacientes sejam expostos ao menor risco possível diante de uma nova terapia medicamentosa (Figura 4).

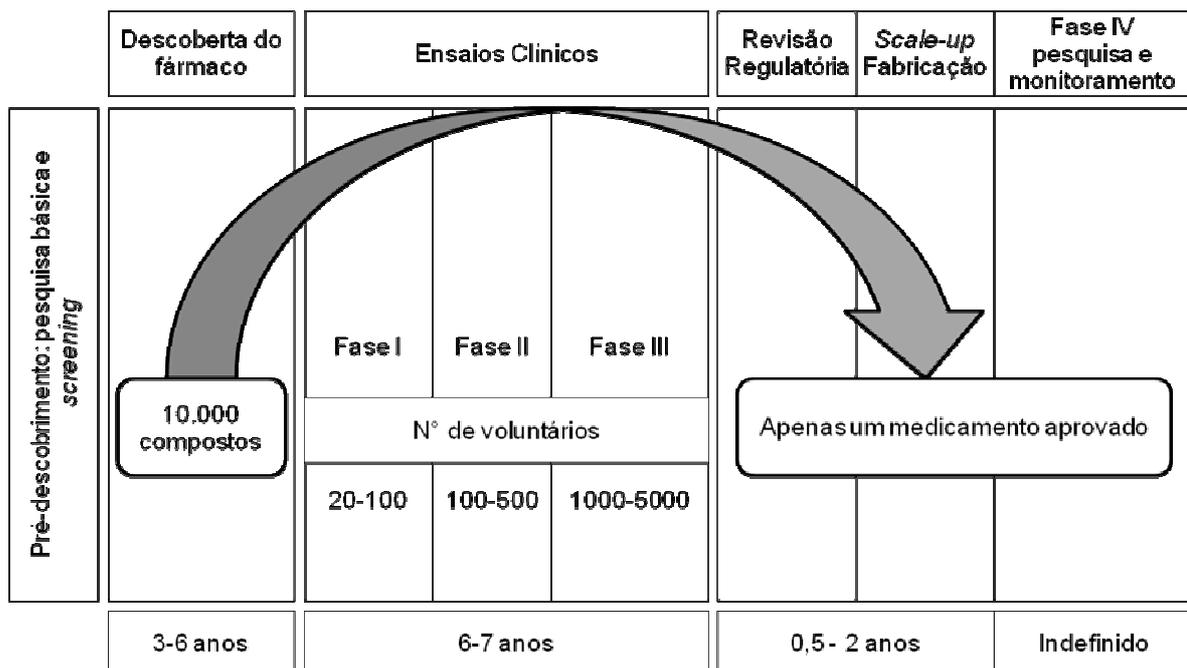


Figura 4 – Etapas do desenvolvimento de medicamentos.

Fonte: Adaptado de PhRMA (2015).

Os estudos pré-clínicos consistem na aplicação do fármaco em animais após a determinação do seu potencial terapêutico em ensaios *in vitro*. Para dar continuidade às fases subsequentes, a substância deve apresentar perfil de toxicidade aceitável. Já os estudos clínicos consistem de três fases. Os estudos de fase I são conduzidos para a determinação da

segurança em cerca de 20 a 100 voluntários sadios. Nesta etapa, efeitos colaterais potenciais são identificados e uma variedade de doses é determinada. Os estudos de fase II são conduzidos em 100 a 500 voluntários que possuem a doença sob investigação e visam à determinação da efetividade do medicamento. Nos estudos de fase III há um aumento da escala e o medicamento é então testado em cerca de 1000 a 5000 voluntários (UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE, 2006).

Por fim, após a aprovação do dossiê de registro do medicamento pelo órgão de vigilância sanitária competente, deve ser feita a farmacovigilância<sup>24</sup> durante todo o período de comercialização do produto.

### 2.1.2 Vacinas

A vacinação é uma das principais intervenções de saúde capaz de reduzir a mortalidade. O desenvolvimento de vacinas é um processo complexo e demorado que difere dos medicamentos convencionais e consome entre 12 a 15 anos (VACCINE EUROPE, 2015). Enquanto as vacinas são destinadas à utilização em indivíduos saudáveis, como medida preventiva, os medicamentos convencionais destinam-se ao tratamento de uma condição específica.

O ciclo de desenvolvimento de uma vacina, em geral, é composto de seis fases: i) fase exploratória; ii) fase pré-clínica; iii) desenvolvimento clínico; iv) revisão regulamentar e aprovação; v) fabricação e vi) controle de qualidade ou farmacovigilância (CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2014), Figura 5.

---

<sup>24</sup> Farmacovigilância compreende a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos (ANVISA, 2012).

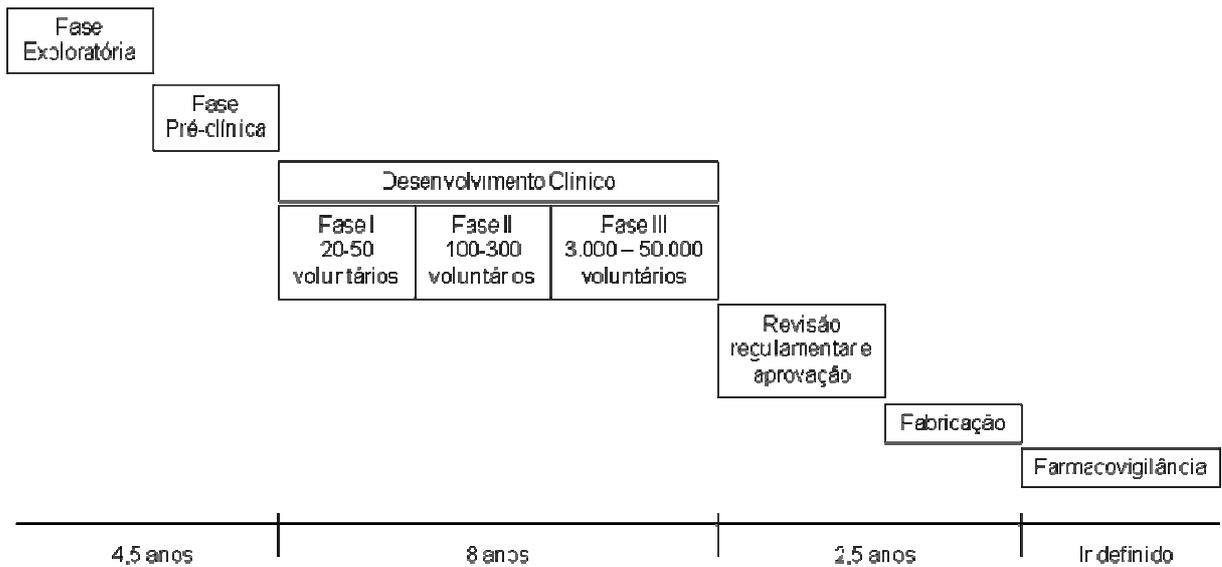


Figura 5 – Etapas do desenvolvimento de vacinas.

Fonte: Adaptado de VACCINES EUROPE (2015).

A fase exploratória consiste na identificação de antígenos relevantes e do conceito da vacina. Nesta fase ocorre a especificação de todos os insumos necessários, visando a posterior avaliação da possibilidade de reprodução do processo, inclusive dos adjuvantes<sup>25</sup>. Posteriormente, inicia-se a fase pré-clínica, cujo objetivo é verificar se a descoberta, com potencial para obtenção de um produto farmacêutico demonstrado na fase anterior, poderá ser aplicada em seres humanos. Desse modo, são conduzidos testes *in vitro* e *in vivo* em animais. (HOMMA *et al.*, 2003).

Em seguida, ocorre o desenvolvimento clínico em três fases. Na Fase I, pequenos grupos de indivíduos (20-50 voluntários) recebem a vacina experimental para avaliar a sua segurança, determinar a dosagem segura e identificar os efeitos colaterais relacionados. Isto é conseguido através da comparação da vacina com um controle ou uma substância inativa (placebo). Na Fase II o estudo clínico é expandido e a vacina é dada a cerca de 100-300 voluntários que têm características semelhantes aos indivíduos para quem a nova vacina se destina, tais como a idade e saúde física. Esta fase visa avaliar a sua segurança e imunogenicidade do produto. Finalmente, na Fase III, a vacina é administrada a milhares de voluntários (3000-50000) e testada quanto à sua eficácia e segurança (CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2014; VACCINES EUROPE, 2015).

<sup>25</sup> Substâncias adicionadas a vacinas que aumentam ou modulam a imunogenicidade do(s) antígenos presentes na formulação (FERREIRA, s.d.).

Após a obtenção de resultados satisfatórios na Fase III, o dossiê contendo todas as características do produto pode ser submetido à Agência Sanitária para a revisão regulamentar e aprovação da vacina para comercialização.

A última etapa de controle de qualidade ocorre depois da autorização de comercialização da vacina e sua colocação no mercado. Esta etapa, assim como no desenvolvimento de medicamentos convencionais, tem como objetivo detectar outros efeitos adversos não identificados nas fases dos ensaios clínicos, bem como avaliar a eficácia do produto em longo prazo.

Mediante a apresentação da complexidade do desenvolvimento de produtos farmacêuticos, os Estados e organizações internacionais têm elaborado políticas públicas para superar as imperfeições do livre mercado e incentivar à inovação em DN.

## 2.2 O PAPEL DA OMS NA PROMOÇÃO DA INOVAÇÃO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

A Organização Mundial da Saúde, desde sua criação em 1948, incluiu o compromisso de reduzir a carga das doenças que prejudicam a saúde e o bem-estar de milhões de pessoas que vivem em áreas onde a pobreza é prevalente. A primeira resolução da Assembleia Mundial de Saúde para as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) foi adotada no mesmo ano instando seus Estados Membros para controlar os vetores responsáveis pela transmissão dos agentes etiológicos das doenças (WHO, 2013).

Ao longo dos anos, diversas resoluções foram adotadas com o intuito de superar as DTN. Contudo, um programa específico para tratá-las teve sua criação determinada em uma Assembleia da OMS realizada em maio de 1974. O Programa *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, também conhecido pelo acrônimo TDR, tinha como objetivos principais promover e realizar pesquisa com equidade, a fim de fornecer acesso aos conhecimentos e ferramentas obtidas para pessoas mais vulneráveis (PLOS, 2015). O TDR, que iniciou suas atividades em novembro de 1974, é financiado pelo Banco Mundial, Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e OMS. O Programa, ao longo de sua existência suportou pesquisas que levaram, dentre outros resultados, ao co-desenvolvimento de doze novos medicamentos para doenças negligenciadas e o treinamento de milhares de pesquisadores nos países desenvolvidos (TDR, 2010).

Posteriormente, em 2003, a OMS muda sua estratégia de ação ao combate das DTN e começa a desvincular as medidas de controle de uma doença específica para focar nas necessidades de saúde das comunidades carentes, mas os esforços para combater as DTN tiveram seu ponto de inflexão em 2007, quando a OMS convocou o primeiro encontro global de seus parceiros. Este encontro produziu um comprometimento compartilhado para suportar as estratégias e objetivos da OMS de trabalhar em conjunto em uma forma inovadora, flexível e custo-eficiente. Isto permitiu um escalonamento dos programas de controle e eliminação de doenças (WHO, 2012).

Atualmente, a OMS, no âmbito do Programa de Doenças Tropicais Negligenciadas, tem trabalhado na execução do Plano Global de Combate as Doenças Tropicais Negligenciadas, 2008-2015. O Plano, elaborado em 2007 pela equipe técnica da sede e escritórios regionais da OMS, especialistas externos e representantes governamentais, baseia-se nos princípios do direito à saúde, integralidade e equidade, também presentes em diversas legislações nacionais dos Estados Membros que compõem a Organização, inclusive na legislação brasileira.

Nove áreas estratégicas são contempladas no Plano: i) avaliação do ônus das doenças tropicais negligenciadas e zoonoses; ii) abordagem integrada e pacotes multi-intervenção para o controle das doenças; iii) fortalecimento dos sistemas de saúde e construção de capacitação; iv) estabelecimento de evidências para a tomada de decisão; v) assegurar acesso livre e conveniente a medicamentos, diagnóstico e ferramentas de prevenção de alta qualidade; vi) acesso à inovação; vii) fortificação do gerenciamento integrado de vetores e construção de capacitação; viii) parcerias e mobilização de recursos; e ix) promoção de uma abordagem intersetorial e inter programática para o controle de doenças tropicais negligenciadas.

A P&D para doenças negligenciadas está inserida na estratégia “Acesso à Inovação”, entendido como o processo que facilita e acelera o desenvolvimento de novas ferramentas-chaves e assegura sua rápida adoção. A Figura 6 mostra as ações e resultados esperados com essa estratégia.

<b>Acesso a Inovação</b>	
<b>Resultado Esperado 1:</b> Desenvolvimento de novas ferramentas.	<p><b>Ação 1:</b> Identificar as necessidades para novas ou melhores ferramentas de diagnóstico e medicamentos.</p> <p><b>Ação 2:</b> Promover o desenvolvimento de ferramentas/procedimentos que permitam integrar o controle das estratégias aplicadas.</p> <p><b>Ação 3:</b> Estimular especialistas a desenvolver ferramentas de diagnóstico e medicamentos atualmente inexistentes.</p> <p><b>Ação 4:</b> Garantir a coordenação entre programas de controle e grupos de P&amp;D.</p>
<b>Resultado Esperado 2:</b> Implementação de abordagens inovadoras para a prevenção e controle das doenças.	<p><b>Ação 1:</b> Estabelecer comitês <i>ad hoc</i> e coordenar redes de ensaios clínicos.</p> <p><b>Ação 2:</b> Implementar, coordenar e promover plataformas para ensaios clínicos.</p> <p><b>Ação 3:</b> Prover suporte técnico aos Estados Membros para a rápida implementação como um plano nacional de ação.</p> <p><b>Ação 4:</b> Encorajar os países a facilitar o registro de novas ferramentas em consonância com as políticas nacionais.</p>
<b>Resultado Esperado 3:</b> Novas ferramentas acessíveis para as populações afetadas por meio de programas nacionais.	<p><b>Ação 1:</b> Assegurar a disponibilidade e acessibilidade de novas ferramentas.</p> <p><b>Ação 2:</b> Defender o desenvolvimento de novas ferramentas para o financiamento.</p> <p><b>Ação 3:</b> Assegurar o sistema de distribuição mais eficiente para novas ferramentas.</p>

Figura 6 – Resultados esperados e ações da área estratégica “Acesso à Inovação” do Plano Global de Combate as Doenças Tropicais Negligenciadas, 2008-2015.

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION (2007).

Os resultados obtidos até o momento com este Plano foram apresentados em três relatórios: *Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases* (2010); *Sustaining the Drive to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases* (2013) e

*Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases* (2015). Um *roadmap* intitulado *Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: a roadmap for implementation* (2012), também foi realizado no âmbito do Programa de Doenças Tropicais Negligenciadas da OMS.

No primeiro relatório foram identificados sete ganhos com a execução do Plano, a saber: o reconhecimento da importância do controle global das DTN para a melhoria da saúde pública e economia; progressos no controle e prevenção das doenças; maior conhecimento sobre as DTN pelos escritórios regionais da OMS; melhoria dos resultados para a erradicação de doenças “escondidas” como a hanseníase; controle da Doença de Chagas e esquistossomose em determinadas regiões, possibilitando um melhor conhecimento sobre o ônus dessas doenças; envolvimento da indústria farmacêutica proporcionando o aumento do acesso a medicamentos gratuitos; e expansão da colaboração entre parceiros.

Os desafios a serem superados descritos no primeiro relatório foram: a necessidade de manutenção do comprometimento de recursos dos EUA, Reino Unido, outros países, agências e ONGs, apesar das limitações econômicas globais<sup>26</sup>; a falta de conhecimentos em determinados países ou declínio contínuo de conhecimentos em DTN específicas, principalmente no controle de vetores, gerenciamento dos casos, aplicação de pesticidas e aspectos veterinários de saúde pública; a necessidade de expansão do uso de quimioterapia preventiva; o problema da quantidade insuficiente ou falta de qualidade dos medicamentos para DTN; a necessidade de estratégias de pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos, notadamente para leishmaniose e tripanossomíases, e a busca por novos métodos de controle como a vacina para Dengue; necessidade de melhora dos sistemas de informações epidemiológicas para planejamento adequado de intervenções; a necessidade de realização de estudos analíticos sobre mudanças globais, como o crescimento populacional, as migrações e mudanças climáticas.

Diante dos desafios descritos no relatório de 2010, o Grupo Técnico Consultivo e Estratégico para Doenças Tropicais Negligenciadas da OMS, junto com seus parceiros adotaram um *roadmap* na tentativa de acelerar o controle, eliminação e erradicação das DTN, com alvos estabelecidos para o período de 2012-2020. Neste *roadmap* cinco estratégias foram estabelecidas: i) introdução de quimioterapia preventiva; ii) inovação e intensificação do gerenciamento das doenças; iii) controle de vetores e hospedeiros; iv) introdução de serviços

---

<sup>26</sup> Entre 2008 e 2009 a maior economia do mundo, os EUA, enfrentava um desequilíbrio financeiro, provocado pelo furo da bolha imobiliária iniciado em 2007. A crise norte-americana teve uma repercussão global nos investimentos pelas principais economias capitalistas.

de saúde pública veterinária na interface homem-animal; v) provisão de água potável, saneamento básico, higiene e educação. Além disso, para cada uma das 17 doenças consideradas estratégicas pela OMS foram estabelecidas metas específicas para sua eliminação.

Em continuidade da apresentação dos resultados com o Plano Global, o segundo relatório sobre DTN apresenta os avanços obtidos na superação de cada doença e identifica pontos de ação para assegurar o sucesso dos alvos propostos no *roadmap*. O relatório também enfatizava a necessidade de implementação de programas nacionais de prevenção, controle e eliminação das doenças com o comprometimento dos governos locais, a fim de possibilitar a continuidade do desenvolvimento da cultura de planejamento coordenado e integrado com escalonamento eficiente para atingir uma cobertura global.

Finalmente, o terceiro relatório da OMS sobre DTN traz uma nova abordagem sobre o problema do financiamento. Neste relatório, argumenta-se que pelo fato de se ter mais países endêmicos de baixa renda que estão migrando para a condição de países de renda média, seria necessário aumentar as fontes de investimentos internas. O comprometimento de doadores estrangeiros e voluntários para controlar as DTN continua sendo importantes para o escalonamento do acesso aos produtos que estão disponíveis, contudo, é improvável que eles possam mobilizar recursos na escala necessária para uma cobertura universal para as DTN. Desse modo, segundo o relatório, a cobertura universal falhará se o investimento doméstico não for mobilizado (WHO, 2015).

No que concerne especificamente ao financiamento da P&D para doenças negligenciadas, em 1990, a Comissão de Pesquisa em Saúde para o desenvolvimento da OMS descobriu que dos US\$ 30 bilhões de dólares investidos em pesquisa em saúde no ano de 1986, apenas 5% ou US\$ 1,6 bilhões, eram direcionados especificamente para problemas dos países em desenvolvimento, apesar da estimativa que 93% da carga mundial de mortalidade passível de prevenção ocorria nesses países. Baseado nestes dados, o Forum Global de Pesquisa em Saúde adotou o termo “10/90 gap” para evidenciar a lacuna entre os recursos dedicados à pesquisa para resolver problemas de saúde dos países em desenvolvimento e a divisão da carga global das doenças (WHO, WIPO e WTO, 2012).

Enquanto uma grande lacuna de pesquisa em DN ainda persiste, o panorama de acesso às terapias disponíveis e desenvolvimento de novas tecnologias têm sofrido mudanças pelos crescentes investimentos no setor. Desde 2006, mais de 5 bilhões de tratamentos antiparasitários, a maioria doada pela indústria farmacêutica, foi entregue a populações carentes. Em 2014 estima-se que cerca de US\$ 300 milhões foram doados para o combate às

DN, excluindo-se o valor dos medicamentos doados. Entre os doadores estão o Banco Mundial que se comprometeu com US\$ 120 milhões de suas Associações de Desenvolvimento Internacionais para controlar e eliminar DTN em países de baixa renda. O aumento dos investimentos para as DTN melhorou a saúde e bem estar da população em muitos países contribuindo para a redução da pobreza. Ainda assim, o suporte contínuo das grandes empresas e doadores que resultaram nos progressos obtidos, não será suficiente para alcançar a proposta da OMS de uma cobertura de saúde universal (WHO, 2015).

Cabe ainda destacar os esforços do programa *Public Health, Innovation, Intellectual Property and Trade* da OMS. O programa tem como uma de suas atividades principais, facilitar o estabelecimento de formas alternativas sustentáveis de financiamento e coordenação da P&D em tecnologias de saúde prioritárias para os países em desenvolvimento, em face das falhas do mercado. Neste sentido, em 2012, o Grupo de Trabalho de Especialistas em financiamento da P&D da OMS<sup>27</sup> examinou 109 propostas de como aumentar o nível da P&D em DN levando-se em consideração a adequação de diferentes abordagens de financiamento e a viabilidade de sua implementação em cada uma das seis regiões da OMS<sup>28</sup>.

O Grupo concordou que deveriam ser avaliadas propostas que abordassem as seguintes características: impacto na saúde pública; eficiência/custo-eficácia; viabilidade técnico-financeira e viabilidade de implementação; e propriedade intelectual, desvinculando aspectos de acesso, governança e prestação de contas, bem como potencial reforço do sistema de PI. Dessa avaliação foram elaboradas algumas recomendações (Quadro 9) quanto às atividades de P&D, financiamento, compartilhamento de recursos, fortificação da capacidade de P&D e transferência de tecnologia e coordenação de ações conjuntas.

---

<sup>27</sup> Em Inglês: *Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination* (CEWG).

<sup>28</sup> Os Estados Membros da OMS são agrupados em seis regiões: África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Europa, Sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental.

Quadro 9 – Principais recomendações do Grupo de Trabalho de Especialistas em financiamento da P&D da OMS.

Atividade	Recomendações
P&D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inovação do conhecimento aberta; plataforma de P&amp;D pré-competitiva, projetos de fontes e acesso aberto e a utilização de prêmios, em particular <i>milestone prize</i><sup>29</sup>.</li> <li>Licenciamento equitativo e <i>patent pools</i><sup>30</sup>.</li> </ul>
Mecanismos de Financiamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os países devem se comprometer a gastar pelo menos 0,01% do PIB em fundos de P&amp;D governamentais direcionados para as necessidades de saúde dos países em desenvolvimento no que concerne ao desenvolvimento de produtos.</li> </ul>
Compartilhamento de recursos	<ul style="list-style-type: none"> <li>20-50% dos fundos arrecadados para P&amp;D em saúde direcionadas a solucionar as necessidades dos países em desenvolvimento devem ser canalizados por meio de mecanismos compartilhados.</li> </ul>
Fortificação da capacidade de P&D e transferência de tecnologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atender as necessidades das organizações de pesquisa acadêmicas e públicas em países em desenvolvimento.</li> <li>Utilização da concessão de subsídios diretos a empresas nos países em desenvolvimento.</li> </ul>
Coordenação	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estabelecimento de um observatório global de P&amp;D em saúde com mecanismos de consulta sob os auspícios da OMS.</li> <li>Negociação formal de uma convenção global de P&amp;D em saúde.</li> </ul>

Fonte: WHO, WIPO e WTO (2012).

Ainda em relação às ações de financiamento para P&D em doenças negligenciadas, vale destacar algumas abordagens já existentes que tem se mostrado efetivas em impulsionar o desenvolvimento de novos produtos nas diversas etapas do ciclo da inovação farmacêutica.

### 2.3 MECANISMOS DE INCENTIVOS UTILIZADOS PARA P&D EM DN

Dentre as principais iniciativas implementadas para incrementar a P&D com o intuito de encontrar tratamentos efetivos para DN, segundo o Grupo de Trabalho de Especialistas em financiamento da P&D da OMS, estão: i) a descoberta e desenvolvimento de medicamentos no sistema de *open source*; ii) concessão de subvenções econômicas; iii) *Advanced Purchase Commitments*; iv) redução de impostos para empresas; v) *priority review voucher*; vi) Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos; vii) WIPO Re:Search (WHO, WIPO e WTO, 2012).

<sup>29</sup> As instituições de financiamento, em geral, pagam prêmios apenas pelas pesquisas bem sucedidas quando o produto final é desenvolvido. Desse modo, apenas os desenvolvedores de produtos que podem sustentar o risco para financiar a pesquisa pode tomar parte na competição. O *Milestone Prize* permite atribuir prêmios para resultados intermediários reduzindo as desvantagens do sistema de prêmios atual (ARDAL, IVERSEN e MYHR, 2011).

<sup>30</sup> *Patent pools* pode ser definido como um acordo entre dois ou mais titulares de patentes para o licenciamento de uma ou um conjunto de suas patentes a terceiros. Normalmente, as patentes licenciadas são associadas a tecnologias complexas que necessitam de patentes complementares para fornecer uma solução técnica eficiente (WIPO, 2014).

### 2.3.1 Desenvolvimento de medicamentos no sistema de *open source*

O sistema de *open source* para o desenvolvimento de medicamentos surge em meados dos anos 2000 aproveitando-se da ideia do sistema de desenvolvimento de programas de computador colaborativos. O *open source* para a descoberta de drogas refere-se a um sistema de colaboração, onde grupos independentes de pesquisadores se organizam para contribuir em projetos de pesquisa (WHO, WIPO e WTO, 2012).

Os programas de *open source* tornaram-se viáveis devido à existência de uma vasta base de dados em química, biologia e medicina; novos softwares e computadores mais potentes que permitiram aos pesquisadores identificar alvos de proteínas promissoras e pequenos conjuntos de moléculas químicas, incluindo bons compostos ativos apenas usando sistemas computacionais (MAURER, RAI e SALI, 2004).

O modelo de *open source* se comporta bem nos estágios iniciais da pesquisa, mas não tem a capacidade de assegurar a entrega de produtos de saúde aos pacientes ou assegurar que estes produtos passem pelas demais etapas da P&D (WHO, WIPO e WTO, 2012).

Um modelo bem sucedido desse mecanismo foi o *Open Source Drug Discovery* (OSDD) do Conselho de Pesquisa Científica e Industrial da Índia. Neste consórcio, pesquisadores trabalharam em conjunto para resolver problemas complexos associados aos primeiros estágios de desenvolvimento de novas terapias para DN como Malária, Tuberculose e Leishmaniose (WHO, WIPO e WTO, 2012).

Uma particularidade do modelo indiano foi à redefinição dos direitos de propriedade intelectual das inovações obtidas através do sistema de *open source*. Apesar da apregoada incompatibilidade entre a proteção patentária e produtos de *open source*, a OSDD estimula o patenteamento para resguardar a autoria e provar a não obviedade da pesquisa. O patenteamento na OSDD tem os seguintes objetivos: i) assegurar que os medicamentos sejam licenciados sem exclusividade, como medicamentos genéricos, permitindo a competição de mercado, removendo a natureza monopolística da propriedade industrial o que possibilita o acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento; ii) assegurar o controle de qualidade da produção de medicamentos, pelo licenciamento a entidades capazes de garantir essa qualidade; iii) utilização dos dados patenteados submetidos à OSDD em um sistema virtual *online* de colaboração para mapear contribuições individuais; e iv) suportar um sistema de patenteamento baseado no licenciamento público, para assegurar que inovações subsequentes baseadas nas patentes existentes continuem acessíveis abertamente através da comunidade OSDD (SUGUMARAN, 2012).

### 2.3.2 Concessão de subvenções econômicas

A concessão de subvenção econômica para a inovação nas empresas é um instrumento de política de governo largamente utilizado em países desenvolvidos, operado de acordo com as normas da Organização Mundial do Comércio (FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS, 2013). Ela permite o compartilhamento dos custos e riscos da P&D entre empresa e Estado.

Uma subvenção econômica pode permitir que empresas de pequeno e médio porte iniciem pesquisas para um medicamento para DN, como por exemplo, nos estudos clínicos de Fase I. Esse mecanismo do tipo *push* funciona melhor na fase inicial da P&D ou no início dos estudos clínicos (WHO, WIPO e WTO, 2012).

### 2.3.3 *Advanced Purchase Commitments*

*Advanced Purchase Commitments* (APC) são comprometerimentos *ex ante* feitos por governos nacionais, organizações internacionais ou fundações privadas para comprar uma determinada quantidade de medicamentos que ainda terão que ser inventados a preço ainda não estabelecido. Este mecanismo é particularmente relevante quando não há um mercado estabelecido para o novo medicamento ou quando os recursos para pagar por estes medicamentos estão muito abaixo dos custos para desenvolvê-lo e produzi-lo (GRABOWSKI, 2003). Um dos problemas desse mecanismo reside no fato que a determinação prévia dos preços pode levar as empresas a estabelecer preços maiores a fim de compensar os riscos da P&D.

O primeiro APC para doenças negligenciadas foi lançado na Conferência do G8 em L'Áquila na Itália em 2009, quando os governos da Itália, Reino Unido, Rússia, Noruega e Canadá anunciaram uma parceria com a Fundação Bill e Melinda Gates para comprometer 1,5 bilhões de dólares na compra da vacina para doença pulmonar causada por pneumococos feita sob medida para países em desenvolvimento (MUELLER-LANGER, 2013).

### 2.3.4 Redução de impostos para empresas

Muitos países fornecem redução de impostos para gastos em P&D. Dentre os problemas do uso deste incentivo para as DN destaca-se que a redução de impostos não é capaz de remediar a falta de um mercado efetivo. Além disso, o benefício não pode ser

utilizado por empresas que operam com perdas, como as empresas biotecnológicas na sua fase de *start-up*, antes de terem algum produto para licenciamento ou no mercado (WHO, WIPO e WTO, 2012).

### 2.3.5 *Priority Review Voucher*

O *Priority Review Voucher* é um mecanismo de incentivo que permite adiantar a data de colocação no mercado de um potencial *blockbuster*<sup>31</sup>, gerando aumento e antecipação dos lucros advindos desse produto (WHO, WIPO e WTO, 2012), em troca do desenvolvimento de produtos de saúde direcionados a mercados pequenos ou grupo limitado de pacientes, como também é o caso das DN.

Este mecanismo teve como base um dos programas institucionalizados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) entre as décadas de 1980 e 1990, que permitia a “revisão acelerada” de medicamentos. O objetivo do programa era revisar as solicitações de autorização de comercialização de novos medicamentos e de produtos biológicos em seis meses ou menos. Em 2007, os EUA aprovou uma lei com um sistema de *Priority Review Voucher* sob a qual um desenvolvedor de um tratamento para uma doença negligenciada dos países em desenvolvimento recebe um *voucher* para uma revisão prioritária do FDA, para ser usada com um produto de sua escolha ou ser vendido à outra empresa (DANZON e NICHOLSON, 2012; PICAUVET, CASSIMAN e SIMOENS, 2012), funcionando como um ativo.

De acordo com Mueller-Langer (2013), uma empresa é elegível para receber o *voucher* se o produto obtiver registro no FDA ou *European Medicines Agency* (EMA) e for clinicamente superior em relação às terapias existentes.

Três *vouchers* já foram concedidos nos EUA. O primeiro em abril de 2009, pelo desenvolvimento de uma droga antimalárica (Coartem® - artemether/lumefantrina), o segundo em dezembro de 2012, pela primeira droga anti-TB desenvolvida após um intervalo de mais de 40 anos sem novos desenvolvimentos (Sirturo® - bedaquiline) e o terceiro em novembro de 2014, pelo desenvolvimento de um medicamento para pacientes com leishmaniose visceral e leishmaniose mucocutânea (Impavido® - miltefosine). O terceiro *voucher* foi vendido pela pequena empresa canadense desenvolvedora do produto para a

---

<sup>31</sup> Medicamentos que geram mais de 1 bilhão de dólares em receita por ano a uma empresa farmacêutica.

empresa Gilead Sciences AG, por 125 milhões de dólares (PRIORITY REVIEW VOUCHER, 2015).

### 2.3.6 Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos

As Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos dizem respeito às colaborações de longo prazo entre parceiros para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Essas parcerias podem ter parceiros tanto públicos como privados (WHO, WIPO e WTO, 2012). Esse tipo de modelo de colaboração começa a ser usado, especificamente para as DN, no final dos anos 1990, unindo a experiência e conhecimentos tanto dos setores público como privado.

De uma perspectiva pública, as Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos têm a função de integrar e coordenar múltiplas indústrias, parceiros acadêmicos e *Contract Research Organizations*<sup>32</sup> durante o processo de desenvolvimento de medicamentos, alocar fundos públicos e filantrópicos ao tipo correto de projeto de P&D e administrar o portfólio de medicamentos para doenças negligenciadas, incluindo a seleção e encerramento de projetos com base nos seus méritos relativos. O papel de coordenação e integração permitiu as Parcerias o desenvolvimento de diferentes compostos, mesmo quando não há parceiro industrial interessado. Ademais, o pareamento entre pequenas empresas, a academia e fabricantes dos países em desenvolvimento, permitiram que a criação de medicamentos para doenças negligenciadas fosse menos custosa do que o método comercial convencional (MORAN, 2005).

Diversas parcerias têm sido firmadas ao longo das últimas décadas para o desenvolvimento de medicamentos e outros produtos para DN (Tabela 7). O Brasil, por meio da Fundação Oswaldo Cruz, participa da DNDi e TB Alliance.

---

<sup>32</sup> As *Contract Research Organizations*, também conhecidas pela sigla CRO, são empresas que fornecem serviços de pesquisa, ensaios pré-clínicos e clínicos para outras empresas farmacêuticas.

Tabela 7 – Parcerias para o desenvolvimento de produtos internacionais.

<b>Parceria para o Desenvolvimento de Produtos</b>	<b>Ano de Criação</b>	<b>Objeto</b>
Aeras Global TB Vaccine Foundantion	-	Desenvolvimento de vacinas para Tuberculose
Drugs for Neglected Diseases initiative – DNDi	1999	Garantir o desenvolvimento de medicamentos novos e acessíveis para doenças negligenciadas
European Vaccine Initiative - EVI	1998	Desenvolvimento de vacinas para Malária e outras doenças da pobreza
FIND	2003	Desenvolvimento e uso de soluções de diagnóstico
Infectious Diseases Research Institute – IDRI		Desenvolvimento de produtos para eliminar doenças infecciosas de importância global
Innovative vector control consortium – IVCC	2005	Controle dos mosquitos transmissores da Malária, Dengue e outras doenças
International Vaccine Institute - IVI	1997	Desenvolvimento de vacinas: dengue, cólera e febre tifóide
Institute for OneWorld Health	2000	Desenvolvimento de medicamentos para doenças que afetam desproporcionalmente pessoas com recursos limitados
Program for appropriate technology in health – PATH	1977	Vacinas, medicamentos, diagnóstico, dispositivos médicos e sistemas e serviços inovativos
Sabin Vaccine Institute	-	Desenvolvimento de vacinas para doenças tropicais negligenciadas
TB Alliance	2000	Descoberta e desenvolvimento para melhorar o tratamento da Tuberculose
Tuberculosis Vaccine Initiative - TBVI	-	Desenvolvimento de vacinas para Tuberculose

(-) Não disponível no sítio eletrônico da Parceria

Fonte: Elaboração própria a partir de dados do Relatório G-Finder (2012) e sítios eletrônicos das Parcerias.

Atualmente, o setor filantrópico sem fins lucrativos provê os principais fundos para essas Parcerias. Segundo dados do quinto relatório G-FINDER de investimento global na P&D para doenças negligenciadas publicado em 2012, o financiamento das parcerias se mantiveram altos, durante os cinco anos investigados, 2007-2011, em quatro entidades: Fundação *Bill & Melinda Gates*, *UK Department for International Development*, *US Agency for International Development* e *Dutch Ministry of Foreign Affairs*. Essas entidades proveram três quartos do financiamento total do período, cerca de \$2.0 bilhões ou 78%, sendo que só a Fundação *Bill & Melinda Gates*, contribuiu com 53,6% do financiamento.

As Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos tem aumentado significativamente o quantitativo de produtos para doenças negligenciadas e condições que afetam predominantemente os países em desenvolvimento, e tem um papel importante na identificação e superação de gargalos da pesquisa para DN (WHO, WIPO e WTO, 2012).

#### 2.3.6.1 Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos no Brasil

As Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos no Brasil estão inseridas em um conjunto de políticas de Estado para estimular a eficiência produtiva do Complexo Industrial da Saúde. Desse modo, o desenvolvimento de produtos, dentre eles medicamentos, encontram-se amparados no que foi denominado pelo MS de “Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo” (PDP). Essas parcerias buscam promover a capacitação tecnológica local com vistas ao alcance da autonomia e desenvolvimento industrial do país, conjugado com o estímulo a produção nacional de produtos estratégicos para o SUS.

As primeiras parcerias para o desenvolvimento de medicamentos no país foram firmadas em 2009 amparadas na Lei de Inovação, Lei 10.973/04. De acordo com Sundfeld e Souza (2013), essa lei instituiu o regime jurídico das parcerias estratégicas entre instituições dos setores públicos e privado nacional, as quais têm sofrido um processo de amadurecimento, ocasionando à edição de outras normas disciplinadoras de parcerias específicas, à medida que se revelam, especialmente na área de medicamentos, as múltiplas possibilidades de parceria abertas pela própria lei.

Assim sendo, três anos depois de firmadas as primeiras parcerias, o MS publica a Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012, com diretrizes específicas para o estabelecimento de uma PDP. Essas diretrizes foram redefinidas pela Portaria MS nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, que também redefiniu os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS.

Na Portaria MS nº 2.531/2014, as PDPs são definidas como acordos celebrados entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para o desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do país em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS.

O processo para o estabelecimento de uma PDP, de acordo com a mesma Portaria, é composto por quatro fases: **Fase I - Proposta de projeto de PDP:** é a fase de submissão e análise da viabilidade da proposta e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a instituição pública; **Fase II - Projeto de PDP:** é

a fase inicial de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso; **Fase III - PDP:** nesta fase inicia-se a execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública; e **Fase IV - Internalização de tecnologia:** é a fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto da PDP em condições de produção do produto objeto de PDP no País e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública.

Cabe destacar que nas PDPs entre instituições públicas e entidades privadas, durante as etapas de absorção tecnológica pelo parceiro público e até que ele esteja apto a produzir o medicamento na escala necessária ao abastecimento do SUS, quem fabrica o produto é o parceiro privado. Dessa maneira, a aquisição temporária de medicamentos baseada no poder de compra do Estado é parte assessoria do acordo, uma vez que seu objeto principal é a absorção de tecnologia pelo parceiro público e sua capacitação para produzi-lo (SUNDFELD e SOUZA, 2013).

No período de 2009 a 2014, segundo dados do Ministério da Saúde (2015), 108 propostas de projeto de PDP foram aprovadas. Destas apenas quatro projetos eram para doenças negligenciadas, sendo que dois projetos foram extintos (Quadro 10). Os produtos não são medicamentos novos. Assim, esses projetos foram firmados para a absorção de tecnologia.

Quadro 10 – Propostas de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo para doenças negligenciadas aprovadas de 2009 a 2014.

Ano de Aprovação	Produto	Forma Farmacêutica/ Concentração	Classe Terapêutica	Instituição Pública	Entidade Privada	Fase do processo de estabelecimento da PDP em 2015
2009	Rifampicina + Isoniazida + etambutol + pirazinamida	Comprimido 150 + 75 + 275 + 400 mg	Tuberculostático	Farmanguinhos	Lupin	Projeto de PDP
2013	Anfotericina B Lipossomal	Solução injetável/50 mg	Leishmaniose Visceral	LAFERGS	Cristália	Projeto de PDP extinto
2013	Desoxicolato de Anfotericina B	Solução injetável/50 mg	Leishmaniose, coinfectado HIV	LAFERGS	Cristália	Projeto de PDP extinto
2013	Difosfato de Cloroquina	Comprimido/150 mg	Malária	LAFERGS	Cristália	Projeto de PDP

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2015).

No mesmo período, seis propostas de projetos de PDP de pesquisa, desenvolvimento e inovação foram firmadas, mas nenhuma para doença negligenciada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Assim sendo, nota-se que as PDPs brasileiras estão mais voltadas à substituição das importações, com vistas à redução dos gastos governamentais na aquisição de medicamentos.

### 2.3.7 WIPO Re: Search

A WIPO Re:Search é um programa da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) criado em 2011 através de uma parceria com a *BIO Ventures for Global Health* (BVGH)<sup>33</sup>, que facilita a pesquisa colaborativa entre os membros da WIPO Re:Search que incluem empresas biofarmacêuticas, universidades, institutos de pesquisa públicos e privados e organizações não governamentais.

O programa atua como um catalisador do desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas através do estabelecimento de parcerias de pesquisa e compartilhamento de conhecimentos. Ele disponibiliza uma base de dados de ativos de PI disponíveis para licenciamento e colaboração. Além disso, provê uma gama de serviços de apoio relacionados com capacitação, transferência de tecnologia e acesso à informação para os seus membros e para os países em desenvolvimento.

No final de 2014, 82 colaborações estavam firmadas entre os 94 membros, incluindo 38 novos acordos, quase dobrando o número de parcerias. 44 % de todas as parcerias estabelecidas no ano foram direcionadas para Malária e Tuberculose. As outras colaborações cobrem mais 12 doenças tropicais negligenciadas. O foco principal dos acordos estabelecidos é a descoberta de fármacos (WIPO, 2015).

## 2.4 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA DN

As políticas públicas globais para P&D em DN implementadas ao longo dos últimos anos, apontam para o crescimento do financiamento das atividades neste grupo de doenças. Desse modo, com o intuito de verificar os resultados obtidos no desenvolvimento de produtos,

---

<sup>33</sup> A BVGH é uma organização sem fins lucrativos com sede em Seattle, Washington, dedicada a resolver questões de saúde global através da formação de conexões entre pessoas, recursos e ideias. BVGH trabalha para encontrar um terreno comum entre as aspirações da comunidade de saúde global e as prioridades estratégicas das empresas.

até o momento, com as políticas de estímulo à inovação em DN, realizou-se uma busca, não exaustiva, na base *Thomson Reuters Integrity* disponível via Portal de Periódicos da CAPES.

A base *Integrity* tem como foco principal a descoberta e desenvolvimento de produtos farmacêuticos desde 1988. No entanto, podem-se encontrar registros mais antigos sobre medicamentos. A base traz, dentre outros dados, os compostos bioativos em fase de desenvolvimento e os produtos farmacêuticos lançados no mercado, bem como as empresas e instituições de pesquisa envolvidas na P&D dos medicamentos. A principal fonte de informação inclui a literatura patentária, literatura biomédica, anais de congressos, comunicação das empresas e informações via internet.

As buscas foram realizadas em 12/02/2015 no campo *quick search* com os seguintes termos: “dengue”; “tuberculosis”; “Chagas”; “Malaria”; “leprosy”; “schistosomiasis”; e “leishmaniasis”. A utilização do nome da doença no campo de busca resulta em uma interface onde é disponibilizada uma série de informações sobre ensaios clínicos, características da doença, patentes relacionadas e número de artigos publicados sobre o assunto. Como a finalidade dessa pesquisa era identificar produtos farmacêuticos que já passaram ou estão no *pipeline* da inovação, selecionou-se a aba “Drugs & Biologicals”. Esta aba permite identificar: o número de produtos relacionados à doença; em que fase do desenvolvimento os produtos se encontram ou se as atividades de P&D foram interrompidas, quais são as empresas ou organizações envolvidas na P&D; e outras informações.

Assim sendo, nas buscas realizadas na base *Integrity* foram encontrados 1.348 produtos relacionados com as sete doenças consideradas estratégicas pelo MS (Tabela 8). Destes, apenas 9,64% dos produtos farmacêuticos se encontravam em desenvolvimento ativo e os demais tiveram suas pesquisas interrompidas. A base não discorre sobre os motivos para a interrupção da pesquisa, mas existe uma alta taxa de insucesso no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, principalmente nas etapas de estudos clínicos, aonde as taxas chegam a mais de 80,00% (UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE, 2006).

Tabela 8 – Quantidade de produtos com P&D interrompida e em desenvolvimento ativo para Doenças Negligenciadas, Fevereiro/2015

Doença Negligenciada	Produtos com P&D interrompida	Produtos em desenvolvimento ativo	Total
Doença de Chagas	3	1	4
Dengue	1	28	29
Esquistossomose	103	3	106
Hanseníase	69	-	69
Leishmanioses	989	14	1003
Malária	28	51	79
Tuberculose	25	33	58
<b>Total</b>	<b>1218</b>	<b>130</b>	<b>1348</b>

Fonte: Elaboração própria a partir de dados da base Thomson Reuters Integrity, 2015.

Apesar da Leishmaniose ser classificada como uma doença mais negligenciada pela OMS foi a doença que apresentou o maior número de produtos pesquisados (1003). No entanto, é a Malária, seguida da Tuberculose, que possui o maior número de produtos em desenvolvimento ativo, 51 e 33 respectivamente. Este achado se coaduna com a afirmação de Hotez *et al.* (2006) e WHO, WIPO e WTO (2012) de que a Malária e a Tuberculose estão entre as doenças negligenciadas que mais recebem investimentos para P&D. Um estudo publicado pelo *Global Funding of Innovation for Neglected Disease*, também conhecido como G-Finder, mostrou que no ano de 2011, os recursos para financiamento de pesquisa para 13 doenças negligenciadas<sup>34</sup> eram de aproximadamente US\$ 3 bilhões. Sendo que as doenças que mais receberam investimentos foram a AIDS/HIV (33,8%), Malária (18,4%) e Tuberculose (17,3%) (MORAN *et al.*, 2012).

Das sete DN foco da tese, não foi identificado na base de dados *Integrity* nenhum produto em fase de desenvolvimento para a hanseníase, isto pode ser atribuído ao fato dessa doença possuir um tratamento poliquimioterápico eficaz, ainda que apresentando limitações terapêuticas importantes. Outro ponto que merece destaque é o caso da doença de Chagas, com apenas um produto em fase de desenvolvimento.

No que concerne às etapas da P&D dos produtos farmacêuticos, Tabela 9, observou-se que o único produto que se encontra na fase clínica para a doença de Chagas é o fármaco fexinidazol desenvolvido por meio de uma parceria entre a empresa Sanofi, a Universidade de Dundee, localizada na Escócia, e a DNDi. Isto indica que a doença de Chagas é uma doença para intervenção através de políticas públicas de promoção à inovação, dado que além do

<sup>34</sup> As 13 doenças negligenciadas do estudo são: AIDS/HIV, Malária, Tuberculose, Dengue, doenças diarreicas, cinetoplastídeos (incluindo a Doença de Chagas), Meningite e Pneumonia bacteriana, infecções helmínticas, infecções por *Salmonella*, Tracoma, Hanseníase, Úlcera Buruli e febre reumática.

baixo interesse da indústria, as terapias existentes não são capazes de curar todas as formas da doença, principalmente, a forma crônica.

Tabela 9 – Quantidade de produtos farmacêuticos nas etapas da P&D relacionados às sete Doenças Negligenciadas consideradas estratégicas para o MS.

Doenças Negligenciadas	Testes Biológicos	Pré-clínica	Clínica	Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase II/III	Fase III	Pré-registro	Lançados
Doença de Chagas	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3
Dengue	-	11	-	12	1	3	-	1	-	1
Esquistossomose	58	41	-	1	-	3	-	1	-	2
Hanseníase	51	7	-	1	-	-	-	2	-	8
Leishmanioses	693	268	7	4	1	9	3	2	-	12
Malária	-	13	1	16	6	10	1	3	1	28
Tuberculose	-	9	1	7	1	14	1	-	-	25

Fonte: Elaboração própria a partir de dados da base Thomson Reuters Integrity, 2015.

Nota: Testes Biológicos – dados de síntese e farmacologia preliminar (testes *in vitro*) podem estar disponíveis; Pré-clínica – testes *in vivo*. Os testes em animais começaram; Clínica – sabe-se que os testes clínicos começaram, mas não se sabe em qual etapa da fase clínica encontra-se o desenvolvimento do produto; Fase I – iniciado estudos para determinar o metabolismo e ação farmacológica da droga em humanos, os efeitos colaterais associados com o aumento da dose e verificação da eficácia iniciada. Normalmente conduzida em voluntários saudáveis; Fase I/II – estudos que combinam certos aspectos dos ensaios clínicos de fase I e II (p.ex., um estudo de segurança em pacientes); Fase II – estudos clínicos controlados para avaliar a eficácia da droga para uma ou mais indicações em pacientes com a doença ou condição sob estudo e para determinar os efeitos adversos e riscos mais comuns em curto prazo; Fase II/III – estudo que combina certos aspectos da fase II e III dos ensaios clínicos; Fase III – ensaios clínicos expandidos iniciados para obtenção de informação adicional sobre o relacionamento geral da droga e prover uma base adequada para que os médicos possam avaliar os riscos e benefícios de uso da droga; Lançado – a droga está sendo comercializada.

A Malária possui o maior número de produtos lançados no mercado (28), seguida da tuberculose (25). Em relação aos produtos para Malária e Tuberculose em fase de desenvolvimento clínico, destacam-se as diversas vacinas elaboradas tanto por instituições científicas e tecnológicas como empresas. A título de exemplo, registra-se que os 16 produtos para malária na etapa de Fase I são vacinas com desenvolvimentos ativos.

A Dengue apareceu com um produto lançado no mercado na base de dados, todavia, ressalta-se que o produto em questão trata-se do Altprev® (lovastatina), utilizado como agente redutor do colesterol. O estudo com a droga foi realizado para determinar se o uso de lovastatina pode alterar as inflamações pulmonares em pacientes portadores de Doença Obstrutiva Crônica dos Pulmões infectados com o vírus da Dengue. Até o momento, a doença não possui um tratamento específico e o foco da P&D está na produção de vacinas que ainda se encontram no *pipeline* da inovação.

Dentre os produtos para Leishmaniose em desenvolvimento ativo destacam-se as vacinas de codinome LEISH-F3 (Fase I) e LEISH-F2 + MPL-SE (Fase II) desenvolvida pelo *Infectious Diseases Research Institute*, uma instituição sem fins lucrativos. Mais uma vacina em fase pré-clínica, a Leishnavax, também está sendo desenvolvida pela Mologen AG, empresa biotecnológica alemã. Além das vacinas, mais três produtos farmacêuticos estão sendo desenvolvidos. Dois produtos em estudos de Fase Pré-clínica, DNDi-2035804 e (R)-

VL2098 da empresa indiana Advinus Therapeutics, e uma formulação de aminoglicosídeos (paromicina/gentamicina) em estudo de Fase II/III conduzido pelo *Walter Reed Army Institute* dos EUA.

Além dos produtos para Leishmaniose relacionados nas etapas da P&D da Tabela 8 (1003), mais quatro produtos foram identificados: um produto retirado do mercado; um produto no qual não se aplica as etapas descritas na Tabela, por se tratar de uma preparação possivelmente disponível no mercado como um suplemento alimentar não regulamentado e, ainda, dois produtos em estágios de desenvolvimento desconhecidos.

Finalmente, em relação às instituições relacionadas aos projetos de P&D para as DN selecionadas, observou-se que a maioria das instituições associadas a mais de 10 projetos para o desenvolvimento de produtos, entre janeiro de 2000 e fevereiro de 2015, eram instituições científicas e tecnológicas<sup>35</sup>. Dentre as instituições brasileiras destacavam-se a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Fundação Oswaldo Cruz, a Universidade Federal de Santa Catarina e a Universidade Federal Fluminense, com 28, 19, 11 e 10 projetos relacionados à Leishmaniose, respectivamente.

Dentre as empresas farmacêuticas estavam presentes a Merck & CO, Novartis, Sanofi e Pfizer com 29, 14, 11 e 10 projetos direcionados à Leishmaniose e a empresa Glaxosmithkline com 11 projetos para Malária. As empresas farmacêuticas aumentaram sua participação na pesquisa filantrópica, por meio do estabelecimento de institutos de pesquisas dedicados ao desenvolvimento de novos produtos para doenças que afetam desproporcionalmente os países em desenvolvimento ou pela participação em projetos de Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos, compartilhando ativos e conhecimento (WHO, WIPO e WTO, 2012).

O reflexo das ações na área de P&D ainda não podem ser sentidos pelos enfermos, mas espera-se que o aumento dos investimentos em pesquisas para DN possam gerar novos medicamentos. Por enquanto, os governos e entidades não governamentais tentam disponibilizar os medicamentos essenciais para o tratamento dessas doenças, como é o caso das políticas públicas brasileiras para assistência farmacêutica que perpassam não somente pelo aspecto do acesso aos medicamentos, mas também por ações voltadas para produção e o mercado.

---

<sup>35</sup> Nesta tese considera-se instituição científica e tecnológica órgão ou entidade da administração pública ou privada que tenha por missão institucional, dentre outras, executar atividades de pesquisa básica ou aplicada de caráter científico ou tecnológico.

## 2.5 A PRODUÇÃO BRASILEIRA DE MEDICAMENTOS PARA DN

O Brasil é um dos mercados mais dinâmicos no contexto global da indústria farmacêutica, alcançando a sexta posição mundial em 2013. Desde 2004, o mercado farmacêutico vem crescendo em ritmo acelerado, tanto em quantidade (9% a.a.) quanto em valor real (10% a.a.), atingindo R\$ 45 bilhões em 2012 (GOMES *et al.*, 2014).

Além das multinacionais e empresas nacionais privadas, a disponibilização de medicamentos para doenças negligenciadas no país conta com o auxílio dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO). Eles compreendem a menor parcela do mercado nacional e são responsáveis pela produção de medicamentos financiados com recursos do Governo com sua produção voltada para atender as necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo Alves (1997) os Laboratórios Oficiais devem atender às necessidades sociais, não necessariamente observadas pelo setor privado, dado que nem sempre produtos indispensáveis têm grande rentabilidade.

A produção de medicamentos essenciais, dentre eles os destinados ao tratamento das DN, é uma das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos brasileira institucionalizada por meio da Portaria MS n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998. Essa Política é uma ação importante para a execução dos Programas Estratégicos de Saúde do Ministério da Saúde.

### 2.5.1 O Programa em Doenças Negligenciadas do Ministério da Saúde

O Programa em Doenças Negligenciadas brasileiro no que tange a disponibilização de medicamentos é coordenado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde e executado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (Figura 7). Esse Departamento é responsável por: subsidiar a SCTIE na formulação de políticas, diretrizes e metas para as áreas e temas estratégicos, necessários à implementação da Política Nacional de Saúde; e por formular, implementar e coordenar a gestão das Políticas Nacionais de Assistência Farmacêutica e de Medicamentos no país.

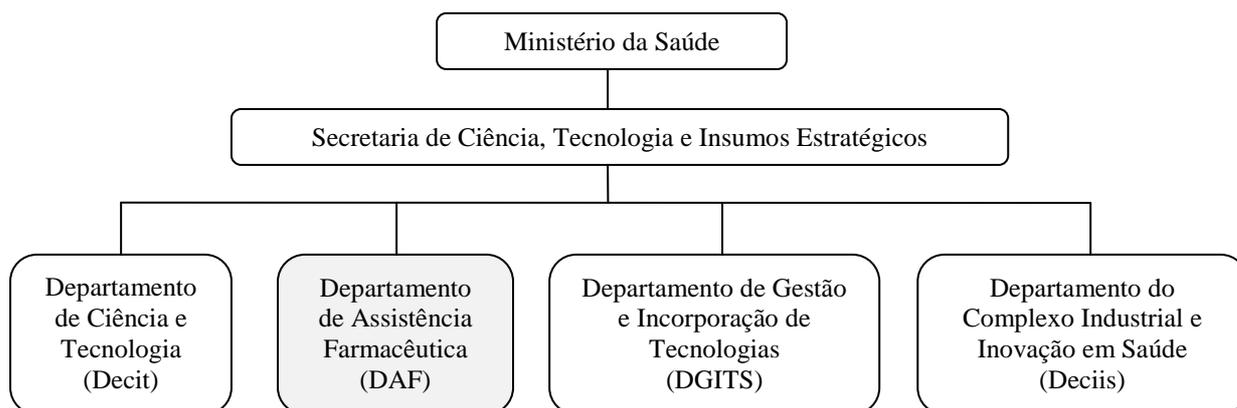


Figura 7 – O Departamento de Assistência Farmacêutica na estrutura do Ministério da Saúde.

Fonte: Elaboração própria a partir de informações do sítio eletrônico do Ministério da Saúde.

Os medicamentos para DN fazem parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica<sup>36</sup>, onde a aquisição dos produtos é feita de forma centralizada pelo MS, sendo distribuídos para as Secretarias Estaduais de Saúde que têm a responsabilidade de armazenar e distribuir aos municípios.

Esses medicamentos disponibilizados pelo SUS constam da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), uma lista de medicamentos que visa atender às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira. O Brasil elabora listas de medicamentos considerados essenciais desde 1964. A lista é revisada e atualizada pela Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da RENAME (Comare), instituída pela Portaria GM N° 1.254/2005, que é composta por órgãos do governo, incluindo instâncias gestoras do SUS, universidades e entidades de representação de profissionais da saúde.

Em termos estruturais, as listas de medicamentos da RENAME são compostas de acordo com os diferentes componentes da Assistência Farmacêutica, evitando-se a duplicidade de medicamentos.

O Quadro 11 destaca os medicamentos integrantes do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica para o tratamento de doenças negligenciadas.

<sup>36</sup> O Ministério da Saúde considera como estratégicos todos os medicamentos utilizados para o tratamento das doenças de perfil endêmico, cujo controle e tratamento tenham protocolo e normas estabelecidas e/ou que tenham impacto socioeconômico (BRASIL, 2015).

Quadro 11 – Medicamentos para Doenças Negligenciadas constantes da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, 2013.

<b>Doença Negligenciada</b>	<b>Princípio Ativo</b>	<b>Concentração</b>	<b>Apresentação</b>
Leishmaniose e Tripanossomíase	antimoniato de meglumina	300 mg/mL	solução injetável
	benznidazol	100 mg	comprimido
	benznidazol	12,5 mg	comprimido
	isetionato pentamidina	300 mg/Sal	solução injetável
Malária	artemeter+ lumefantrina	20 mg + 120 mg	comprimido
	artesunato + mefloquina	100 mg + 220 mg	comprimido
	artesunato + mefloquina	25 mg + 55 mg	comprimido
	Artemeter <sup>1</sup>	80 mg/mL	solução injetável
	Artemeter <sup>1</sup>	60 mg/mL	pó liofilizado
	cloroquina	150 mg	comprimido
	primaquina	5 mg	comprimido
	primaquina	15 mg	comprimido
	pirimetamina	25 mg	comprimido
	quinina	300 mg/mL	solução injetável
	quinina	24 mg/mL	solução injetável
	quinina	500 mg	comprimido
Esquistossomose	praziquantel	600 mg	comprimido
Hanseníase	clofazimina	100 mg	cápsula
	clofazimina	50 mg	cápsula
	rifampicina (RFM) + dapsona (DDS) (adulto)	RFM: cápsula de 300 mg (2) + DDS: comprimido de 100 mg (28)	blíster
	rifampicina (RFM) + dapsona (DDS) (pediátrico)	RFM: cápsula de 150 mg (1) e cápsula de 300 mg (1) + DDS: comprimido de 50 mg (28)	blíster
	rifampicina (RFM) + clofazimina (CFZ) + dapsona (DDS) (adulto)	RFM: cápsula de 300 mg (2) + DDS: comprimido de 100 mg (28) + CFZ: cápsula de 100 mg (3) e cápsula de 50 mg (27)	blíster
	rifampicina (RFM) + clofazimina (CFZ) + dapsona (DDS) (pediátrico)	RFM: cápsula de 150 mg (1) e cápsula de 300 mg (1) + DDS: comprimido de 50 mg (28) + CFZ: cápsula de 50 mg (16)	blíster
Tuberculose	linezolida	600mg	comprimido
	linezolida	2 mg/mL	injetável
	rifabutina	150 mg	cápsula
	rifampicina	300 mg	cápsula
	rifampicina	2%	suspensão oral
	isoniazida + rifampicina	75 mg + 150 mg	comprimido
	rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol	150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	comprimido
	etionamida	250 mg	comprimido
	isoniazida	100 mg	comprimido
	etambutol	400 mg	comprimido
	pirazinamida	3%	solução oral
	pirazinamida	500 mg	comprimido
	terizidona	250 mg	cápsula

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2013).

Nota: 1- Artemeter é um derivado da artemisinina.

Cabe destacar que as anfotericinas, medicamentos de maior custo unitário utilizados nos esquemas de tratamento das Leishmanioses, por também serem utilizadas em outras

patologias, encontram-se dispostas na lista de “antimicóticos para uso sistêmico”. A RENAME preconiza três apresentações de anfotericina B: anfotericina B 50 mg solução injetável; anfotericina B complexo lipídico 100 mg solução injetável; e anfotericina B lipossomal 50 mg solução injetável.

### **2.5.2 Medicamentos para doenças negligenciadas disponíveis no Brasil**

A determinação dos medicamentos disponíveis para o tratamento das doenças negligenciadas foco da tese foi realizada por meio de um levantamento dos princípios ativos na base de dados da ANVISA. Esta base foi escolhida, pois a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, estabelece que para que os medicamentos sejam colocados no mercado é obrigatório seu registro no MS. Assim, a base permite identificar as empresas fabricantes de medicamentos.

A lista de fármacos utilizadas na busca baseou-se nos medicamentos descritos na RENAME, 8ª edição, publicada em 2013. A RENAME é resultado do processo de organização da Política Nacional de Assistência Farmacêutica e compreende a seleção e padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS.

Assim sendo, uma busca por princípio ativo foi realizada no sítio eletrônico <http://portal.anvisa.gov.br> (aba serviços/consulta a banco de dados/medicamentos/consulta com dados atualizados após 25/03/2015) no mês de fevereiro de 2015. Nos casos em que a RENAME indicava um sal farmacêutico específico, a busca limitou-se ao referido sal, o que ocorreu para o antimoniato de meglumina e isetionato de pentamidina utilizados no tratamento da Leishmaniose. Nos casos em que a RENAME não especifica o sal farmacêutico do princípio ativo, todos os sais farmacêuticos disponíveis na base de dados foram verificados.

Alguns medicamentos não puderam ser encontrados por esta metodologia devido às inconsistências no sistema de consulta da ANVISA. Por isso, complementarmente realizou-se uma busca para os medicamentos disponíveis na lista de “Preços Máximos de Medicamentos por princípio ativo, para compras públicas: preço de fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG)” atualizada em 18 de junho de 2014.

No anexo I foi feita a compilação dos resultados das buscas efetuadas entre dezembro de 2014 e janeiro de 2015 nas duas fontes. No que concerne às empresas produtoras de

medicamentos para DN no Brasil, elas foram categorizadas em Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, cuja produção é financiada com recursos públicos, e laboratórios privados.

De uma maneira geral, o número de medicamentos registrados na ANVISA mostrou que existem 161 medicamentos registrados com apresentações<sup>37</sup> ativas para o tratamento das sete doenças negligenciadas estratégicas para o SUS (Tabela 10). Apesar do número expressivo de medicamentos (259), apenas 22 fármacos são utilizados no tratamento dessas doenças, muito deles descobertos e utilizados desde meados do século XX.

Tabela 10 – Número de medicamentos registrados na ANVISA para o tratamento básico das doenças negligenciadas com apresentação ativa e inativa segundo o tipo de laboratório.

Tipo de Laboratório	Apresentação		
	Ativa	Inativa	Total
Privados	97	68	164
Farmacêutico Oficial	64	30	95
<b>Total</b>	161	98	259

Fonte: Elaboração própria.

Aproximadamente 37,84% (98/259) dos medicamentos registrados, nunca foram produzidos ou tiveram suas apresentações descontinuadas pela própria empresa, uma vez que se encontram cadastrados na base de dados da ANVISA como apresentações inativas. Em relação ao primeiro caso, cabe ressaltar que o registro de um medicamento, segundo a Lei 6.360/76, não poderá ser revalidado se o produto não for industrializado no primeiro período de validade, que pode chegar até o prazo máximo de 10 anos considerando a natureza do produto e o risco sanitário envolvido na sua utilização. Neste sentido, uma empresa pode obter o registro sanitário de um medicamento, mas não comercializá-lo. Na segunda vertente, a descontinuação pela própria empresa pode ser atribuída à perda de prazo para a revalidação, modificações de formulação que não são autorizadas pela agência sanitária ou ainda, pelo desinteresse da empresa em continuar com determinada linha terapêutica.

O maior percentual de desistência de comercialização (apresentações inativas) ocorreu entre as empresas privadas com índice de 69,39%. Este resultado é esperado, pois enquanto os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais têm como missão prover o fornecimento de medicamentos essenciais à população, os laboratórios privados têm como missão primordial produzir medicamentos rentáveis para a empresa.

<sup>37</sup> O termo “apresentação” na base de dados da ANVISA refere-se à forma farmacêutica do medicamento (cápsula, comprimido, solução, etc.) com sua embalagem primária, invólucro que entra em contato direto com o medicamento (p. ex. *blister* de alumínio) e secundária, que armazena a embalagem primária. Cada apresentação diz respeito a um número de registro de medicamento. As apresentações ativas referem-se aos medicamentos que podem ser comercializados no território nacional.

A participação dos LFO e das empresas privadas na produção dos medicamentos para as doenças negligenciadas serão descritas mais detalhadamente nas seções subsequentes, onde são mostrados os fármacos das apresentações ativas de cada laboratório farmacêutico.

### 2.5.2.1 A participação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais na produção de medicamentos para DN.

Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais buscam, dentre outros objetivos, desenvolver ações que visem à garantia de fornecimento de medicamentos aos programas públicos do MS considerados estratégicos. Segundo a Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB), atualmente existem 20 laboratórios dispersos pelo país (Figura 8). Esses laboratórios constituem organizações controladas pelo poder público em diferentes esferas de governo e instituições privadas sem fins lucrativos que produzem medicamentos e outros produtos para à saúde, além de produtos e serviços complementares às atividades de interesse do SUS.

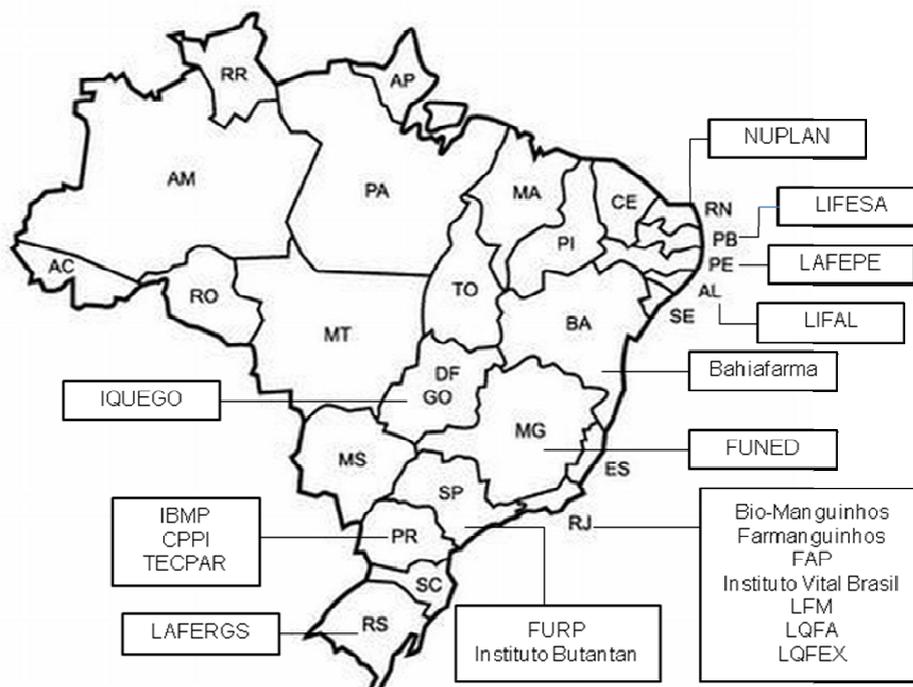


Figura 8 – Distribuição geográfica dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais.

Fonte: Elaboração própria a partir das informações do site da ALFOB.

Legenda: CPPI (Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos); FAP (Fundação Aatualfo de Paiva); FUNED (Fundação Ezequiel Dias); IBPM (Instituto de Biologia Molecular do Paraná); IQUEGO (Indústria Química do Estado de Goiás); NUPLAN (Núcleo Industrial Químico Farmacêutico); LAFEPE (Laboratório do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes); LAFERGS (Laboratório Farmacêutico do Rio Grande do Sul); LFM (Laboratório Farmacêutico da Marinha); LIFAL (Laboratório Industrial Farmacêutico da Paraíba); LIFESA (Laboratório Industrial Farmacêutico da Paraíba); LQFA (Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica); LQFEX (Laboratório Químico-Farmacêutico do Exército); TECPAR (Instituto de Tecnologia do Paraná).

Em 07 de dezembro de 2005, o MS institucionalizou a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos, por meio da Portaria MS N° 2.438, formada pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil, apesar de alguns deles já atenderem ao sistema único de saúde, produzindo medicamentos essenciais desde a década de 1950.

Nove LFO produzem os 64 medicamentos com apresentações ativas para as doenças negligenciadas descritas na tese (Tabela 11). O laboratório Farmanguinhos, controlado pelo governo federal, produz a maior variedade de medicamentos proporcionando assistência para o tratamento de todas as DN, exceto a Doença de Chagas.

Tabela 11 – Medicamentos com apresentações ativas para doenças negligenciadas produzidos pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais

<b>Doença Negligenciada</b>	<b>LFO</b>	<b>Medicamento (Princípio Ativo)</b>	<b>Apresentações Ativas</b>
Doença de Chagas	LAFEPE	Benznidazol	7
Esquistossomose	Farmanguinhos	Praziquantel	1
Hanseníase	FURP	Clofazimina	5
	FURP	Dapsona	1
	Farmanguinhos		1
	LFM		2
Leishmanioses	LQFEX	Antimoniato de Meglumina	1
Malária	Farmanguinhos	Artesunato + Cloridrato de Mefloquina	4
	Instituto Vital Brasil	Artesunato de Sódio	2
	IQUEGO		1
	LQFEX	Cloridrato de Mefloquina	2
	Farmanguinhos	Cloroquina	1
	IQUEGO		1
	LQFEX		2
	LAFEPE		1
	IQUEGO	Cloroquina + Primaquina	2
	Farmanguinhos	Pirimetamina	1
Farmanguinhos	Primaquina	2	
Instituto Vital Brasil	Sulfato de Quinina	2	
LQFEX		1	
Tuberculose	Farmanguinhos	Etambutol	1
	FURP		2
	LQFEX		1
	Farmanguinhos	Etionamida	1
	LQFEX		2
	FURP	Isoniazida	1
	LAQFA		1
	LFM		1
	LAFEPE	Isoniazida + Rifampicina	1
LQFEX		2	

(continuação...)

<b>Doença Negligenciada</b>	<b>LFO</b>	<b>Medicamento (Princípio Ativo)</b>	<b>Apresentações Ativas</b>
Tuberculose	FURP	Pirazinamida	1
	IQUEGO		1
	LAQFA		1
	LAQFEX		1
	LAFEPE		2
	Farmanguinhos	Rifampicina + Pirazinamida + Cloridrato de Etambutol + Isoniazida	1
Tuberculose e Hanseníase	FURP	Rifampicina	2
	LAFEPE		2
<b>Total</b>	-	-	<b>64</b>

Fonte: Elaboração própria.

Observou-se ainda que apenas o LAFEPE fabrica o benznidazol para doença de Chagas, o mesmo ocorrendo com o praziquantel (Farmanguinhos) e o antimoniato de meglumina (LQFEX) para o tratamento da Esquistossomose e Leishmaniose, respectivamente. No caso da Malária, Tuberculose e Hanseníase há uma diversidade da produção dos produtos entre os diversos laboratórios.

Finalmente, nota-se que os Laboratórios Oficiais possuem autorização de comercialização para todos os medicamentos do esquema terapêutico básico das doenças negligenciadas.

#### 2.5.2.2 A participação dos laboratórios farmacêuticos privados na produção de medicamentos para DN

Vinte e oito laboratórios privados comercializam os 97 medicamentos com apresentações ativas para as doenças negligenciadas foco desta tese. O Laboratório Silvestre e a empresa Sanofi-Aventis são os que demonstram maior interesse no mercado de DN produzindo medicamentos para três doenças distintas. O Laboratório Silvestre atua na Esquistossomose, Leishmaniose e Malária, enquanto a Sanofi fabrica produtos para Leishmaniose, Malária e Tuberculose (Tabela 12).

Tabela 12 – Medicamentos com apresentações ativas para doenças negligenciadas produzidos pelos Laboratórios Farmacêuticos Privados

<b>Doença Negligenciada</b>	<b>Laboratórios Privados</b>	<b>Medicamento (Princípio Ativo)</b>	<b>Apresentações Ativas</b>	
Esquistossomose	Merck Silvestre Labs	Praziquantel	7	
			2	
Hanseníase	EMS Neoquímica Prodotti Teuto	Clofazimina	2	
			2	
			1	
			2	
	Cazi Química Farmacêutica EMS Teuto	Dapsona	1	
			1	
2				
Leishmaniose	Bagó Cristália Instituto Biochimico Meizler União Química United Medical Zodiac	Anfotericina B	1	
			1	
			2	
			1	
			2	
			1	
			2	
	Eurofarma Sanofi-Aventis Silvestre Labs	Antimoniato de Meglumina	1	
			2	
			2	
Eurofarma Germed	Isetionato de Pentamidina	1		
		1		
Malária	Ativus Novartis Silvestre Labs	Artemeter	2	
			Artemeter + Lumefantrina	11
				9
	Apsen Cristália Laboratório Kinder Sanofi-Aventis Virtus	Cloroquina	4	
			5	
			4	
			3	
			1	
	Eurofarma Farmoquímica Sanval	Quinina	3	
			2	
3				
Farmoquímica Lab.Farm. Elofar	Pirimetamina	2		
		2		
Tuberculose	Neo Química Pfizer Pfizer Collect Importação e Comerc.	Etionamida	1	
			Linezolida	2
			Rifabutina	2
			Terizidona	1
Tuberculose e Hanseníase	Sanofi-Aventis Biofarma Farmacêutica	Rifampicina	1	
			2	
<b>Total</b>	-	-	<b>97</b>	

Fonte: Elaboração própria.

Nota: O símbolo “+” significa que os dois princípios ativos estão presentes no mesmo medicamento.

Nenhum laboratório farmacêutico privado produz o medicamento benznidazol para Doença de Chagas. Os quimioterápicos linezolida e teridizona utilizados no tratamento da

Tuberculose multirresistente e da rifabutina aplicada nos pacientes com Tuberculose e co-infectados pelo HIV, somente são produzidos por laboratórios privados.

Assim sendo, observa-se que os laboratórios privados complementam a assistência farmacêutica do SUS, pela produção de medicamentos que devem ser aplicados a grupos considerados especiais, como as gestantes e aos pacientes onde o esquema terapêutico básico não pode ser administrado pela presença de co-morbidades ou foi ineficaz.

#### 2.5.2.3 Diferenças e semelhanças entre a produção dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Privados

A análise dos medicamentos registrados com apresentações ativas para DN's permite apontar algumas diferenças e semelhanças quanto ao direcionamento da produção de medicamentos pelos LFO e laboratórios privados. No que concerne ao tratamento das Leishmanioses, enquanto os LFO se ocupam da produção do medicamento utilizado como primeira opção de tratamento (antimoniato de meglumina), os laboratórios privados produzem os medicamentos utilizados como 2<sup>a</sup> (pentamidina) e 3<sup>a</sup> (anfotericina B) opções de tratamento do esquema terapêutico básico.

No caso da esquistossomose e hanseníase, tanto os laboratórios públicos como os privados, produzem os medicamentos para o tratamento dessas DN. A rifampicina utilizada no esquema terapêutico da hanseníase e da tuberculose também pode ser comercializada pelos dois tipos de laboratórios.

Em relação ao tratamento da tuberculose, observou-se que os laboratórios oficiais direcionam sua produção para o esquema terapêutico básico, que é composto dos medicamentos contendo isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Por outro lado, somente os laboratórios privados produzem outros medicamentos preconizados para o tratamento dessa doença, segundo a RENAME, para os casos de ineficácia ou impossibilidade de administração do tratamento básico.

Finalmente, pode-se dizer que de fato existe um maior interesse na Malária pelos laboratórios privados, como também se observa nas ações de P&D, Quadro 12. Os laboratórios privados produzem pelo menos uma das opções de tratamento para infecção por *Plasmodium*, inclusive estando aptos a comercializar agentes profiláticos, como a pirimetamina e a cloroquina.

Quadro 12 – Produção de medicamentos para Malária não complicada por Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e Privados segundo o agente etiológico causador da doença.

Agente Etiológico	Princípio Ativo do Esquema Terapêutico	Tipo de Laboratório	
		LFO	Privado
<i>P. malarie</i>	Cloroquina	X	X
<i>P. Falciparum</i>	Artemisinina + Lumefantrina	-	X
	Artesunato + Mefloquina	X	
<i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>	Cloroquina	X	X
	Primaquina	X	
<i>P. Falciparum</i> e <i>P. vivax</i> ou <i>P. Falciparum</i> e <i>P. ovale</i>	Artemisinina + Lumefantrina	-	X
	Artesunato + Mefloquina	X	-
<i>P. Falciparum</i> e <i>P. ovale</i>	Primaquina	X	-

Fonte: Elaboração própria.

Por fim, cabe destacar que apesar das empresas nacionais terem conseguido internalizar competências de produção e tecnologias de formulação, elas ainda não dominam algumas tecnologias necessárias para dar um salto para inovações de maior desafio tecnológico (GOMES, PIMENTEL, LOUSADA e PIERONI, 2014). As grandes empresas transnacionais ainda são as responsáveis pelo desenvolvimento e produção dos medicamentos de segunda opção terapêutica como observado na Tuberculose multirresistente.

Os medicamentos produzidos para doenças negligenciadas ainda não são capazes de suprir todas as necessidades dos pacientes portadores dessas doenças. Assim sendo, políticas públicas que visem estabelecer ações destinadas a modificar a realidade do sistema de inovação farmacêutico brasileiro em prol das necessidades da população brasileira são prementes para o país.

No próximo Capítulo serão descritos os principais mecanismos de proteção à PI para produtos farmacêuticos que podem atuar como estimuladores da P&D por garantir e aumentar os rendimentos das empresas farmacêuticas

## CAPÍTULO 3 – MECANISMOS DE PROTEÇÃO À PROPRIEDADE INTELECTUAL DA INOVAÇÃO FARMACÊUTICA

O presente Capítulo apresenta os principais mecanismos de proteção à propriedade intelectual que conferem exclusividade de mercado às inovações farmacêuticas. Desse modo, são descritos quatro mecanismos de proteção: patentes, *Supplementary Protection Certificate*, *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity*.

### 3.1 PROTEÇÕES À PROPRIEDADE INTELECTUAL NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Os direitos de exclusividade de mercado são incentivos importantes para a indústria farmacêutica e podem influenciar as empresas quanto à tomada de decisão para a introdução de novos medicamentos no mercado. Patentes e exclusividades regulatórias estão entre as principais formas de proteção à propriedade intelectual das atividades de pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos.

Embora operem de maneira semelhante, essas formas de apropriação do conhecimento são muito diferentes entre si. Enquanto a patente pode nunca vir a ter seu objeto explorado comercialmente, as exclusividades regulatórias são direitos de propriedade intelectual *sui generis* concedidos apenas para determinados medicamentos que foram aprovados para comercialização pelas agências reguladoras sanitárias<sup>38</sup>.

De uma maneira geral, as patentes são depositadas nos primórdios da P&D, antes mesmo da seleção do composto ativo que seguirá por todos os estágios da pesquisa. Por isso, a concessão da patente pode ocorrer antes da comercialização do produto. As exclusividades regulatórias, por outro lado, somente serão concedidas após o cumprimento de todas as etapas de pesquisa, quando for demonstrado que o produto é seguro e eficaz, aproximadamente 12 anos após o início dos estudos com a entidade química selecionada (Figura 9).

---

<sup>38</sup> Entende-se por agências reguladoras sanitárias, as organizações responsáveis pela concessão de autorização de comercialização de produtos farmacêuticos para uso humano. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos EUA, o *Food and Drug Administration* (FDA) e na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA).

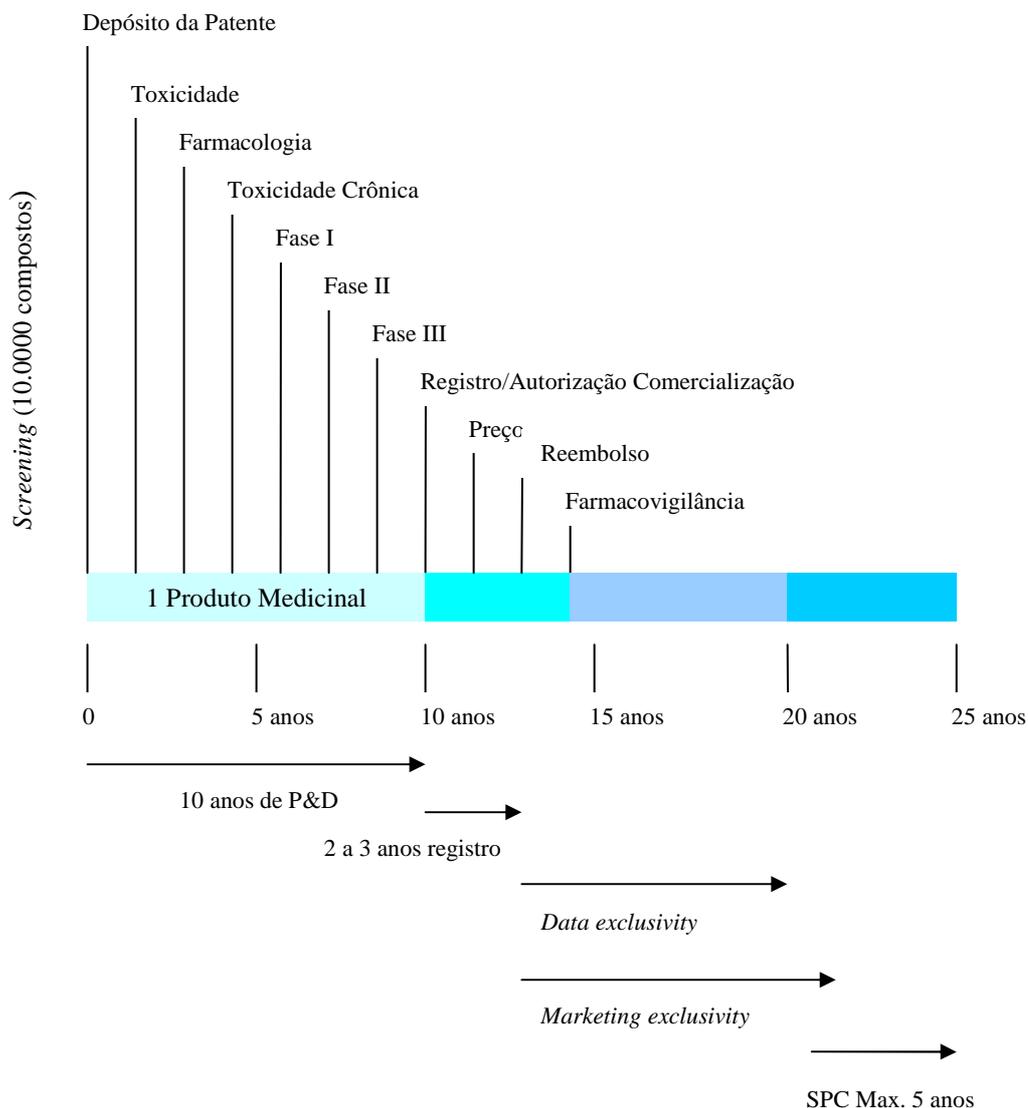


Figura 9 – Fases do processo de P&D de medicamentos e mecanismos de proteção à propriedade intelectual.

Fonte: Adaptado de *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*, 2013.

Outra diferenciação entre as patentes e as exclusividades regulatórias reside no órgão de concessão do direito de PI. Enquanto as patentes são concedidas através Escritórios de Patentes designados pelos Estados, à organização concedente das exclusividades regulatórias sofre diferenciações entre os países e regiões econômicas (Quadro 13). Elas podem ser concedidas pelos Escritórios de Patentes, como é o caso dos *Supplementary Protection Certificate* (SPC) que aumentam o tempo de vigência da patente apenas para o medicamento aprovado para comercialização e não da patente de forma integral, ou pelas agências

reguladoras de medicamentos, como na concessão de períodos de exclusividade de comercialização (*Marketing Exclusivity*) ou pela proteção, por um determinado período, do uso por terceiros das informações obtidas dos resultados de testes submetidos às agências para o registro de um medicamento novo (*Data Exclusivity*). Nesses dois últimos casos, a proteção pode ter sua vigência simultânea com uma patente ou não.

Quadro 13 – Órgãos responsáveis pela concessão do direito de proteção à propriedade intelectual e tipo de exclusividade de mercado, segundo país ou região econômica.

País/Região Econômica	Exclusividade de Mercado	Órgão
Brasil	Patente	Escritório de patente
Estados Unidos	<i>Data Exclusivity</i> <i>Marketing Exclusivity</i> Patente <i>Supplementary Protection Certificate</i>	Agência reguladora sanitária Agência reguladora sanitária Escritório de patente Escritório de patente
União Europeia	<i>Data Exclusivity</i> <i>Marketing Exclusivity</i> Patente <i>Supplementary Protection Certificate</i>	Agência reguladora sanitária Agência reguladora sanitária Escritório de patente Escritório de patente

Fonte: Elaboração própria.

As patentes permanecem como o instrumento de apropriabilidade mais utilizado pelas empresas do setor. Porém, segundo a *International Federation of Pharmaceutical Manufactures Associations* (IFPMA), elas não são suficientes para criar a condição necessária para suportar o desenvolvimento de avanços na medicina. Desse modo, os sistemas de proteção à propriedade intelectual *sui generis* atuam complementarmente na construção de uma plataforma competitiva para as empresas inovadoras. Quando um medicamento não possui patente, as exclusividades regulatórias podem agir independentemente, da mesma forma que a patente, para retardar a entrada do medicamento genérico até que o período da exclusividade regulatória termine.

É importante pontuar que nem sempre essa complementaridade possui o efeito desejado pelas empresas. Clift (2007) afirma que se o período de exclusividade regulatória estiver compreendido dentro do período de vigência da patente ele não tem nenhum efeito material. Mesmo assim, as exclusividades regulatórias concedidas pelas agências sanitárias podem ser vantajosas. Diferentemente das patentes, elas não requerem taxas de manutenção

(CLIFT, 2007) e estão menos sujeitas a questionamentos na justiça (GOLDMAN *et al.*, 2011).

Além disso, sabe-se que as exclusividades regulatórias são muito utilizadas para proteger produtos da P&D de medicamentos considerados não patenteáveis. Em alguns casos, a proteção patentária para um produto aprovado para comercialização por uma agência reguladora sanitária pode ser de difícil patenteabilidade, especialmente quando a patente não reivindica uma nova entidade química e sim uma nova forma farmacêutica, nova formulação, novo processo de síntese, ou novo uso de um fármaco conhecido. Estas patentes ditas de “segunda geração” têm maior possibilidade de serem questionadas administrativa e judicialmente (COOK, 2007).

Em suma, a combinação das exclusividades regulatórias e das patentes pode direcionar o investimento privado em inovação contribuindo para o desenvolvimento de novos medicamentos. Por outro lado, esse sistema duplo de proteção também tem importantes implicações para a saúde pública. Quando medicamentos patenteados ou protegidos por exclusividades regulatórias são prescritos, seus altos custos podem vir a reduzir, e até mesmo impedir, a assistência farmacêutica. Deve-se ter em mente que em qualquer sistema de propriedade intelectual deve ser apresentada a relação entre custos e benefícios, sendo que o estabelecimento do tempo justo de monopólio que a equilibre depende do estabelecimento de uma métrica, por vezes difícil de ser equacionada. Especialmente, diante do fato apontado por Kesselheim (2010) de que os mecanismos de proteção à propriedade intelectual podem ser alvo de mau uso se eles forem implementados de modo que inovações marginais ganhem os incentivos ou em contextos além daqueles pretendidos pela legislação, retardando a entrada no mercado de medicamentos genéricos ou similares.

Essa relação dicotômica entre acesso a medicamentos e proteção à propriedade intelectual, torna a concessão de direitos que garantam exclusividades de mercado para medicamentos, um tema controverso. De um lado, estão aqueles que afirmam que essas exclusividades são importantes para estimular e direcionar a inovação farmacêutica (RHEINSTEIN, 1998; GRABOWSKI, 2007; GRABOWSKI, 2008; HEEMESTRA *et al.*, 2008; RZAKHANOV, 2008; SEONE-VASQUEZ *et al.*, 2008; YIN, 2008; SMITH, 2011; MEEKINGS, WILLIAMS e ARROWSMITH, 2012; VERNON *et al.*, 2012; FRANCO, 2013), de outro, estão aqueles que admitem que as exclusividades são importantes instrumentos de estímulo à inovação, mas que os sistemas de proteção precisam de ajustes para impedir falhas (MAZZOLENI e NELSON, 1998; NELSON, 2004; SHERIDAN, 2004; ORSIT e CORRIAT, 2006; MEHL, 2006; HAFFNER, TORRENT-FARNELL e MAHER,

2008; KESSELHEIM, 2007; KESSELHEIM, 2011; WELLMAN-LABADIE, 2010; HERMAN, 2011; KANAVOS e NICOD, 2012; PICALET, CASSIMAN e SIMOENS, 2012).

Por isso, ações propositivas para incluir exclusividades regulatórias no sistema de propriedade intelectual brasileiro devem ser analisadas com cautela, sendo necessário conhecer seus conceitos e aplicabilidade. Desse modo, como as exclusividades regulatórias e as patentes são conceitos distintos, protegem objetos diferentes, surgem em etapas distintas do processo de inovação e têm efeitos legais com periodicidade diferenciada, serão abordados os conceitos gerais destes mecanismos de apropriabilidade da inovação tecnológica.

## 3.2 MECANISMOS DE PROTEÇÃO À PROPRIEDADE INTELECTUAL DE MEDICAMENTOS

### 3.2.1 Patentes

As patentes são títulos de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação (INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL, s.d.). A patente é um direito negativo, uma vez que impede que terceiros, sem o seu consentimento, produzam, usem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto de patente e/ou processo ou produto obtido diretamente por processo patenteado.

A apropriação do conhecimento na forma de patentes surgiu em Veneza em 1474, substituindo os chamados privilégios originários da Idade Média. Enquanto, os privilégios eram concedidos por corporações e senhores feudais em cartas abertas (*litterae patentes*), que não asseguravam uma proteção eficaz aos inventores, tratando-se de um mero ato de benevolência, a primeira lei de patentes, chamada “parte veneziana”, enunciava quatro justificativas para a concessão do monopólio de um invento que persiste na atualidade: encorajamento da atividade inventiva; compensação das custas empenhadas pelo empresário; direito do inventor sobre a sua criação; e utilização da invenção (HAMMES, 1991).

Posteriormente, outros países europeus também criaram suas próprias legislações de patentes, como a Inglaterra em 1624 e a França em 1791. O crescimento da importância da proteção à propriedade intelectual com a I Revolução Industrial exigiu uma legislação que promovesse a operacionalização do sistema de patentes. Desse modo, a Convenção da União de Paris (CUP), de 1883, foi o primeiro acordo internacional multilateral para o

estabelecimento de parâmetros de harmonização da propriedade intelectual. O Brasil foi um dos primeiros países a ser signatário deste acordo.

A CUP estabeleceu três cláusulas importantes em relação à proteção patentária: a prioridade unionista, o tratamento nacional e a independência entre patentes. A regra da prioridade unionista possibilitou aos Estados, vinculados à Convenção, protocolar seus pedidos de patente de invenção, modelo de utilidade, desenho industrial e registro de marcas em outros Estados-Membros, retroagindo à data do primeiro depósito, desde que o depósito respeitasse os prazos estabelecidos na Convenção. O tratamento nacional permitiu que tanto as pessoas físicas ou jurídicas domiciliadas no país, como os estrangeiros partícipes do Acordo, passassem a ter assegurado direitos relativos à propriedade intelectual igual ou equivalente aos cidadãos do país. A independência entre patentes permitiu que um determinado país concedesse patente para um depósito de patente e outro país indeferisse o mesmo pedido.

Os países signatários da CUP não estavam obrigados a conceder patentes em todos os campos tecnológicos. Assim, um país signatário deste Acordo poderia ter uma legislação que impedisse a proteção patentária de determinadas invenções, como para produtos químico-farmacêuticos e alimentícios, como foi o caso do Brasil.

O segundo acordo multilateral firmado para operacionalização do sistema de patentes foi o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS) que visava uma padronização do sistema. O TRIPS, ao contrário da CUP, introduziu normas mínimas para a proteção e observância dos direitos de propriedade intelectual. Em princípio, o Acordo está preceituando as normas que o Poder Legislativo de cada Estado Membro deverá dispor nas suas legislações nacionais. A atual Lei da Propriedade Industrial, Lei nº 9.279/96, foi promulgada para incorporar essas normas ao sistema jurídico brasileiro.

O Acordo TRIPS extinguiu a possibilidade de não conceder patentes para alguns segmentos tecnológicos, obrigando aos países signatários que qualquer invenção que possua os requisitos de patenteabilidade - novidade, atividade inventiva e aplicação industrial - sejam passíveis de obter proteção (Artigo 27.1 do TRIPS). Segundo BARBOSA (2003) esses pressupostos técnicos são definidos como:

**NOVIDADE** – que a tecnologia ainda não tenha sido tornada acessível ao público, de forma a que um especialista com este conhecimento, possa reproduzi-la.

ATIVIDADE INVENTIVA – que a invenção não decorra de maneira óbvia do estado da arte, quer dizer, que o especialista no assunto não possa produzi-la simplesmente com o uso dos conhecimentos já acessíveis.

APLICAÇÃO INDUSTRIAL – que a tecnologia seja capaz de emprego numa atividade econômica qualquer.

Além desses requisitos, a patente deve estar suficientemente descrita, conforme disposto no Artigo 29 de TRIPS que impõe aos requerentes de patente a divulgação da invenção de modo suficientemente claro e completo, para permitir que um indivíduo habilitado no assunto possa realizá-la. Para isso, os Membros podem exigir que o requerente indique o melhor método de realizar a invenção que seja de seu conhecimento no dia do pedido, ou quando for requerida prioridade, na data prioritária do pedido.

Destaca-se que devido às flexibilidades de TRIPS e da interpretação dos conceitos que abrangem os requisitos de patenteabilidade, as matérias objetos de proteção no campo farmacêutico podem variar entre os países. Normalmente, os Escritórios de Patentes publicam manuais de exame com os procedimentos técnicos a serem adotados pelo país, auxiliando os requerentes na elaboração de seus pedidos de patentes.

Finalmente, em relação à vigência das patentes, o Acordo TRIPS estabelece no seu Artigo 33 que a vigência não será inferior a um prazo de 20 anos, contados a partir da data de depósito. Alguns Escritórios de Patentes podem chegar a conceder tempos superiores ao estabelecido em TRIPS como é o caso do Brasil e EUA. Nos EUA, o tempo de vigência de 20 anos pode ser acrescido, caso: i) ocorram atrasos administrativos pelo *United States Patent and Trademark Office* (USPTO); ii) o pedido de patente fique sem análise por mais de 3 anos a partir da data de depósito; iii) ocorram atrasos por causa de derivações de processos, ordens de sigilo ou apelações; e ainda, nos casos de atraso na concessão da autorização de comercialização do produto farmacêutico (UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE, 2014). No Brasil, uma patente não pode ter prazo de vigência inferior a dez anos (parágrafo único, do Art. 40 da Lei 9.279/96).

### 3.2.2 *Supplementary Protection Certificate*

O *Supplementary Protection Certificate* (SPC) é um direito de propriedade intelectual especial, não disponível no Brasil, que estende a proteção patentária de princípios ativos e associações de princípios ativos de um medicamento protegido após a expiração da vigência da patente. Um SPC não vai estender o prazo de vigência da patente de forma integral. Ele

protege apenas o produto farmacêutico específico autorizado pelo órgão de vigilância sanitária competente, assim como qualquer uso do medicamento autorizado que conste da patente que servirá como base para a concessão do certificado.

Na nomenclatura padrão da OMPI, SPC é um termo genérico que cobre, tanto o instituto europeu como o norte-americano, dado que as patentes concedidas em setores sujeitos à regulação sanitária podem ser contempladas com certificado de extensão, pelo tempo perdido junto aos trâmites das agências regulatórias de medicamentos (BARBOSA, 2007).

Nos EUA a ideia de conceder este instrumento compensatório pela morosidade do processo burocrático estatal foi derivada da política pública do presidente Carter em 1978. O projeto foi encaminhado pelo Deputado *Henry Waxman*, que era presidente da Comissão de Saúde no Congresso, e foi concluído com a promulgação da Lei 98-417 (BARBOSA, 2007). Esta norma jurídica foi incorporada no Manual de Procedimento de Exame do Escritório de Patentes norte-americano.

Na Comunidade Europeia, o SPC para medicamentos foi criado pelo Regulamento (CE) No. 1768/92. Este foi reeditado algumas vezes e atualmente está em vigor o Regulamento (CE) No. 469/2009. Dentre as alegações para a criação do SPC, segundo as considerações iniciais da legislação, está o fato que os medicamentos, especialmente aqueles que são resultado de pesquisas extensivas de custos expressivos, não seriam mais desenvolvidos na União Europeia e na Europa a menos que fossem cobertos por regras favoráveis que concedessem proteção suficiente para encorajar essas pesquisas. Além disso, considerando que existe um período que decorre entre a data de depósito de uma patente para um novo medicamento e a autorização para colocar este produto no mercado, o período de proteção patentária seria insuficiente para cobrir os investimentos destinados à pesquisa. Esta situação, além de penalizar a pesquisa farmacêutica, poderia levar a realocação de centros de pesquisa situados nos Estados Membros para países que oferecessem maiores proteção. Desse modo, uma solução equânime no nível da Comunidade preveniria o desenvolvimento heterogêneo de legislações nacionais que poderia ocasionar posteriores disparidades e obstáculos ao livre movimento de medicamentos dentro da Comunidade e, assim, afetar diretamente o funcionamento do mercado interno.

O Regulamento (CE) No. 469/2009 traz algumas definições relevantes para o entendimento da aplicação da norma, a saber:

- a) **Medicamento** – qualquer substância ou associação de substâncias com propriedades curativas ou preventivas em relação a doenças humanas ou animais, bem como qualquer substância ou associação de substâncias que possam ser administradas a seres humanos ou animais com o intuito de estabelecer um diagnóstico médico ou restaurar, corrigir ou alterar funções fisiológicas em seres humanos ou animais.
- b) **Produto** – o princípio ativo ou uma associação de princípios ativos contidos num medicamento.
- c) **Patente de base** – a patente que protege um produto, um processo de obtenção de um produto ou uma aplicação de um produto e que tenha sido designada pelo seu titular para efeitos do processo de obtenção de um certificado.

O Artigo 2º do Regulamento (CE) No. 469/2009 estabelece que qualquer produto protegido por uma patente no território de um Estado Membro que necessite de uma autorização administrativa para comercialização pode ser objeto de um certificado. O requerimento de um SPC somente poderá ser feito pelo titular da patente de base ou por seu representante legal.

Um certificado será concedido se, no Estado Membro na qual a solicitação foi submetida, as seguintes condições forem cumpridas na data do requerimento: o produto está protegido por uma patente de base em vigor; apresentação, pelo requerente, da primeira autorização para colocação do produto no mercado como medicamento, concedida conforme a Diretriz 2001/83/EC que estabelece os procedimentos para autorização de comercialização de um medicamento; e não ter decorrido mais de seis meses entre a data de autorização para a comercialização do medicamento e a solicitação do certificado. Não obstante, caso a patente ainda não tenha sido concedida e a autorização para a comercialização tenha sido expedida, a solicitação do certificado poderá ser feita até o limite de seis meses após a concessão da patente; e o produto ainda não foi objeto de um certificado.

Em relação à vigência dos certificados, o Regulamento (CE) No. 469/2009 estabelece no Artigo 13 que o certificado terá efeito a partir do final da vigência da patente de base, por um período igual ao período que decorre entre a data de depósito da patente de base e a data da primeira autorização para a colocação do medicamento no mercado na Comunidade Europeia, reduzido de um período de cinco anos. Não obstante, a duração do certificado não pode exceder cinco anos a partir da data de sua entrada em vigor. Esse período poderá ser estendido, uma única vez, em seis meses, caso o produto tenha aplicação pediátrica, conforme Artigo 36 do Regulamento (CE) No. 1901/2006. Nesse caso específico, a solicitação da

extensão do prazo de vigência do certificado já concedido deve ser feita, o mais tardar, até dois anos antes da expiração do certificado.

Da mesma forma que as patentes, o certificado pode caducar. Isto pode ocorrer em quatro situações: i) pela expiração do seu prazo de vigência; ii) se o titular do certificado renunciar a sua propriedade; iii) se a taxa anual não for paga pelo titular dentro dos prazos legais; e iv) se o produto coberto pelo certificado não for colocado no mercado pela perda da autorização de comercialização. Neste último caso, a caducidade poderá ser requerida de ofício ou por terceiros interessados.

Finalmente, um certificado pode ser considerado inválido caso: i) concedido em desacordo com os dispositivos do Art. 3 do Regulamento (CE) No. 469/2009 que estabelece as condições para obtenção do certificado; ii) a patente de base caducar antes da data de expiração de sua vigência; iii) a patente de base for revogada ou limitada em sua extensão fazendo com que o produto para o qual o certificado tenha sido concedido não seja mais protegido pelas reivindicações da patente de base; ou iv) após a patente de base ter expirado, existam causas de nulidade que justificariam sua anulação ou limitação não conferindo proteção ao medicamento autorizado para comercialização.

Em oposição a legislação norte-americana, o processo para obtenção de um produto não é coberto pelo certificado europeu. Assim, podemos ter algumas reivindicações da patente em domínio público, enquanto outras ainda permanecem sob proteção (BARBOSA, 2007).

### 3.2.3 *Data Exclusivity*

Os produtos farmacêuticos necessitam de aprovação regulatória, pelo órgão de vigilância sanitária competente, para que sejam comercializados. Essa aprovação depende da apresentação de dados que demonstrem a qualidade, segurança e eficácia, dentre outras informações técnicas do produto. Uma importante discussão que surge da geração desse conjunto de dados é se terceiros podem vir a usá-los para o registro subsequente de produtos similares.

A partir dessa discussão, surgiu um sistema de proteção *sui generis*, conhecido como *Data Exclusivity*, que impede o uso dos dados submetidos às agências reguladoras para o registro de produtos farmacêuticos por terceiros não autorizados. Essa proteção refere-se ao tempo que, após aprovação para comercialização de um medicamento de referência pelo órgão de vigilância sanitária competente, fabricantes de genéricos e similares não podem

requerer um registro para a comercialização do produto com base nos dados submetidos à agência reguladora pelo fabricante do medicamento de referência (GOLDMAN *et al.*, 2011).

O sigilo dos registros de medicamentos estende o período de monopólio da empresa detentora do direito de comercialização do produto (HASENCLEVER, PARANHOS e PAIVA, 2008). Estabelecer períodos para proteção de dados gerados para fins regulatórios previne o uso direto ou indireto dos dados depositados para dar suporte à autorização de comercialização do medicamento de referência. A proteção não se aplica se o depositante subsequente obtiver consentimento para uso dos dados pelo primeiro depositante, que já tenha conseguido a autorização para comercialização do medicamento, ou que tenha gerado seus próprios dados.

Uma vez que cerca de 80 % dos investimentos das atividades de P&D para medicamentos estão direcionadas para os ensaios pré-clínicos e clínicos (Figura 10), este mecanismo de proteção praticamente confere uma exclusividade de mercado para o primeiro requerente do registro sanitário, tendo em vista que é antieconômico para depositantes subsequentes gerarem seus próprios dados.

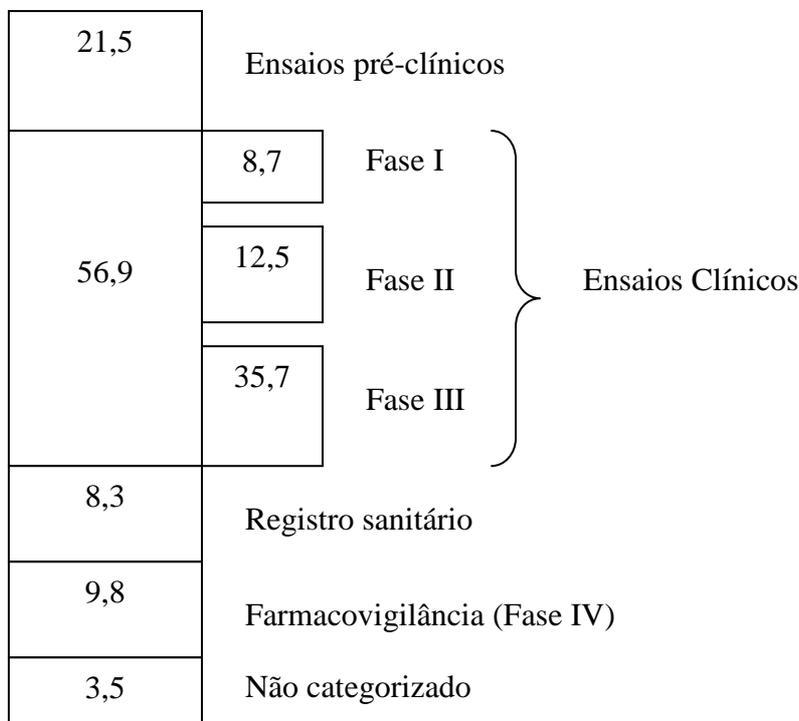


Figura 10 – Distribuição percentual dos investimentos em P&D para medicamentos por atividade.

Fonte: PhRMA, *Annual Membership Survey 2013\** (apud *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*, 2013). \* Dados de 2011.

Por outro lado, existem países, como o Brasil, em que as autoridades sanitárias podem se basear nos ensaios clínicos submetidos pelo primeiro requerente para processar e aprovar solicitações subsequentes de medicamentos genéricos e similares. Em alguns casos, ainda é possível que as autoridades nacionais se baseiem no registro do medicamento feito em um país estrangeiro para aprovar requerimentos subsequentes. Esta abordagem, segundo Correa (2002), enfatiza que o registro de medicamentos não deve erigir barreiras à competição.

Apesar de não haver um padrão uniforme entre os países quanto à forma de proteção de dados de testes submetidos às agências reguladoras para a autorização de comercialização de um medicamento, tampouco se esses dados devem ser protegidos por meio das legislações relativas à informação confidencial, os signatários do Acordo TRIPS devem prover meios para que os dados relativos ao registro de medicamentos, que contenham nova entidade química, sejam protegidos contra a concorrência desleal. Assim sendo, deve-se estabelecer qual a relação entre TRIPS, proteção de dados de testes (*data protection*) e o sistema de *data exclusivity*.

### 3.2.3.1 A distinção entre proteção de dados de testes e o sistema de *Data Exclusivity*

Na época do início das negociações do Acordo TRIPS em 1986, não existiam em um grande número de países, medidas efetivas de proteção aos dados de testes submetidos a autoridades sanitárias para obtenção da autorização de comercialização de medicamentos. A questão foi levantada na fase inicial das negociações do Acordo por documentos políticos informais e pela delegação norte-americana. Posteriormente, os países com fortes indústrias baseadas em pesquisa engajaram na discussão e fizeram várias propostas. No entanto, outras delegações argumentaram que segredos de negócio ou proteção de dados de testes não faziam parte do corpo tradicional das cláusulas de direito de propriedade intelectual e, portanto, não deveriam ser tratadas dentro do futuro Acordo (MEITINGER, 2005).

Ainda assim, com a evolução das discussões sobre o Acordo, a importância da proteção de dados de testes apresentados às agências reguladoras foi incorporada no Artigo 39.3 do TRIPS. Este dispositivo em conjunto com os Artigos 39.1 e 39.2 que versam sobre a proteção à informação confidencial, segundo Cook (2007), formam um conjunto de preceitos que podem ser sumarizados em:

1. No decurso de assegurar proteção efetiva contra a concorrência desleal, como prevista no Artigo 10 *bis* da CUP<sup>39</sup>, os Membros podem proteger a informação confidencial de acordo com o parágrafo 2 e dados submetidos ao governo ou agências governamentais de acordo com o parágrafo 3.

2. Pessoas físicas e jurídicas devem ter a possibilidade de prevenir que informação legal sobre seu controle seja revelada, adquirida, ou usada por outros sem o seu consentimento de uma maneira contrária às práticas comerciais honestas<sup>40</sup>, contanto que esta informação: a) seja considerada sigilosa no sentido que não é conhecida comumente ou prontamente acessível a pessoas dentro do círculo que normalmente lida com o tipo de informação em questão; b) tem valor comercial porque é sigilosa; e c) foi objeto de passos razoáveis pela pessoa legal responsável pelo controle da informação para mantê-la em sigilo.

Mediante o exposto, uma diferenciação importante refere-se aos conceitos relativos à proteção de dados para fins regulatórios que é parte integrante da proteção à informação confidencial previstas nos dispositivos do TRIPS e o sistema de propriedade intelectual *sui generis* de *Data Exclusivity*. A exclusividade regulatória concedida por meio do sistema de *Data Exclusivity* é uma cláusula TRIPS-*plus*, dado que o Acordo não estabelece qualquer período de proteção para os dados de testes submetidos às agências sanitárias, ao passo que a proteção a dados comercialmente valiosos de posse dos governos é uma obrigação governamental formalizada em TRIPS, conforme pode ser verificado no Artigo 39.3 do Acordo transcrito abaixo.

Os Membros que exijam a apresentação de resultados de testes ou outros dados não divulgados, cuja elaboração envolva esforço considerável, como condição para aprovar a comercialização de produtos farmacêuticos ou de produtos agrícolas químicos que utilizem novas entidades químicas, protegerão esses dados contra seu uso comercial desleal. Ademais, os Membros adotarão providências para impedir que esses dados, sejam divulgados, exceto quando necessário para proteger o

---

<sup>39</sup> Art. 10 bis CUP

(1) Os países da União obrigam-se a assegurar aos nacionais dos países da União proteção efetiva contra a concorrência desleal.

(2) Constitui ato de concorrência desleal qualquer ato de concorrência contrário aos usos honestos em matéria industrial ou comercial.

(3) Deverão proibir-se particularmente:

1o. Todos os atos suscetíveis de, por qualquer meio, estabelecer confusão com o estabelecimento, os produtos ou a atividade industrial ou comercial de um concorrente;

2o. As falsas alegações no exercício do comércio, suscetíveis de desacreditar o estabelecimento, os produtos ou a atividade industrial ou comercial de um concorrente;

3o. As indicações ou alegações cuja utilização no exercício do comércio seja suscetível de induzir o público em erro sobre a natureza, modo de fabricação, características, possibilidades de utilização ou quantidade das mercadorias.

<sup>40</sup> Entende-se por “maneira contrária às práticas comerciais honestas”, dentre outras práticas, a quebra de contrato, quebra de confidencialidade, aquisição de informação confidencial por terceiros que conhecem ou que foram negligentes (COOK, 2007).

público, ou quando tenham sido adotadas medidas para assegurar que os dados sejam protegidos contra o uso comercial desleal.

Os resultados de testes englobam, dentre outros, testes farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos necessários para comprovação da segurança e eficácia de novos medicamentos que compõem o dossiê de solicitação de autorização para comercialização do produto junto ao órgão de vigilância sanitária competente. Segundo Clift (2007) e Meitinger (2005) o Art 39.3 impõe quatro obrigações aos governos: proteger as informações sobre novas entidades químicas que envolveram esforço considerável do uso comercial desleal; proteger as informações de dados que se constituem como condição para a aprovação de comercialização (a submissão voluntária de dados não estão cobertas por este dispositivo); impedir a revelação dessas informações, exceto para proteger o público; e impedir a revelação dessas informações, a menos que sejam tomadas precauções para assegurar que esses dados sejam protegidos contra uso comercial desleal.

Entretanto, esses e outros aspectos são pontos controversos quanto à interpretação do Art. 39.3 do TRIPS, pelos seguintes motivos:

1º) A legislação interna de alguns países permite que os dados necessários ao registro do medicamento tenham sido obtidos no exterior, cumprindo-se a legislação do Estado de origem. Existe dúvida se esses dados, ditos “dados importados”, apresentados para o registro, que podem não ter sido gerados pelo próprio solicitante, também merecem proteção (FERNANDES, 2013).

2º) O que são novas entidades químicas (NEQ)? Elas podem ser entendidas como sinônimo de novidade enquanto requisito de patenteabilidade, mas também pode ser compreendida como “utilizada pela primeira vez”, o que insere nesta definição tanto produtos que possuem princípios ativos novos ou conhecidos do estado da técnica, mas que ainda não haviam sido comercializados no país ou região econômica (CORREA, 2002; COOK, 2007; FERNANDES, 2013). Portanto, numa interpretação mais abrangente, NEQ pode ser uma nova aplicação terapêutica de substância conhecida, nova dose, nova combinação e até mesmo novos sais, ésteres, isômeros e mistura de isômeros. Em alguns sistemas regulatórios NEQ pode englobar também “grandes moléculas” de modo a incorporar produtos biotecnológicos, como proteínas terapêuticas.

3º) O Artigo não estabelece o limite temporal para a proteção de dados. Assim sendo, como não houve o estabelecimento de prazo mínimo ou máximo, o tempo de proteção pode ser fixado por cada Estado Membro, de acordo com critérios de oportunidade e conveniência. Neste sentido, alguns países e regiões criaram o sistema de *Data Exclusivity* com legislações

próprias para determinar o prazo de exclusividade, bem com os requisitos necessários para obtenção desse direito (COOK, 2007; FERNANDES, 2013).

4º) Não há uma definição clara se os dados merecem proteção nas situações em que o registro do medicamento é recusado pelas autoridades sanitárias (FERNANDES, 2013).

5º) Não fica explícito se as autoridades sanitárias podem utilizar os dados para viabilizar a aprovação de medicamentos genéricos ou similares (COOK, 2007; FERNANDES, 2013).

A ausência de limitações no dispositivo permite aos países signatários do Acordo interpretar e aplicar sistemas de proteção distintos aos dados submetidos às agências reguladoras com o intuito de obter uma autorização de comercialização. Dessa maneira, pode-se observar uma série de combinações da presença ou ausência dos aspectos acima mencionados nas legislações dos países e regiões econômicas.

Por fim, para se ter uma ideia da complexidade a respeito da interpretação entre proteção de dados prevista no Acordo TRIPS e sistema de *Data Exclusivity*, apresenta-se o caso Lexapro® ocorrido no Brasil. Em maio de 2011, um juiz federal proferiu sentença em primeira instância suspendendo o registro sanitário que autorizava a venda de medicamentos genéricos e similares do antidepressivo lexapro®, por entender que a concessão do registro desses medicamentos estaria violando o Artigo 39.3 de TRIPS<sup>41</sup> e favorecendo a concorrência desleal, tipificada no Artigo 195, XIX da Lei nº 9.279/96. Dessa maneira, o juiz proferiu sentença determinando um prazo de 10 anos de proteção aos dados de testes realizados para obtenção do registro de produto por analogia a Lei nº 10.603/02, que regula a proteção, contra o uso comercial desleal, de informações relativas aos resultados de testes ou outros dados não divulgados apresentados às autoridades competentes como condição para aprovar ou manter o registro para a comercialização de produtos farmacêuticos de uso veterinário, fertilizantes, agrotóxicos seus componentes e afins.

A decisão proferida, segundo Barbosa (2011), mostrou-se inadequada, uma vez que além do Acordo TRIPS não ser autoaplicável no Brasil, isto é, necessita da promulgação de norma jurídica interna, não haveria pela legislação nacional vigente sistema de proteção para esses dados no caso de medicamentos para uso em humanos, tampouco a obrigatoriedade de criação desse sistema nas normas de propriedade intelectual brasileiras segundo TRIPS.

---

<sup>41</sup> O artigo 39.3 de TRIPS estabelece que os Membros que exijam a apresentação de resultados de testes ou outros dados não divulgados, cuja elaboração envolva esforço considerável, como condição para aprovar a comercialização de produtos farmacêuticos ou de produtos agrícolas químicos que utilizem novas entidades químicas, protegerão esses dados contra seu uso comercial desleal. Ademais, os Membros adotarão providências para impedir que esses dados sejam divulgados, exceto quando necessário para proteger o público, ou quando tenham sido adotadas medidas para assegurar que os dados sejam protegidos contra o uso comercial desleal.

### 3.2.4 *Marketing Exclusivity*

*Marketing Exclusivity* refere-se ao tempo que, após aprovação para comercialização de um medicamento de referência pelo órgão de vigilância sanitária competente, a agência reguladora fica impedida de conceder o registro sanitário a um medicamento equivalente (genérico ou similar).

A distinção entre o sistema de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* não é muito clara. Neste sentido, Cook (2007), traz dois exemplos de diferenciação. O primeiro está disponível tanto nos EUA como na União Europeia para medicamentos órfãos. Este mecanismo impede que um segundo requerente obtenha autorização para colocação no mercado de um medicamento equivalente, mesmo que este submeta seus próprios dados.

O segundo exemplo que contrasta com a exclusividade gerada pela proteção de dados regulatórios por período determinado (*Data Exclusivity*) é o direito de exclusividade de comercialização disposto no artigo 70.9 de TRIPS para produtos farmacêuticos e agroquímicos nos países que não proveram proteção patentária integral, utilizando os períodos de transição<sup>42</sup>, para estes produtos quando TRIPS entrou em vigor. Desse modo, os países que utilizaram períodos de transição, tiveram que fixar um período de *Marketing Exclusivity* para os produtos farmacêuticos, o que não ocorreu no Brasil por ter implementado o Acordo em sua plenitude após sua assinatura.

Desse modo, o sistema de *Marketing Exclusivity* confere a verdadeira exclusividade de mercado, pois impede a comercialização do medicamento novo registrado por terceiros não autorizados.

---

<sup>42</sup> No caso dos produtos farmacêuticos os países em desenvolvimento teriam até o ano 2000 (cinco anos) e os países menos desenvolvidos até 2006 (11 anos) para adequar suas legislações. Os países em desenvolvimento ainda teriam um período de mais cinco anos, até 2005, para conceder proteção a campos tecnológicos previamente não protegidos. A chamada Declaração de Doha – Declaração Ministerial sobre TRIPS e a Saúde Pública – aumentou ainda mais este tempo, permitindo que os países menos desenvolvidos, que não reconheciam patentes para produtos farmacêuticos antes da implementação do Acordo TRIPS, tivessem um período de transição até 2016 (Chaves, Oliveira, Hasenclever, e Melo 2007).

## **CAPÍTULO 4 – O SISTEMA BRASILEIRO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL E A CONCESSÃO DE DIREITOS DE EXCLUSIVIDADE DE MERCADO PARA MEDICAMENTOS**

Neste Capítulo o sistema de propriedade intelectual brasileiro para proteção de produtos farmacêuticos, desde sua criação até a presente data é descrito. Analisa-se o sistema de patentes, principal mecanismo de concessão de exclusividade de mercado para medicamentos disponível no país. Em seguida, apresenta-se o órgão responsável pela elaboração de políticas públicas em PI, o Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual, e suas ações para o setor farmacêutico. Além disso, os principais problemas do sistema de patentes brasileiro são analisados.

### **4.1 REGIME DE PROPRIEDADE INTELECTUAL NO CENÁRIO PÓS-TRIPS**

A evolução dos direitos de propriedade intelectual de um sistema mais aberto, fundamentado na Convenção da União de Paris, para outro mais restritivo, baseado principalmente no Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS), fez com que os países em desenvolvimento, signatários desse Acordo repensassem suas estratégias de ciência, tecnologia e inovação.

No regime pós-TRIPS, os países desenvolvidos que apresentavam sistemas nacionais de inovação estabelecidos adotaram regimes mais robustos de propriedade intelectual, ao passo que os países em desenvolvimento, que ainda buscavam alguma estruturação desses sistemas para o desenvolvimento de inovações tecnológicas deveriam manter os padrões mínimos de TRIPS (FORERO-PINEDA, 2006; CIMOLI *et al.*, 2007). Todavia, a adoção de fortes sistemas de propriedade intelectual nem sempre estão associadas à capacidade tecnológica dos países. Kanwar e Evenson (2009) verificaram uma fraca evidência na correlação entre o desenvolvimento tecnológico de um país e a decisão de adotar fortes sistemas de propriedade intelectual ao realizarem uma pesquisa empírica abrangendo 44 países no período de 1981-2000. Na opinião dos autores, a abertura da economia pelas forças da globalização na década de 1990, parece ser um fator de maior relevância para os fortes sistemas encontrados nos países em desenvolvimento. O Brasil, apesar de possuir algumas cláusulas *TRIPS-plus*, na análise empreendida na pesquisa quanto ao índice de proteção à propriedade intelectual baseado em cinco aspectos da legislação patentária – matéria patenteável, duração da proteção patentária, ser membro de acordos ou tratados internacionais

relativos à propriedade intelectual, formas de suspensão do direito patentário e mecanismos que garantam efetividade dos direitos concedidos – encontra-se no quartil inferior junto aos países com mais baixos índices de proteção.

O novo regime de propriedade intelectual (PI) estabelecido pelo TRIPS também reduziu a liberdade dos países em desenvolvimento de fazer uso de barreiras tarifárias e não-tarifárias, práticas que foram empregadas por outros países, tais como EUA, Suíça, Japão e Coréia, em ondas de industrialização anteriores, além de tornar mais difícil o uso da imitação ou “reinvenção” (Cimoli *et al.*, 2007). Esta situação foi particularmente impactante para os países, como o Brasil, que durante o período em que não havia obrigatoriedade de proteção patentária a produtos e processos farmacêuticos, tinham como opção política imitar produtos patenteados dos países desenvolvidos e adquirir cópias desses produtos a preços competitivos.

No que se refere ao modo como a pesquisa científica e tecnológica passou a ser conduzida neste novo cenário, Forero-Pimenta (2006) e Orsit e Coriat (2006) apontam algumas mudanças que afetaram o direcionamento dessas pesquisas nos países desenvolvidos: o *Bay-Dole* e *Stevenson-Wydler Acts* nos EUA e Lei de Inovação francesa de 1999 que permitiu as universidades, organizações sem fins lucrativos em geral e pequenas e médias empresas apropriar o conhecimento resultante de pesquisas financiadas com fundos públicos federais e o patenteamento do conhecimento básico, de ferramentas de pesquisas e banco de dados.

No caso específico do Brasil, essas mudanças também foram institucionalizadas, não somente pela sua incorporação no ordenamento jurídico, promulgação da nova Lei da Propriedade Industrial, 9.279/96 e Lei de Inovação, 10.973/04, mas também pela manifestação explícita dessas ações em suas políticas públicas. O MCTI tanto no seu Plano de Ação para o quadriênio 2007-2010 como nas estratégias para 2012-2015 incentiva que as instituições científicas e tecnológicas (ICTs) aumentem a quantidade de registros de propriedade intelectual, especialmente, patentes. Além disso, há o estímulo para as parcerias público-privadas onde os projetos são financiados total ou parcialmente com recursos do governo federal. O relatório de gestão do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior 2007-2010 também prevê a ampliação do registro de patentes como meta da política de desenvolvimento industrial no que concerne a defesa da propriedade industrial como determinante para garantir investimentos em inovação por parte das empresas instaladas no país.

Entretanto, devido às limitações dos países em desenvolvimento em transpor a opção pela modernização do parque industrial e construir um sistema de inovação, onde haja

convergência entre os interesses dos atores desse sistema com as demandas da sociedade, e diante de um novo regime de propriedade intelectual imposto pelo TRIPS, esses países devem perseguir estratégias para a ciência e tecnologia e de incentivo à consolidação de cadeias produtivas capazes de gerar tecnologias que sejam adequadas a solucionar problemas nacionais.

No caso do setor farmacêutico, sabe-se que essa indústria caracteriza-se por ser intensiva em conhecimento (Bell e Pavitt, 1993), possuir alto grau de inovação tecnológica e elevada competitividade. Sendo assim, as razões que levam a indústria farmacêutica a ter uma grande propensão de proteger seus produtos por meio de mecanismos de propriedade intelectual são decorrentes da facilidade que existe em copiar as moléculas químicas bem como suas formulações. As patentes e outros mecanismos de exclusividade de mercado, como as exclusividades regulatórias, têm sido utilizados como argumentos para que as indústrias, através da concessão de um monopólio temporário, possam reaver seus investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), bem como nos gastos para apresentação da documentação necessária ao registro do medicamento junto ao órgão de vigilância sanitária competente.

A proteção por direitos de propriedade intelectual dos medicamentos é um dos fatores relevantes para definição de políticas de saúde. Nos países em desenvolvimento onde milhões de pessoas não têm acesso a medicamentos essenciais, esta problemática torna-se mais evidente. É de responsabilidade dos governos fazer com que haja um equilíbrio entre proteção à PI, necessária para impulsionar à inovação no setor farmacêutico, e acesso a bens de primeira necessidade.

No Brasil, a proteção patentária permanece como principal mecanismo de PI disponível para as empresas inovadoras impedirem que terceiros, sem o seu consentimento, produzam, usem, coloquem à venda, vendam ou importem produtos farmacêuticos de sua titularidade no Brasil. O país não possui sistemas de PI *sui generis* que conceda exclusividades de mercado, como as exclusividades regulatórias. Além disso, os procedimentos para registro do medicamento junto à agência reguladora não tem qualquer relação com a concessão de patentes no país. Desse modo, as seções subsequentes mostrarão o funcionamento do sistema de patentes brasileiro, ressaltando as limitações desse sistema em equilibrar incentivos à inovação e acesso a medicamentos.

## 4.2 O SISTEMA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL BRASILEIRO

O Brasil teve a sua primeira legislação sobre propriedade intelectual com a transferência da Corte Portuguesa para o país. Em 1809 o Alvará do Príncipe Regente reconheceu que os inventores e introdutores de alguma nova máquina e invenção nas artes gozassem do privilégio exclusivo, além do direito pecuniário (HAMMES, 1991).

A Constituição Imperial de 1824 também manteve assegurada aos inventores o direito sobre suas produções. Em 28 de agosto de 1830 foi promulgada uma lei que regulamentou a norma constitucional. Esta lei garantiu ao inventor de indústrias a propriedade e o uso exclusivo de sua invenção. No entanto, devido à ausência de desenvolvimento industrial no país, a lei de 1830 ficou durante 50 anos sem aplicação prática (HAMMES, 1991).

Outro marco importante na legislação brasileira foi à promulgação da Lei nº 3.129 de 30/12/1882. A legislação visou harmonizar a norma jurídica nacional às resoluções do Congresso Internacional de Paris para a Propriedade Industrial de 1880 bem como as conclusões dos congressos anteriores de 1873, reunidos em Veneza, e Paris, em 1878 (EPSZTEJN, 1998).

Em 1923, o Governo brasileiro expediu o Decreto nº 16.264 criando a “Diretoria Geral da Propriedade Industrial”. No entanto, somente em 1945 consolida-se a legislação sobre propriedade industrial com a promulgação do Código da Propriedade Industrial pelo Decreto Lei nº 7.903. As modificações relevantes desta legislação foram o conceito de novidade e a exclusão de produtos e processos químicos, alimentícios e farmacêuticos como matéria patenteável. Este Código sofreu algumas alterações pelo Decreto-lei nº 254, de 28 de fevereiro de 1967.

Um novo Código de Propriedade Industrial veio com o Decreto-lei nº 1.005 de 21 de outubro de 1969 que, por sua vez, foi substituído pela Lei nº 5.772, de 21 de dezembro de 1971, onde se mantiveram a proibição de concessão de patentes a produtos e processos farmacêuticos.

O assunto propriedade intelectual no setor farmacêutico recomeça a ser debatido com mais intensidade no Brasil em meados da década de 1990, devido às discussões no âmbito da Organização Mundial do Comércio (OMC) para a assinatura do Acordo TRIPS. O Acordo foi fruto de pressões, principalmente, norte-americana sobre grupos de países incluindo a comunidade europeia e países em desenvolvimento. Os EUA alegavam que os chamados *Newly Industrialized Countries* (NICs), no qual se incluía o Brasil, prejudicava sua indústria

de alta tecnologia, que no caso das indústrias farmacêuticas contribuíam com 21% das exportações (TACHINARDI, 1993).

As pressões foram feitas, basicamente, por sanções comerciais prejudicando a balança de pagamento brasileira devido a sobretaxas em produtos de exportação, tais como papel, produtos químicos e eletrônicos. Segundo TACHINARDI (1993), a *Pharmaceutical Manufactures Assotiation* (PMA), que reúne as principais indústrias farmacêuticas norte-americanas, apresentou uma petição ao *United States Trade Representative* (USTR) contra o Brasil devido à ausência de proteção patentária a tecnologias farmacêuticas. As ações de retaliações estadunidenses foram baseadas na seção 301 da Lei de Comércio norte-americana de 1984, que autorizava o Executivo a praticar tais atos.

Após a assinatura do Acordo TRIPS passou a vigorar no Brasil a lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996 (LPI) que incorporou as resoluções do Acordo. O país tem procurado manter os parâmetros mínimos estabelecidos em TRIPS no que concerne à concessão de direitos de exclusividade de mercado para produtos farmacêuticos de uso humano, porém existem algumas cláusulas TRIPS-*plus* na legislação de PI nacional.

#### 4.2.1 LPI e Cláusulas TRIPS-Plus

A legislação de propriedade industrial brasileira em vigor incluiu algumas flexibilidades, não obrigatórias, previstas no Acordo TRIPS, tais como, a licença compulsória, a importação paralela<sup>43</sup>, a Exceção Bolar<sup>44</sup> e o uso de patentes para a realização de pesquisas sem a necessidade de pagamento de *royalties*. Estas medidas visavam equilibrar o direito à propriedade intelectual e o acesso a medicamentos (CHAVES, VIEIRA e REIS, 2008).

Contudo, outras cláusulas, não previstas em TRIPS, também foram inseridas na legislação nacional. Dentre as cláusulas TRIPS-*Plus* que beneficiou e tem beneficiado a indústria farmacêutica, destacam-se: i) o artigo 230 que instituiu a patente denominada *Pipeline* e ii) o parágrafo único do art. 40 da lei que estabeleceu que o prazo de vigência da patente de invenção não será inferior a 10 (dez) anos contada da data de concessão ressalvada

---

<sup>43</sup> A importação paralela refere-se à importação de produto legalmente produzido no exterior o qual é importado por outro país sem a autorização do titular. Ela está prevista no Art. 6º do Acordo TRIPS e se baseia no princípio da “exaustão” de direitos, onde o direito patentário se exaure pela venda do produto (CHAVES, VIEIRA e REIS, 2008).

<sup>44</sup> A Exceção Bolar, prevista no Art 30 do TRIPS, refere-se à permissão para que uma invenção patenteada seja utilizada para a realização de testes necessários para à obtenção do registro de comercialização de um medicamento junto às agências reguladoras antes da expiração da patente.

a hipótese do INPI estar impedido de proceder ao exame de mérito do pedido, por pendência judicial comprovada ou por motivo de força maior.

#### 4.2.1.1 Patente *Pipeline*

O instituto denominado *Pipeline*, segundo BARBOSA (2003), objetivava trazer ao sistema jurídico brasileiro os pedidos de patentes depositados no exterior ou no Brasil, que não poderiam ser concedidos devido às proibições do antigo Código da Propriedade Industrial (CPI), Lei nº 5.772/71.

O CPI, no seu artigo 9º, item c) considerava como invenções não privilegiáveis as substâncias, matérias, misturas ou produtos químico-farmacêuticos e medicamentos, de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção e modificação. A LPI introduziu um mecanismo temporário para permitir a proteção destas matérias no seu artigo 230, transcrito abaixo.

Poderá ser depositado pedido de patente relativo às substâncias, matérias ou produtos obtidos por meios ou processos químicos e as substâncias, matérias, misturas ou produtos alimentícios, químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, por quem tenha proteção garantida em tratado ou convenção em vigor no Brasil, ficando assegurada a data do primeiro depósito no exterior, desde que seu objeto não tenha sido colocado em qualquer mercado, por iniciativa direta do titular ou por terceiro com seu consentimento, nem tenham sido realizados, por terceiros, no País, sérios e efetivos preparativos para a exploração do objeto do pedido ou da patente.

Desse modo, os depositantes que já tinham pedidos de patente em andamento no Brasil antes da promulgação da LPI, puderam optar por um novo depósito, desde que desistissem do pedido equivalente anterior, fazendo uso do artigo 230, parágrafo 6º.

Um ditame do artigo 230, parágrafo 3º, é que caso o depositante tivesse sua patente concedida no país onde foi feito o depósito do primeiro pedido, essa patente era, então, automaticamente concedida no Brasil, tal qual como concedida no país de origem. Por isso, a patente *Pipeline* é considerada uma patente de importação, de confirmação, de revalidação ou equivalentes (SOARES, 1998 *apud* BARBOSA, 2003).

O pedido de patente depositado por este mecanismo poderia ser indeferido caso o objeto da patente não fosse considerado uma invenção, conforme o artigo 10 da LPI<sup>45</sup>, ou não

---

<sup>45</sup> Art. 10. Não se considera invenção nem modelo de utilidade: I - descobertas, teorias científicas e métodos matemáticos; II - concepções puramente abstratas; III - esquemas, planos, princípios ou métodos comerciais,

fosse patenteável, conforme artigo 18 da LPI<sup>46</sup>. Contudo, este dispositivo da LPI suprimiu o exame de mérito destes pedidos frente aos critérios de patenteabilidade estabelecidos no artigo 8º da LPI – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

Desse modo, os examinadores de patentes do INPI não faziam busca de anterioridades<sup>47</sup>, bem como não analisavam o pedido de patente a fim de elaborar um parecer técnico, conforme preconiza o artigo 35 da lei.

Outro ponto de controvérsia nas patentes *Pipeline* estava na determinação da vigência. O §4º do artigo 230 da LPI estabelece que a vigência dessas patentes é o prazo remanescente de proteção no país onde foi depositado o primeiro pedido. Todavia, algumas empresas impetraram ação judicial na tentativa estender a vigência de algumas dessas patentes que foram contempladas com prazos complementares, concedidos por meio de SPC, em seu país de origem. Segundo Barbosa (2007), o SPC não influi na patente nacional por dois motivos. Primeiro, porque o SPC não é uma patente, portanto não tem efeitos do artigo 230 da LPI. Segundo, como ele é posterior à admissão da patente estrangeira como nacional, ele não está compreendido no escopo das patentes *Pipeline*. Desse modo, o prazo suplementar obtido na patente correspondente não pode ser aplicado ao título nacional.

Muitas críticas foram feitas à introdução deste mecanismo na legislação nacional, dado que o Acordo TRIPS não exigia esta concessão. Os artigos 70.1 e 70.3 do TRIPS determinava que o Acordo não geraria obrigações relativas a atos ocorridos antes de sua data de aplicação, e que não haveria obrigação de restabelecer proteção à matéria que tenha caído em domínio público.

---

contáveis, financeiros, educativos, publicitários, de sorteio e de fiscalização; IV - as obras literárias, arquitetônicas, artísticas e científicas ou qualquer criação estética; V - programas de computador em si; VI - apresentação de informações; VII - regras de jogo; VIII - técnicas e métodos operatórios ou cirúrgicos, bem como métodos terapêuticos ou de diagnóstico, para aplicação no corpo humano ou animal; e IX - o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais.

<sup>46</sup> Art. 18. Não são patenteáveis: I - o que for contrário à moral, aos bons costumes e à segurança, à ordem e à saúde públicas; II - as substâncias, matérias, misturas, elementos ou produtos de qualquer espécie, bem como a modificação de suas propriedades físico-químicas e os respectivos processos de obtenção ou modificação, quando resultantes de transformação do núcleo atômico; e III - o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microorganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade - novidade, atividade inventiva e aplicação industrial - previstos no art. 8º e que não sejam mera descoberta.

Parágrafo único. Para os fins desta Lei, microorganismos transgênicos são organismos, exceto o todo ou parte de plantas ou de animais, que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais.

<sup>47</sup> A busca de anterioridades tem como objetivo verificar o estado da técnica que é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior, a fim de determinar se o objeto do pedido de patente é novo e inventivo.

Enfim, as patentes *Pipeline* beneficiaram empresas transnacionais que possuíam produtos farmacêuticos protegidos por patentes no exterior e que ainda não haviam sido comercializados no Brasil à época da solicitação dessas patentes. Medicamentos *blockbusters* como o sildenafil (Viagra®) para disfunção erétil e atorvastatina (Lipitor®) para o controle de colesterol encontram-se no rol de produtos agraciados pela introdução desse dispositivo na legislação nacional.

#### 4.2.1.2 Extensão do período de exclusividade segundo parágrafo único do Art. 40 da LPI

O Acordo TRIPS, no que tange ao tempo de vigência das patentes, estabelece no Art. 33 apenas que a vigência da patente não será inferior a um prazo de 20 anos, contados a partir da data de depósito. No entanto, a legislação brasileira, extrapolou os parâmetros mínimos dispostos em TRIPS ao instituir o parágrafo único do Art. 40 da LPI, que determina que a vigência da patente de invenção não será inferior a dez anos contados da data de sua concessão.

A redação do parágrafo único do Art. 40 da LPI torna o prazo de vigência das patentes variável. Esta redação da LPI trata-se, guardadas as devidas proporções, segundo Domingues *apud* Barbosa (2013) de um retorno ao Código da Propriedade Industrial de 1967, Decreto-Lei nº254, que estabelecia no Art. 25 o prazo de vigência de uma patente em 20 anos contados a partir da data do depósito do pedido ou 15 anos contados a partir da data de concessão, caso a concessão ocorresse após cinco anos da data do depósito do pedido. Esse prazo variável de proteção foi criado para compensar os requerentes de patentes por eventuais atrasos administrativos na concessão de patentes.

Barbosa (2013) narra os problemas do prazo variável das patentes, especificamente quanto a contagem da vigência da patente a partir de sua data de concessão, também presentes nos antigos Códigos de 1945 (Art. 39) e 1969 (Art.29). Dentre eles é destacado pelo autor que muitos requerentes, por interesses próprios, prolongam ao máximo o exame dos pedidos de patentes, a fim de prorrogar a vida útil de seus inventos, uma vez que a patente vale como um instrumento de mercado mesmo antes de sua concessão. O depósito da patente cria uma expectativa de direito que inibe o empresariado de exercer concorrência com o uso de tecnologia que poderá ser protegida por direitos de exclusividade, principalmente pelo fato das legislações relativas à propriedade industrial prever indenizações retroativas a partir do momento da publicidade da invenção, normalmente, após o período de 18 meses de sigilo. Desse modo, o simples depósito de uma patente “cria um quase-monopólio *mesmo* para as

patentes que não serão e não deveriam ser concedidas” (BARBOSA, 2013, p.25). Portanto, um depósito de patente é suficiente para impedir a comercialização de medicamentos genéricos.

Tendo em vista que o INPI possui um conhecido *backlog*<sup>48</sup> no exame de patentes (vide BARBOSA, 2015), cada vez mais o prazo de vigência das patentes está sendo computado em dez anos a partir da data de sua concessão. Estudo realizado por Jannuzzi e Vasconcellos (2013), que permitiu traçar um panorama da concessão de patentes de medicamentos no país, mostrou que entre 1995 e 2010 foram depositados 18.349 pedidos de patentes e expedidas 359 cartas-patentes (Gráfico 6). Apenas 1,96% dos pedidos depositados tiveram cartas-patentes expedidas, com tempo médio de concessão de 11,5 anos. O INPI está analisando pedidos de patentes de medicamentos depositados a mais de dez anos, uma vez que não se observaram cartas-patentes expedidas para depósitos efetuados no ano de 2002 e 2003.

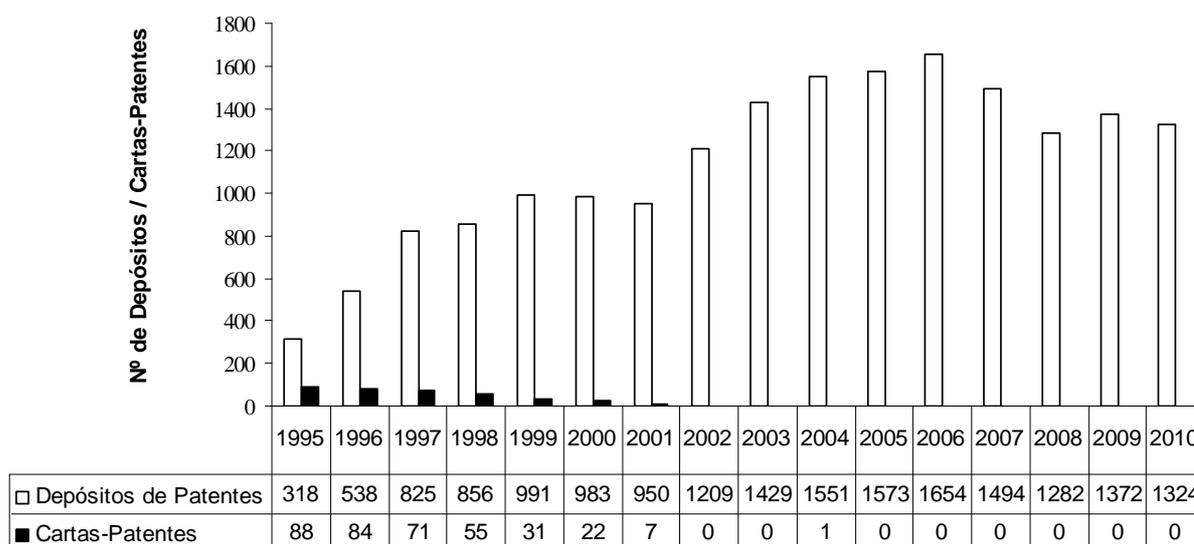


Gráfico 6 – Número de depósitos de patentes de medicamentos efetuados no Brasil por ano, no período entre 1995-2010, com o respectivo número de cartas-patentes expedidas para estes depósitos.

Fonte: JANNUZZI e VASCONCELLOS (2013).

O estudo ainda revelou que a partir de 1997, houve um aumento na expedição de cartas-patentes com base no parágrafo único do artigo 40 da LPI, 38% em 1997, 85,5% em 1998 e praticamente 100% nos anos posteriores. A partir destes dados fica claro que se a ideia do legislador ao conceber o parágrafo único do artigo 40 era compensar eventuais atrasos administrativos no exame de patentes, apenas em situações particulares e excepcionais, esta

<sup>48</sup> *Backlog* refere-se ao tempo médio para decisão de um pedido de patente pelo INPI.

tese não mais se sustenta. Hoje, em virtude do atraso na concessão de patentes, a situação tida originalmente como excepcional, se tornou corriqueira e dominante.

Logo, o atual sistema de propriedade industrial brasileiro, tem estendido o prazo de vigência das patentes de medicamentos sem qualquer distinção, uma vez que o prazo complementar de exclusividade de mercado não está associado a nenhuma política pública de saúde setorial, o que retarda a introdução de medicamentos genéricos no mercado. Para o Brasil, que tem uma Política Nacional de Medicamentos<sup>49</sup> que preconiza a substituição de importações, fica claro uma dissociação entre os elementos que compõem a política industrial para o setor farmacêutico.

Cabe destacar que o Acordo TRIPS, no Art. 41, item 2, estabelece que os procedimentos relativos à aplicação de normas de proteção dos direitos de propriedade intelectual “... não comportarão prazos não razoáveis ou atrasos indevidos”. Porém, até o momento, não houve qualquer reclamação contra o Brasil na OMC referente ao atraso na concessão de patentes. Sabe-se que a maioria dos depositantes de patentes farmacêuticas no Brasil são empresas estrangeiras (EPSZTEJN, 1998; JANNUZZI, 2007).

O atraso na concessão de patentes tem efeitos distintos nos diferentes atores que compõem a cadeia de inovação de medicamentos. Por um lado, beneficia fortemente os atores com estrutura produtiva instalada e que possuem medicamentos protegidos por patentes no mercado. Por outro lado, prejudica substancialmente os atores sem capacidade produtiva, especialmente as instituições científicas e tecnológicas que costumam alcançar o sucesso na exploração de suas patentes através de contratos de transferência de tecnologia para empresas, necessitando fortemente da segurança jurídica fornecida pela carta-patente para a valorização do seu ativo no processo de negociação entre as partes.

Com o intuito de minimizar os efeitos negativos da extensão de prazo pela qual uma invenção pode ser protegida por direitos de exclusividade, estão sendo propostos Projetos de Lei (PL)<sup>50</sup> para alterar a redação do Art. 40 da LPI. Uma primeira tentativa foi proposta pelo

---

<sup>49</sup> A Política Nacional de Medicamentos instituída pela Portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998 do MS, na diretriz para promoção da produção de medicamentos, estabelece que o MS, em ação articulada com os demais Ministérios e esferas de Governo, deverão estimular a fabricação de medicamentos genéricos pelo parque produtor nacional, em face do interesse estratégico para a sociedade brasileira, incluindo, também, a produção das matérias-primas e dos insumos necessários para esses medicamentos.

<sup>50</sup> A alteração de uma legislação brasileira depende da aprovação de um Projeto de Lei (PL). De acordo com o Art. 61 da Constituição Federal de 1988, um PL somente pode ser proposto por um parlamentar (Deputado ou Senador), uma das comissões da Câmara dos Deputados, Senado Federal ou Congresso Nacional, pelo Presidente da República, Supremo Tribunal Federal, Tribunais Superiores ou Procurador-Geral da República. Outra forma prevista na constituição é a iniciativa popular, permitindo aos cidadãos apresentar à Câmara dos Deputados Projeto de Lei, desde que o projeto seja subscrito por, no mínimo, um por cento do eleitorado nacional, o que representa mais de um milhão de eleitores.

Deputado Nazareno Fonteles no PL 6.199/2005. A redação proposta pelo autor previa que a patente de invenção vigoraria pelo prazo de dez anos contados da data do depósito e que o prazo de vigência da patente não seria inferior a cinco anos a contar da data de concessão. No entanto, como a diminuição do tempo de vigência da patente de invenção de 20 para 10 anos contados da data do depósito denunciava o Acordo TRIPS, o PL foi rejeitado por três deputados relatores na Comissão de Desenvolvimento Econômico, Indústria e Comércio, sendo retirado em 23/11/2010.

Posteriormente, os Deputados Jandira Feghali, Paulo César, José Linhares e Elcione Barbalho propuseram o PL 3.944/2012 com o intuito de suprimir o parágrafo único do Art. 40 da LPI. Cerca de um ano depois, os Deputados Newton Lima e Dr. Rosinha propuseram o PL 5.402/2013 para alterar e acrescentar dispositivos à LPI e revogar o parágrafo único do Art. 40 da legislação vigente, dado que este dispositivo, segundo a justificativa para a promulgação de alteração na norma jurídica, cria em função da atual incapacidade do INPI em examinar tempestivamente os pedidos de patentes, a possibilidade de uma extensão não razoável no prazo de proteção conferido pela patente, em detrimento do interesse público. Ambos os Projetos de Lei estão em tramitação na Câmara dos Deputados apensados ao PL 139/1999.

Em um estudo do Centro de Estudos Estratégicos e Debates da Câmara dos Deputados (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2013), que propõe a modificação de diversos dispositivos da legislação de propriedade industrial brasileira, a falta de estruturação do INPI com um déficit de examinadores de patentes também foi apontada como uma das causas da demora nos exames de patentes. O estudo apresentou uma lista de treze medicamentos comercializados no país que tiveram o monopólio estendido, assim como uma relação de 52 medicamentos que podem vir a ter seu prazo de proteção patentária dilatado, pelo dispositivo em discussão, caso as patentes sejam concedidas.

O Senador Paulo Paim também propôs o PL Nº 316/2013, em tramitação no Senado Federal, para alterar a Lei nº 9.279/96 de modo que o exame e a concessão do pedido de patente sejam concluídos no prazo máximo de 180 dias após o pedido de exame. Na opinião do Senador a maior agilidade do sistema de propriedade industrial brasileiro é crucial para garantir a competitividade das empresas brasileiras, tanto no mercado doméstico como no internacional.

O INPI tem realizado desde 1998 concursos sucessivos para o preenchimento de seus quadros. Recentemente, através da Lei nº 12.823/13, foram criados mais 475 cargos no quadro de pessoal do INPI, a serem ocupados via concurso público. Destas vagas, 385 foram

destinadas ao cargo de Pesquisador em Propriedade Industrial que, em sua maioria, exercem a atividade de examinador de patentes na instituição. No entanto, deve-se atentar para o fato que a contratação desses servidores é uma medida que começará a apresentar seus efeitos positivos dentro de um horizonte de três anos, tendo em vista que os recém-concursados necessitarão de treinamento específico na área de propriedade industrial. Ainda assim, o número de examinadores contratados será insuficiente para suprir as necessidades do órgão e terminar com o *backlog*.

Outra medida tomada pelo INPI a fim de reduzir os prejuízos causados pela morosidade do exame de patentes farmacêuticas foi à proposição de uma priorização do exame de pedidos de patentes relativos aos produtos e processos farmacêuticos, bem como equipamentos e materiais relacionados à saúde pública previstos nos programas de assistência do MS e considerados estratégicos no âmbito do SUS (Resolução INPI N° 80/2013). Particularmente, para pedidos que visam proteger o diagnóstico, profilaxia e tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, câncer ou doenças negligenciadas. O exame pode ser requerido pelo MS ou por qualquer interessado. Até o momento, a solicitação de exame prioritário com base nesta resolução não foi utilizada.

Mais recentemente, o INPI analisa a adesão aos exames colaborativos por meio de acordo do tipo *Patent Prosecution Highway* (PPH). Este acordo possibilita o uso dos dados do exame realizado em outro Escritório de Patente para análise do pedido nacional. Segundo Muszkopf e colaboradores (2014) o PPH é um acordo internacional que permite ao depositante de um pedido de patente cujo pelo menos uma reivindicação tenha sido considerada patenteável em um Primeiro Escritório de Patentes, adapte seu quadro reivindicatório do pedido “correspondente” a essa matéria patenteável em um Segundo Escritório antecipando seu exame do pedido. Portanto, o programa, segundo os autores, “estimula” os depositantes a contribuir com o exame colaborativo. É importante frisar que os examinadores de patentes brasileiros permanecem livres para aceitar ou não a análise realizada por outro Escritório de Patente.

Ainda, em relação à falta de estrutura do INPI, resta dizer que Vasconcellos (2003) já havia alertado que um dos fatores necessários para a continuidade do êxito da política de genéricos no Brasil era justamente fornecer as condições adequadas para que o INPI pudesse dar conta de suas atribuições com vistas a evitar que o atraso na concessão de patentes, na condição disciplinada pelo disposto no parágrafo único do Art. 40 da LPI, levasse a dilatação do prazo de vigência de medicamentos no país e interferisse diretamente na possibilidade de

lançamento de medicamentos genéricos, dado que estes produtos só podem ser comercializados após a renúncia ou expiração da proteção patentária.

Além dos problemas estruturais do INPI, nota-se ainda uma dissonância entre as organizações responsáveis pelo processo de concessão de patentes farmacêuticas no país, INPI e ANVISA, como será visto na próxima seção, o que dificulta a proposição e o estabelecimento de uma política de PI com vistas à inovação.

#### 4.2.2 O processo de concessão de patentes farmacêuticas no Brasil

O Brasil passou cerca de 50 anos sem conceder patentes a produtos e processos farmacêuticos. A introdução de um novo campo técnico, com complexidades e especificidades próprias, requeria um tempo de capacitação dos examinadores. Em 1996, ano de entrada em vigor da LPI, o INPI sequer possuía servidores suficientes para analisar a quantidade expressiva de pedidos depositados neste campo tecnológico nos anos subsequentes (Gráfico 7). O número de depósitos de patentes de medicamentos, em 1994, era 578, em 2006, esse número era cerca de seis vezes maior, 3.451, contudo, o número de examinadores de patentes não cresceu na mesma proporção.

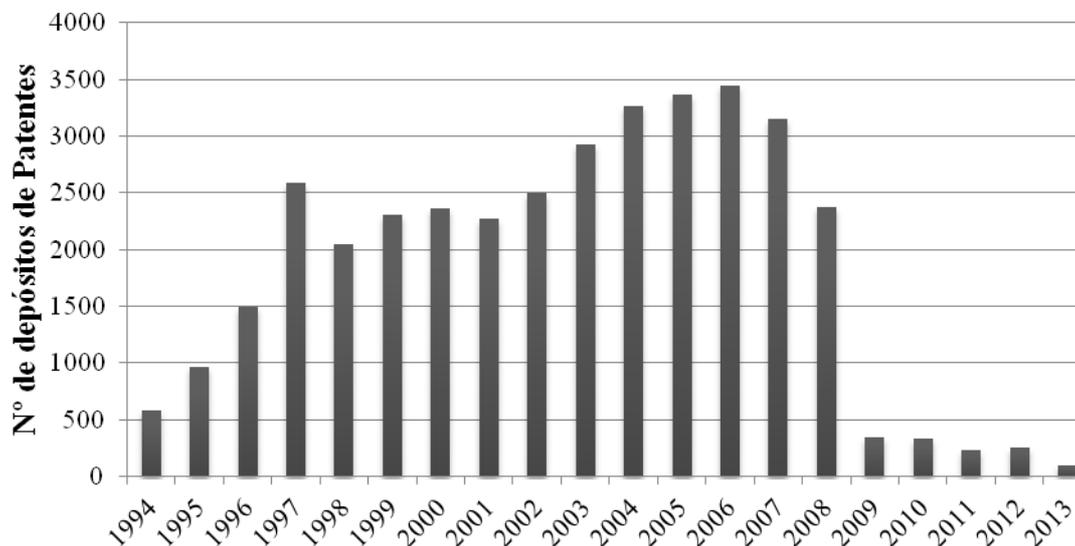


Gráfico 7 - Pedidos de patentes de medicamentos depositados entre 1994-2013 no INPI.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados obtidos no Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, agosto 2015.

Nota: A redução do número de depósitos de patentes observada a partir de 2009 não condiz com a realidade. Essa diminuição brusca pode ser atribuída à insuficiência de pessoal administrativo no órgão para cuidar da tramitação e publicação dos despachos dos pedidos de patentes na Revista da Propriedade Industrial.

Acresce-se ainda que três anos após sua promulgação, a LPI foi alterada em parte e acrescida de dispositivos pela Medida Provisória nº 2.006, de 15/12/1999, que teve 14 edições, foi republicada sob o nº 2.105, em 26/01/2001 e, finalmente, foi substituída pela promulgação da Lei 10.196/01. Esta norma definiu, no seu artigo 229, que aos pedidos de patentes em andamento no Brasil seriam aplicadas às disposições da LPI, exceto quanto à patenteabilidade dos pedidos depositados até 31 de dezembro de 1994. Nestes pedidos, em que o objeto da proteção era produtos químico-farmacêuticos e medicamentos de qualquer espécie, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação, caberia ao INPI publicar a comunicação dos aludidos indeferimentos.

Além disso, o artigo 229-A da Lei 10.196/01 determinou que os pedidos de patentes de processo apresentados entre 1º de janeiro de 1995 e 14 de maio de 1997, que o artigo 9º, alínea “c”, do antigo Código da Propriedade Industrial (Lei 5.772/71), não conferia proteção, deveriam ser indeferidos pelo INPI.

A Tabela 13 apresenta uma síntese da cronologia criada em relação à concessão das patentes da área farmacêutica após a promulgação da LPI.

Tabela 13 - Concessão de patentes de produtos e processos químico-farmacêuticos e medicamentos no Brasil.

<b>Depósitos</b>	<b>Pedidos de patentes depositados até 31/12/1994</b>	<b>Pedidos de patentes depositados entre 01/01/1995 e 14/05/1997</b>	<b>Pedidos de patentes depositados a partir de 14/05/1997</b>
Produtos	Não passíveis de proteção	Passíveis de proteção	Passíveis de proteção
Processos	Não passíveis de proteção	Não passíveis de proteção	Passíveis de proteção

Fonte: JANNUZZI (2007).

Por fim, o artigo 229-C do instrumento jurídico determinou que a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos de uso humano passaria a depender da prévia anuência da ANVISA. O mecanismo da anuência prévia, além de criar mais uma etapa para obtenção da carta-patente, foi e ainda é alvo de discussões tanto no âmbito técnico como administrativo.

No âmbito técnico, uma das principais questões de discordância reside nos procedimentos relativos à concessão da anuência prévia. O Art. 4º da RDC nº 45, de 23/06/2008, publicada pela ANVISA estabeleceu que a Agência realizaria sua análise aferindo o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial - e demais critérios estabelecidos pela legislação vigente.

No entanto, este procedimento colidia com a finalidade institucional do INPI. A ANVISA, criada pela Lei nº 9.782/99, é uma autarquia sob regime especial vinculada ao MS, que tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras, ao passo que o INPI, criado pela Lei nº 5.648/70, é uma autarquia vinculada ao Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), que tem como finalidade principal executar no âmbito nacional, as normas que regulam a propriedade industrial, tendo em vista a sua função social, econômica, jurídica e técnica, bem como pronunciarem-se quanto à conveniência de assinatura, ratificação e denúncia de convenções, tratados, convênios e acordos sobre propriedade industrial.

No intuito de dirimir as dúvidas quanto à finalidade institucional dos dois órgãos envolvidos na concessão de patentes farmacêuticas, a Procuradoria-Geral Federal emitiu o parecer nº 210/PGF/AE/2009. O parecer fixou entendimento que não é atribuição da ANVISA promover, por ocasião do exame da anuência prévia, análise fundada nos critérios de patenteabilidade, uma atribuição própria e exclusiva do INPI. Ainda restou fixado que a Agência deve, na sua análise, atuar nos limites de sua competência, ou seja, orientada para impedir a produção e a comercialização de produtos e serviços potencialmente nocivos à saúde humana. A ANVISA solicitou reconsideração do parecer nº 210/PGF/AE/2009. Na reanálise pela Advocacia Geral da União, publicada no Parecer nº 337/PGF/EA/2010, manteve-se a decisão do parecer anterior.

Na LPI, o Art. 18, inciso I é o dispositivo que traz impedimentos à concessão de patentes nocivas à saúde, estabelecendo que invenções contrárias à saúde pública não podem ser objeto de proteção. Neste sentido, a atuação da ANVISA, segundo o parecer supramencionado, encontraria amparo nesses casos. Contudo, uma análise orientada para impedir a produção e a comercialização de produtos potencialmente nocivos à saúde humana em pedidos de patentes é de difícil exequibilidade. Isto porque as descrições detalhadas das invenções dispostas em uma patente não são equivalentes às evidências científicas necessárias para solicitação de uma autorização de comercialização de um produto farmacêutico.

A solicitação de registro de um produto farmacêutico junto à ANVISA contém documentos técnicos para um único produto, que permitem a Agência avaliar a segurança e eficácia do produto e, assim, autorizar ou não sua comercialização. Por sua vez, a descrição técnica da patente trata de um conjunto de produtos farmacêuticos podendo contemplar em

um mesmo documento mais de mil princípios ativos, no caso de patentes com fórmulas “Markush”<sup>51</sup>, uma ampla variedade de doses, formas farmacêuticas e vias de administração sem nenhuma definição específica. Mesmo as patentes destinadas a proteger formulações ou associações de princípios ativos incorrem em algum desses aspectos. As patentes são depositadas em estágios da P&D nos quais ainda não se tem uma delimitação precisa do produto final. Ademais, a patente visa obter proteção para um conceito inventivo e não para apenas um medicamento.

Outro aspecto técnico da duplicidade de análise está nas posições divergentes entre as duas organizações governamentais, quanto à concessão de determinadas matérias técnicas, como as ditas “patentes de segundo uso médico”<sup>52</sup> e as “patentes de seleção”<sup>53</sup>. As decisões sobre esses impasses têm sido resolvidas no poder judiciário, uma vez que para o INPI, as matérias que não estão expressamente proibidas em lei são passíveis de obtenção de privilégio e, para a ANVISA, os órgãos responsáveis pela concessão de patentes poderiam fazer uso de uma interpretação mais restritiva usando de seus poderes discricionários.

Especificamente quanto às patentes de segundo uso, a ANVISA considera a concessão dessas patentes como lesivas à saúde pública e ao desenvolvimento tecnológico do país. Entretanto, a interpretação do órgão concessor de patentes, INPI, foi considerada correta em Acórdão da Primeira Seção Especializada do Tribunal Regional Federal da 2ª Região, na análise de um processo referente à concessão de patente de segundo uso depositado pela empresa Eli Lilly (BRASIL, 2013). Nesse processo, o Desembargador Federal Abel Gomes estabeleceu que:

... na legislação vigente, no que concerne às patentes, em regra vige o sistema genérico de classificação onde tudo que não está relacionado de forma expressa na Lei como não patenteável, em princípio seria passível de

---

<sup>51</sup> Um “grupo Markush” é uma expressão genérica para uma classe de substâncias químicas, convencionalmente empregada nas patentes, e consiste de um esqueleto molecular que é substituído por uma ou mais subestruturas variáveis que são acompanhadas da lista de definições dessas porções variáveis da molécula (SIMMONS, 1991). A definição de estruturas químicas por “grupo Markush” foi criada pelo inventor Eugene A. Markush a partir da patente norte-americana US 1,506,316 concedida em 26 de agosto de 1924.

<sup>52</sup> As invenções relacionadas a substâncias ou composições que visam proteger o uso no tratamento de determinadas doenças podem ser de dois tipos: (i) um novo uso, como medicamento, de um produto já conhecido com utilização fora do âmbito medicinal, dito primeiro uso médico; (ii) uma nova aplicação terapêutica de um produto já conhecido como medicamento, definido como segundo uso médico.

<sup>53</sup> Uma “Patente de Seleção” pode ser definida como: “uma patente sob a qual um único elemento ou um pequeno segmento dentro de um grupo mais abrangente conhecido é ‘selecionado’ e reivindicado independentemente, baseado numa característica particular não mencionada no grupo mais abrangente” (CORREA, 2000, p. 51).

proteção, o que em tese autorizaria o registro das denominadas patente de segundo uso.

O Desembargador acrescenta que se faz necessário, contudo, a aferição dos requisitos de patenteabilidade, caso a caso. Neste sentido, a decisão aponta para o fato que se o país não deseja conceder determinado tipo de patente, tal exclusão deve estar expressa em lei.

Ainda em relação à questão da duplicidade de atividades do INPI e ANVISA, no que se refere ao exame técnico dos pedidos de patente, houve uma tentativa de resolvê-la. A ANVISA promoveu em 20/03/2013 uma consulta pública com uma proposta de alteração da RDC Nº 45/2008. As novas regras foram publicadas pela ANVISA em 15/04/2013 na RDC Nº 21/2013. Não obstante, resistiu na nova Resolução, dispositivo que dá margem para a agência regulatória analisar requisitos de patenteabilidade, como pode ser observado no Art. 4º da norma transcrito abaixo.

Art. 4º Após recebimento dos pedidos de patente encaminhados pelo INPI, a Anvisa analisará tais pedidos à luz da saúde pública, mediante decisão consubstanciada em parecer técnico emitido pela unidade organizacional competente no âmbito da Agência.

§1º: Considera-se que o pedido de patente será contrário à saúde pública quando:

I- [...] ; ou

II - O pedido de patente de produto ou de processo farmacêutico for de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS e **não atender aos requisitos de patenteabilidade e demais critérios estabelecidos pela Lei nº. 9.279, de 1996.** (grifos nossos).

Em suma, parece que as tentativas para delimitação das atividades técnicas que devem ser exercidas por cada instituição envolvida na concessão de patentes farmacêuticas, até o momento, foram infrutíferas. Esta indefinição pode levar ao aumento do tempo de análise dos pedidos de patentes farmacêuticas, dado que duas instituições públicas executarão o mesmo trabalho, ou seja, analisar se os pedidos de patentes preenchem os requisitos de patenteabilidade dispostos na LPI.

Hoje tramita na Câmara dos Deputados dois Projetos de Lei que podem vir a permitir que a ANVISA analise requisitos de patenteabilidade, o PL 5.402/2013, que acrescenta inciso ao Art 7º da Lei nº 9.782/99 que estabelece as competências da Agência, e o PL 7.735/2014, que altera o Art. 229-C da LPI.

No âmbito administrativo, a inserção da ANVISA na fase de exame também provocou uma redefinição na tramitação dos processos administrativos dentro do INPI. A princípio, somente os processos que preenchiam os requisitos de patenteabilidade segundo a análise do INPI eram enviados a ANVISA. O problema deste modelo de tramitação residia no fato que

os pedidos de patentes não anuídos pela ANVISA, que retornavam ao INPI, não eram arquivados. Os processos administrativos permaneciam no limbo, sem decisão final.

Hoje, um novo sistema de tramitação foi implantado (Figura 11). Todos os pedidos de patentes de medicamentos estão sendo enviados para a ANVISA antes de qualquer exame de mérito pelo INPI, conforme ficou estabelecido no relatório de análise e sugestão de critérios, mecanismos, procedimentos, obrigações e possíveis instrumentos formais para articulação entre a ANVISA e o INPI com vistas à execução do Art. 229-C da LPI, apresentado pelo grupo de trabalho interministerial composto por representantes do MS, do MDIC, da Advocacia-Geral da União (AGU), da ANVISA e do INPI.

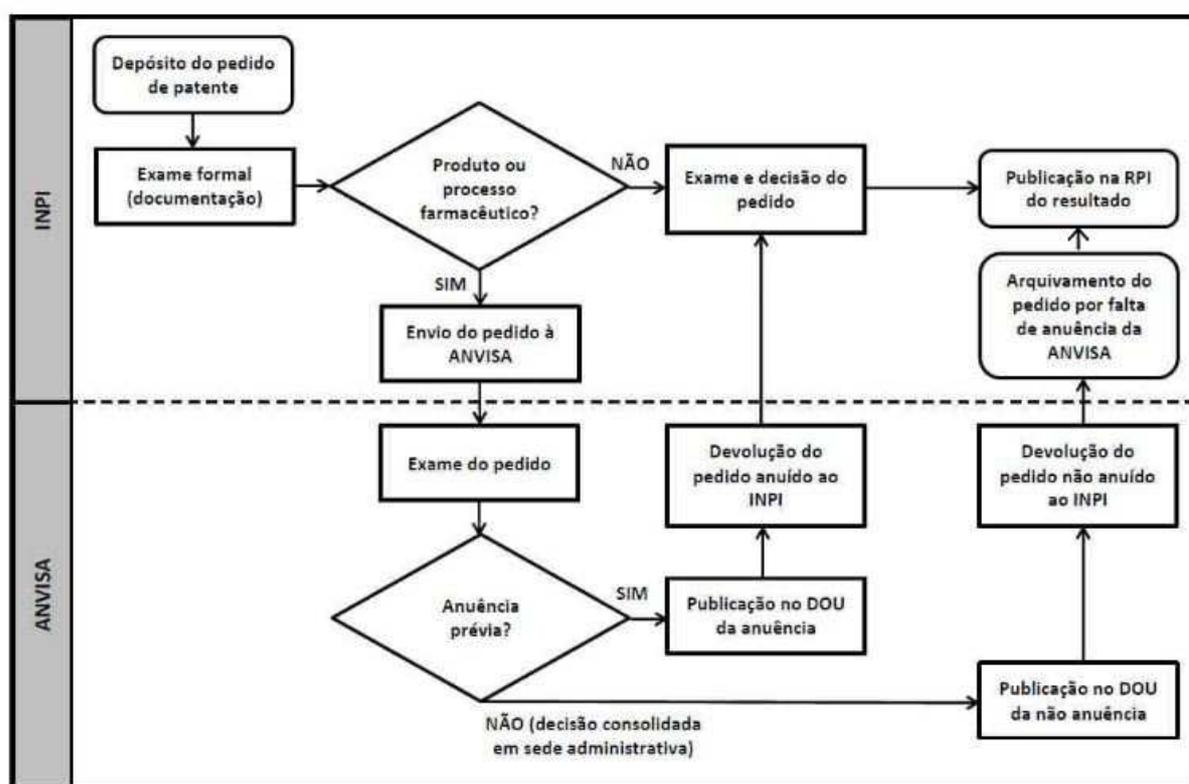


Figura 11 – Fluxo de análise para pedidos de patentes envolvendo anuência prévia de produtos e processos farmacêuticos.

Fonte: Grupo de Trabalho Interministerial de Propriedade Intelectual (2012).

Além disso, ficou definido pelo grupo no relatório, tornado público por meio da Portaria Interministerial nº 1.065, de 24/05/2012, que caso o pedido de patente não fosse anuído pela ANVISA, o INPI arquivaria o pedido e publicaria este arquivamento na Revista da Propriedade Industrial. No entanto, até a RPI no. 2339, de 03/11/2015, não foi identificado nenhum código de despacho relativo ao arquivamento dos pedidos não anuídos pela

ANVISA. Existe apenas o código de despacho “7.6 – Notificação de não Anuência relacionada com o Art. 229-C da LPI” na seção relativa à “Ciência de Parecer”.

A definição de políticas de PI para o setor farmacêutico no país tem se concentrado nas discussões sobre modificações nas matérias objeto de proteção patentária. As divergências entre INPI e ANVISA apontadas também se refletem no planejamento das políticas públicas, como será visto na próxima seção.

#### 4.3 POLÍTICA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL NO BRASIL

O órgão destinado a propor e acompanhar as políticas relativas à propriedade intelectual no país dentro da estrutura governamental é o Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual (GIPI) ligado ao MDIC.

O GIPI surgiu em meados da década de 1980, a partir da necessidade de coordenação das posições do governo brasileiro para atuação nas negociações relativas à propriedade intelectual na Rodada Uruguai do GATT (Acordo Geral de Tarifas e Comércio).

Em meados da década de 1990, com as discussões para implementação do Acordo TRIPS, alguns integrantes desse grupo, designados por meio da Portaria Interministerial nº 346/90, se reuniram com outros agentes em uma comissão para elaborar o Projeto de Lei que substituiria o antigo Código da Propriedade Industrial, Lei nº 5.772/71, pela Lei nº 9.279/96. Dessa comissão, já participavam os Ministérios da Saúde, Fazenda e das Relações Exteriores. Esse grupo também participou na elaboração da Lei de Cultivares (Lei nº 9.456/97), Lei de Programas de Computador (Lei nº 9.609/98) e a Lei de Direitos Autorais (Lei nº 9.610/98) a fim de adequar as legislações nacionais aos tratados internacionais ratificados pelo Brasil na área de PI.

Somente quase dez anos após sua criação, o GIPI foi efetivamente formalizado por meio de Decreto Presidencial publicado em 21/08/2001, sendo situado no âmbito da Câmara de Comércio Exterior (CAMEX) do MDIC. O grupo passou a ter um corpo fixo que integra vários Ministérios (Figura 12) sendo presidido pelo Presidente da CAMEX.

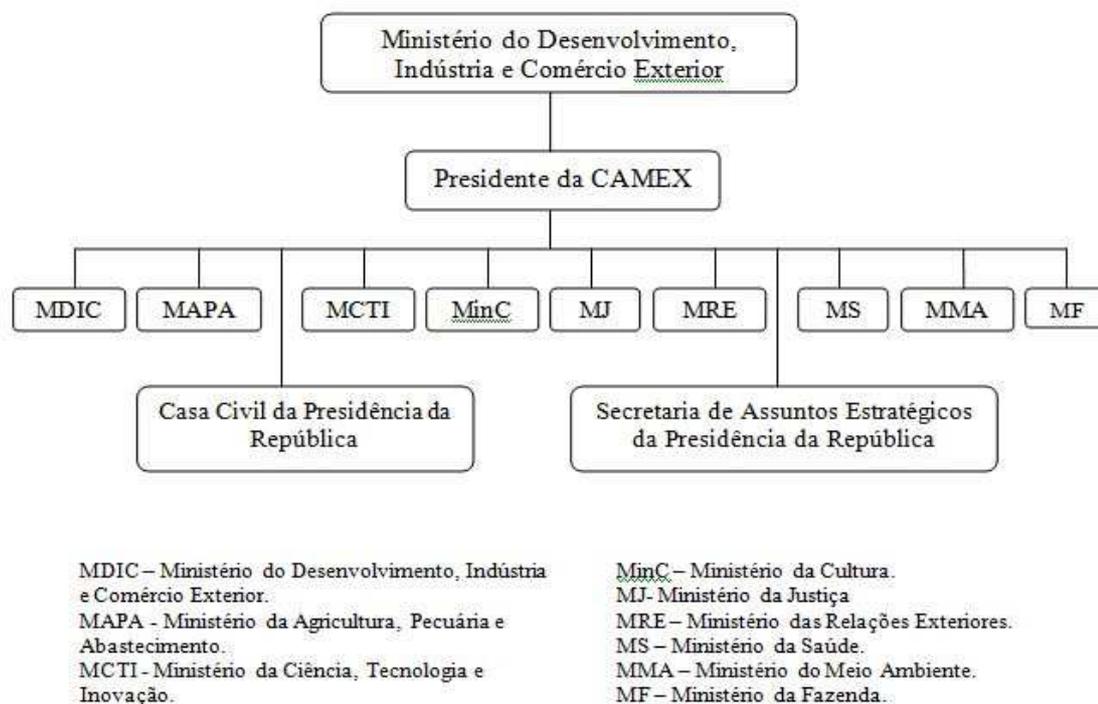


Figura 12 – Composição do Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual.

Fonte: Elaboração própria.

Até a constituição oficial do GIPI, as políticas de PI se encontravam dispersas pelas diferentes agências governamentais e seus ministérios. Este cenário ocasionou diversos conflitos entre as organizações envolvidas, que ainda não foram sanados (PORTO e BARBOSA, 2013), como as opiniões técnicas divergentes entre INPI/MDIC e ANVISA/MS.

As reuniões plenárias do GIPI ocorrem a cada quatro meses e contam com a presença dos representantes oficiais, representantes de outros órgãos da Administração Pública e pessoas de notório saber. O INPI, apesar de não ser membro permanente, deve ser ouvido quando a matéria for de sua esfera de competência. Recentemente, o Regimento Interno do GIPI (Portaria MDIC nº187, de 06/06/2013) estabeleceu que a ANVISA e o Conselho Administrativo de Defesa da Concorrência também devem ser consultados nos assuntos que lhe forem afetos.

A composição interministerial procura abrigar representantes capazes de discutir os múltiplos campos da propriedade intelectual de atuação do GIPI, dentre eles: propriedade industrial; direitos de autor e direitos conexos (incluindo a proteção de programas de computador); cultivares; topografia de circuitos integrados; informações não divulgadas (ou

informações confidenciais); observância dos direitos de propriedade intelectual; concorrência desleal; e a relação da PI com o acesso a recursos genéticos e conhecimentos tradicionais.

A principal atribuição do GIPI, segundo seu Regimento Interno, é propor ações governamentais para conciliar as políticas interna e externa visando o comércio exterior de bens e serviços relativos à propriedade intelectual e, especialmente: aportar subsídios para a definição de diretrizes da política de propriedade intelectual; propor o planejamento da ação coordenada dos órgãos responsáveis pela implementação dessa política; manifestar-se previamente sobre as normas e a legislação de propriedade intelectual e temas correlatos; indicar os parâmetros técnicos para as negociações bilaterais e multilaterais em matéria de propriedade intelectual; aportar subsídios em matéria de propriedade intelectual para a formulação e implementação de outras políticas governamentais; promover a coordenação interministerial nos assuntos que serão tratados pelo GIPI; realizar consultas junto ao setor privado em matéria de propriedade intelectual; e instruir e reportar matérias relativas à propriedade intelectual.

Atualmente, o GIPI tem atuado em seis grandes linhas de ação: adequação da legislação nacional de propriedade intelectual; acompanhamento da evolução do Direito Internacional sobre propriedade intelectual; apoio à inserção brasileira nos acordos de integração regionais e multilaterais de que o Brasil faça parte ou pretenda fazer parte com a elaboração da agenda de negociações em matéria de propriedade intelectual; promoção do exercício e observância dos direitos de propriedade intelectual (*enforcement*); difusão da cultura de propriedade intelectual; e fortalecimento institucional do GIPI e dos órgãos de registro e adjudicadores de direitos de propriedade intelectual.

Especificamente quanto à proteção à PI de produtos farmacêuticos, o GIPI tem atuado no sentido de propor que o INPI impeça a concessão de patentes com matérias relativas a novos usos, novas formas polimórficas e outras modalidades que são vistas por alguns autores (HENRY e LEXCHIN, 2002; DWIVEDI, HALLIHOSUR e RANGAN, 2010; HEMPHILL, SAMPAT, 2012) como tentativas de extensão da proteção patentária conferida a um produto previamente desenvolvido.

Em reunião realizada em 01/12/2008, o GIPI adotou, por consenso, posição expressa no sentido que pedidos de patentes contendo as matérias supramencionadas não atendiam aos requisitos legais de patenteabilidade, assim como aos objetivos da política brasileira sobre propriedade industrial, devendo, dessa forma, ser rejeitados pelas autoridades nacionais competentes. Nessa plenária, o GIPI estava analisando as diretrizes de exame de pedidos de patentes dos setores de biotecnologia e farmacêutico, submetidas à consulta pública pelo

INPI. No entanto, em 30/03/2009 o INPI questionou por meio de parecer jurídico a autoexecutoriedade da decisão tomada pelo GIPI na reunião anterior. O INPI argumentou que: a) novos critérios de patenteabilidade, em sentido formal, só poderiam ser criados por lei; b) o GIPI não possuía competência para normatizar sobre matéria de propriedade industrial; e c) a medida adotada pelo GIPI causava insegurança jurídica dada à incursão de órgão administrativo em seara reservada à atuação do Poder Legislativo (ALBUQUERQUE, 2011). O INPI não acatou a orientação do GIPI e as patentes de medicamentos envolvendo novos usos, polimorfismos e seleções de fórmula *Markush* continuam sendo concedidas.

Este tipo de conflito gerou discussões a respeito da eficácia do trabalho desenvolvido pelo GIPI. Para uns o GIPI é competente para definir política de PI, para outros a declaração do GIPI não é vinculativa, e sim de opinião (PORTO e BARBOSA, 2013).

Em suma, no que concerne ao setor de medicamentos, o GIPI tem se mostrado preocupado em restringir o escopo de proteção das matérias patenteáveis em uma política de bloqueio a extensão de direitos de PI. Não há qualquer perspectiva de fazer com que os direitos de exclusividade de mercado, obtidos através da proteção à propriedade intelectual, sejam utilizados como incentivos para o desenvolvimento de medicamentos que se direcionem para os problemas de saúde nacionais.

#### **4.3.1 Tentativas de alteração do sistema de PI brasileiro para o setor farmacêutico**

As tentativas de alteração do sistema de PI ocorrem no âmbito legislativo. Na Câmara dos Deputados e no Senado Federal tramita uma série de Projetos de Lei que visam suprimir, aumentar ou criar novos direitos de PI. A maioria direcionada para modificar o escopo de proteção das patentes farmacêuticas no país.

Dois Projetos de Lei, que se encontram arquivados, merecem ser comentados dado à interligação com a concessão de exclusividades regulatórias. O primeiro, mais recente, é o PL 6.654/2009, de autoria do Deputado Federal Darcísio Peroni, e o segundo, PL 3.533/2000, de autoria do Poder Executivo.

O PL 6.654/2009 visava alterar a Lei n° 6.360/76 que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas e os insumos farmacêuticos. A proposta era para incluir dispositivo que determinava que, caso o princípio ativo ou medicamento a ser registrado fosse objeto de patente em vigor, o requerente do registro deveria comprovar que era titular da patente, ou autorizado pelo titular a utilizá-la.

O autor argumentava, como justificativa de sua iniciativa, que a proposta buscava harmonizar a Lei 6.360/76 com a Constituição Federal e com a Lei da Propriedade Industrial – Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Todavia, o Projeto foi analisado e rejeitado pela Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara, pois traria mais obstáculos ao procedimento de registro. Os relatores alegavam que este dispositivo criaria mais um item a ser averiguado pela vigilância e que beneficiaria tão somente ao titular da patente. Ainda segundo a Comissão, as concessões de registro para medicamentos genéricos, por exemplo, com mais esse requisito a ser comprovado e avaliado, demorariam bem mais, retardando a concretização dos benefícios advindos com a colocação desses produtos no mercado, em especial a redução de preços e conseqüente ampliação do acesso aos medicamentos. Por fim, a Comissão frisou que um PL semelhante havia sido proposto pelo Senador Ney Suassuna, PLS Nº 29 de 2006, e rejeitado em todas as Comissões que o apreciaram.

Nesse ponto específico, é importante dizer que a declaração das patentes relacionadas a um produto farmacêutico, no mesmo esquema dos moldes americanos, como se propunha o Projeto de Lei em tela, traria mais transparência ao sistema de propriedade industrial. Hoje é extremamente difícil determinar todas as patentes atreladas aos medicamentos que estão no mercado. A busca é feita, justamente, pelo acesso ao *Orange Book* (vide VILLARDI, 2012), que é a publicação oficial do *Food and Drug Administration* com as patentes relacionadas aos medicamentos registrados e comercializados no mercado norte-americano. Assim sendo, esse requisito não se constituiria em barreira ao registro de medicamentos genéricos, mais sim um meio para que essas empresas se certificassem que não estariam cometendo contrafação de patentes.

O segundo Projeto, PL 3.533/2000, tratava da criação de períodos de *Data Exclusivity* no país. A proposta legislativa dispunha sobre a proteção de informação não divulgada submetida para aprovação e manutenção da comercialização de produtos, como aquelas para o registro sanitário de produtos farmacêuticos de uso humano.

O PL previa no Art. 4º períodos de proteção das informações dos testes realizados para obtenção do registro de medicamentos, um sistema de *Data Exclusivity*, conforme descrito abaixo:

Art. 4º Os prazos de proteção a que se refere o artigo anterior serão:

I – para os produtos que utilizem novas entidades químicas e biológicas, de cinco anos contados a partir da concessão do registro ou até a primeira

liberação das informações em qualquer país, o que ocorrer primeiro, garantindo no mínimo um ano de proteção;

II - para os produtos que não utilizem novas entidades químicas e biológicas, de dois anos contados a partir da concessão do registro ou até a primeira liberação das informações em qualquer país, o que ocorrer primeiro, garantindo no mínimo um ano de proteção;

III – para novos dados exigidos após a concessão do registro dos produtos mencionados nos incisos I e II, pelo prazo de proteção remanescente concedido para o registro correspondente ou um ano contado a partir da apresentação dos novos dados, o que ocorrer por último.

Parágrafo único. Para a proteção estabelecida nesta lei, considera-se como nova entidade química ou biológica toda molécula ou organismo ainda não registrado no Brasil, podendo ser análogos ou homólogos a outra molécula ou organismo, independentemente de sua finalidade.

Desse modo, nota-se que havia pretensão de criação de sistemas de direitos de PI *sui generis*, no Art. 4º, inciso I, para novas entidades químicas semelhantes ao padrão norte-americano. Na proposição do Art. 4º, inciso II, não restou claro quais seriam as situações que seriam permitidas proteção aos dados de testes para produtos que não utilizem novas entidades químicas e biológicas como, por exemplo, novas indicações terapêuticas e inclusão de uso pediátrico.

Cabe ainda destacar que a expressão “... até a primeira liberação das informações em qualquer país ...” atrelava a concessão de prazos de exclusividade no país a prazos de *Data Exclusivity* concedidos no estrangeiro, o que é de difícil execução e controle. De qualquer forma, a proposição, que também contemplava o uso compulsório das informações, dentre outros aspectos, foi arquivada pela retirada do PL pelo autor.

Assim sendo, a criação de outros direitos de PI *sui generis* que conferem exclusividades de mercado, além das patentes, foram propostos, mas não foram introduzidos no país. Nota-se que da mesma forma que no sistema de patentes, as proposições legislativas para ampliação de direitos de PI no país, não estavam direcionadas ou em consonância com nenhum programa específico de saúde pública governamental.

As alterações do sistema de PI em pauta hoje se limitam a alterar a LPI (Tabela 14), onde a discussão sobre proteção à PI e acesso a tecnologias de saúde se mostra mais presente no país.

Tabela 14 - Propostas de modificação da LPI em tramitação na Câmara dos Deputados em relação aos procedimentos relativos à concessão de patentes para invenções farmacêuticas, matérias e escopos de proteção.

Art. LPI	Projeto de Lei	Modificação Proposta
Art. 229-C	7.735/2014	Permite a ANVISA analisar os requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial das invenções e modelos de utilidade suscetíveis de patenteamento da área químico-farmacêutica, medicamentos de qualquer espécie e produtos de uso para a saúde, bem como os respectivos processos de obtenção ou modificação. Estabelece que a concessão da patente somente será realizada se houver consenso entre a anuência prévia da ANVISA e as outras análises realizadas pelo INPI.
Art. 10	2.695/2003	Altera o inciso IX de modo a considerar como invenção as sequências totais ou parciais de ácido desoxirribonucléico (DNA) e materiais biológicos isolados de seu entorno natural ou obtidos por meio de procedimento técnico, cujas aplicações industriais sejam comprovadas clara e suficientemente no pedido de patente.
	4.961/2005	Modifica o inciso IX de modo a permitir a concessão de patentes para as substâncias ou matérias extraídas, obtidas ou isoladas da natureza, desde que atendam aos requisitos de patenteabilidade previstos no Artigo 8º.
	3.995/2008	Acrescenta inciso que visa impedir o patenteamento de polimorfos e segundo uso médico.
	5.402/2013	Acrescenta inciso que visam impedir o patenteamento de qualquer nova propriedade ou novo uso de uma substância conhecida, ou uso de um processo conhecido, a menos que esse processo resulte em um novo produto, e ainda, o patenteamento de novas formas de substâncias conhecidas, que não resultem no aprimoramento da eficácia conhecida da substância.
Art. 18	4.677/2001	Introduz inciso para incluir entre as matérias não patenteáveis os produtos e processos desenvolvidos a partir de ser vivo originário no Brasil.
	4.961/2005	Considerar não patenteável o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microorganismos.
	654/2007	Altera redação do inciso III e do parágrafo único do Artigo 18, para vedar o patenteamento de qualquer organismo geneticamente modificado, inclusive os microorganismos.
	2.511/2007	Acrescenta inciso que considera como matéria não patenteável a indicação terapêutica de produtos e processos farmacêuticos.
	3.945/2012	Acrescenta inciso que considera como matéria não patenteável os medicamentos utilizados no tratamento das doenças negligenciadas constantes em listagem publicada pela autoridade sanitária nacional competente.

Fonte: Elaboração própria a partir das informações disponibilizadas em [www.camara.gov.br](http://www.camara.gov.br).

Destaca-se que há projetos em tramitação a mais de dez anos, o que é um indicativo da dificuldade em tomar decisões sobre PI no Brasil.

## **CAPÍTULO 5 - ESPECIFICIDADES DA PROTEÇÃO À PROPRIEDADE INTELECTUAL *SUI GENERIS* DE MEDICAMENTOS NOS EUA E COMUNIDADE EUROPEIA**

Neste Capítulo são mostradas as especificidades dos mecanismos de proteção à propriedade intelectual *sui generis* nos dois maiores mercados farmacêuticos mundiais, Estados Unidos e Europa. Tendo em vista que os mecanismos de proteção à propriedade intelectual nos Estados Unidos e na Comunidade Europeia se entrelaçam com a legislação sanitária, pela presença das exclusividades regulatórias, far-se-á uma breve explicação do processo de solicitação de autorização de comercialização de medicamentos nestes dois locais. Finalmente, ao final do Capítulo assinalam-se quais e como esses direitos PI já foram utilizados para as doenças negligenciadas.

### **5.1 DIREITOS DE EXCLUSIVIDADE DE MERCADO PARA MEDICAMENTOS CONCEDIDOS NOS ESTADOS UNIDOS E UNIÃO EUROPEIA**

Os direitos de exclusividade de mercado para medicamentos concedidos nos EUA e Europa são políticas públicas setoriais que visam estimular a inovação farmacêutica e o desenvolvimento de produtos de interesse de seus países.

As exclusividades de mercado atreladas à concessão do registro de medicamentos foram criadas primariamente nos EUA em meados da década de 1980. Este modelo foi seguido, posteriormente, por outros países desenvolvidos e regiões econômicas. Desse modo, os períodos superiores de exclusividades regulatórias na União Europeia, para a maioria dos tipos de exclusividades regulatórias concedidas em ambos os territórios, podem ser atribuídos à disputa pela permanência das empresas farmacêuticas inovadoras no território europeu. Devido à globalização do mercado farmacêutico as empresas desenvolvedoras de tecnologia tendem a permanecer em locais que lhe proporcionem mais vantagens competitivas.

O Quadro 14 mostra uma síntese dos principais tipos de exclusividades de mercado concedidas nos EUA e Europa, que serão detalhadas nas seções subsequentes. Cabe destacar que as exclusividades de mercado interligadas com as autorizações de comercialização de medicamentos nos EUA estão sob o controle da agência reguladora, ao passo que na UE a concessão do período de exclusividade regulatória é controlada tanto pelo órgão conessor de patentes, no caso do SPC, como pelas agências sanitárias, nos casos de *Marketing* e *Data Exclusivity*.

Quadro 14 – Síntese dos direitos de exclusividade de mercado para medicamentos concedidos nos EUA e União Europeia, segundo o órgão de concessão.

Órgão	Tipo de Exclusividade de Mercado	Casos de Concessão	Vigência	
			EUA	União Europeia
Escritório de Patente	Patente	Realização de uma invenção que preencha os requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.	20 anos da data de depósito, mais período de compensação por: - Atrasos administrativos USPTO; - Sem análise a partir de três anos da data de depósito; - Atraso por causa de derivações de processos, ordens de sigilo ou apelações; - Atraso na concessão de registro sanitário do medicamento (semelhante ao SPC).	20 anos da data de depósito
	<i>Supplementary Protection Certificate (SPC)</i>	Registro de um Medicamento protegido por patente	-	Máximo 5 anos
Agência Reguladora	<i>Data Exclusivity</i>	Nova Entidade Química	5 anos	8 anos
		Produto Biológico	4 anos	8 anos
		Nova indicação terapêutica	-	1 ano
		Mudança de classe terapêutica	-	1 ano
	<i>Marketing Exclusivity</i>	Nova Entidade Química	-	10 anos (8 +2)
		Produto Biológico	12 anos (4+8)	10 anos (8+2)
		Nova indicação terapêutica	3 anos	-
		Nova forma de usar	3 anos	-
		Nova formulação	3 anos	-
		Medicamento Órfão	7 anos	Normalmente 10 anos podendo chegar até 12 anos
Pediátrica	Mais 6 meses	Mais 6 meses		
Medicamento Genérico ( <i>Patent Challenge</i> )	180 dias	-		

Fonte: Elaboração própria.

Ressalta-se que os direitos de propriedade intelectual *sui generis* são concedidos sem prejuízo da lei relativa à proteção da propriedade industrial e comercial, permitindo a coexistência do direito patentário e dos direitos de *Data e Marketing Exclusivity*.

### 5.1.1 Estados Unidos

#### 5.1.1.1 Autorização para a comercialização de medicamentos e proteção patentária

Nos EUA as legislações para concessão do registro sanitário de medicamentos e de propriedade industrial, determinam uma série de medidas que garantem exclusividade de mercado. O *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FFDCA), Public Law 75-717, aprovado pelo Congresso norte-americano em 25 de junho de 1938, dá autoridade ao *Food and Drug Administration* (FDA) para verificar a segurança de alimentos, medicamentos e cosméticos. Por sua vez, o *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* de 1984 (PL 98-417), conhecida como *Hatch-Waxman Act*, constituiu uma emenda ao FFDCA e a Lei de Patentes.

O FFDCA estabelece no seu subcapítulo V, Seção 505, os procedimentos para o pedido de autorização de comercialização de medicamentos novos no país e o *Hatch-Waxman Act* apresenta emendas a esta seção para definir os procedimentos de solicitação de medicamentos genéricos, bem como estabelece prazos de *Data* e *Marketing Exclusivity* para os medicamentos novos.

Nos EUA, o pedido de registro precedido por uma letra “N” é uma *New Drug Application* (NDA ou comumente o medicamento inovador ou referência) e o pedido de registro precedido por uma letra “A” é uma *Abbreviated New Drug Application* (ANDA ou comumente o genérico). Os requerimentos de registro de medicamentos inovadores devem conter no mínimo os seguintes elementos: relatórios completos das investigações realizadas para mostrar a segurança e eficácia do uso do medicamento; lista completa dos artigos utilizados como componentes do medicamento (por exemplo, embalagens primárias e secundárias); declaração completa da composição do medicamento; descrição completa das instalações, métodos e controles usados para a fabricação e embalagem do medicamento; amostras dos medicamentos e dos artigos utilizados como componentes do produto final se exigidos pelo FDA; e espécimes da rotulagem proposta para o medicamento.

Além desses documentos, o requerente deve apresentar os números das patentes concedidas com as respectivas vigências que reivindicam o fármaco/medicamento, assim como seu(s) método(s) de uso para o qual o requerente apresentou o pedido e, ainda, as patentes que possam gerar alegação de violação de direitos de propriedade industrial, se uma pessoa não autorizada pelo titular, fabricar, usar ou vender o medicamento. Caso um requerimento de registro seja solicitado antes do depósito dessas patentes, o requerente deve

alterar o pedido para incluir as informações sobre as patentes antes da conclusão do processo de concessão da autorização para comercialização. Todas as informações relativas aos pedidos de registro, inclusive as patentárias, são publicadas pelo FDA.

Nos casos onde os titulares da patente são distintos dos requerentes do registro sanitário, o requerente da autorização de comercialização deve apensar uma declaração com a relação de cada patente que reivindica o medicamento ou seu uso com suas respectivas datas de expiração, afirmando que a informação da(s) patente(s) não foi (foram) depositada(s) até o momento por outro requerente. Além disso, na declaração deve constar alguma das seguintes justificativas para a falta da apresentação da autorização de uso das patentes por seu titular: que a referida patente expirou; que a(s) patente(s) é inválida ou não viola nenhum direito pela fabricação, uso ou venda do novo medicamento para o qual o pedido é apresentado, e que o método de uso do medicamento é distinto do protegido por patente previamente declarada por outro requerente.

Ademais, quando o requerente do registro alega que a(s) patente(s) é inválida ou não serão violados direitos de PI pela fabricação, uso ou venda do novo medicamento, ele deve declarar ainda que fará uma notificação de que está solicitando uma autorização de comercialização a cada titular da(s) patente(s) declarada(s).

Outra peculiaridade do sistema sanitário de registro de medicamentos norte-americano é o exame acelerado de medicamentos convencionais novos (NDA) e de produtos biológicos (*Biologics License Application* – BLA), permitido através do *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA), promulgado em 1992, e renovado em 1997 (PDUFA II), 2002 (PDUFA III), 2007 (PDUFA IV), e 2012 (PDUFA V). Essa legislação estabelece um sistema de troca. Ela permite o recolhimento de uma taxa adicional dos fabricantes de NDA e BLA para criar um fundo de financiamento para as duas divisões do FDA que fazem a análise de concessão e farmacovigilância dos medicamentos comercializados nos EUA, o *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) e o *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER). Em troca dessa taxa, o FDA deve atingir determinadas metas, principalmente, reduzir o tempo de concessão do registro sanitário de medicamentos novos.

A prática de recolhimento dessas taxas pelo FDA tem sido questionada. A análise acelerada resulta, algumas vezes, na aprovação de medicamentos com problemas de segurança, sendo necessária a suspensão da comercialização do produto e, encoraja a dependência financeira do FDA à indústria farmacêutica (KESSELHEIM, 2010), o que pode levar a captura da agência reguladora.

### 5.1.1.2 Tipos de exclusividades regulatórias para medicamentos

No conjunto de normas norte-americanas existem sete tipos de exclusividades regulatórias para medicamentos:

- Nova entidade química.
- Nova indicação ou nova forma de usar.
- Nova formulação.
- Medicamentos órfãos.
- Pediátrica.
- 180 dias para medicamentos genéricos concedidos a primeira empresa a depositar uma solicitação de registro sanitário.
- Medicamentos biológicos.

#### 5.1.1.2.1 Exclusividade de Nova Entidade Química (NEQ)

Os medicamentos contendo novas entidades químicas<sup>54</sup> recebem cinco anos de exclusividade de mercado. Isto significa que o FDA não aprovará uma ANDA (ou comparativamente um *Paper NDA*<sup>55</sup>) contendo a mesma NEQ para o mesmo uso aprovado durante cinco anos contados da data de aprovação da autorização de comercialização (Seção 505§355(j)(4)(D)(ii) do FFDCa segundo redação dada pelo *Hatch-Waxman Act*).

Desse modo, durante esse período, a agência reguladora não aceitará um pedido de registro para um medicamento genérico a não ser que uma patente relacionada a este medicamento esteja enumerada no *Orange Book*<sup>56</sup>. Nestes casos, após o final do quarto ano, contados a partir da data de aprovação do medicamento de referência, as empresas de genéricos podem solicitar o registro. Segundo Voet (2011), isto é altamente significativo, uma vez que o tempo médio para aprovação de um registro sanitário para medicamentos genéricos

---

<sup>54</sup> Nova entidade química (NEQ), para o FDA, refere-se aos medicamentos em que todos os ingredientes ativos, incluindo qualquer éster ou sal, nunca foram aprovados para comercialização nos EUA.

<sup>55</sup> *Paper NDA* é uma solicitação de aprovação de autorização de comercialização segundo a seção 505 (b) (2) do *The Federal Food, Drug and Cosmetics Act*, tipicamente usada para solicitação de medicamentos genéricos com uma ou mais modificações de formulação em relação medicamento de marca (VOET, 2011).

<sup>56</sup> O *Orange Book* é uma publicação anual do FDA que contém uma lista atualizada de todos os medicamentos comercializados, isentos ou não de prescrição que foram aprovados quanto à segurança e eficácia, bem como os pedidos de novos registros de medicamentos. Nesta publicação, também são listadas todas as patentes de produtos relacionados aos medicamentos registrados, bem como os direitos de exclusividade de mercado associados.

nos EUA leva cerca de 30 meses, dando uma exclusividade de mercado efetiva ao detentor do medicamento de marca de aproximadamente 6,5 anos. Se não há patentes relacionadas ao produto, como no caso de NEQ que já está com sua(s) patente(s) expirada(s), mas ainda não foi autorizada para comercialização, a solicitação do pedido de registro do medicamento genérico somente poderá ser aceita quando findar um quinquênio e, com o tempo médio de aprovação de 30 meses, a efetiva exclusividade, nesses casos, pode chegar a 7,5 anos.

Os cinco anos de exclusividade se aplicam somente a primeira autorização de comercialização do medicamento com nova entidade química. Se uma segunda autorização para um novo uso ou indicação contendo a mesma NEQ for depositada pelo mesmo fabricante ou outro fabricante diferente, não há um segundo quinquênio de exclusividade, mesmo que o primeiro medicamento tenha sido retirado do mercado ou nunca tenha sido comercializado.

#### 5.1.1.2.2 Exclusividade de nova forma de usar, nova indicação ou nova formulação

O *Hatch-Waxman Act* prevê um triênio de *Marketing Exclusivity* para uma nova forma de usar antigos medicamentos, nova indicação (Seção 505§355(j)(4)(D)(iii)) ou nova formulação de medicamentos conhecidos (Seção 505§355(j)(4)(D)(iv)). Esta exclusividade é aplicável somente a um registro aprovado para comercialização de uma NDA que requer novos ensaios clínicos. Os ensaios de biodisponibilidade feitos para obtenção de aprovação de um medicamento genérico não se enquadram nesta modalidade.

Durante o período de exclusividade, o FDA não aprovará o registro de um medicamento genérico, mas poderá aceitar o depósito de uma ANDA ou *paper NDA* durante esse período.

#### 5.1.1.2.3 Exclusividade para medicamentos órfãos

O FDA concede uma exclusividade de mercado de sete anos para medicamentos órfãos de acordo com o *Orphan Drug Act* (PL 97-414). A elegibilidade de um medicamento órfão baseia-se no fato que o medicamento não é rentável, ou está indicado para uma doença ou condição que afeta menos do que 200 mil pessoas nos EUA.

Esse tipo de exclusividade impede que a agência sanitária aprove uma NDA ou BLA, assim como uma ANDA ou até mesmo um *paper NDA* durante esse período. No entanto, ao contrário da exclusividade para novas entidades químicas, não há nenhuma restrição para que outras empresas façam o requerimento de uma NDA ou ANDA para o medicamento órfão

antes da expiração desse prazo. Além do mais, um segundo produto pode ser aprovado para comercialização se é clinicamente superior, oferece maior segurança ou tenha uma contribuição maior ao tratamento do paciente.

Voet (2011) e Kesselheim (2010) alertam que as empresas têm usado a exclusividade de medicamentos órfãos como uma estratégia para conseguir aprovar uma indicação inicial e depois expandir para novas aplicações. Esta prática é comum para medicamentos para o tratamento de cânceres, uma vez que o FDA requer prova de segurança e eficácia para cada tipo de câncer e os oncologistas comumente fazem uso *off label* dos medicamentos já aprovados para comercialização, como caminho para a construção da evidência científica necessária a inclusão da nova indicação terapêutica para o produto.

Além disso, segundo Kesselheim (2010), outro problema dessa exclusividade regulatória, reside no fato que possibilita o uso de subsídios públicos para produtos lucrativos que poderiam ser desenvolvidos sem esses incentivos.

#### 5.1.1.2.4 Exclusividade pediátrica

A exclusividade regulatória pediátrica estabelecida no *Best Pharmaceuticals for Children Act* (PL 107-109) adiciona seis meses de exclusividade de mercado a todas as demais exclusividades, assim como adiciona seis meses as datas de expiração de qualquer patente listada para um produto farmacêutico no *Orange Book*. A vigência da patente não é efetivamente estendida, uma vez que a competência da concessão de patentes está a cargo do USPTO, todavia o FDA age como assim fosse e não aprovará uma ANDA ou *paper NDA* até que a data da extensão seja atingida. O ganho de seis meses se aplica apenas para patentes não expiradas.

Os requerentes deste tipo de exclusividade devem apresentar estudos que comprovem a eficácia do uso do medicamento aprovado para adultos na população pediátrica. Além disso, o mecanismo de ação do medicamento deve ser idêntico. Os protocolos dos ensaios a serem conduzidos pelas empresas também devem ser previamente aprovados pelo FDA (SCHACHT e THOMAS, 2002).

Segundo Kesselheim (2010), apesar dessa exclusividade ter aumentado o quantitativo de estudos de medicamentos aprovados em pacientes pediátricos, leva aos fabricantes, que querem se beneficiar do incentivo, a realizar estudos de confiabilidade duvidosa que não tem efeitos substanciais na saúde pública. Ainda na opinião do autor, esse tipo de exclusividade dá

recompensas excessivas a fabricantes de *blockbusters* e atrasa a disponibilidade de medicamentos genéricos para pacientes adultos.

#### 5.1.1.2.5 Exclusividade de 180 dias para produtos genéricos

A exclusividade de mercado de 180 dias para determinados requerentes de medicamentos genéricos foi originalmente criada para encorajar as empresas de genéricos a invalidar patentes enumeradas no *Orange Book* e, com isso, compensar essas empresas pelos custos com a invalidação de uma patente concedida inapropriadamente (VOET, 2011). Essa prática é conhecida como *Patent Challenge*.

A empresa elegível para essa exclusividade é a requerente da ANDA (registro de medicamento genérico) com um “certificado do parágrafo IV”, isto é, a declaração apresentada pela empresa, segundo a Seção 505§355(j), de que não estão infringindo nenhuma patente listada no *Orange Book*. Assim sendo, no certificado/declaração deve constar que: o FDA deve aprovar sua versão genérica após a data de expiração da última patente listada no *Orange Book* (Seção 505§355(j)(2)(A)(vii)(III) do *Hatch-Waxman Act*); ou que o produto genérico não infringe nenhuma das patentes listadas ou que estas patentes não estão mais em vigor (Seção 505§355(j)(2)(A)(vii)(IV) do *Hatch-Waxman Act*).

Do exposto, quando uma empresa de genérico faz o requerimento para uma ANDA com um “certificado do parágrafo IV”, a empresa detentora do produto de referência é notificada e tem 45 dias para peticionar uma ação de contrafação de patente(s) contra a empresa de genérico. Após a ação ter sido peticionada, o FDA não poderá aprovar o requerimento do medicamento genérico até que a empresa tenha sucesso na defesa da ação ou até um prazo de 30 meses, o que ocorrer primeiro.

As empresas fazem oposições a patentes e solicitam seus registros de ANDA com um “certificado do parágrafo IV”, pois se a empresa de genéricos for a primeira a apresentar esse tipo de solicitação de registro sanitário e se for bem sucedida na ação judicial, a empresa de genérico recebe um período de exclusividade de mercado de 180 dias. Durante esse período o FDA não pode aprovar outra ANDA para o mesmo produto (forma farmacêutica, dose e indicação idênticas), sendo que o prazo da exclusividade se inicia quando o genérico é comercializado pela primeira vez nos EUA.

Contudo, a exclusividade pode ser perdida pelos seguintes motivos: se o medicamento genérico não for vendido no prazo de 75 dias após aprovação da solicitação de registro ou dentro de 30 meses após a solicitação de registro ter sido depositada, o que ocorrer primeiro;

se o medicamento genérico não for vendido dentro de 75 dias da decisão final de que a patente é inválida ou não está sendo contrafeita; se outro solicitante de registro de medicamento genérico conseguir uma decisão judicial final invalidando uma patente desafiada, sendo que o primeiro solicitante deve iniciar a comercialização dentro de 75 dias; se o solicitante de registro de medicamento genérico retirar seu pedido de registro ou retirar o certificado do parágrafo IV; ou se o solicitante de registro de medicamento genérico fizer um acordo, caracterizado como anticompetitivo pela *Federal Trade Commission* ou uma corte, com o detentor do medicamento de referência ou outra empresa de genérico.

Por fim, resta dizer que as patentes de produtos farmacêuticos têm sido desafiadas cada vez mais cedo devido a este incentivo. Na prática, esta exclusividade de mercado se tornou um grande motivador para as empresas de genérico. O lucro obtido nos primeiros 180 dias de exclusividade, de acordo com Voet (2011), excede o lucro que o medicamento trará durante a sua existência. A razão para isso é que a empresa de genérico não reduz o preço significativamente em relação ao medicamento de referência durante o período de exclusividade.

#### 5.1.1.2.6 Exclusividade para medicamentos biológicos

O registro de medicamentos biológicos e a concessão de direitos de exclusividade de mercado para esses produtos nos EUA são regulamentados dentro do seguinte conjunto de normas: *Public Health Service Act* (PHS) e pelo *Biologics Price Competition And Innovation Act* (BPCI) promulgado como parte do *Patient Protection and Affordable Care Act* (Public Law 111-148) em 23/03/2010. O BPCI altera o PHS e outros estatutos para criar uma via de licenciamento abreviado para produtos biológicos biossimilares ou intercambiáveis com um produto biológico de referência licenciado pelo FDA.

O BPCI cria uma exclusividade regulatória de doze anos para produtos biológicos<sup>57</sup>. A extensão apropriada do período foi amplamente discutida no Congresso dos EUA. Segundo Grabowski, Long e Mortimer (2011), antes de ser promulgada a legislação para o licenciamento de biossimilares, o Congresso considerou Projetos de Lei com períodos de cinco a quatorze anos.

---

<sup>57</sup> Produtos biológicos, segundo a Seção 351 do PHS, compreendem vírus, soros terapêuticos, toxinas, antitoxinas, vacinas, sangue, componentes sanguíneos e seus derivados, produtos alergênicos ou produtos análogos, aplicáveis à prevenção, tratamento, ou cura de uma doença ou condição em seres humanos.

Desse modo, o licenciamento para um produto biossimilar ou intercambiável, com base na Seção 351(k)(7) do PHS, também conhecida simplesmente como solicitação 351(k), não pode ser efetivada pelo FDA, pelo período de 12 anos após a data em que o produto de referência mencionado no pedido 351(k) tenha sido licenciado pela primeira vez sob a Seção 351(a) do PHS . Além disso, uma nova solicitação de análise para o licenciamento do tipo 351(k) não pode ser submetida ao FDA por quatro anos após a data do primeiro licenciamento do produto de referência.

Acresce-se ainda que um produto biológico que busca ser licenciado como biossimilar ou intercambiável com um produto de referência indicado para uma doença rara que possua sete anos de "exclusividade de medicamento órfão", não pode ser licenciado pelo FDA para a indicação órfã protegida até a expiração do período de exclusividade do medicamento órfão (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014). É claro que se o produto de referência também possui a exclusividade de doze anos por ser um produto biológico novo, conforme a Seção 351(k)(7) do PHS, a concessão da licença para comercialização do biossimilar só poderá ser expedida após o vencimento desse período de doze anos de exclusividade.

O período de exclusividade, no qual um produto biológico biossimilar ou intercambiável não pode ser licenciado (doze anos) ou aceito para análise (quatro anos), de acordo com a Seção 351(m), pode ser acrescido em seis meses, se o patrocinador/solicitante do registro conduzir estudos pediátricos que cumpram com os requisitos da exclusividade pediátrica nos termos da Seção 505 A do FDCA.

Com o intuito de evitar a cumulatividade de períodos de exclusividade para produtos biológicos, a legislação norte-americana estabelece na Seção 351(k)(7)(c) que novos períodos não podem ser concedidos nos seguintes casos: o produto biológico é um suplemento do produto de referência; ou a solicitação de licenciamento subsequente é apresentada pelo mesmo patrocinador ou fabricante do produto biológico (ou um licenciante, ou predecessor do interesse<sup>58</sup>, ou outra entidade relacionada) para:

a) uma alteração (não incluindo a modificação da estrutura do produto biológico), que resulta em uma nova indicação, via de administração, esquema de administração, forma de dosagem, novo sistema de entrega, novo dispositivo de entrega, ou dose; ou

---

<sup>58</sup> Predecessor do interesse significa uma entidade (por exemplo, uma empresa) que promoveu, fundiu-se com, ou foi comprada por uma empresa que participou no desenvolvimento do produto biológico de referência. O predecessor, também inclui entidades que adquiriram todos os direitos sobre o medicamento [produto de referência]. Além disso, a Agência também considera como predecessor do interesse, as entidades que concederam direitos exclusivos aos solicitantes do licenciamento sobre candidatos para uma nova aplicação da droga ou sobre os dados em que se baseia exclusividade. Essa limitação pode incluir sublicenciadas, cedentes e parceiros de *joint venture*, dependendo das circunstâncias do caso.

b) uma modificação da estrutura do produto biológico que não resulte numa alteração na segurança, pureza ou potência.

Em resumo, o FDA somente poderá conceder novo período de exclusividade de mercado para a nova solicitação de licenciamento do produto biológico, se esta apresentar informações que comprovem: uma alteração na estrutura do produto capaz de modificar a segurança, pureza ou potência; e evidências que esta mudança resultará em um benefício significativo para a saúde pública, como uma vantagem terapêutica ou outro benefício substancial, quando comparado ao produto biológico previamente licenciado (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014).

### 5.1.2 União Europeia

#### 5.1.2.1 O registro de medicamentos na União Europeia

Os requisitos legais e os procedimentos para solicitação de autorização de comercialização para medicamentos na União Europeia (EU) encontram-se definidos na Diretriz 2001/83/CE e no Regulamento (CE) n ° 726/2004. Assim como nos EUA, as solicitações são direcionadas para o registro de medicamentos de referência ou inovadores, que podem ser protegidos pelos sistemas de *Data* e *Marketing Exclusivity* e para os medicamentos genéricos.

Um medicamento de referência é aquele que possui autorização de comercialização concedida pela autoridade competente do Estado Membro, no qual o produto será colocado no mercado, em conformidade com os dispositivos da Diretriz 2001/83/EC e Regulamento (CE) No. 726/2004, interpretado em conjunto com o Regulamento (CE) No. 1901/2006 (medicamentos de uso pediátrico) e Regulamento (CE) No. 1394/2007 (medicamentos para terapia avançada).

Por sua vez, o medicamento genérico é definido na Diretriz 2001/83/EC como um medicamento que tem composição qualitativa e quantitativa iguais em princípios ativos, mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequivalência em relação ao medicamento de referência foi demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados. Os diferentes sais, ésteres, éteres, isômeros, misturas de isômeros, complexos ou derivados de um princípio ativo devem ser considerados como parte do mesmo princípio ativo, a menos que difiram significativamente em propriedades relacionadas com segurança

e/ou eficácia. Em tais casos, informações adicionais à comprovação da segurança e/ou eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de um princípio ativo autorizado devem ser fornecidos pelo requerente.

O requerimento para um medicamento genérico, à luz do Artigo 10(1) da Diretriz 2001/83/CE, é possível mesmo se o medicamento de referência não tiver sido autorizado no Estado Membro em que o requerimento para o produto genérico é submetido. Nesse caso, um produto de referência autorizado em outro Estado Membro deve ser identificado. Note-se que o recurso a este dispositivo somente será possível se o produto de referência não estiver protegido por sistema de *Data Exclusivity* no Estado Membro em que está autorizado.

Desse modo, um medicamento poderá ser usado como medicamento de referência, segundo os procedimentos para autorização de comercialização da EMA (2013), se forem satisfeitas três condições cumulativas: o medicamento de referência é (ou foi) autorizado na União Europeia; o medicamento de referência está ou foi autorizado em conformidade com as normas farmacêuticas; e o período de *Data Exclusivity* expirou.

Em relação à forma de obtenção da autorização para comercialização de medicamentos na União Europeia, existem duas formas possíveis: pelo procedimento centralizado de autorização ou pelo procedimento de autorização nacional. No procedimento centralizado a EMA é responsável pela concessão do registro do medicamento. Este procedimento resulta em uma única autorização de comercialização, que é válida em todos os países da União Europeia, bem como na Islândia, Liechtenstein e Noruega. O procedimento centralizado é compulsório para os medicamentos constantes do anexo do Regulamento CE No. 726/2004, a saber:

- Medicamentos desenvolvidos por um dos seguintes procedimentos biotecnológicos: tecnologia de DNA recombinante, expressão controlada de genes que codificam proteínas biologicamente ativas em procariotos e eucariotos incluindo células de mamíferos transformadas; procedimentos com hibridoma e anticorpos monoclonais;
- Medicamentos para terapia avançada, como a geneterapia, terapia com células somáticas ou medicamentos com tecidos “engenheirados”;
- Medicamentos com indicação terapêutica para o tratamento de uma das seguintes doenças: síndrome da imunodeficiência adquirida, câncer, distúrbios neurodegenerativos, diabetes, doenças virais, doenças autoimunes e outras disfunções imunes;

- Medicamentos órfãos oficialmente designados.

Além dos medicamentos acima relacionados, as empresas farmacêuticas também têm a opção de apresentar um pedido de autorização de comercialização centralizada à Agência se o medicamento em questão representar uma inovação terapêutica, científica ou técnica, ou se esta autorização for de interesse da saúde pública no âmbito da Comunidade, conforme Artigo 3(2) do Regulamento CE No. 726/2004. Neste caso específico, o solicitante deve requerer à EMA confirmação de que o produto é elegível para avaliação por meio do procedimento centralizado.

O procedimento de autorização centralizado disposto no Regulamento CE No. 726/2004, não afeta as competências das autoridades reguladoras dos Estados Membros em matéria de fixação dos preços dos medicamentos e da sua inclusão no âmbito do sistema nacional de saúde ou esquemas de seguridade social, baseados em condições de saúde e socioeconômicas. Ademais, os Estados Membros são livres para escolher, entre os elementos constantes da autorização de comercialização, as indicações terapêuticas e as formas de apresentação do produto que serão cobertas pelos seus respectivos órgãos de seguridade social.

Na autorização nacional, por sua vez, a autorização para comercialização é concedida por cada Estado Membro da UE com seus próprios procedimentos, dentro do seu próprio território. Esse tipo de autorização prevê duas possibilidades para que as empresas solicitem autorização para comercialização de medicamentos: uso do procedimento descentralizado ou procedimento de reconhecimento mútuo.

No procedimento descentralizado, as empresas podem solicitar uma autorização em mais de um país para um medicamento que ainda não tenha sido autorizado em qualquer país da UE. O requerente deve escolher um dos países como Estado Membro de referência. Baseado no relatório do Estado escolhido como referência e os comentários dos demais Estados Membros envolvidos, a concessão da autorização para comercialização é concedida. Já o procedimento de reconhecimento mútuo deve ser empregado para que uma autorização de comercialização concedida para o medicamento em um Estado Membro seja reconhecida em outros países da UE.

No caso de medicamentos genéricos estes podem ser autorizados tanto pelo procedimento centralizado ou nacional (descentralizado/reconhecimento mútuo). Contudo, o Comunicado 98/C229/03 da Comunidade sobre procedimentos para autorização de comercialização esclarece que essa escolha não permite a existência simultânea de uma

autorização para comercialização centralizada e nacional para o mesmo produto. A única exceção para a coexistência de autorizações são aquelas onde há diferentes indicações terapêuticas para um mesmo medicamento.

Um conceito importante dentro dos procedimentos para autorização de comercialização que tem implicações para as perspectivas do Artigo 10 da Diretriz 2001/83/EC, que estabelece os mecanismos de *Data Exclusivity*, *Marketing Exclusivity* e dos chamados produtos de referência europeus, é a definição de “autorização global de comercialização”. Essa autorização, consoante ao disposto no Artigo 6(1) da Diretriz 2001/83/EC, é concedida ao titular da autorização de comercialização inicial e contempla tanto a autorização inicial quanto todas as variações de extensões subsequentes, tais como qualquer adição de dose, forma farmacêutica, via de administração ou apresentação, autorizada por meio de procedimentos separados e sob uma marca distinta.

Por fim, destaca-se que para a EMA “requerente” e “titular da autorização para comercialização” podem ser uma pessoa física ou jurídica. Requerentes e titulares de autorização para comercialização que pertencem ao mesmo grupo de empresa ou que são controlados pela mesma pessoa física ou jurídica são considerados uma única entidade. Também se incluem nesses casos, os requerentes e titulares de autorização para comercialização que não pertençam ao mesmo grupo de empresa ou que não sejam controlados pela mesma pessoa física ou jurídica, mas que possuam um acordo tácito ou explícito relacionado à comercialização de um medicamento para fins de aplicação das normas farmacêuticas do medicamento. Isto inclui casos de *joint marketing*<sup>59</sup>, assim como aqueles em que uma parte licencia a outra o direito de comercializar o medicamento em troca de taxas ou outras considerações. Este conceito é aplicável igualmente para a definição de patrocinador (*sponsor*) no contexto da designação de medicamento órfão, que será visto adiante.

#### 5.1.2.2 Exclusividades regulatórias para medicamentos na União Europeia

A concessão de exclusividades regulatórias na União Europeia (UE) pode ser considerada um sistema misto, uma vez que as exclusividades são adquiridas por meio das patentes e do *Supplementary Protection Certificate* (SPC), no âmbito do sistema de patentes, e por prazos de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity*, no âmbito das agências que

---

<sup>59</sup> *Joint marketing* refere-se a qualquer situação em que um produto é fabricado por uma empresa e distribuído por outra empresa. Ambas as partes investem na comercialização.

regulamam as autorizações para comercialização e colocação de medicamentos no mercado.

As principais normas relativas ao sistema de exclusividades regulatórias na União Europeia para medicamentos de uso humano são apresentadas no quadro abaixo:

Quadro 15 – Normas vigentes na União Europeia referentes à concessão de exclusividades regulatórias para medicamentos de uso humano e seus respectivos escopos/objetivos.

Normas		Escopo/Objetivo
Regulamento	(CE) No. 141/2000	Estabelecer procedimento para designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e fornecer incentivos para a P&D e colocação no mercado de medicamentos designados como órfãos.
	(CE) No. 847/2000	Estabelecer definições de “medicamento similar” e “superioridade clínica” para os critérios de implementação da designação de medicamentos órfãos.
	(CE) No. 726/2004	Estabelecer procedimentos para a autorização, fiscalização e farmacovigilância de medicamentos para uso humano e veterinário na Comunidade e criar uma Agência Europeia de Medicamentos.
	(CE) No. 1901/2006	Prover regras concernentes ao desenvolvimento de produtos medicinais de uso humano, a fim de preencher necessidades específicas da população pediátrica, sem submeter essa população a ensaios clínicos e outros testes desnecessariamente e em acordo com a Diretriz 2001/20/EC.
	(CE) No. 1394/2007	Estabelecer regras para autorização, supervisão e farmacovigilância de medicamentos para terapia avançada <sup>60</sup> .
	(CE) No. 469/2009	Estabelecer requisitos para a concessão de um <i>Supplementary Protection Certificate</i> para medicamentos.
Diretriz	2001/83/CE	Estabelecer procedimentos para que os medicamentos para uso humano possam ser colocados no mercado nos Estados Membros e preparados industrialmente ou fabricados por um método que envolva um processo industrial.
	2004/27/CE	Altera a Diretriz 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.

Fonte: Elaboração própria.

Uma vez que o SPC na UE foi explicitado anteriormente, as seções subsequentes versarão sobre os direitos de exclusividade de mercado obtidos no âmbito das agências reguladoras de medicamentos.

Tendo em vista que a legislação que permite a concessão de exclusividades regulatórias de mercado, promulgada em 2003, foi alterada em 2004 para criar períodos de

<sup>60</sup> Entende-se por medicamentos para terapia avançada, segundo o Artigo 2(1) “a” do Regulamento (CE) No. 1394/2006, medicamentos para terapia gênica, terapia com células somáticas e produtos de engenharia tecidual.

transição, os principais períodos de *Data* e *Marketing Exclusivity* concedidos na União Europeia pelas agências sanitárias serão apresentados considerando a mudança do marco regulatório.

#### 5.1.2.2.1 Períodos de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* na União Europeia

Os períodos de proteção de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* na União Europeia estão dispostos no Artigo 10 da Diretriz 2001/83/EC. Esta norma sofreu diversas emendas, particularmente quanto aos períodos de proteção, pela Diretriz 2004/27/CE e Regulamento (CE) No. 726/2004. Dessa maneira, o período que os candidatos a medicamentos genéricos podem fazer uso do processo de registro do medicamento de referência para obter autorização de comercialização devem ser avaliados antes e após as emendas a norma mencionada.

A) *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* na União Europeia concedidos para requerimentos submetidos antes da emenda à Diretriz 2001/83/EC e promulgação do Regulamento (CE) No. 726/2004.

Os medicamentos de referência para os quais o pedido inicial de autorização de comercialização foi apresentado antes de 30 de outubro de 2005, segundo o Artigo 3 da Diretriz 2004/27/CE ou 20 de Novembro de 2005, segundo o Artigo 89 do Regulamento (CE) No 726/2004, continuaram a se beneficiar dos períodos anteriores de proteção de *Data* e *Marketing Exclusivity*, isto é:

- 10 anos para as autorizações nacionais concedidas pelos seguintes Estados Membros: Bélgica, Alemanha, França, Itália, Holanda, Suécia, Reino Unido e Luxemburgo;
- Seis anos para autorizações nacionais concedidas pelos seguintes Estados Membros: Áustria, Dinamarca, Finlândia, Irlanda, Portugal, Espanha, Grécia, Polónia, República Checa, Hungria, Lituânia, Letónia, Eslovénia, Eslováquia, Malta, Estónia, Chipre, Bulgária, Roménia e também da Noruega, Liechtenstein e Islândia;
- 10 anos para todos os medicamentos autorizados através do procedimento centralizado; e

- 10 anos para todos os medicamentos autorizados após parecer do Comitê de Especialidades Farmacêuticas.

Os períodos de proteção aplicáveis ao medicamento de referência, nestas situações, são contados a partir da data de apresentação do pedido para autorização de comercialização, e não da data de concessão da autorização pela autoridade competente. Nos casos de procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizados, se o período de proteção num Estado Membro é maior do que no Estado Membro de referência, o reconhecimento mútuo para medicamentos genéricos só será possível após o término do período mais longo de proteção.

As regras de *Data Exclusivity* aplicáveis antes da emenda à Diretriz 2001/83/EC e promulgação do Regulamento (CE) No. 726/2004 permitiram a coexistência de períodos de seis e dez anos de proteção, em diferentes Estados Membros, para o mesmo produto. Em outras palavras, isto quer dizer que o genérico de um medicamento de referência pode ser autorizado para comercialização em diferentes marcos temporais de acordo com o Estado Membro.

Isto ocorre porque os novos períodos harmonizados de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* no Artigo 10 (1) da Diretriz 2001/83/CE não se aplicam retroativamente. Segue-se que:

- O pedido, nos termos do Artigo 10 da Diretriz 2001/83/CE, só podem ser analisados através do procedimento centralizado após o término do período de proteção do Estado Membro em que o medicamento de referência foi autorizado (por exemplo, se o produto de referência é autorizado em um Estado Membro em que se aplica um período de proteção de dez anos, a solicitação de um medicamento genérico sob o procedimento centralizado só pode ser apresentada após o período de 10 anos);
- O pedido, nos termos do Artigo 10 da Diretriz 2001/83/CE, só pode ser apresentado no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo/descentralizado após o término do período de proteção do medicamento de referência no Estado Membro de referência e nos Estados Membros em questão. Disso resulta que, se o período de proteção no Estado Membro de referência for de dez anos e em três Estados Membros interessados for de seis anos, um procedimento descentralizado para obter uma autorização de comercialização nos termos do Artigo 10 da Diretriz 2001/83/CE para um medicamento genérico só seria possível em relação aos quatro Estados Membros, após dez anos. Um procedimento de reconhecimento mútuo pode ser utilizado *a posteriori* para cobrir outros Estados Membros interessados uma vez que o período de proteção contido neles expira também.

B) *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* na União Europeia concedidos para requerimentos submetidos após a emenda à Diretriz 2001/83/EC e promulgação do Regulamento (CE) No. 726/2004.

A Diretriz 2001/83/EC, alterada pela Diretriz 2004/27/EC, no seu Artigo 10(1) e o Regulamento (CE) No. 726/2004 no seu Artigo 14(11) introduziram novas regras relativas aos períodos durante o qual os candidatos a medicamentos genéricos não podem contar com o processo relativo ao medicamento de referência para efeitos de apresentação de um pedido, a fim de obter autorização de comercialização ou colocação do produto no mercado. Neste sentido, um medicamento genérico só pode ser colocado no mercado 10 ou 11 anos após a autorização do medicamento de referência, em função do período de proteção aplicável para o medicamento de referência.

O período de oito anos, a partir da autorização inicial do medicamento de referência, fornece o período chamado de *Data Exclusivity*. O período de dez anos a partir da autorização inicial do medicamento de referência corresponde ao chamado *Marketing Exclusivity*. Desse modo, a agência reguladora pode aceitar uma solicitação de registro de medicamento genérico para análise após o período de oito anos, mas aprovar a comercialização do produto, somente findo o prazo de 10 anos.

Assim sendo, durante o período de oito anos de *Data Exclusivity* de um medicamento, os dados de estudos pré-clínicos e clínicos, contidos no arquivo desse produto e obtidos através do acesso a documentos ou sob a legislação de acesso a informação na União Europeia ou em outros países, não podem ser usados como base por outros requerentes ou pelas autoridades competentes para determinar a segurança e a eficácia de produtos que se mostrem bioequivalentes (medicamentos genéricos).

Outro ponto relevante em relação ao período de proteção inclui a denominada Autorização Global de Comercialização. Neste caso, o início dos períodos de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity* é a data em que a primeira autorização foi concedida na União, em conformidade com as normas farmacêuticas. Nova dose, forma farmacêutica, via de administração, apresentações, bem como qualquer variação e extensões não reiniciam ou prolongam este período. Todos esses acréscimos à autorização de comercialização inicial têm o mesmo ponto final dos períodos de *Data Exclusivity* e *Marketing Exclusivity*, ou seja, oito e 10 anos após a primeira concessão de autorização, respectivamente. Isso se aplicará independentemente do procedimento utilizado para obtenção das variações e extensões da

autorização inicial - procedimento nacional ou centralizado – e da base legal e da apresentação de uma marca diferente para o medicamento.

Este período de dez anos de *Marketing Exclusivity* pode ser prorrogado por mais um ano, de acordo com o quarto subparágrafo do Artigo 10(1) da Diretriz 2001/83/CE, caso sejam autorizadas novas indicações terapêuticas que representem um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes. Essa extensão do período de *Marketing Exclusivity* faz com que os produtos genéricos, com ou sem a nova indicação terapêutica, não possam ser colocados no mercado até o término do décimo primeiro ano, porém, o requerimento para o registro do genérico continua podendo ser submetido ao final dos oito anos da autorização inicial do produto original.

Para se beneficiar do ano adicional, a nova indicação deve ser aprovada durante os primeiros oito anos contados, a partir da concessão da autorização de comercialização inicial. O período geral de proteção não pode exceder onze anos. Portanto, este dispositivo somente pode ser utilizado uma vez por Autorização Global de Comercialização, na acepção do Artigo 6 (1) da Diretriz 2001/83/CE.

Cada pedido de nova indicação deve ser avaliado pela autoridade competente que irá determinar se a nova indicação terapêutica traz o referido benefício clínico significativo ou não. No caso de produtos autorizados nos termos do Regulamento (CE) No. 726/2004, uma declaração sobre os benefícios clínicos da nova indicação deverá ser apresentada pela Comissão da agência sanitária do país Membro onde o registro foi solicitado, como pelo Estado Membro que foi designado como referência, no caso de medicamentos autorizados através dos procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado.

Esse conjunto de proteções de *Data Exclusivity* (oito anos), *Marketing Exclusivity* (10 anos) e nova indicação terapêutica (um ano) são conhecidos vulgarmente como sistema de proteção “8+2+1”.

#### 5.1.2.2.2 Proteção para novas indicações de fármacos bem estabelecidos

O período de oito anos de *Data Exclusivity* mencionado na seção anterior também poderá ser prorrogado por um período não cumulativo de um ano, segundo o Artigo 10(5) da Diretriz 2001/83/CE, emendado pela Diretriz 2004/27/EC, para novas indicações de medicamentos que contenham fármacos antigos, desde que estudos pré-clínicos ou clínicos significativos tenham sido realizados em relação à nova indicação. A agência reguladora

central ou dos Estados Membros são responsáveis por determinar se os estudos são significativos.

A nova indicação pode se referir ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença. Neste contexto, o guia sobre nova indicação terapêutica da agência reguladora de medicamentos Europeia publicado em 2007, estabelece que a nova indicação normalmente diz respeito a: nova doença alvo; tratamento de diferentes estágios ou severidade de uma doença; extensão da população alvo para a mesma doença; mudança de uma primeira linha de tratamento para segunda linha e vice-versa, ou de uma terapia combinada para uma monoterapia, ou de uma combinação terapêutica para outra combinação; mudança de tratamento para prevenção ou diagnóstico de uma doença; mudança de tratamento para prevenção da progressão de uma doença ou para prevenção da recaída de uma doença; mudança de tratamento de curto prazo para terapia de manutenção de longo prazo em doenças crônicas.

#### 5.1.2.2.3 *Data Exclusivity* para mudança de classificação terapêutica

Outra forma de obtenção para proteção de dados de testes apresentados as agências sanitárias, prevista no Artigo 74 da Diretriz 2001/83/CE, estabelece que quando uma alteração da classificação de um medicamento tenha sido autorizada com base em ensaios pré-clínicos ou clínicos significativos, a autoridade competente não pode se referir aos resultados desses testes ou ensaios na análise de pedidos para outro requerente ou titular de autorização de comercialização em relação a uma alteração da classificação terapêutica da mesma substância pelo período de um ano após a autorização de mudança inicial.

#### 5.1.2.2.4 Exclusividade para medicamentos órfãos

O objetivo das legislações para medicamentos órfãos na União Europeia foi estimular a P&D de medicamentos para doenças raras pelo provimento de incentivos à inovação. Os incentivos incluem um período de 10 anos de exclusividade de mercado contados a partir da autorização de comercialização do medicamento, elegibilidade para participação em iniciativas da União e Estados membros que suportam P&D para medicamentos órfãos e a possibilidade de requerer redução de taxas da EMA.

Duas normas europeias estabelecem os procedimentos para a concessão do registro sanitário de medicamentos órfãos: o Regulamento (CE) No. 141/2000 e o Regulamento CE

No. 847/2000. O primeiro é a norma que determina os procedimentos para a designação de medicamentos órfãos e provê incentivos para a pesquisa, desenvolvimento e colocação no mercado desses produtos. Segundo o Art. 3(1) da norma, um produto é designado órfão quando:

- a) é usado para o diagnóstico, prevenção ou tratamento de condições que ofereçam risco de vida ou condições cronicamente debilitantes que afetem mais do que cinco em 10 mil pessoas na Comunidade, quando a solicitação for requerida;
- b) quando as empresas do mercado de medicamentos na Comunidade, por si só, não fariam investimentos nesse produto por falta de retorno financeiro que justificasse o investimento; e
- c) inexistente método de diagnóstico, prevenção ou tratamento satisfatório da condição em questão que tenha sido autorizada pela Comunidade ou, se existe esse método, que o medicamento será significativamente beneficiador para aqueles afetados pela condição.

Além disso, os requerimentos para a qualificação de medicamento órfão devem ser avaliados por um Comitê, sediado na agência reguladora de medicamentos europeia - EMA. Os requerimentos devem ser submetidos em qualquer estágio de desenvolvimento do produto antes que a autorização para comercialização seja requerida.

Em relação ao tempo de vigência da exclusividade de mercado, o Art. 8(1) do Regulamento (CE) No. 141/2000 determina que durante um período de dez anos, a Comunidade e seus Estados Membros não devem aceitar outro requerimento de autorização de comercialização, ou conceder uma autorização de comercialização, ou ainda, aceitar um requerimento, que estenda uma autorização existente à mesma indicação terapêutica. Contudo, o Art. 8(2) da mesma norma determina que este prazo pode ser reduzido para seis anos, se ao final do quinto ano de exclusividade, ficar estabelecido que um dos critérios para designação de medicamento órfão, descritos no Art. 3, não está sendo mais preenchido, *inter alia*, quando for mostrado, com base em evidências disponíveis, que o produto é suficientemente lucrativo e que não se justifica a manutenção da exclusividade.

No caso de derrogação do Artigo 3(1), e sem prejuízo da lei de propriedade intelectual ou outro dispositivo legal da Comunidade, uma autorização para colocação de produto no mercado pode ser concedida a um medicamento similar ou genérico para a mesma indicação terapêutica, desde que:

- O titular da autorização de comercialização para o medicamento órfão tenha dado consentimento para o segundo requerente;
- O titular da autorização de comercialização para o medicamento órfão é incapaz de fornecer quantidades suficientes do produto; e

- O produto do segundo requerente, apesar de similar a um medicamento órfão autorizado, é mais eficaz ou clinicamente superior.

Cabe ainda destacar que a vigência da exclusividade para medicamentos pode atingir doze anos, segundo o Art. 37 do Regulamento (CE) No. 1901/2006, caso o requerimento para a autorização de comercialização do medicamento também apresente resultados de estudos conduzidos de acordo com um plano de investigação pediátrico aprovado pela EMA e esses resultados sejam incluídos no sumário das características do produto<sup>61</sup>, mesmo que nem todas as aplicações clínicas pediátricas estudadas tenham sido aprovadas. Além disso, caso a autoridade competente considere que os resultados gerados são úteis para o paciente, estes deverão também ser disponibilizados na bula do medicamento. Os doze anos de exclusividade de mercado serão concedidos mesmo se o estudo concluir que a medicação não é apropriada para uso em pediatria.

Uma das justificativas para a concessão desses doze anos (10 mais 2) de exclusividade, dispostas nas considerações iniciais para a promulgação do Regulamento (CE) No. 1901/2006 está baseada no fato que, como normalmente esses medicamentos não estão protegidos por patentes, a recompensa pelo SPC não pode ser aplicada. Por outro lado, caso os medicamentos ainda estivessem protegidos por patentes, à extensão da vigência seria uma dupla recompensa. Sendo assim, por essa lógica, para medicamentos órfãos, o período de dez anos se coloca no lugar do período de vigência da patente e ao invés da extensão pelo SPC, há uma extensão de dois anos se os dados para o uso na população pediátrica forem produzidos.

#### 5.1.2.2.5 Exclusividade pediátrica

As exclusividades pediátricas foram criadas na Comunidade Europeia a partir da observação que as forças de mercado sozinhas se mostraram insuficientes para estimular a pesquisa, desenvolvimento e comercialização adequada de medicamentos para populações pediátricas (idade entre zero e 18 anos).

Neste sentido, uma norma jurídica buscou estabelecer um sistema tanto de obrigações como de recompensas e incentivos para o desenvolvimento de medicamentos pediátricos. A

---

<sup>61</sup> Sumário das características do produto, em inglês *Summaries of Product Characteristics (SmPCs)*, são uma parte fundamental da autorização para comercialização de medicamentos na União Europeia. Ela é a base informacional para profissionais de saúde sobre como usar um medicamento com segurança e eficácia. Esses sumários são mantidos atualizados ao longo do ciclo de vida do medicamento, inclusive com a introdução de novos dados sobre eficácia ou segurança que possam emergir durante a comercialização do produto. As *SmPCs* também são a base para a elaboração das bulas dos medicamentos (EMA, s.d.).

norma também criou um Comitê Pediátrico dentro da EMA responsável por avaliar e aprovar os protocolos clínicos de investigações pediátricas submetidas por empresas interessadas.

O atual Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu concede aos medicamentos candidatos, conforme disposto no Título V do Regulamento, um sistema de recompensa que pode ser obtido por meio da patente ou seu *Supplementary Protection Certificate* (SPC) e dos sistemas de *Marketing Exclusivity* ou *Data Exclusivity*, de acordo com o caso. O Regulamento se aplica tanto a produtos em fase de desenvolvimento e ainda não aprovados para comercialização, como para produtos aprovados pela agência sanitária que estão cobertos por proteção a patentes ou não.

Desse modo, os medicamentos cobertos por patentes que tenham um plano de investigação pediátrica aprovado pela EMA poderão requerer uma prorrogação de seis meses da vigência da patente ou de seu SPC relativo ao medicamento, mesmo que a indicação pediátrica não venha posteriormente a ser autorizada pela falta de segurança e eficácia do produto nesta população específica (Art. 36, 1 do Regulamento CE N° 1901/2006).

Para os produtos que não estejam mais cobertos por patentes, o Regulamento (CE) n° 1901/2006 estabelece um novo tipo de autorização de comercialização, a dita “*paediatric use marketing authorisation*”, que também concede período adicional de seis meses de exclusividade de mercado, de forma idêntica para os medicamentos protegidos por patentes.

A autorização para uso pediátrico de medicamento já comercializado permite a seu detentor fazer uso da mesma marca do produto autorizado para adultos, de modo a se beneficiar tanto do reconhecimento da marca existente quanto da *Data Exclusivity* associada à nova autorização de comercialização.

No intuito de impedir prazos de vigência cumulativos, a extensão de seis meses não se aplica a medicamentos designados como órfãos pelo Regulamento (CE) No. 141/2000, nem para medicamentos que seus detentores requereram um ano de extensão do período de proteção de mercado, baseado no fato que a nova indicação pediátrica traz um benefício clínico significativo em comparação às terapias existentes, de acordo com o Art. 14(11) do Regulamento (CE) No. 726/2004 ou do subparágrafo 4° do Art. 10(1) da Diretriz 2001/83/EC.

Por fim, destaca-se que o Regulamento (CE) n° 1901/2006, com o intuito de aumentar a disponibilidade de informação sobre o uso de medicamentos em populações pediátricas, por emenda a Diretriz 2001/20/EC, prevê a divulgação pela EMA do registro dos ensaios clínicos para medicamentos de uso pediátrico em andamento, suspensos e completos, sejam eles conduzidos na Comunidade ou em outros países.

## 5.2 DIREITOS DE EXCLUSIVIDADE REGULATÓRIA E DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Direitos de exclusividade regulatória para produtos farmacêuticos indicados para a prevenção, tratamento ou diagnóstico das doenças negligenciadas ainda não existe. A elaboração de um instrumento de incentivo à inovação nos moldes da legislação de medicamentos órfãos, que vem sendo discutida por alguns autores (TROUILLER *et al.*, 1999; GRABOWSKI, 2003; FEHR, TRÜRMAN e RAZUM, 2011 e MUELLER-LANGER, 2013), está baseada no fato que a designação de medicamento órfão, além dos critérios epidemiológicos, está associada à baixa lucratividade do produto. Ademais, seria de responsabilidade dos governos e agências internacionais criar sistemas de incentivos para correção das falhas de mercado.

De fato, fazendo-se um paralelo entre as principais características associadas às doenças negligenciadas e outras doenças órfãs, nota-se que os investimentos da indústria, a lucratividade e as características socioeconômicas relacionadas com os dois conjuntos de doenças são semelhantes (Quadro 16).

Quadro 16 – Principais características associadas às doenças negligenciadas e outras doenças órfãs.

<b>Características</b>	<b>Doenças Negligenciadas</b>	<b>Outras Doenças Órfãs</b>
Quantidade de pessoas	Muitas pessoas	Poucas pessoas
Nível de renda da população	População de baixa renda, marginalizadas politicamente tanto em áreas urbanas como rurais.	Independe da faixa de renda.
Investimento da indústria	Baixo investimento em P&D	Baixo investimento em P&D
Lucratividade	Baixa	Baixa
Socioeconômica	Perda da produtividade; Alto custo de cuidados no longo prazo; Redução da qualidade de vida.	Perda da produtividade; Alto custo de cuidados; Redução da qualidade de vida.

Fonte: Elaboração própria.

Uma diferença significativa que deve ser pontuada entre os dois grupos é a quantidade de pessoas acometidas, milhões nas DN e centenas a milhares nas demais doenças órfãs. Políticas intervencionistas para as DN podem trazer benefícios a uma grande população.

Apesar das características entre essas doenças não serem totalmente compatíveis, as normas para medicamentos órfãos podem ser relevantes para as doenças negligenciadas. Trouiller *et al.* (1999) avaliaram os benefícios obtidos pela legislação americana de medicamentos órfãos e os potenciais benefícios da legislação europeia nas doenças tropicais.

Na legislação norte-americana, por exemplo, as únicas condições para categorização de doenças raras são a prevalência e o critério econômico. Desse modo, duas doenças negligenciadas – malária e tripanossomíase africana – foram definidas como doenças raras dentro da categoria de doença de baixa prevalência importada para os Estados Unidos. Além disso, três produtos (eflornitina, halofantrina e mefloquina) dentre os 837 designados pelo FDA para o tratamento de doenças raras no período entre 1983 e 1997 se beneficiaram diretamente do *status* de órfão. Os dois antimaláricos - halofantrina e mefloquina – foram desenvolvidos pelo *Walter Reed Army Institute of Research* como parte do programa militar norte-americano de pesquisas sobre doenças infecciosas e o *status* de medicamento órfão permitiu a expansão da pesquisa para os ensaios clínicos. O tripanocida eflornitina, apesar de ser um medicamento essencial no caso de resistência a melarsoprol, chegou a ter sua produção descontinuada devido à ausência de valor comercial. Hoje o fármaco também é utilizado em cosméticos, o que possibilitou o retorno da produção do medicamento para o tratamento da doença do sono.

A norma estadunidense, segundo os autores, ainda permitiu o desenvolvimento clínico e/ou registro de outros produtos descritos como de segunda linha ou produtos antigos com novas indicações (albendazol, anfotericina B lipossomal, atovaquona, clofazimina, pentamidina, rifapentina).

No caso da legislação europeia de medicamentos órfãos, os autores ressaltam que o relatório apresentado pelo governo francês feito pelo *National Institute of Health and Medical Research* na década de 1990, quando a Europa iniciou a discussão sobre a necessidade desse instrumento regulatório, tinha uma grande parte dedicada a doenças tropicais. Contudo, na finalização da norma as doenças tropicais não são mencionadas explicitamente, da mesma forma que na legislação estadunidense.

Fehr, Trürmann e Razum (2011) aplicaram o método Delphi para conhecer a opinião dos atores envolvidos com a P&D e inovação de medicamentos sobre as principais causas do déficit no tratamento de doenças negligenciadas, assim como verificar o desejo e exequibilidade da implementação de um instrumento para estimular a P&D para essas doenças. Eles entrevistaram 173 especialistas em doenças negligenciadas de diferentes países e organizações em duas rodadas, sendo 117 na primeira e 56 na segunda. As perguntas para avaliar a questão da norma foram construídas a partir de uma composição de alguns dispositivos presentes nas legislações de medicamentos órfãos e no *Medical Research Development Treaty*, discutido no âmbito do grupo intergovernamental da Organização Mundial da Saúde sobre Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual, que propõe um

fundo global para P&D em doenças negligenciadas, conforme mostrado em capítulo anterior nessa tese.

Especificamente no que concerne a desejabilidade do instrumento regulatório para promover P&D em doenças negligenciadas, o estudo mostrou que na primeira rodada do *survey* a maioria dos subgrupos se mostrou favorável à construção de uma norma (93,8% de organizações não governamentais, 90% dos membros da academia, todos os representantes governamentais/parlamentares e também os das organizações internacionais e do subgrupo “outros”). Dos especialistas afiliados a indústria (cerca de 10% dos entrevistados), 58,3% expressou uma opinião positiva a respeito do instrumento regulatório, enquanto o restante declarou que tal norma seria indesejável ou muito indesejável. Na segunda rodada as opiniões do subgrupo “indústria” apontou que 66,7% estavam a favor e os demais contra o instrumento regulatório. Os representantes de organizações internacionais também foram mais discordantes, um representante considerou a norma desejável, outro indesejável e dois não expressaram julgamento. De maneira similar, os dois especialistas afiliados a parcerias público-privadas discordaram sobre o assunto.

Em relação à exequibilidade da norma regulatória, nas duas rodadas elas foram consideradas viáveis pelos especialistas da academia (80%/85,7%), representantes governamentais/parlamentares (83,3%/100%) e por organizações não governamentais (87,6%/83,3%). Contrariamente, enquanto 80% dos respondentes afiliados a organizações internacionais consideraram o instrumento regulatório viável na primeira rodada, três dos quatro especialistas deste subgrupo disseram que o instrumento regulatório seria possivelmente inviável na segunda rodada. Especialistas afiliados a indústria também foram igualmente céticos em relação à viabilidade do instrumento (50%/66,7%).

Dentre os instrumentos de incentivo à inovação, presentes nos EUA e Comunidade Europeia, as legislações que incentivam o desenvolvimento de medicamentos órfãos são as que mais se aproximam do contexto das doenças negligenciadas, provendo tanto incentivos do tipo *push*, como o financiamento da P&D, quanto incentivos do tipo *pull*, como os períodos de *Marketing Exclusivity*. Desse modo, o próximo Capítulo detalhará o contexto de implementação da política de medicamentos órfãos nos EUA e Europa e seus principais efeitos, a fim de que se possa fazer um paralelo com os mecanismos de incentivo à inovação do contexto brasileiro.

## **CAPÍTULO 6 - POLÍTICAS PÚBLICAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS ÓRFÃS**

Conforme abordado no final do Capítulo anterior, atualmente tem se discutido como as doenças negligenciadas podem ser beneficiadas pelas políticas de medicamentos órfãos. Neste sentido, o presente Capítulo tem como objetivo apresentar os principais incentivos à inovação das políticas de medicamentos órfãos implementadas nos países da União Europeia e EUA, analisando suas semelhanças, diferenças e impactos. Essa análise tem o intuito de verificar a presença de elementos de incentivo à inovação, relativos à propriedade intelectual, que possam ser aplicados no cenário brasileiro.

O Capítulo está dividido em três seções. A primeira dedica-se a estabelecer a relação entre doenças órfãs e seus respectivos incentivos à inovação, mostra o ambiente de implementação, resultados e impactos das políticas públicas de medicamentos órfãos no país e região de estudo dessa tese. Seguem-se as críticas às políticas em andamento, bem como as proposições de modificação. Posteriormente, na segunda seção, apresenta-se a situação quanto à proposição de uma política de medicamentos órfãos no Brasil. Por fim, encerra-se o Capítulo com algumas considerações sobre as políticas em andamento no país/região econômica.

### **6.1 DOENÇAS ÓRFÃS E INCENTIVOS À INOVAÇÃO**

De uma maneira geral, o enquadramento de uma doença como órfã está baseada em dois critérios: prevalência e econômico. O critério da prevalência apoia-se na epidemiologia, que estuda a distribuição dos fenômenos de saúde/doença nas populações humanas, assim como seus fatores condicionantes e determinantes. O critério econômico, por sua vez, diz respeito ao fato que as forças de mercado, sozinhas, não seriam suficientes para que as empresas farmacêuticas investissem em P&D para o desenvolvimento de produtos para essas doenças.

Diante dessa duplicidade de enquadramento no conceito de doenças órfãs, segundo Boy e Schramm (2009), estão sendo produzidas medicações para atender, na sua maioria, aos portadores de doenças raras, genéticas e doenças tropicais apoiadas no critério econômico. No caso das doenças raras, por não apresentar um mercado rentável pelo número reduzido de pacientes, e no caso das doenças tropicais por serem prevalentes em países carentes que não podem pagar pelos preços praticados pelos detentores de exclusividades de mercado.

Com foco nas doenças raras, não só os Estados Unidos e a União Europeia criaram políticas públicas para promover o desenvolvimento e comercialização de medicamentos órfãos (CÔTÉ e KEATING, 2012). Na última década outros países também institucionalizaram suas políticas de medicamentos órfãos (Figura 13), criando incentivos fiscais e econômicos, por meio de um sistema legislativo e regulatório, para assegurar o desenvolvimento desse nicho de mercado.

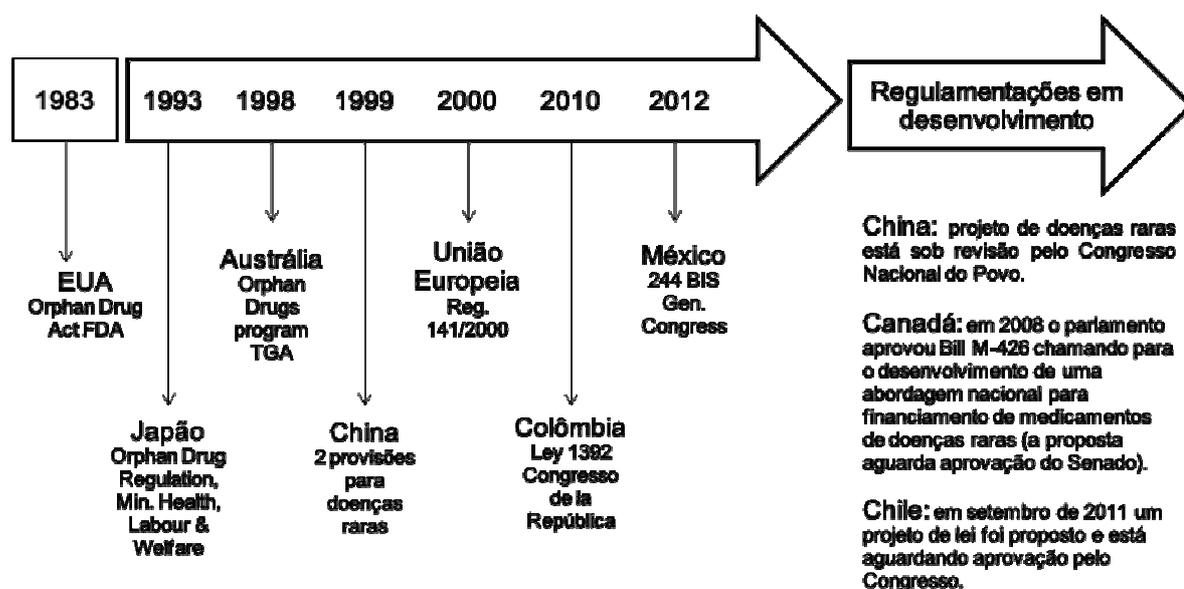


Figura 13 – Ano de institucionalização das políticas públicas para o desenvolvimento de medicamentos para doenças órfãs.

Fonte: Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (2013).

As políticas de medicamentos órfãos implementadas possuem diferenças tanto nos critérios de prevalência das doenças, assim como nos incentivos fiscais e econômicos. No caso específico dos dois maiores mercados farmacêuticos mundiais, EUA e Europa, apesar da delimitação de doença órfã ser feita com base na raridade ou na improbabilidade de retornos dos investimentos pela indústria farmacêutica, ainda permanece duas diferenças críticas. Primeiro, a definição Europeia especificamente enfatiza a natureza debilitante e de risco de perda da vida por causa dessas doenças, o que não está presente no enquadramento norte-americano. Em segundo lugar, a exclusividade de mercado de medicamentos órfãos concedida na Europa é de dez anos, enquanto nos EUA esse período abrange sete anos (PICA VET, CASSIMAN e SIMOENS, 2012).

As exclusividades de mercado são apenas um dos elementos do conjunto de incentivos à inovação que compõem as políticas de medicamentos órfãos nesses locais. Na Europa, o desenvolvedor do produto ainda pode receber gratuitamente tanto assistência científica como

regulatória do *Scientific Advice Working Party* da EMA<sup>62</sup> e ter acesso ao Fundo Europeu de Pesquisa (PICAVET, CASSIMAN e SIMOENS, 2012). Além disso, desde 01 de janeiro de 2007, os medicamentos órfãos são elegíveis para uma redução de 50% das taxas da agência regulatória para novas autorizações de comercialização e para taxas pós-autorização de comercialização, incluindo a dispensa da taxa anual (aplicável apenas para pequenas e médias empresas), no primeiro ano após a autorização para comercialização ter sido expedida (EMA, 2007).

Nos EUA, além dos sete anos de exclusividade de mercado, as empresas recebem um crédito para dedução no imposto de renda igual a 50% das despesas com os ensaios clínicos (YIN, 2008) e subvenções a pesquisa para os testes clínicos de novas terapias para tratar doenças órfãs (DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2001).

Com o intuito de aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos de incentivo à inovação presentes nas políticas de medicamentos órfãos, nas seções subsequentes serão mostrados o contexto de implementação dessas políticas nos EUA e União Europeia, assim como seus principais resultados, impactos e críticas das políticas em andamento.

### 6.1.1 A política norte-americana de medicamentos órfãos

A política de medicamentos órfãos estadunidense foi criada dentro do contexto de transformação do regime de PI que, segundo Orsi e Coriat (2006), se inicia na década de 1980 quando o país implementa uma série de mudanças político-institucionais. Dentre as mudanças legais, destaca-se a promulgação do *Bay-Dole Act* e *Stevenson-Wydler Act* em 1980, que abriu a área de patentes para novos agentes como universidades e institutos de pesquisa. Esses agentes passaram a depositar pedidos de patentes sobre os produtos de suas pesquisas, ainda que financiadas com recursos públicos, e firmar contratos de licenciamento exclusivos com empresas privadas. Essas mudanças também facilitaram a transferência do conhecimento gerado no âmbito acadêmico para as empresas.

A legislação de medicamentos órfãos, o *Orphan Drug Act* (ODA), promulgado em 04 de janeiro 1983 pelo presidente Ronald Reagan, foi criada dentre desse novo ambiente de estímulo à inovação. O objetivo da lei era estimular a pesquisa para doenças órfãs, assim como o desenvolvimento de agentes farmacêuticos para o tratamento dessas condições em

---

<sup>62</sup> *Scientific Advice Working Party* é um grupo de trabalho permanente da agência regulatória de medicamentos europeia, totalmente dedicado à prestação de aconselhamento científico e assistência ao estabelecimento de protocolos de pesquisa. Esse grupo foi estabelecido pelo *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).

empresas e universidades. Esta legislação foi elaborada a partir da percepção que o número de medicamentos para doenças órfãs aprovado nos EUA, entre 1967 e 1993, foi de apenas 68 novos medicamentos (SEOANE-VASQUEZ *et al.*, 2008).

Inicialmente, o *status* de medicamento órfão na legislação norte-americana tinha um caráter puramente econômico. A designação de “órfão” aplicava-se apenas para produtos cujas vendas no mercado americano não cobrissem os custos de desenvolvimento do produto. A ambiguidade e dificuldade associada ao estabelecimento do “limitado valor comercial”, foi imediatamente identificada como uma razão para a baixa resposta das empresas no ano em que o ODA foi aprovado (YIN, 2008). Por isso, em 1984, o ODA sofreu uma emenda para expandir essa definição, que passou a considerar aspectos epidemiológicos. Neste sentido, além do critério econômico foi estabelecido que os medicamentos órfãos referem-se a produtos para qualquer doença ou condição que afete menos do que 200.000 pessoas nos EUA (SEOANE-VASQUEZ *et al.*, 2008).

Assim sendo, as empresas passaram a submeter seus requerimentos para a realização de ensaios clínicos ao *Office of Orphan Products Development* (OOPD) do FDA com evidências epidemiológicas de que o medicamento satisfazia o limiar de prevalência. A partir da designação de medicamento órfão, dada pelo OOPD, as empresas podiam obter seus créditos para desconto das despesas de ensaios clínicos (YIN, 2008).

Em 1988, o ODA sofre outra emenda, estabelecendo que a solicitação da designação de medicamento órfão só poderia ser requerida pelo patrocinador do produto antes da submissão da solicitação de registro do medicamento para a indicação órfã. Anteriormente, o patrocinador podia peticionar um requerimento para a designação de medicamento órfão a qualquer tempo, inclusive depois que o medicamento já estava sendo comercializado (SEOANE-VASQUEZ *et al.*, 2008).

Uma vez que o produto obteve a exclusividade de medicamento órfão, o FDA não pode aprovar um novo medicamento de marca ou genérico que contém o mesmo fármaco e mesma indicação. Por outro lado, o mesmo fármaco pode ser aprovado para uma indicação de doença diferente e não existe limite para o número de fármacos que podem ser designados por doença específica. Permitir essa multiplicidade de fármacos para doenças raras específicas beneficia os pacientes através do aumento da disponibilidade de opções terapêuticas, bem como promove a competição de mercado com a possibilidade de redução dos preços de medicamentos. Além disso, múltiplas designações como órfãos por produto poderia ser justificável para indicações terapêuticas em outra classe, dado que a investigação clínica

necessitaria de esforços significativos para demonstrar a inocuidade e eficácia (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010).

A exclusividade de mercado de sete anos dada pelo FDA a um medicamento designado como órfão, não pode ser revogada posteriormente, mesmo se o medicamento passar a ter potencial comercial (RZAKHANOV, 2008). No início dos anos 1990 alterações do ODA que poderiam remover o *status* de órfãos dos produtos farmacêuticos para os quais a população de pacientes excedesse 200.000 e/ou vendas de US\$ 200 milhões foram propostas, mas o Projeto de Lei foi vetado pelo presidente Bush. A incerteza sobre a aprovação desta modificação legislativa foi suficiente para adiar o crescimento das designações de medicamentos órfãos e aprovações em pelo menos cinco anos. Essa situação somada à recessão econômica dos anos 2000 e a confiança abalada dos investidores tornou a vida das *start-up* biotecnológicas ainda mais complicada quanto à pesquisa em doenças raras (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010). Segundo Heemstra e colaboradores (2008) a introdução do ODA foi um dos elementos responsáveis pelo fomento do nascimento da indústria biotecnológica americana.

Em resumo, o ODA cria uma série de incentivos para a indústria farmacêutica os quais incluem: i) sete anos de exclusividade de mercado contados a partir da data de aprovação da designação de medicamento órfão pelo FDA; ii) taxas de créditos que cobrem metade dos custos de desenvolvimento clínico; iii) subsídios para a pesquisa e desenvolvimento concedidos a pesquisadores sediados em universidades e empresas; iv) aprovação pelo FDA e desenvolvimento acelerado, devido ao número reduzido de pacientes necessários para comprovação da eficácia clínica; v) dispensa das taxas para registro sanitário do medicamento (SEOANE-VASQUEZ *et al.*, 2008; WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010; RZAKHANOV, 2008).

De acordo com os *National Institutes of Health* (NIH), 6.819 doenças raras estão registradas nos Estados Unidos. Estas doenças afetam aproximadamente 20-25 milhões de americanos e cerca de 200 novas doenças raras são descritas anualmente. Fabricantes estão extremamente interessados na designação de medicamentos órfãos, uma vez que esses produtos possuem menores concorrências e existe uma maior possibilidade de demonstrar “prova de conceito”. Além disso, o ODA pode potencializar os fabricantes com vantagens não econômicas, como melhorar o perfil ético da empresa pela associação da organização as doenças raras (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010).

### 6.1.2 A política europeia de medicamentos órfãos

A política de medicamentos órfãos se inicia na Europa a partir de uma resolução adotada pelo Conselho de Ministros da União Europeia em 30 de novembro de 1995. O Conselho requisitou a Comissão Europeia atenção ao problema das doenças raras e solicitou a criação de uma legislação específica sobre medicamentos órfãos (FRANCO, 2013).

Seguindo os moldes da política norte-americana, cerca de cinco anos após a resolução adotada pelos Ministros da União Europeia, a regulamentação EC N° 847 é promulgada em 27 de abril de 2000 com dispositivos para definir o que são medicamentos órfãos, os conceitos de produto medicinal similar e superioridade clínica (FRANCO, 2013). Assim sendo, na União Europeia, doenças raras são definidas como doenças em que há risco de vida ou que são cronicamente debilitantes com uma prevalência de 50 a cada 100.000 indivíduos ou menos.

Um dia depois da promulgação da legislação que define o que são medicamentos órfãos, a União Europeia promulga a Regulamentação EC N° 141/2000 com uma série de incentivos para encorajar as empresas farmacêuticas a desenvolver tratamentos para doenças órfãs. Esta legislação estabeleceu a designação de medicamento órfão, o *Committee for Orphan Medical Products* (COMP), a comunidade de autorização de comercialização e os incentivos para os desenvolvedores desse tipo de medicamento (FRANCO, 2013).

Também foi criado dentro da agência reguladora europeia um serviço de assistência (*Protocol Assistance*<sup>63</sup>) no intuito de promover o acesso a novas terapias e o desenvolvimento de medicamentos órfãos. Dado que existe um pequeno número de pacientes afetados, é mais difícil gerar evidência clínica robusta. Desse modo, esse serviço garante que todas as partes interessadas (agências regulatórias, fabricantes e pacientes) estejam envolvidas na geração de provas adequadas que, em última análise, beneficiam a sociedade (KANAVOS e NICOD, 2012).

A designação órfã pela União Europeia pode ser requerida antes da solicitação de autorização de comercialização, em qualquer estágio do desenvolvimento do produto. Normalmente, no momento do requerimento, os estudos estão entre a fase pré-clínica e o desenvolvimento clínico. Apenas patrocinadores residentes na EEA podem submeter requerimento a EMA e, conseqüentemente, um número considerável de designações de

---

<sup>63</sup> São pareceres científicos que são disponibilizados para as empresas pelas agências sanitárias que desenvolvem medicamentos órfãos designados para as doenças raras (EMA, 2015)

empresas e instituições de fora da EEA foi submetido por subsidiárias e firmas de consultorias baseadas na EEA (HEEMSTRA *et al.*, 2008).

Aproximadamente 85% das solicitações de designações de medicamentos órfãos são originárias de pequenas e médias empresas (PME). Dessa maneira, a legislação serve como uma importante oportunidade para mostrar suas plataformas de novas tecnologias e produtos farmacêuticos. Produtos promissores podem ser subsequentemente licenciados ou vendidos para outras empresas (HEEMSTRA *et al.*, 2008).

Finalmente, em relação ao período de exclusividade de mercado de dez anos, este pode ser reduzido no final do quinto ano, se a designação de medicamento órfão no que diz respeito à prevalência não for mais preenchida, se houver um lucro incoerente, se há um estoque insuficiente do medicamento ou se outro produto for mais seguro, eficaz ou clinicamente superior. Contudo, este dispositivo teórico nunca foi colocado em prática (DENIS *et al.*, 2010; PICA VET, CASSIMAN e SIMOENS, 2012).

### **6.1.3 Semelhanças e diferenças entre as políticas de medicamentos órfãos nos EUA e Europa**

Resumidamente, duas etapas são necessárias para a introdução de um medicamento órfão no mercado europeu e norte-americano: i) designação do medicamento como órfão pela agência sanitária reguladora para que os patrocinadores possam usufruir dos incentivos previstos nas políticas públicas de financiamento à pesquisa; e ii) autorização de comercialização para que o produto possa ser vendido no mercado.

Evidencia-se que as políticas norte-americana e europeia possuem mais pontos em comuns do que divergentes (Tabela 15). Um comparativo entre os principais incentivos para promover o desenvolvimento de medicamentos órfãos dessas políticas, mostra que as diferenças residem basicamente no critério de prevalência, no tempo de exclusividade de mercado e na concessão de incentivos específicos para pequenas e médias empresas.

Tabela 15 – Incentivos para promover o desenvolvimento de medicamentos órfãos nos EUA e na União Europeia.

Incentivo	EUA	União Europeia
Legislação de Medicamento órfão	Sim	Sim
Prevalência	< 200.000	50 a cada 100.000
Exclusividade de Mercado	Sete anos, mais seis meses adicionais para medicamentos que contemplem um plano de investigação pediátrica.	Dez anos (pode ser reduzida para seis), mais dois anos adicionais para medicamentos que contemplem um plano de investigação pediátrica.
Processo de autorização de comercialização	Permite o patrocinador requerer revisão acelerada	
Concessões da autoridade regulatória competente	Sim	Alguns incentivos dados por alguns Estados Membros
Incentivos financeiros	Crédito de imposto de renda igual a 50% das despesas com os ensaios clínicos	Incentivos dos Estados Membros
Redução de taxas relativas à autorização de comercialização	Sim	Redução para requerimentos e 100% para inspeções
Consultoria Científica	Sim	
Incentivos especiais para pequenas e médias empresas	Não aplicável	Dispensa das taxas de requerimento de autorização de comercialização e 50% de redução das taxas pós-autorização
Assistência regulatória	Sim	

Fonte: Elaboração própria a partir de GONÇALVES (2011), FRANCO (2013) e legislações.

Parafrazeando Rzakhanov (2008), o efeito pretendido das políticas públicas de medicamentos órfãos é diminuir o custo efetivo do desenvolvimento de medicamentos e estender o período de exclusividade de mercado dos desenvolvedores da tecnologia farmacêutica requerendo que futuros desenvolvedores tenham que fazer medicamentos terapêuticamente superiores.

Por fim, é importante dizer que as agências reguladoras de medicamentos norte-americana e europeia, a fim de padronizar a solicitação de designação de medicamentos órfãos em seus territórios, adotaram um formulário único que deve ser apresentado para ambas às agências (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010; GONÇALVES, 2011).

#### 6.1.4 Resultados das políticas de medicamentos órfãos

Nos EUA, desde a promulgação do ODA até maio de 2009, o FDA concedeu e aprovou 2002 designações órfãs e 352 medicamentos órfãos, respectivamente. Em média, 47 produtos por ano receberam a designação entre 1983-1989. Esse número aumentou para 65 produtos entre 1990-1999 e, entre 2000-2008, subiu novamente para 109 produtos. Estes

achados apontam para o sucesso do ODA em estimular a pesquisa em doenças raras especialmente diante do contexto da baixa eficiência da P&D farmacêutica neste período (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010).

Ainda tomando como base as designações órfãs concedidas até maio de 2009, dos 616 fármacos com designação órfã, 82% eram novas entidades moleculares. As dez maiores empresas de biotecnologia contavam com apenas 12% de todas as designações órfãs, ao passo que as dez maiores empresas farmacêuticas respondem por 51% das designações (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010). Cabe lembrar que a P&D inicial para medicamentos órfãos é normalmente conduzida por pequenas empresas *start-up* de biotecnologia que licenciam ou vendem ativos de seus portfólios para grandes empresas, por isso, este é um resultado esperado.

Os produtos para oncologia representavam a maioria das designações órfãs norte-americanas concedidas. Doenças infecciosas e respiratórias assim como desordens neurológicas, metabólicas/endócrinas, hematológicas e imunológicas também se constituem em classes terapêuticas principais, com mais de 100 designações por classe. Apenas as doenças infecciosas e respiratórias possuem 200 ou mais designações por classe, 212 e 200 designações respectivamente (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010).

Tendo em vista que o tempo de exclusividade de mercado é contado a partir da designação do medicamento como órfão o que ocorre antes da comercialização, é importante ressaltar que 72% dos medicamentos órfãos aprovados para comercialização obtiveram sua aprovação dentro de cinco anos da sua designação como órfão. 21% obtiveram autorização para comercialização no ano seguinte a sua designação como órfãos e 34 produtos foram aprovados no mesmo ano da concessão da designação. Os períodos curtos de desenvolvimento podem simplesmente refletir a duração e complexidade reduzida dos ensaios clínicos dos medicamentos órfãos devido à pequena população de indivíduos acometidos com a doença e as inerentes dificuldades para a localização e recrutamento desses candidatos (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010).

Os incentivos para medicamentos órfãos parecem ter os mesmos efeitos na União Europeia com aproximadamente 90% dos medicamentos órfãos aprovados alcançando o mercado dentro de cinco anos da designação como órfão. Todavia, o número de designações e/ou aprovações foi menor (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010). Durante os primeiros cinco anos da legislação de produtos órfãos na Europa (2000-2005), a Comissão Europeia concedeu 369 designações para medicamentos órfãos e aprovou 21 produtos órfãos para comercialização. No final de 2006 a União Europeia, tinha 443 designações para produtos

órfãos e 31 produtos com aprovação para comercialização (HAFFNER, TORRENT-FARREL e MAHER, 2008).

A análise do desenvolvimento das designações de medicamentos órfãos, na Europa a nível nacional, concedidas até 2007 mostrou que das 521 designações órfãs, 59% (177 de 300) foi originalmente desenvolvida por empresas ou instituições europeias, enquanto as demais designações originaram-se de países de fora da Europa, predominantemente dos EUA. Apenas doze países da União Europeia desenvolvem medicamentos órfãos, com destaque para a França e Alemanha. O desenvolvimento de produtos está fortemente associado ao desempenho da inovação farmacêutica em cada país. Os países que abrigam grandes quantidades de pequenas e médias empresas, empresas farmacêuticas que investem em P&D e solicitam mais patentes, desenvolvem mais medicamentos órfãos (HEEMESTRA, 2008).

No final de 2008, a EMA havia concedido 570 designações e autorizado 47 produtos para comercialização. Cerca de 30% das autorizações eram para produtos oncológicos e 27% para o campo da dermatologia e desordens metabólicas (DENIS *et al.*, 2010). Estudo mais recente realizado por Gonçalves (2011), mostra que a EMA entre abril de 2000 até o final de 2010, recebeu 1.235 solicitações de designações de medicamentos órfãos, mas apenas 63 medicamentos tiveram autorização para comercialização na União Europeia.

Em relação ao mercado farmacêutico global, deve ser destacado que um total de 43 medicamentos de marca com venda anual de mais de um bilhão de dólares (*blockbusters*) possuem designações como órfãos. Dezoito foram aprovados somente como medicamentos órfãos nos Estados Unidos e onze deles alcançaram o status de *blockbuster* dentro do período de sete anos de exclusividade de mercado. Através de uma investigação de relatórios das empresas, 33 medicamentos designados como órfãos tiveram vendas globais em 2008 entre US\$ 100-999 milhões de dólares (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010). Este tem sido um dos problemas apontados com os incentivos para medicamentos órfãos pelos gestores governamentais, a questão do oportunismo que permite as empresas capitalizar sobre as falhas das políticas públicas.

### 6.1.5 Impactos das políticas de medicamentos órfãos

Aproximadamente 30 anos após a introdução da primeira legislação de medicamentos órfãos nos EUA, uma avaliação levando-se em consideração ao mesmo tempo três parâmetros

importantes do acesso a medicamentos – disponibilidade, acessibilidade e equidade<sup>64</sup> - foi realizada por Côté e Keating (2012). Os autores mostram como impactos positivos dessa política o aumento na disponibilidade de novas moléculas para o tratamento de doenças raras, que permitiram a extensão e melhora da qualidade de vida, a aquisição de conhecimento sobre outros tipos de doenças, o crescimento da indústria de biotecnologia e a aceleração do processo de aprovação de medicamentos pelas agências regulatórias.

Contudo, os incentivos de propriedade intelectual, na opinião dos autores, promovem a concentração em determinadas áreas terapêuticas, à custa de outras que são igualmente importantes, tendo o efeito paradoxal de criar pacientes órfãos. Os cidadãos podem perceber essa iniquidade tanto no acesso aos medicamentos existentes como na ausência de terapia em determinadas áreas, que pode ser considerada como uma violação do princípio da equidade.

Por outro lado, Haffner, Torrent-Farrel e Maher (2008) argumentam que a existência de medicamentos para tratar doenças em populações menores do que milhares de pessoas e até mesmo menores do que 100 indivíduos mostra que as políticas de medicamentos órfãos estão dando suporte ao desenvolvimento de medicamentos para doenças extremamente raras.

Em relação ao problema da acessibilidade, devido ao preço do medicamento apontado no estudo de Côté e Keating (2012), esta preocupação também é compartilhada por Wellman-Labadie e Zhou (2010). Segundo esses autores, os EUA é o único país industrializado que não regula os preços das prescrições medicamentosas. Neste país, os fabricantes de medicamentos negociam com associações, tais como *Medicaid*, *Veterans Health Administration* e *Pharmacy benefit*, mas permanecem livres para colocar seus preços introdutórios. Desse modo, a competição entre fabricantes tem pequenos efeitos regulatórios em comparação com as restrições impostas pela regulação dos preços de medicamentos. Normalmente, os pacientes contribuem com 20-33% dos custos devido aos planos de saúde de coparticipação que são os mais comuns no território americano. Adicionalmente os pacientes podem achar que estão pagando duplamente pela medicação uma vez que fundos públicos financiam parte da P&D dos medicamentos órfãos.

Apesar do aumento do número de medicamentos órfãos lançados nos EUA, Seoane-Vasquez *et al.* (2008) argumentam que não se podem estimar quantos medicamentos órfãos seriam aprovados na ausência dos incentivos legais. Por exemplo, o *Office of Orphan Drug*

---

<sup>64</sup> Os autores definem como: a) disponibilidade – refere-se ao fato do medicamento ter sido aprovado por uma autoridade sanitária competente; b) acessibilidade - o grau ao qual os indivíduos são inibidos ou facilitados ao acesso para receber cuidados e serviços do sistema de saúde. Fatores que influenciam a acessibilidade incluem posição geográfica, transporte, condições financeiras, dentre outras ; e c) equidade – a habilidade de prover aos cidadãos acesso igualitário aos recursos de saúde, que atendem as suas atuais necessidades de saúde.

*Products Development* do FDA tinha 15 patrocinadores comprometidos a submeter solicitações de autorizações de comercialização para medicamentos órfãos antes da aprovação do ODA. Além disso, outros fatores podem explicar o aumento do número de medicamentos órfãos: i) os investimentos públicos e privados em P&D farmacêutica aumentaram durante o mesmo período; ii) outras legislações norte-americanas, especificamente o *Waxman-Hatch Act* e *The Prescription Drug User Fee Act*, aumentaram os períodos de vigências de patentes e direitos de exclusividade de mercado; iii) avanços em ciência e tecnologia, especialmente o desenvolvimento da indústria de biotecnologia; iv) após aprovação do *Small Business Innovation Development Act* de 1982, o NIH dedicou parte de seu orçamento para concessão de subvenções a pequenas empresas de P&D, os quais estavam mais direcionados para medicamentos órfãos; v) grupos de pacientes de doenças órfãs reivindicaram o aumento da P&D para suas doenças; vi) mudanças substanciais no processo de revisão do FDA, que reduziram o tempo de análise para a concessão das autorizações de comercialização de medicamentos; e vii) a demanda por medicamentos órfãos pode ter aumentado pelo efeito dos programas públicos que financiam uma parte importante dos gastos com medicamentos dos pacientes em regime hospitalar e ambulatorial nos EUA.

Na Europa, os gestores de saúde e elaboradores de políticas públicas, tanto no nível local como na Comunidade, pensam que se o mercado de medicamentos órfãos não for monitorado e questionamentos sobre revisões das regulações destes produtos não forem feitas, esses tratamentos podem atingir custos proibitivos (DENIS *et al.*, 2010). Contudo, estudo realizado por Schey, Milanova e Hutchings (2011), com o objetivo de estimar o impacto dos medicamentos órfãos no orçamento Europeu em relação ao percentual dos gastos totais com medicamentos, entre 2010 e 2020, estimou que os gastos com medicamentos órfãos serão de no máximo de 4% a 5% do total do orçamento europeu. Desse modo, para os autores, os responsáveis pelas políticas públicas não devem usar como argumento, para rever a legislação de medicamentos órfãos, que o custo das terapias medicamentosas para doenças órfãs são insustentáveis.

Uma consequência inesperada da legislação de medicamentos órfãos foi o fato que doenças infecciosas altamente prevalentes em áreas em desenvolvimento do mundo se qualificaram para os incentivos de medicamentos órfãos em países desenvolvidos. Medicamentos para Tuberculose e Malária, duas das cinco maiores doenças infecciosas de maior mortalidade no mundo, se qualificaram como doenças raras. Esta decisão é um aspecto da legislação de medicamentos órfãos que poderia trazer benefícios a partir de uma disseminação mais focal (HAFFNER, TORRENT-FARREL e MAHER, 2008).

### 6.1.6 Críticas às políticas de medicamentos órfãos

Diversas críticas são feitas às políticas de medicamentos órfãos, dentre elas, destaca-se o fato que a combinação da estratificação excessiva das indicações terapêuticas, o uso *off-label* dos medicamentos órfãos, os preços elevados e os períodos de exclusividade fornecem aos produtores de medicamentos mais um arsenal estratégico para colocar no mercado moléculas extremamente rentáveis, que se tornam novos *blockbusters* (CÔTÉ e KEATING, 2012).

Os programas de medicamentos órfãos que começaram como programas humanitários se transformaram em grandes oportunidades de negócios. Particularmente, as vantagens econômicas oferecidas pelas políticas de medicamentos órfãos são amplamente utilizadas por empresas biotecnológicas para lançar medicamentos para doenças raras com potencial para se tornar medicamentos campeões de venda em outras indicações terapêuticas. Isto ocorre porque o desenvolvimento de medicamentos está fortemente associado com a utilização de uma única molécula para múltiplas indicações terapêuticas. Enquanto a utilização de compostos aprovados em múltiplos ensaios pode ser uma estratégia de diminuição de custos, no caso do desenvolvimento de medicamentos órfãos, isto pode se refletir em um incentivo adicional para colocar no mercado o mesmo produto com indicações terapêuticas não relacionadas às doenças raras (RZAKHANOV, 2008).

No que tange a estratificação excessiva das doenças e das múltiplas indicações dos medicamentos órfãos, é inegável que existe um número maior de doenças alvo específicas. Se a validação científica é feita pela revisão por pares para justificar uma nova indicação, então a pergunta política é como avaliar o valor desta indicação. Os preços tendem a ser estabelecidos com base em apenas uma indicação e não considera a sua prevalência total através de múltiplas indicações (KANAVOS e NICOD, 2012).

O fato da maioria dos produtos designados como órfãos estar direcionado para oncologia, um dos setores mais lucrativos entre as doenças raras e com maiores crescimentos, mostra que os patrocinadores tendem a manter seus investimentos em campos mais lucrativos, em detrimento de doenças raras ainda sem opções de tratamento. A escolha desse setor também se dá pela possibilidade do uso *off-label* desses medicamentos uma vez que quimioterápicos são efetivos em uma série de cânceres distintos. Isto pode ser atribuído ao fato que a determinação da população alvo foi facilitada pela aplicação de técnicas de biologia molecular em substituição a classificação morfológica (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010).

Por outro lado, Kanavos e Nicod (2012) argumentam que uma razão chave para o fato das terapias para câncer ser objeto constante de estudo reside no fato que muitos deles são raros. Desse modo, a argumentação de que as empresas farmacêuticas direcionam a P&D para os tratamentos de cânceres provê parte, mas não toda a explicação.

O problema dos preços elevados está na sua contextualização por causa de três elementos conflitantes: primeiro, há uma completa falta de *benchmarks* e métricas para medir a hierarquização dos preços em relação às expectativas; não se sabe se todos os aspectos de valor de um medicamento foram (ou podem ser incorporados) na decisão do estabelecimento de preços. Segundo, é socialmente desejável desenvolver tratamentos para condições com alta severidade da doença ou necessidades médicas não atendidas – independente de sua raridade – e que os inovadores sejam recompensados com retornos apropriados. Terceiro, no contexto de medicamentos órfãos, este desejo é suportado por um arcabouço regulatório, o qual, em princípio, deve fazer com que o custo com a descoberta e desenvolvimento seja reduzido (KANAVOS e NICOD, 2012).

#### 6.1.7 Propostas de reformas das políticas de medicamentos órfãos

As políticas públicas de medicamentos órfãos norte-americana e europeia sofreram avaliações governamentais. Nos EUA uma avaliação do *Orphan Drug Act* de 1983 foi publicada pelo *Office of Inspector General*<sup>65</sup> do Departamento de Saúde e Serviços Humanos em maio de 2001. Nesta avaliação o Escritório concluiu que: i) os incentivos do ODA e o critério de superioridade clínica do *Office of Orphan Products Development* motivam as empresas farmacêuticas a desenvolver medicamentos órfãos; ii) as organizações de pacientes relataram que os medicamentos estão frequentemente acessíveis aos pacientes; iii) O *Office of Orphan Products Development* provê serviços valiosos tanto para as empresas como para os pacientes; e iv) os produtos órfãos se enquadram no requisito legal de prevalência, e a maioria fica bem abaixo do limite de 200.000 pacientes. Assim, o Escritório decidiu que não haveria necessidade de modificação legislativa ou regulatória naquele momento. O relatório identificou questionamentos das empresas, em alguns casos, quanto às decisões do *Office of*

---

<sup>65</sup> Este órgão tem a missão de proteger a integridade dos programas do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, bem como da saúde e bem estar de seus beneficiários, através da realização de auditorias, investigações, inspeções, sanções, e alerta de fraudes. Ele é responsável por informar problemas de gerenciamento em programas de saúde, fazer recomendações legislativas, regulatórias e operacionais para corrigir os programas em andamento.

*Orphan Products Development*, mas de uma maneira geral, as empresas geralmente elogiam o ODA e sua implementação.

Na Europa, em 2004, a Comissão Europeia (CE) fez um estudo sobre o impacto no orçamento da saúde dos medicamentos órfãos baseado nos produtos aprovados desde a introdução da legislação em 2000. O relatório mostrou que os medicamentos órfãos eram responsáveis por 0,7 a 1% dos gastos com produtos farmacêuticos na França e Holanda, e estimava-se que em 2010 estes gastos subiriam para 6 a 8% (SCHEY, MILANOVA e HUTCHINGS, 2011).

Este estudo sobre o impacto econômico de medicamentos órfãos foi visto com preocupação pelo setor industrial, particularmente o biotecnológico. Na opinião desses atores, se esse incentivo fosse retirado, às empresas teriam grandes desafios de financiamento. Além disso, qualquer redução no privilégio da exclusividade de mercado na União Europeia aprofundaria o contraste entre o seu regime de medicamentos órfão incipiente e o dos EUA, que já estava disponível desde 1983. O sistema norte-americano prove apenas sete anos de exclusividade de mercado, mas ele também oferece as empresas uma série de outros suportes, incluindo subvenções para ensaios clínicos e deduções fiscais que permitem a amortização de metade dos custos do desenvolvimento clínico do medicamento (SHERIDAN, 2004).

Associações de pacientes de doenças raras achavam que a revisão da CE deveria se restringir aos produtos com designações órfãs baseadas no critério econômico, contudo todas as 194 designações de medicamentos órfãos protocoladas na União Europeia até 2004 eram baseadas na prevalência, muito mais do que em critérios econômicos (SHERIDAN, 2004). Assim sendo, nenhuma alteração da legislação foi proposta.

Em 2012, Picavet, Cassiman e Simoens (2012), publicaram um *Delphi Policy*<sup>66</sup> realizado com 47 especialistas em medicamentos órfãos europeus para avaliar as políticas de medicamentos órfãos. Na primeira rodada do *Delphi* foram recebidas respostas de 18 especialistas (38.3%), cinco do meio acadêmico, três pessoas com conhecimento sobre o arcabouço regulatório de medicamentos órfãos, um representante de organizações de pacientes e nove membros da indústria farmacêutica. Na segunda rodada, o *survey* foi enviado aos 18 especialistas que participaram da primeira rodada, mas apenas 10 especialistas (55.5%) responderam. Seis especialistas mudaram de opinião a respeito de algumas perguntas.

---

<sup>66</sup> *Delphi Policy* é uma técnica utilizada pela primeira vez em 1969. A técnica *Delphi* como era originalmente praticada tende a lidar com tópicos técnicos e buscar um consenso entre grupos homogêneos de especialistas. A técnica de *Delphi Policy*, por outro lado, busca gerar os mais fortes pontos de vista opostos possíveis sobre o potencial de resoluções de uma questão política importante (TUROFF, 2002).

Os resultados da pesquisa mostram que em relação à designação de medicamentos órfãos, atualmente baseada em critérios econômicos e de prevalência, apenas um respondente achou que deveria existir a possibilidade de mudança ou retirada da designação, após sua concessão, se esta não se mostrar apropriada após determinado período, quando mais evidências se tornarem disponíveis. No entanto, os especialistas foram ambivalentes quanto à obrigatoriedade da assistência dada pela agência regulatória europeia para o desenvolvimento dos protocolos clínicos e não clínicos necessários à obtenção da autorização de comercialização. A assistência deve ser obrigatória para 41% dos especialistas.

No que concerne ao período de dez anos de exclusividade de mercado, os especialistas acharam, consensualmente, que o tempo é ideal. Porém, dois entrevistados acham que esse período pode ser curto para determinados medicamentos, pois dez anos pode não ser suficiente para recuperar os custos de desenvolvimento, ou muito longo para outros, pois os lucros podem ser obtidos antes do término do período de exclusividade. A proposição da inclusão de fatores como grau de inovação do produto e necessidades médicas para o cálculo do período de exclusividade de mercado do produto, não foi considerada satisfatória por nenhum dos especialistas, por serem considerados critérios subjetivos.

Outra pergunta feita aos especialistas foi se a concessão de um *Priority Review Voucher*, nos moldes do concedido pelo FDA, poderia estimular o desenvolvimento de medicamentos órfãos na Europa. Neste quesito, os especialistas concordaram não de forma expressiva. Todavia, um especialista disse que o *Priority Review Voucher* do FDA ainda não foi bem sucedido até a presente data, e outro, que este deveria ser direcionado para as doenças tropicais negligenciadas e não para indicações órfãs.

Finalmente em relação à suficiência dos outros incentivos à inovação concedidos pela União Europeia, como consultoria científica, acesso ao procedimento centralizado de registro do medicamento, dispensa de taxas, acesso ao fundo de pesquisa Europeu e redução de impostos nacionais, os especialistas foram ambivalentes. Problemas em relação a esses incentivos foram apontados pelos especialistas, tais como: i) falta de coordenação e colaboração entre diferentes partes interessadas; ii) as pesquisas básicas e translacionais não têm incentivos suficientes; iii) os registros e ensaios clínicos acadêmicos deveriam ser financiados de maneira mais adequada, de modo a permitir que seja criada massa crítica para realização do processo de pesquisa eficientemente; iv) ausência de procedimento específico para a precificação dos medicamentos órfãos e reembolso que poderia dar confiança à indústria sobre retorno dos investimentos.

As reformas da legislação de medicamentos órfãos, segundo Wellman-Labadie e Zhou (2010) perpassam por uma redefinição do conceito de "medicamento órfão" e "doença rara". Este esforço deveria proporcionar controles sobre o número de indicações por doença e distribuição mais homogênea de investimentos entre doenças raras. Além disso, os autores sugerem a criação de mecanismos de regulação de preços para todos os produtos farmacêuticos, reembolsos ao governo dos subsídios para os medicamentos órfãos rentáveis, bem como a criação de uma Organização Internacional de Medicamentos Órfãos dotado de poderes regulamentares.

Finalmente, Kanavos e Nicod (2012) afirmam que na ausência de uma política para medicamentos órfãos, seria improvável que tratamentos de qualquer tipo emergissem. Fragilidades podem ser identificadas, mas estas devem ser endereçadas no contexto existente mais do que ser completamente substituída ou dispensada como ineficiente. De maneira similar, as legislações podem ser refinadas para definir quando um tratamento é suficientemente rentável e em que estágio os lucros podem ser considerados excessivos e, conseqüentemente, se qualquer condição favorável oferecida aos fabricantes deve ser removida.

## 6.2 AUSÊNCIA DE POLÍTICA DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NO BRASIL

O Brasil não possui uma política de incentivos à inovação específica para medicamentos órfãos. Todavia, em março de 2013, a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA), uma entidade sem fins lucrativos, lança o documento “Doenças raras: contribuições para uma política nacional”.

Neste documento, a Associação apresenta às autoridades, médicos, pacientes e demais interessados as conclusões de um trabalho de dois anos em defesa de uma política pública para doenças raras no Brasil, nos mesmos moldes das colocadas em prática em outros países desenvolvidos, de forma a contemplar as exclusividades de mercado por meio de direitos de propriedade intelectual *sui generis*. Essa ação faz parte de uma articulação mais ampla para a divulgação dessa proposta que prevê a realização de seminários e discussões com autoridades do Governo Federal, parlamentares, cientistas e pacientes.

Até o momento, não existe nenhuma proposição de Projeto de Lei (PL) no sentido de criar uma exclusividade regulatória para os medicamentos órfãos (Tabela 16). Os PL em tramitação no Congresso Nacional visam, de uma maneira geral, estabelecer o atendimento

prioritário das pessoas com doenças raras, a inclusão de diretrizes de tratamento para essas pessoas no SUS e criação de um dia nacional para essas doenças.

Tabela 16 – Projetos de Lei em tramitação na Câmara dos Deputados relacionados a medicamentos para doenças raras.

<b>Projeto de Lei</b>	<b>Autor</b>	<b>Ementa</b>
PL 1215/2015	João Rodrigues - PSD/SC	Altera a Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, para estender às pessoas portadoras de doenças raras a prioridade de atendimento.
PL 8188/2014	Senado Federal - Eduardo Suplicy - PT/SP	Dispõe sobre a instituição do Dia Nacional de Doenças Raras.
PL 7203/2014	Carmen Zanotto - PPS/SC Mara Gabrilli - PSDB/SP, Maurício Quintella Lessa - PR/AL e outros	Institui o Dia Nacional da Informação, Capacitação e Pesquisa sobre Doenças Raras.
PL 6566/2013	Senado Federal - Eduardo Suplicy - PT/SP	Acrescenta § 3º ao art. 2º da Lei nº 10.332, de 19 de dezembro de 2001, para garantir recursos para atividades voltadas para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos, imunobiológicos, produtos para a saúde e outras modalidades terapêuticas destinadas ao tratamento de doenças raras ou negligenciadas.
PL 4815/2012	Mara Gabrilli - PSDB/SP	Acrescenta o art. 24-D à Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993, para instituir o Serviço de Apoio Especializado para Atividades da Vida Diária, destinado a pessoas com deficiência severa ou doenças raras com grande restrição de movimentos, com o objetivo de garantir sua autonomia e independência pessoal.
PL 8046/2010	Marçal Filho - PMDB/MS	Acrescente-se ao art. 483 do Projeto de Lei nº 8.046, de 2010, o seguinte § 4º: "Art. 483... (...) § 4º. Não se aplica o disposto neste artigo quando a sentença for concessiva de medicamentos e tratamentos de urgência a paciente que apresentem doenças raras que corra risco de morte."
PL 2669/2011	Jean Wyllys - PSOL/RJ	Dispõe sobre diretrizes para o tratamento de doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde e dá outras providências.
PL 1606/2011	Marçal Filho - PMDB/MS	Dispõe sobre a dispensação de medicamentos para doenças raras e graves, que não constam em listas de medicamentos excepcionais padronizadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS.

Fonte: Câmara dos Deputados, 2015.

Nota: A Tabela acima foi construída a partir da busca de Projetos de Lei e outras proposições em tramitação na Câmara dos Deputados, por meio do site <http://www.camara.leg.br/sileg/default.asp>. Nas buscas foram utilizados os seguintes termos: “doenças raras”; “medicamento órfão”; “medicamentos órfãos”.

Apenas o PL 6566/2013 trata de incentivos à inovação. Neste PL propõe-se que pelo menos 30% (trinta por cento) dos recursos do Programa de Fomento à Pesquisa em Saúde advindos do Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico seja aplicado em

atividades voltadas para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos, imunobiológicos, produtos para a saúde e outras modalidades terapêuticas destinadas ao tratamento de doenças raras ou negligenciadas.

A proposição de uma legislação que englobe tanto as DN como as doenças raras em um mesmo contexto mostra que existe a possibilidade de elaboração de uma política conjunta de financiamento para essas doenças no Brasil.

### 6.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE AS POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

As políticas de medicamentos órfãos foram criadas com a intenção de fazer com que medicamentos para doenças raras se tornassem suficientemente lucrativos para trazê-los ao mercado. As legislações, tanto dos EUA como da União Europeia foram efetivas em alcançar este objetivo (HAFFNER, TORRENT-FARREL e MAHER, 2008).

Em resumo, três características moldam o mercado de medicamentos órfãos: i) o mercado de medicamentos para uma condição médica rara é caracterizada por um pequeno grupo de consumidores cuja demanda agregada a qualquer preço é insuficiente para suportar mais do que poucas empresas ou produtos; ii) altos custos fixos para a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos; e iii) competição qualitativa dinâmica que, muitas vezes, torna um medicamento obsoleto, e oferta um medicamento novo e melhor para uma fatia do mercado consumidor (RZAKHANOV, 2008).

A crítica mais comum à legislação de medicamentos órfãos são os altos custos do tratamento. Além do mais, alguns medicamentos órfãos *blockbusters*, como a epoetin alfa (Epogen®) e o hormônio de crescimento humano recombinante (Genotropin®, Humatrope® e Nutropin®) tem sido questionados, pois muito dos seus rendimentos, após sua oferta, tem sido atribuída ao uso *off-label* para doenças de alta prevalência (HAFFNER, TORRENT-FARREL e MAHER, 2008).

O incentivo que garante a exclusividade de mercado é uma ferramenta indispensável para as empresas *start-up* de biotecnologia na atração de investidores. O ODA norte-americano auxilia na atração de *venture capital* para essas empresas possibilitando o crescimento de produtos medicamentosos órfãos biológicos e o fortalecimento da indústria de biotecnologia. Os demais incentivos previstos na legislação são benéficos para as empresas *start-up* de biotecnologia, mas somente a exclusividade pode assistir as empresas para obter recursos para cobrir os custos operacionais e continuar a P&D de produtos (WELLMAN-

LABADIE e ZHOU, 2010). Este fenômeno também ocorre na Europa que criou na sua política, incentivos específicos para pequenas e médias empresas.

Um dispositivo que não está presente nas políticas de medicamentos órfãos norte-americana e europeia, mas está disponível na política japonesa é o ressarcimento dos financiamentos governamentais após a comercialização do medicamento (WELLMAN-LABADIE e ZHOU, 2010). Esta prática poderia ser imposta para medicamentos que se tornassem lucrativos, o que pode auxiliar no refinanciamento de novas pesquisas para inovação de interesse governamental.

As políticas de medicamentos órfãos dos países desenvolvidos tornaram-se relevantes para as políticas de inovação em outros setores de saúde. O delineamento de políticas de P&D para mercados de medicamentos pequenos e vacinas para o tratamento de doenças infecciosas emergiram como pontos focais. Além disso, as políticas de medicamentos órfãos têm sido frequentemente utilizadas como um modelo potencial de políticas públicas para encorajar à inovação (YIN, 2008).

Um ponto que merece destaque nas políticas de medicamentos órfãos dos países desenvolvidos foi à criação de diversos incentivos à inovação em um mesmo instrumento jurídico. Isto facilita sua utilização e interpretação pelos atores do sistema de inovação farmacêutico interessados em investir em medicamentos para doenças raras.

O arcabouço jurídico proposto para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, prevendo mecanismos do tipo *push* e *pull*, parece ser o mais adequado para as doenças negligenciadas. Contudo, os parâmetros técnicos e operacionais para a construção de um sistema de direitos de PI *sui generis* que conceda exclusividade de mercado para inovações em terapias medicamentosas deve ser formulada com cuidado, a fim de minimizar os comportamentos oportunistas das empresas farmacêuticas.

## **CAPÍTULO 7 – VIABILIDADE DA INTRODUÇÃO DE SISTEMAS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL *SUI GENERIS* NO BRASIL COMO MECANISMO DE INCENTIVO À INOVAÇÃO PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS**

As políticas de medicamentos órfãos e outras exclusividades regulatórias, conferidas por meio de direitos de PI *sui generis*, descritas nos Capítulos anteriores se mostraram eficazes em estimular e direcionar a P&D nos países desenvolvidos estudados. No entanto, a inserção de direitos de PI semelhantes no país, com o intuito de incentivar o desenvolvimento de medicamentos para DN, requer uma pesquisa exploratória dos fatores intervenientes na implementação dessa política. Desse modo, o presente Capítulo propõe uma análise, com base em um método de cenários, para determinar se políticas semelhantes podem ser utilizadas no Brasil.

### **7.1 METODOLOGIA DE CENÁRIOS**

Os cenários começaram a ser utilizados na década de 1950 no contexto do planejamento da estratégia militar. Cerca de dez anos mais tarde, no final dos anos 1960, as empresas *General Electric* e *Royal Dutch Shell* iniciaram o uso da técnica de cenários para desenvolver os primeiros cenários sobre energia. Atualmente, os cenários são utilizados em todos os tipos de contextos: planejamento estratégico em empresas e municípios; ordenamento de territórios; consultoria política; e proposição de cenários globais, como por exemplo, os cenários relativos ao futuro da energia e do clima (KOSOW e GABNER, 2008).

Segundo Van der Heijden (1996), o planejamento de cenários é empregado em situações estratégicas que envolvem ambiguidade e incerteza. Dessa maneira, os cenários são aplicáveis ao desenvolvimento de políticas públicas, dado a complexidade e imprevisibilidade das condições para seus estabelecimentos.

De acordo com Iversen (2006), no contexto das políticas públicas o objetivo dos métodos de cenário pode ser classificado em pesquisa exploratória e pré-política. A exploração é tradicionalmente o objetivo mais comum dos trabalhos de cenário, podendo ser aplicados desde a exploração de macrotendências até objetos particulares de uma área política de interesse. Desse modo, a pesquisa de cenário exploratória é usada mais como um veículo de aprendizado, do que como uma ferramenta para a tomada de decisão. Já a pesquisa pré-política, também envolve exploração, contudo, deve-se direcionar ao mesmo tempo para a

construção de objetivos de orientação da política pública. Assim sendo, diferentemente da pesquisa exploratória, o desenho do estudo deve incorporar diversos métodos.

Um cenário pode ser conceituado de diversas formas. Esta multiplicidade de conceitos está diretamente relacionada com a própria multiplicidade de métodos. Para Godet (1987), um cenário é formado pelo conjunto da descrição coerente de uma situação futura e pelo direcionamento que permite passar da situação de origem à situação futura.

De maneira semelhante, Kosow e Gabner (2008) estabelecem que um cenário pode ser definido como uma descrição de uma situação futura possível, incluindo caminhos de desenvolvimento os quais podem levar a essa situação de futuro. Os autores ainda pontuam que um cenário não é um prognóstico. Os prognósticos são declarações sobre futuros acontecimentos que podem ser esperados, ao passo que os cenários não oferecem prognósticos, mas leva em consideração a possibilidade de várias alternativas de futuro.

Van de Heijden (1996) divide os cenários em dois tipos: externos e internos. Os cenários externos são derivados de um consenso sobre modelos mentais do mundo exterior, criados como descrições internamente consistentes e desafiadoras de futuros possíveis. Os cenários internos pertencem a uma pessoa e está relacionada à sua antecipação de futuros estados de interação com o mundo. Um cenário interno é uma linha causal de argumento que relaciona uma opção de ação com um objetivo (“se eu fizer isso, então isso acontecerá, o que levará a isto, e assim sucessivamente até que o objetivo A seja alcançado”).

Assim sendo, o objetivo por trás dos cenários é gerar orientação em relação a desenvolvimentos futuros através da observação de certos fatores-chave ou variáveis relevantes. Os cenários apenas fornecem uma construção hipotética de possíveis futuros com base no conhecimento adquirido no presente e passado. Esse constructo inclui o desenvolvimento de um futuro possível, um futuro provável ou realizável e um futuro desejável (KOSOW e GABNER, 2008).

Segundo Marcial e Grumbach (2002) os cenários possíveis correspondem a todos que a mente humana pode imaginar, os cenários prováveis ou realizáveis são aqueles em que existe uma probabilidade de ocorrência e, finalmente, os cenários desejáveis, se encontram em qualquer parte do possível, mas não são necessariamente realizáveis. Essa multiplicidade de futuros é chamada de “modelo de funil”, onde quanto mais nos distanciamos do presente em direção ao futuro, maior o número de cenários criados.

Três fatores devem ser observados neste processo. Primeiro, um cenário não é uma imagem compreensiva do futuro, sua verdadeira função, consiste em direcionar atenção para um ou mais segmentos específicos da realidade claramente demarcados. Segundo, deve ser

observado que a seleção e combinação de fatores chave com relação a um horizonte de tempo futuro também são um constructo, isto é, certos fatos e eventos são deliberadamente considerados relevantes ou ignorados. No processo, premissas em relação aos fatores relevantes para o período estudado, ou até mesmo como eles interagem uns com os outros, são sugeridos de acordo com a disponibilidade de dados. Terceiro, deve-se ter em mente que todo constructo do cenário é baseado em premissas sobre como o futuro poderá ser um dia: que direções algumas tendências tomarão, que desenvolvimentos permanecerão constantes, e quais deles poderão mudar ao longo do tempo (KOSOW e GABNER, 2008).

Em relação à finalidade de uso dos cenários, podemos dizer que eles podem ser empregados para as seguintes funções:

- **Função exploratória e de conhecimento:** os cenários servem para sistematizar e aprofundar os conhecimentos existentes;
- **Função de comunicação:** serve para estimular a discussão, pois ele ajuda a promover um conhecimento comum e compartilhado de um problema, enquanto promove a troca de ideias e a integração de diferentes perspectivas concernentes a um assunto;
- **Função de estabelecer objetivos:** auxilia no desenvolvimento e concretização de objetivos para ser mantidos em mente;
- **Função de auxílio na tomada de decisão e formação de estratégia:** os cenários são empregados no processo de tomada de decisão e no planejamento estratégico, enquanto ele fornece pontos de orientação para aqueles na área de planejamento. Eles podem ser usados para testar a confiabilidade, robustez e eficácia de uma política (KOSOW e GABNER, 2008; IVERSEN, 2006).

Apesar das múltiplas finalidades, os cenários possuem limitações. Primeiro, inexistente uma abordagem de cenário que seja capaz de agregar as quatro funções acima relacionadas ao mesmo tempo. Segundo, um cenário nunca deve ser visto como predições duras e rápidas do futuro, ele deve ser visto como projeções onde combina perguntas e respostas para perguntas do tipo: “O que aconteceria se ...”. Uma terceira limitação está nas nossas próprias limitações cognitivas em pensar sobre o desconhecido e o incerto (KOSOW e GABNER, 2008).

Em suma, os métodos de cenários são um ponto de confluência de diferentes abordagens cuja origem não está calcada somente em critérios científicos e/ou teóricos, mas encontram-se profundamente moldados pela sua aplicação prática. Acima de tudo, métodos de cenários representam conhecimento aplicado, com bases teóricas que podem variar em

importância de uma situação para outra (KOSOW e GABNER, 2008; RAMIERZ *et al.*, 2015).

De uma maneira geral, cinco etapas estão presentes na construção de cenários, conforme sugerido por Kosow e Gabner (2008):

**Fase 1 - Identificação do campo do cenário:** nesta etapa são definidos os objetivos e limites do cenário. Para isso, deve-se primeiramente considerar o sistema em que o objeto de análise está inserido, a fim de estabelecer seu objetivo, horizonte temporal e lugar.

**Fase 2 – Identificação dos fatores-chave:** esta etapa envolve a descrição do campo do cenário em termos de fatores-chave ou “descritores”. Eles são as variáveis, parâmetros, tendências, desenvolvimentos e eventos que recebem atenção central durante o processo de elaboração do cenário. Esse mapeamento de descritores para o estabelecimento de uma visão geral sobre o objeto de estudo, pode ser feita através de pesquisa bibliográfica, entrevistas, dentre outros métodos.

**Fase 3 – Análise dos fatores-chave:** nesta etapa faz-se a análise dos fatores-chave individuais de modo a encontrar quais características de futuro evidenciam-se como possibilidades para a construção do cenário afunilando-se os fatores-chave. Esta fase sempre contém aspectos intuitivos e criativos.

**Fase 4 – Geração do cenário:** As possibilidades são condensadas para formar os cenários por narrativa ou técnicas matemáticas. O número de cenários que podem ser cognitivamente processados é limitado, por isso, eles não devem ultrapassar quatro ou cinco.

**Fase 5 – Transferência do Cenário:** descrição das possíveis aplicações e/ou processamento do cenário que foi gerado.

Cabe destacar que apesar do curso lógico do método de cenários, não é indispensável percorrê-lo na sua totalidade. O método de cenários é uma abordagem modular. Desse modo, é possível limitar a pesquisa a determinado módulo de acordo com o tipo de objetivo do estudo (GODET e DURANCE, 2011).

### 7.1.1 Método de cenários prospectivos de Michel Godet

De acordo com Michel Godet (1993) os métodos de cenários prospectivos são compostos de duas macro fases: construção da base e elaboração de cenários. A construção da base serve de suporte para a segunda etapa que conduz ao estabelecimento de previsões.

Na prática, a construção da base é feita pela identificação da situação atual do sistema estudado e por uma retrospectiva histórica. Godet propõe três etapas para a construção dessa base:

1. Delimitação do sistema constituído pelo fenômeno estudado e do seu ambiente (político, econômico, tecnológico, etc.).
2. Determinação das variáveis-chave.
3. Retrospectiva e estratégia dos atores.

Delimitar o sistema, na primeira etapa, consiste em construir um conjunto de representações do estado atual do sistema, assim como analisar as tendências passadas para determinar a dinâmica da evolução do sistema e do papel motor que pode ser assumido por determinados atores.

Na segunda etapa, elaboram-se uma lista o mais completa possível das variáveis relevantes para o sistema, sejam elas quantificáveis ou não, a fim de se ter uma visão global sobre o sistema. As variáveis que caracterizam o sistema são divididas em dois grupos: variáveis internas, que descrevem o fenômeno estudado e as variáveis externas, que definem o ambiente do fenômeno estudado nos seus aspectos demográficos, políticos, econômicos, industriais, agrícolas, tecnológicos, sociais, etc.

A partir do elenco de variáveis, uma análise estrutural é feita para evidenciar a hierarquia das variáveis e sua tipologia. Essa hierarquia é evidenciada por meio de um quadro de dupla entrada denominada Matriz de Análise Estrutural (Figura 14).

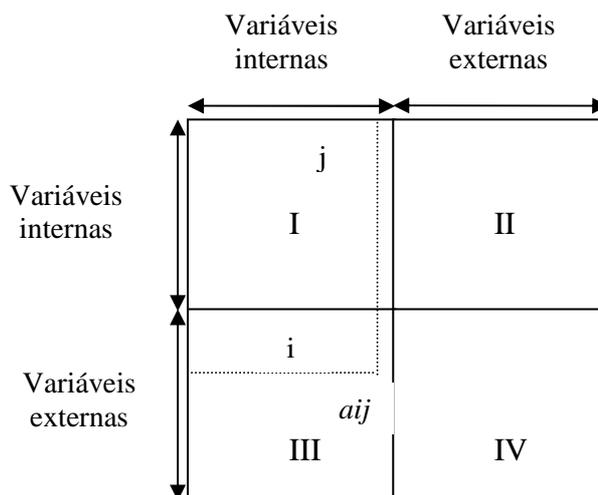


Figura 14 – Matriz de Análise Estrutural

I – Ação das variáveis internas sobre si próprias.

II – Ação das variáveis internas sobre as externas

III – Ação das variáveis externas sobre as variáveis internas

IV – Ação das variáveis externas sobre elas mesmas.

Cada elemento  $aij$  da matriz deve ser registrado da seguinte forma:  $aij = 1$  se a variável age diretamente sobre a variável  $j$ , 0 no caso contrário.

Fonte: GODET (1993).

Os resultados dessa matriz, em termos de influência e dependência de cada variável podem ser representados em um plano axial em que o eixo das abscissas corresponde à dependência e o eixo das ordenadas à influência (Figura 15).

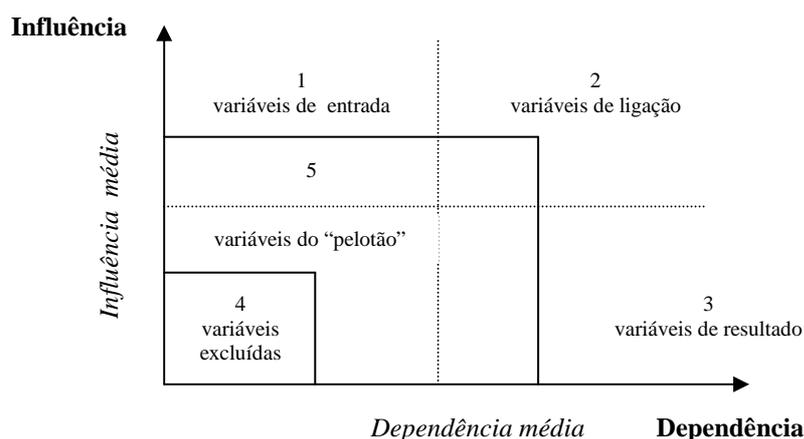


Figura 15 – Plano Influência x Dependência das variáveis-chave.

Fonte: GODET e DURANCE (2011)

As variáveis de entrada (1) são consideradas como explicativas do sistema. As variáveis de ligação (2) são, ao mesmo tempo, muito influentes e muito dependentes. Toda a ação sobre elas repercute nas demais. As variáveis de resultado (3) explicam os impactos

provenientes de outras variáveis, principalmente das variáveis de entrada e ligação. As variáveis do pelotão (5) não possuem características suficientes em termos de influência e dependência para que seja possível tirar uma conclusão sobre o seu papel no sistema.

Algumas limitações são ressaltadas por Godet no uso desse tipo de análise estrutural, principalmente devido ao caráter subjetivo na determinação da lista de variáveis e no preenchimento da matriz quanto à notação das relações (zero, sem influência ou um, com influência). Por outro lado, ele resalta que o método representa um instrumento de estruturação das ideias e da reflexão sistemática sobre um problema. Assim sendo, a Matriz de Análise Estrutural desempenha um papel de descoberta e permite criar uma linguagem comum no seio de um grupo de reflexão prospectiva.

A terceira etapa, análise retrospectiva e estratégia dos atores, têm por objetivo destacar os mecanismos e os atores determinantes da evolução do sistema. Esta análise visa, também, por em evidência as invariantes do sistema e as suas tendências pesadas. Além disso, permitem identificar os germes<sup>67</sup> de mudança, por isso, dados qualitativos como fatores políticos devem ser levados em consideração nesta análise.

A análise dos atores do sistema se inicia pela sua identificação. Em seguida, avaliam-se as relações de força entre os atores e estudam-se as convergências e divergências relativas a certo número de desafios e objetivos associados. Assim sendo, primeiramente uma matriz variáveis-chave *versus* atores é construída, na mesma formatação da matriz variável *versus* variável, sendo que as colunas comportam as variáveis e as linhas comportam os atores. O cruzamento entre os elementos dessa matriz são preenchidos com valores zero (0), para quando o ator possui pouca ou nenhuma influência sobre a variável, ou um (1), quando o ator pode influenciar a motricidade da variável. O somatório de cada linha mostra a potência de motricidade que o ator possui sobre cada variável chave. Somente os atores que são mais relevantes, isto é, possuem maior potência de motricidade são analisados quanto às suas estratégias.

Posteriormente, um quadro estratégico dos atores é construído. Este quadro reúne informações sobre os atores que comandam as variáveis-chave. Na diagonal, dispõem-se as informações sobre a finalidade, objetivos, projetos em desenvolvimento e em maturação (preferências), motivações, meios de ação de cada ator. Nos espaços de interseção restantes, examinam-se os meios de ação que cada ator dispõe em relação aos outros para tornar seu(s) objetivo(s) realidade (Figura 16).

---

<sup>67</sup> Germes, segundo Godet (1993), são fatores de mudança, quase imperceptíveis hoje, mas que constituirão as tendências pesadas de amanhã, seria um “fator portador de futuro”.

	A1	A2
A1	<b>Objetivos</b> <b>Problemas</b> <b>Meios</b>	Ações que visam a realização dos seu projeto, considerando o ator 2
A2	Ações que visam a realização dos seu projeto, considerando o ator 1	<b>Objetivos</b> <b>Problemas</b> <b>Meios</b>

Figura 16 – Quadro de estratégia dos atores.

Fonte: MARCIAL e GRUMBACH, 2002.

Em geral, as casas da diagonal principal são as mais cheias, pois se trata da identidade de cada ator. Em contrapartida, as outras casas, que correspondem à ação de um ator sobre outro, estão vazias ou quase vazias.

Outro passo importante na etapa de avaliação da estratégia dos atores em relação a cada objetivo que se deseja alcançar é estabelecer as convergências e divergências entre os atores. Esta etapa pode ser realizada utilizando-se a notação (+), quando o ator é favorável, ou (-), quando o ator é desfavorável (Figura 17).

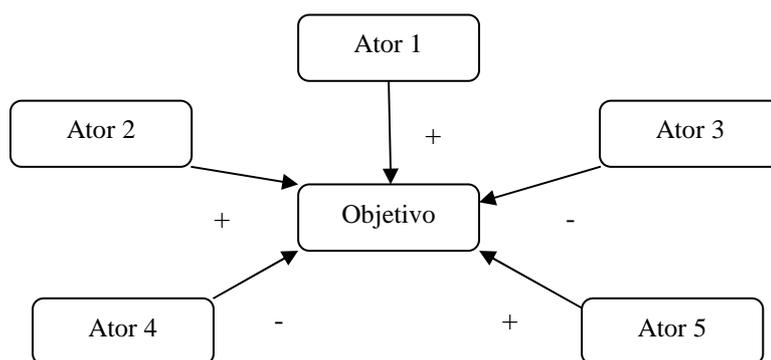


Figura 17 – Convergência ou divergência dos atores em relação ao objetivo.

Fonte: Adaptado de GODET (1993)

A construção da base, mediante a utilização dos passos supramencionados, segundo Godet (1993), permite a obtenção dos seguintes resultados: i) o sistema estudado é limitado

aos elementos pertinentes; ii) o sistema é estruturado e, eventualmente, é decomposto em subsistemas; iii) a sua evolução passada e seu estágio atual são explicados ou interpretados; iv) os fatores de evolução ou de estabilidade do sistema são postos em evidência; v) cada ator é posicionado relativamente aos objetivos estratégicos; vi) são avaliadas as táticas de alianças e de conflitos possíveis; vii) são identificadas as questões chave para o futuro.

Após a construção da base, segue-se a etapa de elaboração de cenários. Eles são estabelecidos fazendo-se a correlação entre os mecanismos de evolução do sistema e os projetos e estratégias dos atores. Para isso, Godet propõe a utilização da técnica denominada Análise Morfológica.

Na Análise Morfológica o sistema ou função estudada é decomposto em subsistemas ou componentes que podem assumir várias configurações ou hipóteses de evolução no horizonte de trabalho considerado. Os subsistemas são determinados a partir dos resultados da análise da estrutura do sistema descrita no processo de construção da base. Deve-se ter cuidado, pois a decomposição em muitos subsistemas pode tornar a análise inviável.

No caso de cenários complexos, Godet sugere que se acrescente ao processo de análise morfológica, uma etapa suplementar onde se faz a articulação dos cenários em caixas (Figura 18). Esta proposta considera que as variáveis do sistema podem assumir várias configurações ou hipóteses de evolução no horizonte de trabalho considerado.

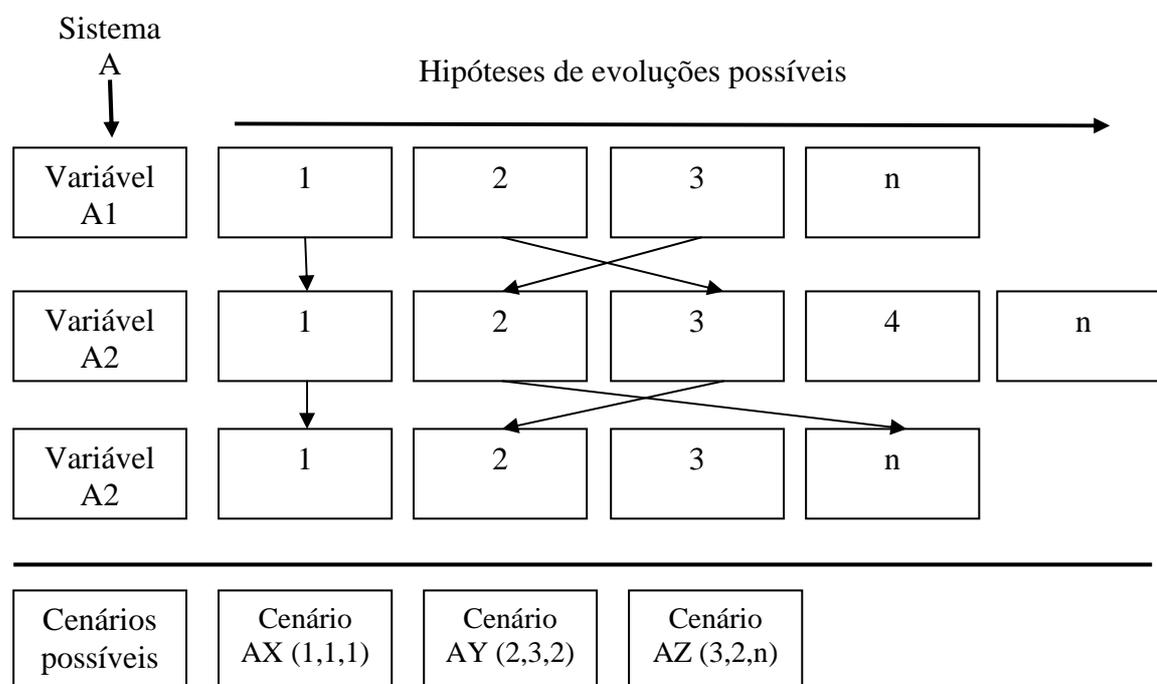


Figura 18 – Cenários Possíveis

A combinação das caixas permite uma exploração sistemática do campo dos possíveis, que levará a elaboração dos cenários propriamente ditos, onde são finalmente reunidas as variáveis-chave, as tendências de peso, as estratégias dos atores e os fatos portadores de futuro.

## 7.2 MÉTODO PARA A CONSTRUÇÃO DOS CENÁRIOS DE IMPLEMENTAÇÃO DE UM SISTEMA DE PI *SUI GENERIS* PARA MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL

Com o intuito de determinar a viabilidade da concessão de direitos de PI *sui generis* para medicamentos destinados ao tratamento de DN no Brasil, utilizou-se um método de construção de cenários exploratório adaptado de Godet (1993). Assim sendo, os cenários foram construídos a partir das seguintes etapas:

- a) Delimitação do sistema.
- b) Análise estrutural do sistema: atores e variáveis.
- c) Análise da estratégia dos atores face ao objetivo.
- d) Determinação da evolução das variáveis-chave.
- e) Construção dos cenários.

### 7.2.1 Delimitação do sistema

A delimitação do sistema foi caracterizada pela análise retrospectiva e atual do sistema brasileiro de proteção à PI de medicamentos e das experiências norte-americana e europeia na elaboração de sistemas de direitos de PI *sui generis*. O contexto das terapias disponíveis para DN estratégicas para o MS, ações de P&D e a delimitação da estrutura desse mercado, também serviram para auxiliar na identificação dos atores e variáveis-chaves que movem o sistema.

Na conclusão desta etapa de diagnóstico construiu-se uma matriz SWOT a fim de apresentar as forças, fraquezas, ameaças e oportunidades advindas da possível inserção de direitos de PI *sui generis* para medicamentos para DN no país.

### 7.2.2 Análise estrutural do sistema: atores e variáveis

A análise estrutural do sistema de PI foi composta de duas etapas: análise das variáveis do sistema e análise dos atores. Na primeira etapa foram identificadas as variáveis relevantes do sistema a partir do diagnóstico realizado no processo de delimitação do sistema.

Essas variáveis foram distribuídas em uma matriz “variável x variável” a fim de estabelecer a influência de uma sobre as outras. A matriz foi preenchida com o valor 0 (zero), caso a relação de influência não existisse ou fosse muito fraca, ou 1 (um), caso existisse relação. O somatório de cada linha representava a motricidade<sup>68</sup> da variável (M) e o somatório de cada coluna a dependência da variável (D) (Figura 19).

	x1	x2	x3	x4	x5	x6	<b>M</b>
x1	0	1	1	1	1	1	5
x2	1	0	1	1	1	0	4
x3	0	1	0	0	1	1	3
x4	0	0	0	0	1	1	2
x5	0	1	1	0	0	1	3
x6	0	1	0	0	1	0	2
<b>D</b>	1	4	3	2	5	4	

Figura 19 – Matriz Variável x Variável

Fonte: MARCIAL e GRUMBACH (2002).

Esta matriz serve para determinar a motricidade e dependência de cada variável, que orientará a descrição do comportamento das variáveis durante a redação dos cenários. A partir dos valores gerados nessa matriz os pontos médios de motricidade e de dependência foram calculados da seguinte forma:

$$PM = \frac{VM + vM}{2} ,$$

onde PM = Ponto médio de Motricidade, VM = valor mais alto de motricidade e vM = valor mais baixo de motricidade.

$$PD = \frac{VD + vD}{2} ,$$

<sup>68</sup> Motricidade é entendida como uma variável que impulsiona o sistema.

onde PD = Ponto médio de Dependência, VD = valor mais alto de dependência e vD = valor mais baixo de dependência.

Os pontos médios foram utilizados para a elaboração de um gráfico que representa um Plano Motricidade-Dependência, que permite classificar as variáveis em: variáveis de ligação, variáveis explicativas, variáveis autônomas e variáveis de resultado, de acordo com o quadrante no qual estão situadas (Figura 20).

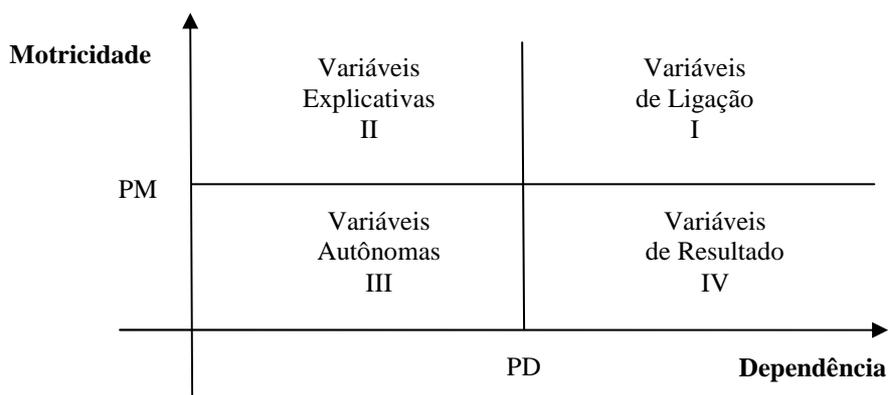


Figura 20 – Plano motricidade x dependência das variáveis-chave.

Fonte: MARCIAL e GRUMBACH (2002).

As variáveis de ligação são muito motrizes, mas possuem natureza instável. Qualquer ação sobre elas repercute nas demais. As variáveis explicativas possuem grande motricidade e pouca dependência, são as que condicionam o restante do sistema. As variáveis autônomas, por sua vez, são pouco motrizes e pouco dependentes. Constituem-se fatores relativamente desconectados do sistema. As variáveis de resultado são pouco motrizes e muito dependentes, seu comportamento é explicado pelas variáveis explicativas ou de ligação. As variáveis que se encontram em cima da linha divisória devem ser analisadas de acordo com o contexto de estudo a fim de determinar sua classificação.

A análise dos atores, a fim de identificar os atores mais influentes no sistema de PI, foi feita pela construção de uma matriz atores x variáveis (Figura 21), de maneira semelhante à matriz variável x variável. O preenchimento da matriz é feito por meio das seguintes perguntas: o ator A1 influencia a variável x1? A variável x2? ... a variável xn? Quando existia uma relação de influência atribui-se o valor 1 (um), quando não existia influência ou esta era muito fraca, colocou-se 0 (zero).

	x1	x2	x3	x4	x5	x6	<b>M</b>
A1	0	1	1	1	1	1	5
A2	1	0	1	1	1	0	4
A3	0	1	0	0	1	1	3
A4	0	0	0	0	1	1	2
A5	0	1	1	0	0	1	3
A6	0	1	0	0	1	0	2
<b>D</b>	1	4	3	2	5	4	

Figura 21 – Matriz Atores x Variáveis

Fonte: MARCIAL e GRUMBACH (2002).

Em seguida, os atores com motricidade acima do valor médio, calculada de maneira semelhante à matriz variável x variável, foram analisados considerando-se o objetivo de criar um mecanismo de direito de PI *sui generis* para incentivar o desenvolvimento de medicamentos para DN.

### 7.2.3 Análise da estratégia dos atores face ao objetivo

A análise dos atores levou em consideração o(s) objetivo(s) e meios que cada ator possui para tornar o mecanismo proposto viável. Para isso, construiu-se uma matriz atores *versus* atores, tal como sugerido por Godet (1993) e representada na Figura 16. Essa matriz simula o comportamento dos atores para atingir o objetivo.

### 7.2.4 Determinação da evolução das variáveis-chave

As variáveis consideradas mais motrizes do sistema de PI, isto é, com valor acima da média de motricidade, tiveram sua evolução prospectada no curto, médio e longo prazo. Esta etapa serve para descrever o encaminhamento entre a situação atual e o horizonte escolhido das principais variáveis do fenômeno identificadas na análise estrutural.

### 7.2.5 Construção dos cenários alternativos

Os cenários foram construídos por meio das hipóteses de evolução possíveis das principais variáveis-chave. Desse modo, optou-se pela construção de dois cenários, um onde há mudanças na atual conjuntura do sistema de PI brasileiro e outro onde não ocorrem transformações no sistema.

### 7.3 CENÁRIOS DA IMPLEMENTAÇÃO DE MECANISMOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL *SUI GENERIS* COMO INCENTIVO À INOVAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL

As políticas públicas de incentivo ao setor farmacêutico introduzidas nos países desenvolvidos, particularmente os sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis*, foram capazes de direcionar a inovação para medicamentos que preenchessem lacunas de mercado.

Uma análise desses sistemas nos EUA e Europa sugerem duas organizações governamentais responsáveis pela concessão de direitos de exclusividade de mercado para medicamentos, as Agências Reguladoras de Medicamentos e os Escritórios de Patentes (Figura 22). No entanto, a concessão de direitos de PI *sui generis* pelos Escritórios de Patentes não é independente, ela fica condicionada a obtenção da autorização de comercialização do produto junto à agência sanitária, criando uma interligação entre estas organizações.

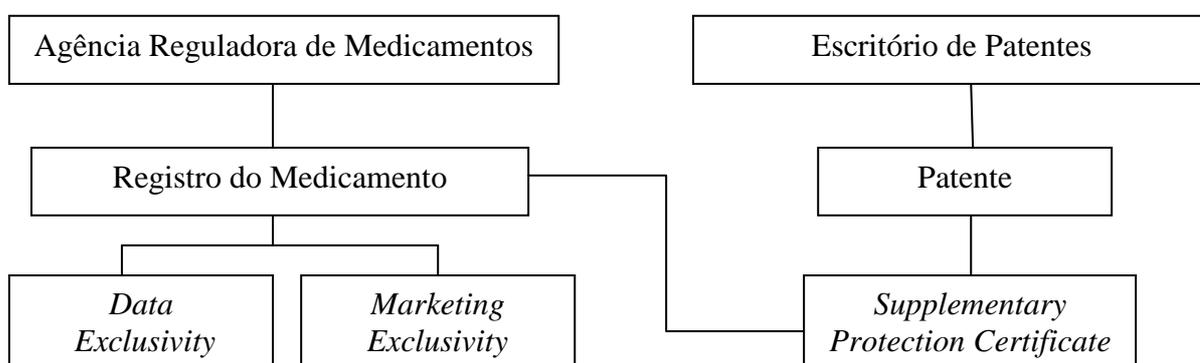


Figura 22 – Organizações governamentais responsáveis pela concessão de direitos de PI *sui generis* para medicamentos nos EUA e Europa.

Fonte: Elaboração própria.

Em suma, a experiência internacional mostra que uma série de perguntas deve ser respondida em relação ao objeto de proteção, dentre elas: Qual o objeto de proteção? Quais os critérios que o objeto deve reunir para que seja passível de proteção? Quem é o titular dos direitos do objeto protegido? Quais são os direitos a serem conferidos? Qual é a organização responsável pela concessão desses direitos? Como se adquirem esses direitos? Qual o período de vigência? Como fazer cumprir os direitos concedidos? Em que situações ocorrem à perda ou suspensão dos direitos concedidos?

A análise do contexto brasileiro mostra que as questões que devem ser colocadas para o Brasil, em um primeiro momento, antecedem a determinação do tipo de objeto, da forma de concessão do direito de propriedade intelectual *sui generis* ou *enforcement*. Ela deve estar calcada na observação dos custos e benefícios para a sociedade da introdução de novos sistemas de PI no país como política de complementação das ações de incentivo governamentais em curso para inovação farmacêutica. Isto traz à tona questionamentos como: As empresas farmacêuticas necessitam de mais esse incentivo para investir em doenças negligenciadas? Quais as modificações que seriam necessárias no atual sistema de propriedade intelectual para que possam ser concedidas outras exclusividades de mercado para medicamentos? Quais as oportunidades da introdução de sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* no país para DN? Quais as ameaças da introdução de sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* no país para DN? Que fatores estão presentes no ambiente brasileiro que podem favorecer ou impedir a introdução de novos direitos de PI no país?

No intuito de responder a essas perguntas, conforme descrito no item 7.2 desse Capítulo, empregou-se uma adaptação do método de cenários prospectivos proposto por Godet (1993), aplicando-se as seguintes etapas:

**a) Delimitação do sistema.**

A delimitação do sistema foi feita por meio da caracterização do sistema de PI brasileiro, da experiência internacional na implementação de sistemas de PI *sui generis* e do contexto das DN, a partir da releitura dos Capítulos da tese, considerando o objetivo de avaliar se a concessão de direitos de PI *sui generis* é viável como complementação dos mecanismos de incentivo à inovação de medicamentos para doenças negligenciadas no Brasil.

A análise histórica do sistema de PI brasileiro mostra que a patente permanece como a principal forma de proteção por direitos de PI à inovação de medicamentos. A proteção patentária para produtos farmacêuticos foi reintroduzida no país com a promulgação da Lei n° 9.279/96 (LPI), fruto da assinatura do Acordo TRIPS. Essa legislação determina que os órgãos envolvidos na concessão de patentes farmacêuticas relativas a produtos de uso humano são a ANVISA e o INPI. O primeiro, ligado ao MS, participa no processo pelo instituto da anuência prévia. O segundo, vinculado ao MDIC, é responsável por conceder patentes que atendam aos requisitos previstos na LPI.

A situação da inadequação da infraestrutura do INPI, tanto no que se refere ao número de examinadores necessários para acabar com o *backlog* no exame de pedidos de patentes como a falta de pessoal administrativo para a tramitação e publicação dos pedidos, tem levado à concessão de patentes de medicamentos com período de vigência superior a 20 anos da data de depósito. Desse modo, o INPI já tem promovido uma extensão do monopólio a medicamentos, indiscriminadamente, o que dificulta o estabelecimento de proposições para concessão de monopólios em casos específicos de interesse nacional pelo Escritório de Patente. O sistema de proteção patentária precisa de ajustes antes de qualquer proposta de concessão de direitos de PI *sui generis* interligado a esse sistema.

A análise retrospectiva do sistema de PI brasileiro também mostrou que modificações no conjunto normativo sobre PI devem ser realizadas pela promulgação de leis. A presença de Projetos de Lei em tramitação no Poder Legislativo por longos anos indica que há uma grande dificuldade em se encontrar um consenso sobre a matéria. Especialmente, quando o acesso a medicamentos é afetado, o tema se torna mais árido.

Apesar da resistência a mudanças no sistema de PI, alguns germes foram identificados no âmbito da proteção à propriedade intelectual na última década, que devem ser aqui destacados: ação judicial para postergação do prazo de vigência de patentes *pipeline* concedidas no Brasil com SPC concedida no país da primeira concessão; ação judicial para conceder *Data Exclusivity* por analogia a Lei nº 10.603/02 que tem como um dos objetos de proteção medicamentos não destinados ao uso humano; projetos de Lei que tramitaram na Câmara e Senado para a introdução de direitos de PI *sui generis* para medicamentos de uso humano; e Interfarma publica o documento “Doenças raras contribuição para uma política nacional”.

Todos esses fatores de mudança foram orquestrados por empresas farmacêuticas e não estão alinhados com as políticas públicas brasileiras. As empresas envolvidas nas situações acima buscam importar as legislações e políticas de sistemas de direitos de PI *sui generis* presentes nos países desenvolvidos sem qualquer adaptação as necessidades nacionais.

No que tange ao atual sistema de PI, deve-se mostrar a importância do GIPI, pois esse ator, além de ser o órgão responsável por elaborar a política de PI brasileira, também tem atuado na proposição de modificações nas matérias técnicas protegidas por patentes farmacêuticas.

Outro fator que tangencia o sistema de PI é a regulação do mercado, que hoje é feita pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da ANVISA. Em uma

situação de concessão de monopólios temporários ou na presença de fornecedores exclusivos, o estabelecimento de critérios para a fixação dos preços de produtos novos é fundamental para evitar abuso de poder econômico.

Por fim, em uma perspectiva histórica sabe-se que o setor farmacêutico no Brasil sofreu forte desnacionalização em meados da década de 1950-1979, com a compra de laboratórios nacionais por subsidiárias de empresas de capital estrangeiro. Na década de 1970, diversos produtos similares foram registrados por empresas de capital nacional, uma vez que o país não reconhecia proteção patentária a medicamentos. No início da década de 1980 o Brasil começa a ser pressionado para alteração de sua legislação patentária. A promulgação da Lei de Propriedade Industrial, em meados da década de 1990, aumentou o nível de vulnerabilidade externa. Em 1997 as empresas estrangeiras já eram responsáveis por 79% do valor total de vendas de medicamentos no país (BERMUDEZ *et al.*, 2000).

A impossibilidade de cópia das inovações farmacêuticas e a predominância de empresas estrangeiras de capital nacional no país contribuíram para o aumento dos gastos governamentais em saúde, principalmente em programas como o DST/AIDS, onde produtos novos são constantemente acrescentados ao arsenal terapêutico. Segundo Meiners (2008), a progressiva participação de medicamentos patenteados ou em processo de patenteamento no programa provocou uma ruptura no comportamento de queda do custo médio anual do tratamento por paciente, observado até 2004.

Por isso, persiste no país uma cultura anti PI no que diz respeito à concessão de direitos de propriedade sobre medicamentos. A PI é encarada, pelo governo e sociedade, como um elemento de aumento dos custos e um empecilho ao acesso a medicamentos e não como uma ferramenta de estímulo à inovação.

Em relação à experiência dos países desenvolvidos na implementação de sistemas de PI *sui generis* deve ser destacado alguns fatores que favoreceram a introdução desses sistemas: a presença de sistemas de inovação farmacêutico consolidados; a cultura de que PI, para a indústria farmacêutica, é o principal mecanismo de apropriabilidade da inovação tecnológica, dado a facilidade de cópia dos produtos; e a percepção de que o Estado é responsável por observar as necessidades das empresas e elaborar políticas setoriais que conciliem demandas nacionais e promovam o desenvolvimento de suas indústrias.

Outro ponto de destaque nos países desenvolvidos foi à construção dos sistemas de PI *sui generis* em complementação a outras políticas industriais, como a concessão de incentivos fiscais e financeiros para o desenvolvimento de produtos, criação de regras que facilitaram a participação das universidades no processo de inovação e tratamento diferenciado para

pequenas empresas. Acresce-se ainda que as legislações foram sofrendo adaptações a partir do processo de análise das políticas públicas de PI implementadas.

Apesar dos impactos positivos das políticas de PI para medicamentos dos países desenvolvidos, é importante destacar que, na última década, os sistemas de PI *sui generis* têm sido criticados devido ao comportamento oportunista das empresas farmacêuticas, como no caso dos medicamentos para doenças órfãs. As empresas registram medicamentos com indicação órfã, mas por meio do uso *off-label* desses produtos, elas conseguem tratar doenças de alta prevalência transformando esses medicamentos em *blockbusters*.

Por sua vez, no que diz respeito às DN, a caracterização dos tratamentos e medidas de prevenção disponíveis e preconizados pelo MS em sua Política de Saúde evidenciou que o tratamento básico é composto por medicamentos descobertos há várias décadas. Dessa maneira, fica patente que existe uma lacuna em relação aos tratamentos disponíveis tanto pela presença de efeitos adversos quanto de resistência a fármacos.

No que concerne à caracterização do mercado para DN, às políticas públicas globais de incentivo à inovação estão principalmente apoiadas no financiamento à pesquisa e no estabelecimento de parcerias. A única iniciativa que perpassa por PI é a iniciativa WIPO Re:search, também baseada em sistemas de parcerias de pesquisa, que dispõe de uma base de dados com ativos de PI para licenciamento e colaboração.

Ainda no cenário global, a P&D para novas terapias e prevenção para DN, segundo os dados da base *Integrity*, continua centrada nas Instituições Científicas e Tecnológicas (ICT). Um pequeno grupo de grandes empresas farmacêuticas está ligado aos projetos de desenvolvimento de produtos. No caso específico do Brasil, as pesquisas nos primeiros estágios de desenvolvimento de produtos também são conduzidas por ICTs que são financiadas por meio de editais de fomento realizados pelos órgãos vinculados ao MCTI. Nos estágios mais avançados do *pipeline* da inovação, o país tem optado por Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo.

Finalmente, a estrutura do mercado brasileiro de medicamentos para DN caracteriza-se pela presença dos LFOs e empresas farmacêuticas privadas. Os LFOs são responsáveis por fornecer medicamentos essenciais aos Programas de Saúde estabelecidos pelo Ministério e não participam efetivamente no desenvolvimento de novos produtos.

Para sintetizar e sistematizar a análise retrospectiva e atual do sistema de PI considerando o contexto das DN optou-se por apresentar uma matriz SWOT (Figura 23). Essa matriz permite identificar quais elementos podem favorecer (forças e oportunidades) ou

dificultar (ameaças e fraquezas) a implementação de sistemas de direitos de PI *sui generis* como mecanismo de incentivo à inovação para DN no Brasil.

Ambiente Interno	<b>Forças</b>	<b>Fraquezas</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mercado de medicamentos regulado.</li> <li>- Capacitação dos pesquisadores brasileiros para à realização de pesquisas em DN.</li> <li>- DN são consideradas estratégicas pelo MS.</li> <li>- Fontes de Financiamento à pesquisa.</li> <li>- Subvenção econômica.</li> <li>- Legislações que estimulam a P&amp;D no ambiente público e privado (Lei da Inovação e Lei do Bem).</li> <li>- Poder de compra do Estado. Medicamentos para DN são disponibilizados pelo SUS.</li> <li>- Realização de parcerias para o desenvolvimento de produtos para DN (ex. vacina da Dengue).</li> <li>- Mercado para DN estabelecido tendo em vista caráter estratégico dessas doenças.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laboratórios Farmacêuticos Oficiais direcionados para a produção de medicamentos essenciais.</li> <li>- Poucas empresas voltadas à inovação de medicamentos para DN</li> <li>- Mercado brasileiro muito voltado à produção de genéricos. Empresas farmacêuticas imitadoras.</li> <li>- Legislação de PI com cláusulas que tem permitido extensão da exclusividade de mercado para medicamentos com patentes concedidas.</li> <li>- INPI com problemas infraestruturais e de <i>backlog</i> no exame de patentes.</li> <li>- ANVISA e INPI não estão em consonância nas questões relativas à PI.</li> <li>- GIPI responsável pela elaboração de políticas públicas em PI não tem poder normativo.</li> <li>- GIPI com proposições para a restrição de direitos de PI no setor farmacêutico.</li> <li>- Criação ou supressão de direitos de PI só pode ser realizada por Lei.</li> <li>- Dificuldade e morosidade do Poder Legislativo para a alteração de regras.</li> </ul>
Ambiente Externo	<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrair as grandes empresas farmacêuticas para a P,D&amp;I em DN.</li> <li>- Incentivar o estabelecimento de empresas biotecnológicas de pesquisa.</li> <li>- Atrair empresas inovadoras para o país.</li> <li>- Estabelecer um mercado específico para empresas dispostas a investir em DN.</li> <li>- Aumentar a variedade de medicamentos disponíveis para o tratamento DN.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento dos preços dos medicamentos inovadores.</li> <li>- Aumento da dependência tecnológica do país em relação às empresas transnacionais inovadoras.</li> <li>- Uso dos direitos de PI <i>sui generis</i> de forma oportunista pelas empresas farmacêuticas como ocorreu nos países desenvolvidos.</li> </ul>

Figura 23 – Análise SWOT da implementação de direitos de PI *sui generis* como mecanismo de incentivo à inovação para DN

#### b) Análise estrutural do sistema: atores e variáveis.

O diagnóstico realizado no processo de delimitação do sistema e do ambiente permitiu a identificação dos principais atores e variáveis-chave do sistema de proteção à PI no contexto das DN. O Quadro 17 apresenta os atores que, de acordo com os dados levantados, influenciam o sistema de PI e o mercado de DN e as variáveis que podem mover o sistema de PI para a criação de direitos de PI *sui generis*.

Quadro 17 – Atores e variáveis-chave do sistema de PI no contexto das DN.

<b>Atores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC)</li> <li>• Ministério da Saúde (MS)</li> <li>• Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI)</li> <li>• Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)</li> <li>• Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)</li> <li>• Empresas Farmacêuticas</li> <li>• Poder Legislativo (Deputados e Senadores)</li> <li>• Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual (GIPI)</li> <li>• Instituições Científicas e Tecnológicas (ICTs)</li> <li>• Sociedade</li> </ul>
<b>Variáveis-chave</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Política de propriedade intelectual</li> <li>• Política de saúde</li> <li>• Acordos internacionais em PI</li> <li>• Mercado para doenças negligenciadas</li> <li>• Regulação do mercado de medicamentos</li> <li>• Infraestrutura do INPI</li> <li>• Infraestrutura ANVISA</li> <li>• Cultura de propriedade intelectual</li> <li>• Mudanças ou promulgação de normas</li> </ul>

De posse das variáveis e atores acima mencionados, fez-se, primeiramente, a análise das variáveis para que fosse estabelecida a influência de uma sobre a outra (Quadro 18). Observa-se que duas variáveis, que estão diretamente inter-relacionadas, despontaram como motrizes do sistema de PI no que concerne a proteção *sui generis* de medicamentos: a celebração de Acordos Internacionais em PI e mudanças ou promulgação de normas. De fato, um Acordo Internacional não é auto aplicável no país, ele precisa ser inserido ao ordenamento jurídico nacional, feita por meio da promulgação de uma norma jurídica, o que explicaria a pontuação idêntica. Além disso, a publicação de leis pode ampliar ou retirar direitos de PI.

Quadro 18 – Matriz variável x variável do sistema de PI brasileiro para medicamentos para doenças negligenciadas.

	Política PI	Política Saúde	Acordos Internacionais em PI	Mercado DN	Regulação do mercado de medicamentos	Infraestrutura INPI	Infraestrutura ANVISA	Cultura PI	Mudanças ou promulgação de normas	M
Política PI	0	1	1	0	0	1	1	1	1	6
Política Saúde	1	0	1	1	1	0	1	0	1	6
Acordos Internacionais em PI	1	1	0	0	1	1	1	1	1	7
Mercado DN	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Regulação do mercado de medicamentos	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
Infraestrutura INPI	1	1	1	0	0	0	0	1	0	4
Infraestrutura ANVISA	1	1	1	0	1	0	0	1	0	5
Cultura de PI	1	0	1	0	0	1	1	0	1	5
Mudanças ou promulgação de normas	1	1	1	0	1	1	1	1	0	7
D	6	7	6	1	4	4	5	5	5	

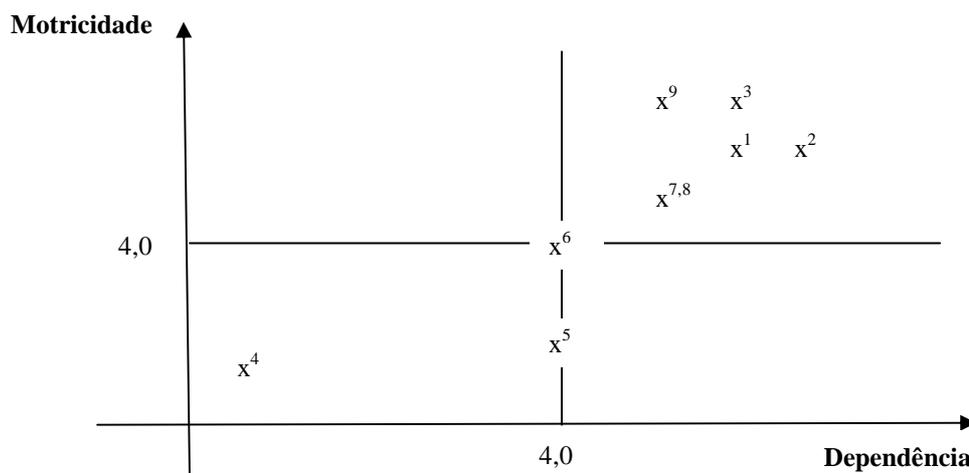
Fonte: Elaboração própria.

Duas outras variáveis aparecem como motrizes do sistema de PI *sui generis* para medicamentos: Política de PI e Política de Saúde. Essas variáveis são determinantes para se estabelecer novos direitos em PI. Se a agenda política não contemplar alterações no sistema, as mesmas não poderão ser implementadas.

Em relação à dependência das variáveis, observou-se que a motricidade do sistema é mais dependente da variável Política de Saúde, seguida da Política de PI. A concessão de qualquer tipo de monopólio às empresas farmacêuticas, afeta diretamente os Programas de Saúde e, por isso, a Política de Saúde deve contemplar a relação risco/benefícios desse tipo de medida.

Como era esperado, o mercado de doenças negligenciadas não é capaz, por si só, de impulsionar o sistema de PI, por isso, essa variável só tem alguma influência na Política de Saúde.

Em seguida fez-se a análise do Plano Motricidade-Dependência, Figura 24, mostra que a variável “Mercado de DN” ( $x^4$ ) é uma variável autônoma que se encontra desconectada do sistema de PI.



Legenda:  $x^1$  – Política de PI;  $x^2$  – Política de Saúde;  $x^3$  – Acordos Internacionais em PI;  $x^4$  – Mercado DN;  $x^5$  – Regulação do mercado de medicamentos;  $x^6$  – Infraestrutura do INPI;  $x^7$  – Infraestrutura da ANVISA;  $x^8$  – Cultura de PI;  $x^9$  - Mudanças ou promulgação de normas.

Figura 24 – Plano motricidade-dependência das variáveis do sistema de direitos de PI *sui generis* para medicamentos no contexto das doenças negligenciadas.

As variáveis  $x^1$  a  $x^3$  e  $x^7$  a  $x^9$  foram consideradas variáveis de ligação, o que parece coerente dado que as políticas de PI e Saúde, a celebração de Acordos internacionais na área de PI, a infraestrutura da ANVISA, a cultura sobre PI no país e mudanças normativas podem afetar todas as outras variáveis no que concerne à implementação de sistemas de direitos de PI *sui generis* para o setor farmacêutico.

Duas variáveis ficaram na linha divisória de classificação das variáveis. A primeira variável, “Regulação do Mercado de Medicamentos” ( $x^5$ ), ficou localizada entre uma variável autônoma e de resultado. Baseado no contexto de estudo, a variável  $x^5$  pode ser classificada como uma variável de resultado, uma vez que seu comportamento será determinado pelas variáveis de ligação. Em um mercado farmacêutico com proteção à PI que se materializa na concessão de monopólios pelo Estado, tem-se como resultado a necessidade de regulação dos preços dos medicamentos.

A segunda variável, “Infraestrutura do INPI” ( $x^6$ ), ficou localizada na interseção entre os diversos tipos de variável. Neste sentido, a infraestrutura do INPI, pode ser classificada como uma variável explicativa, pois no atual sistema de PI ela é um fator condicionante do restante do sistema. Conforme ressaltado anteriormente, a situação de *backlog* no exame de patentes farmacêuticas é uma barreira para construção de sistemas de PI *sui generis* destinados à concessão de incentivos à inovação atrelada as demandas nacionais. Hoje

qualquer empresa que peticione um pedido de patente para medicamento no Brasil, já ganha automaticamente, se o pedido não for arquivado definitivamente por falta de cumprimento de exigência formal ou pagamento de anuidade, mais de dez anos de efetivo monopólio, uma vez que como explicitado por Barbosa (2013), o simples depósito de um pedido de patente já confere exclusividade de mercado.

Finalmente, para completar a análise estrutural do sistema, estabeleceu-se a relação dos atores com as variáveis-chave. A matriz atores *versus* variáveis, Quadro 19, mostra que os dois atores mais relevantes para a implementação de um sistema de PI *sui generis* para medicamentos são o Ministério da Saúde e o Poder Legislativo, pois apresentaram maior potência de motricidade.

Quadro 19 - Matriz atores x variáveis do sistema de direitos de PI *sui generis* para medicamentos para doenças negligenciadas.

	Política PI	Política Saúde	Acordos Internacionais em PI	Mercado DN	Regulação do mercado de medicamentos	Infraestrutura INPI	Infraestrutura ANVISA	Cultura PI	Mudanças ou promulgação de normas	PM
MDIC	1	1	1	0	0	1	0	1	1	6
MS	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
MCTI	1	1	0	0	0	0	0	1	1	4
INPI	1	0	1	0	0	1	0	1	1	5
ANVISA	1	1	0	0	1	0	1	1	1	6
Empresas Farmacêuticas	1	1	1	1	0	1	1	1	0	7
Poder Legislativo	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
GIPI	1	0	1	0	0	0	0	1	1	4
ICTs	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3
Sociedade	1	1	0	0	0	0	0	1	1	4
<b>Dependência</b>	10	8	6	2	3	4	4	10	8	

PM = Potência da Motricidade

Fonte: Elaboração própria.

Duas variáveis apareceram com forte dependência para a motricidade do sistema: Política de PI e cultura sobre PI. Era esperado que a primeira variável chave fosse relevante para a criação de novos direitos de PI no contexto brasileiro. A segunda variável sobressaiu como um ponto focal, tendo em vista que o conhecimento e crenças a respeito da PI podem influenciar na decisão dos atores.

**c) Análise da estratégia dos atores face ao objetivo**

Os atores com potência de motricidade acima do valor médio (maior que cinco) foram examinados em um quadro estratégico de atores (Quadro 20). Neste quadro, os atores foram avaliados quanto as possíveis ações que podem ser feitas no contexto atual, considerando o objetivo de implementar direitos de PI *sui generis* para medicamentos destinados ao tratamento ou prevenção de DN.

Quadro 20 – Quadro estratégico de atores com o objetivo de implementar direitos de PI *sui generis* para medicamentos destinados ao tratamento ou prevenção das doenças negligenciadas.

Objetivos, Problemas e Meios	MS	Poder Legislativo	Empresas Farmacêuticas	ANVISA	MDIC	INPI
<b>MS</b>	<p><b>Objetivo:</b> Fornecer medicamentos para DN pelo menor preço.</p> <p><b>Problemas:</b> Medicamentos protegidos por PI com preços elevados.</p> <p><b>Meios:</b> Poder de compra do Estado. Financiamento da P&amp;D. Realização de PDP com preço do produto preestabelecido.</p>	<p>Envia demandas e promove a articulação com o Poder Legislativo para promulgação de modificação das legislações sobre PI.</p>	<p>Convence as empresas de que direitos de PI que ultrapassam os parâmetros mínimos estabelecidos em Acordos Internacionais somente serão concedidos para matérias de interesse nacional.</p> <p>Promove encontros com as empresas para propor a inclusão de mecanismos de PI para incentivar à inovação para DN.</p>	<p>Solicita sugestões para o estabelecimento do objeto de proteção, limitações, forma de concessão, etc.</p> <p>Solicita estabelecimento dos procedimentos de regulação do mercado de produtos protegidos por direitos de PI <i>sui generis</i> por meio da CMED.</p>	<p>Solicita apoio do MDIC na articulação junto às instâncias necessárias para criação de direitos de PI <i>sui generis</i> para medicamentos (GIPI e Poder Legislativo).</p>	<p>Articula-se com o INPI, nos casos em que os direitos de PI <i>sui generis</i> criados estejam relacionados com a concessão de patentes.</p> <p>Tenta resolver problemas técnicos e de trâmites administrativos para que o processo de concessão de patentes farmacêuticas seja mais ágil.</p>
<b>Poder Legislativo</b>	<p>Faz questionamentos ao MS da importância da promulgação ou modificação das legislações existentes e dos impactos para a saúde e orçamento.</p>	<p><b>Objetivo:</b> Legislar sobre assuntos de interesse nacional</p> <p><b>Problemas:</b> Morosidade das tramitações legislativas Dificuldade de aprovação de matérias relativas à PI</p> <p><b>Meios:</b> Promulgação e modificação de normas jurídicas. Articulação política.</p>	<p>Faz consultas públicas para que as empresas se manifestem sobre as propostas de alteração ou criação das leis.</p>	<p>Faz questionamentos a ANVISA por meio do MS sobre objeto, forma e controle da proteção.</p>	<p>Faz questionamentos ao MDIC se os direitos de PI a serem criados afetam a competitividade das empresas.</p>	<p>Faz questionamentos ao INPI por meio do MDIC sobre alterações de normas de PI.</p>

(continuação ...)

Objetivos, Problemas e Meios	MS	Poder Legislativo	Empresas Farmacêuticas	ANVISA	MDIC	INPI
<b>Empresas Farmacêuticas</b>	<p>Discute com o MS as vantagens e desvantagens para as empresas das medidas propostas.</p> <p>Tentam ampliar direitos de PI, que não se limitem as DN.</p>	<p>Faz <i>lobby</i> junto a senadores e deputados para aprovação das normas de seu interesse.</p>	<p><b>Objetivo:</b> Produzir medicamentos rentáveis.</p> <p><b>Problemas:</b> Medicamentos de interesse do Estado nem sempre são interessantes economicamente para as empresas.</p> <p><b>Meios:</b> Produzir medicamentos de interesse do governo, caso alguma vantagem competitiva seja concedida.</p>	<p>Envia sugestões sobre a forma de proteção do objeto.</p> <p>Discute em seminários e consultas públicas o objeto de proteção, vigência da proteção e formas de <i>enforcement</i>.</p>	<p>Discute com o MDIC as vantagens e desvantagens para as empresas das medidas propostas.</p> <p>Tentam ampliar direitos de PI, que não se limitem as DN.</p>	<p>Articula-se junto ao INPI para que normas e manuais de exame confirmem a maior proteção possível, caso direitos criados perpassem pelo INPI.</p>
<b>ANVISA</b>	<p>Cria normatizações em consonância com a Política de Saúde.</p> <p>Solicita melhoria da infraestrutura e capacitação necessária para operar um novo sistema de PI.</p> <p>Solicita articulação junto ao Ministério do Planejamento para a contratação e pessoal.</p>	<p>Traz explicações técnicas de Ofício ou quando consultada sobre as normas a serem modificadas ou criadas que devem ser executadas pela organização.</p>	<p>Faz seminários e consultas públicas para discutir objeto de proteção, vigência da proteção e formas de <i>enforcement</i>.</p>	<p><b>Objetivo:</b> normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde.</p> <p><b>Problemas:</b> Poucas pessoas na gerência ligada à área de PI.</p> <p><b>Meios:</b> Sugerir a promulgação de legislação de direitos de PI <i>sui generis</i>. Priorizar análise de pedidos de registro para DN.</p>	<p>Solicita representante para participar das discussões.</p>	<p>Discute a criação de fluxos de trabalho e normatizações quando a matéria envolve as duas organizações.</p> <p>Tenta resolver problemas técnicos e de trâmites administrativos para que o processo de concessão de patentes farmacêuticas seja mais ágil.</p>

(continuação ...)

Objetivos, Problemas e Meios	MS	Poder Legislativo	Empresas Farmacêuticas	ANVISA	MDIC	INPI
<b>MDIC</b>	Articula-se junto ao MS para solicitar modificações na legislação de PI	Encaminha demandas e promove articulação com o Poder Legislativo para a promulgação de legislações.	Convence as empresas de que direitos de PI que ultrapassam os parâmetros mínimos estabelecidos em Acordos Internacionais somente serão concedidos para matérias de interesse nacional.		<b>Objetivo:</b> Formular, executar e avaliar políticas públicas para a promoção da competitividade, inclusive sobre PI e transferência de tecnologia. <b>Problemas:</b> Infraestrutura do INPI <b>Meios:</b> Sugerir a promulgação de legislação de direitos de PI <i>sui generis</i> .	Consulta o INPI sobre quais as mudanças necessárias para que o sistema de PI <i>sui generis</i> funcione.  Tenta resolver problemas técnicos e de trâmites administrativos para que o processo de concessão de patentes farmacêuticas seja mais ágil.
<b>INPI</b>	Articula-se, por meio do MDIC, para que mudanças na legislação de PI sejam implementadas.  Tenta resolver problemas técnicos e de trâmites administrativos para que o processo de concessão de patentes seja mais ágil.	Acompanha PL para opinar sobre as mudanças na legislação de PI e criação de novas normas que afetem o órgão.		Tenta resolver problemas técnicos e de trâmites administrativos para que o processo de concessão de patentes farmacêuticas seja mais ágil.	Mostra ao MDIC que o atual colapso no sistema de propriedade industrial deve ser corrigido, pois traz prejuízos a sociedade.  Solicita articulação junto ao Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão para a contratação e pessoal.  Solicita melhoria das condições de trabalho.	<b>Objetivo:</b> executar, no âmbito nacional, as normas que regulam a propriedade industrial. <b>Problemas:</b> <i>Backlog</i> na análise de pedidos de patentes Problemas de infraestrutura <b>Meios:</b> Sugerir a promulgação de legislação de direitos de PI <i>sui generis</i> . Priorizar pedidos de registro para DN, quando solicitado.

Fonte: Elaboração própria.

No atual estado do sistema de PI brasileiro, não se pode ainda determinar o posicionamento dos atores motrizes do sistema em relação à introdução de direitos de PI *sui generis* para DN. Sabe-se apenas que no momento o país é contra a ampliação de direitos de PI no Brasil, dada a suspensão do PL 3.533/2000, que sugeria a introdução de direitos de PI *sui generis* para medicamentos de uso humano, e que as empresas farmacêuticas são favoráveis, tendo em vista as tentativas de introdução feitas por meio de ações judiciais.

#### d) Determinação da evolução das variáveis-chave

Considerando o complexo sistema de PI no setor de medicamentos, após o estabelecimento da conjectura da estratégia dos atores, prosseguiu-se com uma análise da evolução das variáveis-chave do sistema de PI no curto, médio e longo prazo (Quadro 21), a fim de projetar os futuros possíveis.

Quadro 21 – Hipóteses da evolução das variáveis-chave do sistema de PI brasileiro, no curto, médio e longo prazo.

Variável	Hipótese da evolução das variáveis-chave do sistema de PI		
	Curto Prazo (3 anos)	Médio Prazo (5 anos)	Longo Prazo (10 anos)
Acordos Internacionais em PI	Apesar das pressões para fortificação do sistema o país tenta resistir à celebração de acordos que fortifiquem o sistema de PI para medicamentos.	Apesar das pressões para fortificação do sistema o país tenta resistir à celebração de acordos que fortifiquem o sistema de PI para medicamentos.	Intensificam-se as pressões para ampliação de direitos de PI para medicamentos nos países em desenvolvimento.
Mudanças ou promulgação de normas	Lei da Propriedade Industrial com extensão da vigência de patentes desvinculada de políticas públicas.	Modificação da legislação de PI, com supressão do parágrafo único do Art. 40 da LPI e perda do patenteamento de outras invenções.	Começa a se pensar sobre a introdução de direitos de PI <i>sui generis</i> para medicamentos no país vinculado às Políticas de Saúde.
Política de PI	GIPI responsável pela política de PI no país ainda sem poder normativo.	GIPI começa a se fortalecer e consegue levar suas proposições adiante, conseguindo buscar sua implementação por meio dos caminhos legais disponíveis no país.	GIPI propõe e articula a política de PI brasileira junto aos seus membros e consegue implementá-la.

(continuação ...)

Variável	Hipótese da evolução das variáveis-chave do sistema de PI		
	Curto Prazo (3 anos)	Médio Prazo (5 anos)	Longo Prazo (10 anos)
Infraestrutura do INPI	Aumento do número de examinadores e pessoal administrativo a partir de concurso já aprovado.  Delimitação da atuação do INPI e ANVISA no exame de patentes.	Aumento do número de examinadores e pessoal administrativo.  Resolução das pendências técnico-administrativas entre ANVISA/INPI pela modificação da legislação de PI no país.	Redução do <i>backlog</i> no exame de patentes.  Melhoria da remuneração com redução das evasões.
Infraestrutura ANVISA	Delimitação da atuação do INPI e ANVISA no exame de patentes.	Aumento do número de examinadores e pessoal administrativo.  Resolução das pendências técnico-administrativas entre ANVISA/INPI pela modificação da legislação de PI no país.	Redução do <i>backlog</i> no exame de patentes.
Cultura de PI	PI vista como barreira ao desenvolvimento.	Direitos de PI além dos parâmetros mínimos estabelecidos em Acordos Internacionais devem ser concedidos para promover o desenvolvimento de tecnologias nacionais.  PI como elemento da política industrial e relevante para a competitividade das empresas.	PI passa a ser vista como ferramenta para o desenvolvimento.

Fonte: Elaboração própria.

### e) Construção dos cenários

Por fim, a partir da combinação entre as hipóteses de evolução do sistema de PI brasileiro, dois cenários foram construídos um denominado “Sistema de PI como agente de promoção do desenvolvimento”, onde ocorrem transformações na atual conjuntura do sistema de PI brasileiro, e outro denominado “Sistema de PI como barreira ao desenvolvimento” onde o atual sistema não é repensado e reformulado.

### **Cenário 1: Sistema de PI como agente de promoção do desenvolvimento**

O governo autorizará a contratação de novos servidores, via concurso público, para aumentar o número de examinadores de patentes do INPI e de técnicos para a área de propriedade intelectual da ANVISA.

Paralelamente, as ambiguidades técnico-administrativas entre INPI e ANVISA serão dirimidas pela publicação ou alteração de norma(s) jurídica(s) que defina(m): as matérias técnicas patenteáveis, sem denunciar Acordos Internacionais firmados pelo Brasil; a tramitação dos pedidos de patentes desde sua entrada para análise até sua decisão final, com carta patente expedida ou arquivamento definitivo do pedido; e as competências de cada órgão envolvido na concessão de patentes de produtos farmacêuticos.

Esses eventos permitirão reduzir o *backlog* no exame de patentes, que será eliminado ao longo dos anos. A não postergação do tempo de monopólio conferido às empresas inovadoras com fim do *backlog* fará com que essas empresas fortifiquem suas ações para trazer sistemas de direitos de PI *sui generis* para medicamentos nos moldes existentes nos países desenvolvidos. Devido à globalização do mercado farmacêutico, essas ações devem ser realizadas, prioritariamente, por meio da celebração de Acordos Internacionais.

O GIPI consolida-se como órgão proponente de políticas públicas em PI e consegue se articular, junto aos seus membros e ao Poder Legislativo, para que as suas propostas de redução do escopo de patentes farmacêuticas seja implementada. Além disso, consegue fazer resistência no ambiente interno e se articular internacionalmente para postergar a celebração de Acordos sobre direitos de PI que possam ter um impacto negativo sobre as Políticas de Saúde.

Os efeitos das políticas de transferência de tecnologia e capacitação tecnológica colocadas em prática por meio das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, subsídios e financiamento à P&D de longo prazo e aproximação das ICT às empresas, começam a ter resultados e o país passa a contar com empresas de base tecnológica capazes de desenvolver novos produtos de interesse nacional.

Finalmente, a melhoria da capacitação tecnológica nacional e o funcionamento adequado do sistema de PI brasileiro promovem uma mudança na cultura sobre PI, possibilitando que o governo pense sobre a introdução de sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* como um mecanismo diferencial de incentivo à inovação de medicamentos de interesse nacional que não seriam desenvolvidos na ausência de incentivos.

## **Cenário 2: Sistema de PI como barreira ao desenvolvimento**

O problema da infraestrutura do INPI e ANVISA se agravam. O número de examinadores do INPI e de técnicos da ANVISA não cresce proporcionalmente a demanda de pedidos de patente, dado que o governo não autoriza novas contratações diante da crise econômica brasileira. Acresce-se ainda que as modificações legislativas necessárias ao bom funcionamento do sistema de PI não são realizadas nos próximos anos, uma vez que esse tema não se encontra na lista de prioridades da agenda do Poder Legislativo. As divergências técnico-administrativas entre INPI e ANVISA perduram.

Consequentemente, o *backlog* na concessão de patentes de medicamentos aumenta. As empresas farmacêuticas, que possuem pedidos de patentes para serem analisados, conseguem obter um período de “quase monopólio” mesmo para medicamentos que não são passíveis de obtenção de privilégio pela falta do preenchimento dos requisitos de patenteabilidade (novidade, atividade inventiva e aplicação industrial).

O bloqueio da concorrência pela incerteza de mérito dos pedidos de patentes e a extensão do tempo de vigência das patentes de medicamentos que preenchem os requisitos de patenteabilidade por força do parágrafo único do Art. 40 da LPI, retardam a colocação de medicamentos genéricos no mercado onerando o orçamento da União.

O sistema de PI ineficaz promove o crescimento da cultura que PI é uma barreira ao acesso a medicamentos. PI não é vista como uma ferramenta para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos e não é trabalhada adequadamente como um elemento da política industrial para a competitividade das empresas farmacêuticas nacionais.

Paralelamente, as empresas farmacêuticas globais continuam a pressionar para que Acordos Internacionais sejam firmados ou legislações nacionais sejam promulgadas para trazer ao ordenamento jurídico brasileiro sistemas de direitos de PI *sui generis* que permitam a concessão de exclusividades de mercado para proteger, principalmente, medicamentos que geram gastos em P&D e podem ser considerados não patenteáveis.

O GIPI não consegue superar seus problemas de articulação para se consolidar como órgão proponente de políticas públicas em PI no ambiente nacional. No âmbito internacional o GIPI mantém a posição de tentar bloquear ou postergar a celebração de Acordos sobre direitos de PI que possam ter um impacto negativo sobre as Políticas de Saúde.

As políticas de transferência de tecnologia e capacitação tecnológica colocadas em prática pelo governo por meio das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, subsídios e financiamento à PSD de longo prazo e aproximação das ICT às empresas são descontinuadas

ou reduzidas, aumentado ainda mais o *gap* tecnológico existente entre o Brasil e os países desenvolvidos no setor farmacêutico.

Enfim, a permanência de um sistema de PI que permite a concessão de direitos de exclusividade de mercado para qualquer tipo de medicamento, sejam eles meritórios de monopólio ou não, dificulta, sobremaneira, a elaboração de políticas de PI como ferramenta de estímulo à inovação para medicamentos específicos.

## CONCLUSÃO

A hipótese de que o atual sistema de proteção à propriedade intelectual brasileiro, no que concerne à concessão de direitos de exclusividade de mercado para produtos farmacêuticos, ainda não tem se mostrado adequado para estimular o desenvolvimento de medicamentos para doenças características do país, se confirmou com os levantamentos realizados neste estudo.

Na análise do contexto da construção do sistema de concessão de exclusividades de mercado para produtos farmacêuticos, a partir da assinatura do Acordo TRIPS, fica claro que o país adotou uma posição que prejudicou o imaturo sistema de inovação farmacêutico brasileiro. O Brasil optou por não utilizar os períodos de transição permitidos no Acordo, que poderiam postergar a proteção patentária de medicamentos, e incorporou prontamente todos os dispositivos de TRIPS na legislação nacional. Além disso, o país também optou pela colocação de dispositivos *Trips plus* na legislação, como as patentes *pipeline*, que permitiram trazer direitos de propriedade industrial a medicamentos que poderiam estar em domínio público. Desse modo, o país não fez uso de um tempo indispensável para transformar seu parque industrial farmacêutico baseado na cópia de produtos inventados nos países desenvolvidos, para um sistema de inovação capaz de desenvolver produtos que atendessem às demandas nacionais.

O sistema de concessão de exclusividades de mercado para produtos farmacêuticos, fundamentado na proteção patentária, não atua como um mecanismo do tipo *push* de estímulo à inovação no ambiente nacional. Ele foi e ainda tem sido utilizado, basicamente, pelas corporações transnacionais interessadas em criar barreiras à entrada de concorrentes.

Como mostrado no método de cenários prospectivos, a situação do atual sistema brasileiro de PI, em relação à proteção de medicamentos, impõe obstáculos para elaboração de políticas públicas de Propriedade Industrial, que equilibrem os benefícios a serem auferidos pelos desenvolvedores de tecnologia farmacêutica e pelos cidadãos. Na presença de um sistema de PI, extremamente benéfico para as empresas farmacêuticas inovadoras estrangeiras, torna-se difícil pensar em mecanismos alternativos para o uso mais efetivo da PI com o intuito de incentivar à inovação no atendimento das demandas de saúde nacionais, como no caso das doenças negligenciadas.

A sistematização e análise da evolução das variáveis-chave do sistema brasileiro de PI revelam que seria praticamente impossível, no curto e médio prazo, fazer proposições para criação de sistemas de PI *sui generis* que tivessem qualquer interligação com o sistema de

patentes. O sistema de proteção patentária já lhes fornece uma exclusividade de mercado de pelo menos dez anos para qualquer medicamento, como mostrado no Capítulo 4, dado a existência de dispositivo *TRIPS-plus* na LPI – o parágrafo único do Art. 40.

Conforme pontuado por Barbosa (2013), mais agravante ainda é o fato que o atraso na análise dos pedidos de patentes, por conferir um *quase monopólio*, tem permitido que pedidos de medicamentos que não preencherão os requisitos de patenteabilidade, recebam exclusividade de mercado até que a análise pelo INPI seja concluída. A incerteza sobre a concessão de uma patente é suficiente para bloquear a entrada de concorrentes no mercado, uma vez que a legislação de propriedade industrial possui mecanismo que permite que o titular da patente seja indenizado pela exploração indevida do objeto patentado, inclusive pela exploração ocorrida entre a data da publicação do pedido e da concessão da patente.

Diferentemente da situação brasileira, a experiência internacional - norte-americana e europeia - mostra que seus governos optaram por conceder direitos de exclusividade de mercado para medicamentos, além dos parâmetros mínimos estabelecidos em TRIPS, onde havia lacunas de produtos, como foi o caso dos medicamentos para população pediátrica e doenças raras.

Os países desenvolvidos estudados nessa tese, também optaram por estimular inovações incrementais, de custo reduzido em relação à invenção de medicamentos contendo fármacos novos, como a busca de novas aplicações terapêuticas para fármacos existentes e melhoria de formulações. Dessa maneira, esses países conseguiram estabelecer sistemas de direitos de PI *sui generis* como mecanismos de incentivo à inovação complementares ao sistema de patentes.

No entanto, apesar dos sistemas de direitos *sui generis* para produtos farmacêuticos dos países desenvolvidos terem estimulado o desenvolvimento de novos medicamentos, eles possuem alguns problemas. Kelssenhein (2010) aponta que os estudos realizados em populações pediátricas ou de mudanças de formulação, muitas vezes, não promoveram nenhum impacto na saúde pública, visando apenas à extensão da exclusividade de mercado de medicamentos *blockbusters*.

Outro ponto de alerta trata-se do uso de recursos públicos para financiamento, principalmente, dos primeiros estágios da P&D. Estes recursos não são ressarcidos para o governo, mesmo nos casos onde os medicamentos que possuem exclusividade de mercado se tornam extremamente lucrativos. Este fato ocorre, com uma maior frequência, nos casos da descoberta de outras aplicações terapêuticas de fármacos utilizados para tratar uma pequena

população com uma doença rara específica, que depois é empregado no tratamento de doenças com demandas mais expressivas.

É importante destacar que os países da União Europeia e os Estados Unidos, além de possuir um sistema de inovação farmacêutico consolidado, não tiveram que enfrentar os problemas presentes no Brasil, tais como: infraestrutura precária do Escritório de Patente; presença de dois órgãos para a concessão de patentes farmacêuticas que não possuem suas atribuições bem delimitadas; e morosidade na promulgação de um conjunto normativo para definição dos escopos e matérias a serem protegidas por direitos de PI.

Dentre o conjunto de regras que concedem direitos de PI *sui generis* a medicamentos, estudados nesta tese, as normas relativas aos medicamentos órfãos são as que mais se aproximaram do contexto das doenças negligenciadas, onde a indústria farmacêutica não tem interesse em investir. As políticas para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras nos EUA e União Europeia concedem, além do mecanismo de *Marketing Exclusivity*, consultoria científica pela agência reguladora de medicamentos, redução de taxas para o registro sanitário, incentivos financeiros e fiscais. Assim sendo, elas associam mecanismos *push* e *pull* necessários à pesquisa e desenvolvimento em saúde. No entanto, nada impede que outras características dos demais sistemas de PI *sui generis*, como prazo diferenciado de exclusividade de acordo com o tipo de inovação realizada pelas empresas, possam ser incorporadas no caso das doenças negligenciadas.

No cenário otimista de evolução das variáveis-chave do sistema de PI brasileiro, poderia ser introduzida no país uma legislação própria para estimular à inovação em doenças negligenciadas, contendo direitos de PI *sui generis*, integrando as políticas de saúde e industrial.

Na estrutura jurídica dessa norma, tomando como base a experiência internacional, sugere-se a presença de alguns elementos, tais como: o conjunto de doenças negligenciadas contempladas pela norma deve ser definido pelo MS, baseado em critérios epidemiológicos; o tempo de exclusividade de mercado deve estar associado ao grau de inovação do produto, por exemplo, medicamentos contendo fármacos novos poderiam receber um período mais longo de exclusividade de mercado; o direito deve ser concedido pela ANVISA, dado que a agência reguladora fica impedida de conceder uma segunda autorização de comercialização para produto idêntico durante o período de exclusividade, existiriam menos disputas judiciais, frequentes na área de patentes; e revisão acelerada do registro do produto.

Além desses fatores, poderia ser inserido no mesmo instrumento jurídico, outros mecanismos de incentivo à inovação. Notadamente, o financiamento compartilhado dos

ensaios pré-clínicos e clínicos e a garantia de mercado pelo uso do poder de compra do Estado.

Outros dispositivos que também podem ser incluídos referem-se à previsão de ressarcimento dos recursos governamentais aportados na P&D, caso os medicamentos venham a apresentar rentabilidade acima de determinados patamares, a garantia de acesso aos hospitais públicos para a realização dos ensaios clínicos, e a obrigatoriedade de que a P&D seja realizada em território nacional, para promover à capacitação tecnológica local, geração de emprego e renda. Frisa-se ainda que para que o preço dos medicamentos desenvolvidos para DN não seja elevado devido à proteção intelectual, dificultando o acesso aos medicamentos, faz-se necessário que a norma preveja que a CMED avalie o preço introdutório do produto, bem como faça o acompanhamento de seus reajustes.

Por fim, ressalta-se que os incentivos dispostos nessa norma devem estar inicialmente direcionados para um número reduzido de doenças, de preferência, para as doenças mais negligenciadas que estão à parte do mercado farmacêutico. Não menos importante, deve ser proposto um processo de avaliação de uso da norma, a fim de determinar sua eficácia.

Contudo, a análise dos cenários de implementação de mecanismos de PI *sui generis* como incentivo à inovação de medicamentos para DN, no atual contexto do sistema de PI brasileiro, possui mais contras do que *pros*. Dentre as desvantagens de utilização desses sistemas, pode-se destacar que sua implementação não seria tão atrativa para as empresas farmacêuticas inovadoras, uma vez que elas estão em um mercado onde qualquer medicamento pode se beneficiar do extenso período de exclusividade de mercado conferido pelo sistema de patentes. Desse modo, sistemas *sui generis* não seriam vistos como um diferencial para estimular o desenvolvimento de novos medicamentos para essas doenças.

Além do mais, a introdução desses sistemas no âmbito do INPI ou da ANVISA demandaria um aumento da infraestrutura desses órgãos, tanto técnica quanto administrativa, dado que mais um serviço seria incorporado nas rotinas de trabalho. Atualmente, as duas instituições não possuem servidores suficientes sequer para analisar os pedidos de patentes. Acresce-se ainda que o corpo técnico necessitaria de capacitação prévia sobre direitos de PI *sui generis*. Toda vez que um novo direito de propriedade passa a ser concedido pelo Estado, o órgão responsável pela sua concessão precisa definir os parâmetros de tramitação e avaliação dessas solicitações, bem como saber claramente quais as consequências da concessão desse direito. As organizações envolvidas na aplicação prática de uma legislação de PI deveriam planejar suas ações, antes da entrada em vigor da norma jurídica.

A dificuldade para promulgação e revisão de normas relativas à PI pelo Poder Legislativo, também pode ser vista como uma forte barreira para a implementação de uma norma de estímulo à inovação para DN contendo direitos de PI *sui generis*. Diversos problemas que persistem no sistema de patentes na área farmacêutica, como as divergências técnicas existentes entre INPI e ANVISA, já poderiam estar equacionados se os inúmeros projetos de lei em tramitação para alteração da LPI fossem analisados pelo legislativo.

Finalmente, assinala-se que mesmo após o término do período de proteção, existiria a possibilidade de manutenção da exclusividade de mercado pela empresa detentora do direito de PI até que uma empresa concorrente, pública ou privada, passasse a produzir o medicamento. No intuito de minimizar esse problema, pode-se atrelar a concessão da exclusividade de mercado a política governamental de Pareceria para o Desenvolvimento Produtivo, de modo que a tecnologia para a fabricação do medicamento seja transferida para pelo menos um dos LFOs.

Por outro lado, dentre as vantagens de um sistema *sui generis* ressalta-se que mecanismos do tipo *pull* são capazes de dinamizar todos os atores que fazem parte da cadeia de inovação farmacêutica. Um sistema de direito de PI *sui generis* pode possibilitar o aparecimento de empresas, tais como *Clinical Research Organization* e *Contract Research Organization*, especializadas em doenças negligenciadas e estimular a cooperação entre universidades e centros de pesquisas com empresas.

Além disso, diante das constantes pressões exercidas pelos países desenvolvidos para fortificação dos sistemas de proteção à PI, a concessão de direitos de PI *sui generis* para DN pode servir como um sinalizador para as empresas farmacêuticas, de que o país tem interesse em conceder direitos de PI, acima dos parâmetros mínimos estabelecidos em TRIPS, desde que os produtos objeto de proteção preencham lacunas de suas demandas de saúde.

Outra característica vantajosa da criação de sistemas *sui generis* reside na possibilidade de atração de empresas para o desenvolvimento de medicamentos para DN, mesmo que elas utilizem as DN como uma plataforma de acesso a recursos para a P&D e depois expandam suas pesquisas com o mesmo produto para áreas terapêuticas mais rentáveis. No caso das DN, a comercialização de um medicamento com múltiplas aplicações pode constituir um caminho para que não ocorra a descontinuidade de abastecimento do produto desenvolvido.

Mediante o exposto, conclui-se que é urgente para o país promover a reformulação do sistema de PI brasileiro, para que possam ser elaboradas políticas de PI direcionadas ao desenvolvimento de tecnologias de interesse do país.

Assim sendo, três atitudes são essenciais para o bom funcionamento do atual sistema de patentes, que poderão proporcionar a futura rediscussão sobre a proposição de sistemas de direitos de PI *sui generis* como incentivo de estímulo à inovação para DN. Em primeiro lugar, sugere-se que os problemas de infraestrutura dos órgãos envolvidos na concessão de patentes, INPI e ANVISA, sejam considerados como prioritários nas agendas de governo. Sem a contratação de novos servidores, o *backlog*, que proporciona a extensão do tempo de vigência das patentes, indiscriminadamente, tende a continuar. Em segundo lugar, recomenda-se que os Projetos de Lei que propõem a delimitação da atuação do INPI e ANVISA no exame de patentes, sejam analisados e promulgados para que os pedidos em andamento tenham uma decisão final. Finalmente, os Projetos de Lei que visam delimitar o escopo das matérias patenteáveis, como aqueles relativos à concessão de patentes de segundo uso médico e seleção, também devem ser analisados e promulgados de modo que os impasses técnicos entre os órgãos sejam minimizados.

As demais propostas de modificação do arcabouço legal relativo à Lei de Propriedade Industrial em tramitação no Poder Legislativo, também devem ser analisadas em conjunto para que se fundamentem em uma política comum, que atenda a todas as áreas do governo, a fim de evitar que se gerem incertezas ou inseguranças jurídicas.

Finalmente, resta dizer que, diante da inexistência no Brasil de sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* para medicamentos de uso humano, particularmente que abranjam o SPC, *Data e Marketing Exclusivity*, a pesquisa permitiu traçar um panorama sobre os direitos de exclusividades regulatórias concedidas nos principais mercados farmacêuticos com seus benefícios e limitações, de modo que os atores brasileiros envolvidos na elaboração de políticas de propriedade intelectual possam ter subsídios para a tomada de decisões estratégicas quanto à matéria.

## RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se que sejam realizados estudos sobre os impactos econômicos para o MS no atraso de concessões de patentes farmacêuticas, que corroborem com a visualização de quais ajustes no sistema de PI brasileiro devem ser feitos rapidamente.
- Propõe-se que seja feita uma reavaliação, por parte do governo, da necessidade de atuação de duas organizações na concessão de patentes farmacêuticas no país.
- Recomenda-se que os distintos sistemas de PI *sui generis* sejam reavaliados a fim de verificar qual o melhor conjunto de práticas para estimular o desenvolvimento de produtos para DN no Brasil, levando-se em consideração às políticas de incentivo à inovação e as fontes de financiamento já existentes no país.
- Aconselha-se que caso o governo opte por elaborar políticas de PI que contemplem direitos de propriedade intelectual *sui generis*, sejam feitas análises de custo/benefício para o sistema de saúde brasileiro.
- Sugere-se um estudo sobre a opinião das empresas farmacêuticas e demais atores do sistema de inovação farmacêutico brasileiro, a respeito da proposição de introdução de sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* para doenças negligenciadas no país.
- Aconselha-se que o movimento coordenado pela Interfarma intitulado “Doenças raras: contribuições para uma política nacional”, que visa introduzir no país direitos de PI *sui generis* para medicamentos para doenças órfãs nos mesmos moldes dos países desenvolvidos, seja acompanhado e discutido no âmbito do MS e demais órgãos de governo envolvidos.
- Recomenda-se que seja feito um acompanhamento das condições de infraestrutura dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais, para que futuras propostas de interligação de direitos de PI *sui generis* para DN com a política de Pareceria para o Desenvolvimento Produtivo possam ser elaboradas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J.; GURNEY, K. A.; PENDLEBURY, D. **Neglected Tropical Diseases**. United Kingdom: Evidence, 2012.

AGÊNCIA BRASIL. Fundação Oswaldo Cruz promete imunização mundial em até cinco anos. Publicada em: 12/06/2012. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/06/brasil-desenvolve-e-passa-a-produzir-vacina-contra-esquistossomose>. Acesso em: 05 fev. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Dados e indicadores do setor. Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>. Acesso em: 23 fev. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Gerenciamento do risco sanitário na transmissão de doença de chagas aguda por alimentos**. Informe Técnico, nº 35, de 19 de junho de 2008. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/35\\_190608.pdf](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes/35_190608.pdf). Acesso em: 02 fev. 2015.

ALBUQUERQUE, V. V. C. de. A Ilegalidade das Patentes Incrementais no Brasil: uma Breve Análise da Decisão do Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual. In: **Âmbito Jurídico**, Rio Grande, XIV, n. 91, ago 2011. Disponível em: [http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n\\_link=revista\\_artigos\\_leitura&artigo\\_id=10004](http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=10004). Acesso em jun 2015.

ALVES, A. J. Produção de Medicamentos pelos Laboratórios Oficiais para Atender às Necessidades do SUS. In: BONFIN, J. R. A.; MERCUCI, V. L. (orgs), **A Construção da Política de Medicamentos**, 1 ed., São Paulo, Brasil, HUCITEC, 1997.

ARDAL, C.; IVERSEN, J. H.; MYHR, K. New models for pharmaceutical innovation in low-income countries. **Tidsskr Nor Lægeforen**, n. 20, v. 131, p. 2016-2018, 2011.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. Doenças raras: contribuições para uma política nacional. São Paulo, março 2013. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/14-Doencas%20Raras%20-%20site.pdf>. Acesso em: 25 maio 2015.

BARBOSA, D. B. **A inexplicável política pública por trás do parágrafo único do art. 40 da Lei de Propriedade Industrial**. Agosto de 2013. Disponível em: <[http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/inexplicavel\\_politica\\_publica.pdf](http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/inexplicavel_politica_publica.pdf)>. Acesso em: 03 jan. 2014

BARBOSA, D. B. **Algumas notas à interseção do SPC e da patente pipeline**. 2007. Disponível em: <<http://denisbarbosa.addr.com/spc.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2014.

BARBOSA, D. B. **Fé e crédito na crise do backlog do INPI**. 12/06/2015. Disponível em: <http://denisbarbosa.blogspot.com.br/>. Acesso em 22 jun. 2015.

BARBOSA, D. B. **Direitos exclusivos de comercialização**: um instituto inexistente no direito brasileiro. Out. 2007. Disponível em: <[denisbarbosa.addr.com/emr.pdf](http://denisbarbosa.addr.com/emr.pdf)>. Acesso em: 03 out. 2013.

BARBOSA, D. B. **Propriedade Intelectual. Decisão judicial de primeira instância que determina a aplicação de proteção decenal de informações sobre medicamento de uso humano apresentadas à ANVISA**. Afronta a texto legal expresso. Criação por analogia de direito *erga omnes*. Aplicação direta de texto internacional que não o comporta, e em contradição literal com o que o Congresso optou em fazer ofensa ao Art. 196 da Constituição, ao restringir acesso à saúde. 16 maio 2011. Disponível em: <[www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/ache.pdf](http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/ache.pdf)> Acesso em: 11 nov. 2013.

BARBOSA, D. B. **Uma introdução à propriedade industrial**. 2 ed. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2003.

BASSO, M. **Propriedade Intelectual na era pós-OMC**. Porto Alegre: Livraria do Advogado, 2005.

BELL, M.; PAVITT, K. Technological Accumulation and Industrial Growth: contrasts between developed and developing countries. **Industrial and Corporate Change**, v. 2, n. 2, Oxford University Press, p. 157-210, 1993.

BERMUDEZ, J. A. Z.; EPSZTEJN, R.; OLIVEIRA, M. A.; HASENCLEVER, L. **O Acordo TRIPS da OMC e a proteção patentária no Brasil**: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 2000.

BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cad. Saúde Pública**, v.25, n.6, pp. 1276-1284, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf/cesaf>. Acesso em: 12 Ago 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Tuberculose – guia de vigilância epidemiológica**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose**. 2ª ed. rev. Brasília : Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: [http://www.dengue.pr.gov.br/arquivos/File/profissionais/dengue\\_gve.pdf](http://www.dengue.pr.gov.br/arquivos/File/profissionais/dengue_gve.pdf). Acesso em: 11 Ago. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 3.125, de 07 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, n. 198, p. 55-60, 15 out. 2010. Seção 1. 2010d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. Brasília : Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. **Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Tribunal Regional Federal 2ª Região. Subsecretaria das Seções – 1ª Seção Especializada. Boletim nº 143340. D.O.U. 06/06/2013. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/55180803/trf2-jud-trf-06-06-2013-pg-1>> Acesso em: 11 jul. 2013.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. **Brazil's patent reform: innovation towards national competitiveness**. Disponível em: <[http://infojustice.org/wp-content/uploads/2013/09/Brazilian\\_Patent\\_Reform.pdf](http://infojustice.org/wp-content/uploads/2013/09/Brazilian_Patent_Reform.pdf)>. Acesso em: 03 jan. 2014.

CARVALHEIRO, J. R. Epidemias em escala mundial e no Brasil.: classificando doenças e seu impacto: transmissíveis negligenciadas são chamadas preconceituosamente tropicais. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 7-17, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Dengue. 19/06/2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/>. Acesso em: 21 jul. 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Parasites: American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease). Antiparasitic Treatment. 19 Jul. 2013. Disponível em: [http://www.cdc.gov/parasites/chagas/health\\_professionals/tx.html](http://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/tx.html). Acesso em: 13 Ago. 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Vaccine testing and the approval process. 01 maio 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/resdev/test-approve.htm#devtest>. Acesso em: 24 fev. 2015.

CHANDLER, A. **Shaping the Industrial Century**: the remarkable story of the evolution of the modern chemical and pharmaceutical industries. Cambridge: Harvard University Press, 2005.

CHANG, H. **Globalisation, economic development and the role of the state**. Londres: Zed Books, 2003.

CHANG, H-J. Understanding the relationship between institutions and economic development: some key theoretical issues. **WIDER Discussion Paper**, 2006. Disponível em: <[http://www.wider.unu.edu/publications/working-papers/discussion-papers/2006/en\\_GB/dp2006-05/](http://www.wider.unu.edu/publications/working-papers/discussion-papers/2006/en_GB/dp2006-05/)>. Acesso em: 26 nov. 2013.

CHAVES, G. C.; OLIVEIRA, M. A.; HASENCLEVER, L.; MELO, L.M. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n.2, p. 257-267, 2007.

CHAVES, G. C.; VIEIRA, M. F.; REIS, R. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. **Sur, Rev. int. direitos human.**, São Paulo, v. 5, n. 8, p. 170-198, June 2008. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-64452008000100009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-64452008000100009&lng=en&nrm=iso)>. access on 12 Aug. 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-64452008000100009>.

CIMOLI, M.; DOSI, G.; NELSON, R.R.; STIGLITZ, J. Instituições e políticas moldando o desenvolvimento industrial: uma nota introdutória. **Revista Brasileira de Inovação**, v.6, n.1, p.55-85, jan-jun, 2007.

CHIRAC, P.; TORREELE, E. Global Framework on essential health R&D. **The Lancet**, v. 367, n. 9522, p. 1560-1561, May 2006.

CLIFT, C. Data protection and data exclusivity in pharmaceuticals and agrochemicals. In: KRATTIGER, A.; MAHONEY, R. T.; NELSEN, L., *et al.* (Eds.) **IP Handbook of Best Practices**, p. 431-435, 2007. Disponível em: <http://www.iphandbook.org/handbook/ch04/p09/>. Acesso em: 10 maio 2013.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. [Informes Técnicos Institucionais]. **Rev. de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 398-399, 2012.

COOK, T. Regulatory data protection in pharmaceuticals and other sectors. In: KRATTIGER, A.; MAHONEY, R. T.; NELSEN, L., *et al.* (Eds.) **IP Handbook of Best Practices**, p. 437-445, 2007. Disponível em: <http://www.iphandbook.org/handbook/ch04/p09/>. Acesso em: 10 maio 2013.

CÔTÉ, A.; KEATING, B. What is wrong with orphan drug policies? **Value in Health**, n. 15, p. 1185-1191, 2012.

COURA, J. R. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy - a proposal. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 4, p. 549-554, July, 2009.

CORIAT, B.; WEINSTEIN, O. Organizations, firms and institutions in the generation of innovation. **Research Policy**, v. 31, p. 273-290, 2002.

CORREA, C. **Integrating Public Health Concerns into Patent Legislation in Developing Countries**. Universidade de Buenos Aires, 2000. Disponível em: <<http://www.idlo.int/texts/IDLO/mis3649.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2006.

CORREA, M. C. **Protection of data submitted for the registration of pharmaceuticals: implementing the standards of the TRIPS Agreement**. Universidade de Buenos Aires, 2002. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/areas/policy/protection\\_of\\_data.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/policy/protection_of_data.pdf)>. Acesso em: 05 fev. 2014.

DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Rev. Saúde Pública**, n. 41 (Supl. 1), p. 34-42, 2007.

DANIEL, D. A. Litígios envolvendo conjunto imagem (“trade dress”) no Brasil: a área nebulosa de proteção da Propriedade Intelectual (PI). 2006. Disponível em: [http://www.daniel.adv.br/port/articlespublications/denisdaniel/trade\\_dress.pdf](http://www.daniel.adv.br/port/articlespublications/denisdaniel/trade_dress.pdf). Acesso em: 10 dez. 2014.

DANZON, P. M.; NICHOLSON S. The oxford handbook of the economics of the biopharmaceutical industry. Nova York: Oxford University Press, 2012

DENGUE VACCINE INITIATIVE. Vaccine Development. Disponível em: <http://www.denguevaccines.org/vaccine-development>. Acesso em: 22 jul. 2014.

DENIS, A.; MERGAERT, L.; FOSTIER, C.; CLEEMPUT, I.; SIMOENS, S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. **Health Policy**, v. 97, p. 173-179, 2010.

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Da política à ação institucional: prioridades de pesquisa no Ministério da Saúde. **Rev. Saúde Pública**, n. 40, v. 3, p. 548-552, 2006.

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Rev. Saúde Pública**, n. 44, v. 1, p. 200-202, 2010.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The Orphan Drug Act: implementation and impact. Maio, 2001. Disponível em: <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-09-00-00380.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2015.

DIAS, D. S.; SILVA, M. F. **Como escrever uma monografia**. São Paulo: Atlas, 2010.

DIAS, J. C. P.; COURA, J. R. (Org.). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas**: uma abordagem prática para o clínico geral [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p. Disponível em: <http://books.scielo.org>. Acesso em: 02 fev. 2015.

DRUG FOR NEGLECTED DISEASES. Fatal Imbalance: The crisis in research and development for drugs for neglected diseases. Médicos Sem Fronteiras, 2001. Disponível em: [http://www.dndi.org/images/stories/press\\_kit/rnd/pdfs/fatal\\_imbalance\\_2001.pdf](http://www.dndi.org/images/stories/press_kit/rnd/pdfs/fatal_imbalance_2001.pdf). Acesso em: 28 out. 2015.

DWIVEDI, G.; HALLIHOSUR, S.; RANGAN, L. Evergreening: a deceptive device in patent rights. **Technology in Society**, n. 32, p. 324–330, 2010.

EPSZTEJN, R.; **Primeiros efeitos da nova lei brasileira de propriedade industrial (maio/1996) sobre a dinâmica de desenvolvimento dos setores farmacêutico e de biotecnologia**. 1998. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção). Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 1998.

ESCOLA NACIONAL DE ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA. **Ações premiadas no 14º concurso inovação na gestão pública federal - 2009**. Brasília: ENAP, 2009.

EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS. The pharmaceutical industry in figures. 2013. Disponível em: <[http://www.efpia.eu/uploads/Figures\\_Key\\_Data\\_2013.pdf](http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf)>. Acesso em: 28 fev. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **How to prepare and review a summary of product characteristics**. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000357.jsp&mid=WC0b01ac05806361e1)>. Acesso em: 08 jan. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Orphan drugs and rare diseases at a glance**. Doc. Ref. EMEA/290072/2007. London, 3 July 2007. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf). Acesso em: 25 maio 2015.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Procedures for marketing authorization**, June 2013. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap1\\_2013-06\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf)>. Acesso em: 31 jan. 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Scientific advice and protocol assistance. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl%3Dpages/regulation/general/general\\_content\\_000049.jsp%26mid%3DWC0b01ac05800229b9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl%3Dpages/regulation/general/general_content_000049.jsp%26mid%3DWC0b01ac05800229b9). Acesso em: 12 jun 2015.

FEHR, A.; THÜRMAN, P.; RAZUM, O.. Expert Delphi survey on research and development into drugs for neglected diseases. **BMC Health Services Research**, v. 11, n. 312, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/312>>. Acesso em: 30 set. 2013.

FERNANDES, R. S. M. O regime jurídico da proteção dos dados de medicamentos: o sentido e o alcance do nº 3 do artigo 39 do Acordo TRIPS. **Revista da ABPI**, n. 122, p. 52-64, Jan/Fev. 2013.

FERREIRA, L.C.S. O papel dos adjuvantes na pesquisa vacinal. Universidade de São Paulo. Laboratório de Desenvolvimento de Vacinas. Disponível em: <http://www.abc.org.br/IMG/pdf/doc-4525.pdf>. Acesso em: 25 fev 2015.

FIANI, R. *Cooperação e conflito: instituições e desenvolvimento econômico*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011

FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS. Subvenção Econômica. 22/03/2013. Disponível em: [http://www.finep.gov.br/pagina.asp?pag=programas\\_subvencao](http://www.finep.gov.br/pagina.asp?pag=programas_subvencao). Acesso em: 13 mar 2015.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for industry**: reference product exclusivity for biological products filed under section 351(a) of the PHS Act. Ago. 2014. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm407844.pdf>. Acesso em: 08 maio 2015.

FORERO-PINEDA, C. The impact of stronger intellectual property rights on science and technology in developing countries. **Research Policy**, v. 35, p. 808-824, 2006.

FRANCO, P. Orphan drugs: the regulatory environment. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 3/4, p. 163-172, fev. 2013.

FREITAS, A. R. R.; GARGIONI, C.; SOUZA, D.; EDUARDO, M. B. P. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Informe Técnico, 2009. Esquistossomose Mansônica. Disponível em: [http://www.academia.edu/2347298/Informe\\_Tecnico\\_2009\\_Esquistossomose\\_Mansonica\\_Centro\\_de\\_Vigilancia\\_Epidemiologica\\_-\\_Est\\_Sao\\_Paulo](http://www.academia.edu/2347298/Informe_Tecnico_2009_Esquistossomose_Mansonica_Centro_de_Vigilancia_Epidemiologica_-_Est_Sao_Paulo). Acesso em: 13 Ago 2014.

FREZZA, T. F.; MADI, R. R.; BANIN, T. M.; PINTO, M. C.; SOUZA, A. L. R.; GREMIÃO, M. P. D.; ALLEGRETTI, S. M. Efeito do praziquantel incorporado a lipossomas nos diferentes estágios de desenvolvimento dos ovos de *Schistosoma mansoni*. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n. 2, p. 209-214, 2007.

GADELHA, C. A. G. A pesquisa clínica de medicamentos no país sob a perspectiva do complexo econômico-industrial da saúde. 18 Mar 2014. Disponível em: <http://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww19.senado.gov.br%2Fsdleg-getter%2Fpublic%2FgetDocument%3Fdocverid%3D502da8d3-d826-4217-b7bd-46f7e224a416%3B1.0&ei=7jUVNKRiNC0sATg3YCICA&usg=AFQjCNEAyDqexycHUGR2IjLjCFxpMAXQyw&bvm=bv.85464276,d.cWc>. Acesso em: 06 Fev. 2015.

GADELHA, C. A. G. (Coord.); MALDONADO, J.; VARGAS, M.A.; BARBOSA, P. R.; COSTA, L. S. **A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2012.

G-FINDER. Global Funding of Innovation for Neglected Diseases. **Neglected disease research and development: a five year review**. Policy Cures. December 2012. Disponível em: [http://www.policycures.org/downloads/GF2012\\_Report.pdf](http://www.policycures.org/downloads/GF2012_Report.pdf). Acesso em: 01 nov. 2015.

GHAURI, P. N.; RAO, P. M. Intellectual property, pharmaceutical MNEs and the developing world. **Journal of World Business**, v. 44, p. 206-215, 2009.

GODET, M. **Manual de Prospectiva Estratégica: da antecipação à ação**. Lisboa: Dom Quixote, 1993.

GODET, M.; DURANCE, P. A prospectiva estratégica: para as empresas e os territories. UNESCO, 2011. Disponível em: <http://www.lapropective.fr/dyn/traductions/contents/findunod-godet-durance-ext-vpt.pdf>. Acesso em: 04 Set. 2015.

GOLDMAN, D. P.; LAKDAWALLA, D. N.; MALKIN, J. D.; ROMLEY, J.; PHILIPSON, T. The benefits from giving makers of conventional ‘small molecule’ drugs longer exclusivity over clinical trial data. **Health Affairs**, v. 30, n. 1, p. 84 – 90, jan., 2011.

GOMES, R.; PIMENTEL, V.; LOUSADA, M.; PIERONI, J. P. O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. **BNDES Setorial**, v. 39, p. 97-134, Mar 2014.

GONÇALVES, A. S. P. Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras. Colégio da Especialidade em Assuntos Regulamentares: Portugal, 2011. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile669.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile669.pdf). Acesso em: 05 jun. 2015.

GONÇALVES, A.; ALBUQUERQUE, R. H.; LINS, M. C.; NEIVA, D. S.; SOUZA, G. F. Avaliação exploratória de atuação bienal do programa integrado de doenças endêmicas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – PIDE/CNPq. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v. 30, n. 2, março-abril, p. 109-117, 1988.

GRABOWSKI, H. Data exclusivity for new biological entities. Duke University Department of Economics Working Paper. June 2007. Disponível em: <[http://www.aei.org/files/2007/06/11/20070607\\_GrabowskiWorkingPaper.pdf](http://www.aei.org/files/2007/06/11/20070607_GrabowskiWorkingPaper.pdf)>. Acesso em: 24 out. 2013.

GRABOWSKI, H. Follow-on biologics: data exclusivity and the balance between innovation and competition. **Nature Reviews: Drug Discovery**, v. 7, p. 479-488, jun., 2008.

GRABOWSKI, H. Increasing R&D Incentives for neglected diseases: lessons from the orphan drug act. Jul. 2003. Disponível em: [http://public.econ.duke.edu/Papers//Other/Grabowski/Orphan\\_Drug.pdf](http://public.econ.duke.edu/Papers//Other/Grabowski/Orphan_Drug.pdf). Acesso em: 03 abr. 2014.

GRABOWSKI, H.; LONG, G.; MORTIMER, R.. Data exclusivity for biologics. **Nature Reviews**, v. 10, p. 15-16, jan. 2011.

GRUPO INTERMINISTERIAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL. Resumo de Ata de Reunião GIPI, 01/12/2008. Disponível em: <[http://www.mdic.gov.br/arquivos/dwnl\\_1229696044.pdf](http://www.mdic.gov.br/arquivos/dwnl_1229696044.pdf)>. Acesso em: 15 jun 2015.

HAFFNER, M. E.; TORRENT-FARNELL, J.; MAHER, P.D. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? **The Lancet**, v. 371, p. 2041-2044, jun. 2008.

HAMMES, B. J. Origem e evolução histórica do direito de propriedade intelectual. **Estudos Jurídicos**, v. 23, n. 62, p. 105-116, Set./Dez. 1991.

HART, C. **Doing a literature review**: releasing the social science research imagination. London: Sage Publications Ltd., 1998.

HASENCLEVER, L.; FIALHO, B.; KLEIN, H.; ZAIRE, C. **Economia industrial de empresas farmacêuticas**. Rio de Janeiro: E-papers, 2010.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; PAIVA, J. A extensão da propriedade intelectual através do sigilo do registro de medicamentos: empecilhos à política de medicamentos genéricos. **R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde**. Rio de Janeiro, v.2, n.2, p.50-57, jul.-dez., 2008. Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/848/1490>. Acesso em: 28 dez. 2015.

HECHT, R.; WILSON, P.; PALRIWALA, A. Improving health R&D financing for developing countries: a menu of innovative policy options. *Health Affairs*, v. 28, n. 4, p. 974-985, 2009.

HEEMSTRA, H. E.; VRUEH, R. L. A.; WEELY, S. V.; BÜLLER, H. A.; LEUFKENS, H. G. M. Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 15/16, Aug., p. 670-676, 2008.

HEMPHILL, C. S.; SAMPAT, B. N. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. **Journal of Health Economics**, n. 31, p. 327– 339, 2012.

HENRY, D.; LEXCHIN, J. The pharmaceutical industry as a medicines provider. **Lancet**, n. 360, p. 1590-1595.

HERMAN, M. R. The stay dilemma: examining brand and generic incentives for delaying the resolution of pharmaceutical patent litigation. **Columbia Law Review**, v. 111, p. 1788-1832, 2011.

HOMMA, A.; MARTINS, R.M.; JESSOUROUM, A.; OLIVA, O. Desenvolvimento tecnológico: elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. **História, Ciências, Saúde**, v. 10 (suplemento 2), p. 671-96, 2003.

HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICK, A.; KUMARESAN, J.; SACHS, S. E.; SACHS, J. D.; SAVIOLI, L. Control of Neglected Tropical Diseases. **N Engl J Med**, v. 357, n.10, p. 1018-1027, 2007.

HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, DH, FENWICK, A.; OTTESEN, E.; EHRLICH, S. S.; SACHS, J. D. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for

HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 5, p. e102, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1351920/>. Acesso em: 05 fev. 2015.

IMS HEALTH. Top 20 Global Corporations 2012. Disponível em: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/Top\\_20\\_Global\\_Corporations\\_2012.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/Top_20_Global_Corporations_2012.pdf). Acesso em: 28 fev. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Guia Básico – Patentes**. Disponível em: [http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/guia\\_basico\\_patentes](http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/guia_basico_patentes). Acesso em: 28 de jan. 2014.

IVERSEN, J. S. Futures thinking methodologies and options for education. In: ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. Think Scenarios, Rethink Education. 2006. Disponível em: <http://www.oecd.org/edu/school/thinkscenariosrethinkeducation.htm>. Acesso em 04 Set. 2015.

JAGUARIBE, R.; BRANDELLI, O. Propriedade Intelectual: espaços para os países em desenvolvimento. 2007. Disponível em: [http://fido.rockymedia.net/anthro/pi\\_espaco\\_para\\_os\\_paises\\_em\\_desenvolvimento\\_jaguaribe\\_brandelli.pdf](http://fido.rockymedia.net/anthro/pi_espaco_para_os_paises_em_desenvolvimento_jaguaribe_brandelli.pdf). Acesso em: 12 de dez. 2013.

JANNUZZI, A. H. L. **Proteção patentária de medicamentos no Brasil: avaliação dos depósitos de patente de invenção sob a vigência da nova lei de propriedade industrial (9.279/96)**. 2007. Dissertação (Mestrado em Tecnologia). Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca, Rio de Janeiro. 2007.

JANNUZZI, A. H. L.; AMORIM, R. C. R.; SOUZA, C. G. Implicações da categorização e indexação na recuperação da informação tecnológica contida em documentos de patentes. **Ciência da Informação**, Brasília (BR), v. 36, n. 2, p. 27-34, Aug. 2007.

JANNUZZI, A. H. L.; VASCONCELLOS, A. G. Um estudo sobre a concessão de patentes de medicamentos no Brasil e suas implicações para a continuidade do êxito na política de medicamentos genéricos. In: CONGRESSO LATINO-IBEROAMERICANO DE GESTÃO TECNOLÓGICA, XV, 2013, Porto. **Proceedings ...** Lisboa: Centro de Estudos em Inovação, Tecnologia e Políticas de Desenvolvimento, 2013. p. 3198-3214. Disponível em: [http://www.altec2013.org/docs/PROCEEDINGS\\_ALTEC2013\\_v3.pdf](http://www.altec2013.org/docs/PROCEEDINGS_ALTEC2013_v3.pdf). Acesso em: 28 fev. 2014.

KANAVOS, P.; NICOD, E. What is wrong with orphan drug policies? Suggestions for ways forward. **Value in Health**, v. 15, p. 1182-1184, 2012.

KANWAR, S.; EVENSON, R. On the strength of intellectual property protection that nations provide. **Journal of Development Economics**, v. 90, p. 50-56, 2009.

KESSELHEIM, A. S. Intellectual property policy in the pharmaceutical sciences: the effect of inappropriate patents and market exclusivity extension on the health care system. **The AAPS Journal**, v. 9, n. 3, p. E306-E311, 2007.

KESSELHEIM, A. S. Using market-exclusivity incentives to promote pharmaceutical innovation. **The New England Journal of Medicine**, v. 4, p. 1855-1862, Nov., 2010.

KESSELHEIM, A. S. An empirical review of major legislation affecting drug development: past experiences, effects, and unintended consequences. **The Milbank Quarterly**, v. 89, n. 3, p. 450-502, 2011.

KOSOW, H.; GaBner R. **Methods of future and scenario analysis**: overview, assessment, and selection criteria. Bonn: German Development Institute, 2008. Disponível em: [https://www.die-gdi.de/uploads/media/Studies\\_39.2008.pdf](https://www.die-gdi.de/uploads/media/Studies_39.2008.pdf). Acesso em 28 ago. 2015.

LALL, S. Indicators of the relative importance of IPRs in developing countries. **Research Policy**, v. 32, p. 1657-1680, 2003.

MACIEL, M. S.; MENDES, P. D.; GOMES, A. P.; SIQUEIRA-BATISTA, R. A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 226-230, 2012.

MAGALHÃES, J. L. **Estratégia governamental para internalização de fármacos & medicamentos em doenças negligenciadas**. 2010. 253 f. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

MAHONEY, R. T.; KRATTIGER, A. The role of IP management in health and agricultural innovation. In: KRATTIGER, A.; MAHONEY, R. T.; NELSEN, L. **Intellectual property management in health and agricultural innovation: a handbook of best practices** (Eds.) MIHR: Oxford, U.K., and PIPRA: Davis, U.S.A., 2007. Disponível em: <<http://www.ipHandbook.org>>. Acesso em: 22 fev. 2013.

MARCIAL, E. C.; GRUMBACH, R. J. S. **Cenários prospectivos**: como construir um futuro melhor. Rio de Janeiro: Editora FGV, 2002.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E.M. **Fundamentos de metodologia científica**, 7 ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MAZZOLENI, R.; NELSON, R. R. The benefits and costs of strong patent protection: a contribution to the current debate. **Research Policy**, v. 27, p. 273-284, 1998.

MAURE, S. M.; RAI, A.; SALI, A. Finding cures for tropical diseases: is open source the answer? **PLoS Medicine**, v. 1, n. 3, p. 183-186, 2004.

MAXWELL, J. A. **Qualitative research design: an interactive approach**, 2 ed. California: SAGE Publications, 1941.

MAZZUCATO, M. **The entrepreneurial state**. London: Demos, 2011.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. Fatal Imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases. Setembro, 2001. Disponível em: <http://www.msf.org/sites/msf.org/files/old-cms/source/access/2001/fatal/fatalshort.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2014.

MEEKINGS, K. N.; WILLIAMS, C. S. M.; ARROWSMITH, J. E. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 13/14, p. 660-664, jul. 2012.

MEITINGER, I. Implementation of test data protection according to article 39.3 TRIPS. **The Journal of World Intellectual Property**, v. 8, n. 2, p. 123-139, Março, 2005.

MEHL, A. B. **The Hatch-Waxman Act and market exclusivity for generic drug manufactures: an entitlement or an incentive?** Approved edits 2-7-06, P. 649-677, Disponível em: <<http://www.cklawreview.com/wp-content/uploads/vol81no2/Mehl.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2013.

MEINERS, C. M. M. A. Patentes farmacêuticas e saúde pública: desafios à política brasileira de acesso ao tratamento anti-retroviral. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.7, p. 1467-1478, jul., 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. O papel do Ministério da Saúde na P&D em Doenças Negligenciadas: perspectiva do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). São Paulo. 28/08/2012. Disponível em: [www.ipd-farma.org.br/uploads/paginas/file/.../6.../Jailson%20Correia.pdf](http://www.ipd-farma.org.br/uploads/paginas/file/.../6.../Jailson%20Correia.pdf). Acesso em: 18 jul. 2014.(a).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Indicadores e dados básicos 2012. Indicadores de morbidades. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>. Acesso em: 19 Ago. 2014. (b)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orçamento – Execução – 1995-2009 e LOA 2010. Publicado em 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/serie.pdf>. Acesso em: 05/04/2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-sctie-raiz/deciis/12-deciis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>. Acesso em: 31 out. 2015.

MORAN, M. A breakthrough in R&D for neglected diseases: news ways to get the drugs we need. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 9, e302, 2005.

MORAN, M.; GUZMAN, J.; HENDERSON, K.; LIYANAGE, R.; WU, L.; CHIN, E.; CHAPMAN, N. ABELA-OVERSTEEGEN, L.; GOUGLAS, D.; KWONG, D. Neglected disease research and development: a five year review. *Policy Cures: Australia e United Kingdom*, December, 2012. Disponível em: [http://www.policycures.org/downloads/GF2012\\_Report.pdf](http://www.policycures.org/downloads/GF2012_Report.pdf). Acesso em: 02 mar 2015.

MOREL, C.A. Pesquisa em saúde e os objetivos do milênio: desafios e oportunidades globais, soluções e políticas nacionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p. 261-270, 2004.

MOREL, C. M.; BROUN, D.; DANGI, A.; ELIAS, C.; GARDNER, C.; GUPTA, R.K.; HAYCOCK, J.; HEHER, T.; HOTEZ, P.; KETTLER, H.; KRATTIGER, A.; KREUTZ, F.; LEE, K.; MASHELKAR, R.A.; MAHONEY, R.; MIN, H.; MATLIN, S.; MZIMBA, M.; OEHLER, J.; RIDLEY, R.; SENANAYAKE, P.; SINGER, P.; YUN, M. Health innovation in developing countries to address diseases of the poor. **Innovation Strategy Today**, Estados Unidos, v. 1, n.1, p. 1-15, 2005.

MOREL, C. M. Doenças Negligenciadas: transição epidemiológica e desenvolvimento no Brasil. Maio/2012. Disponível em: <http://www.centrocelsofurtado.org.br/arquivos/file/Apresenta%C3%A7%C3%A3o%20Carlos%20Morel%20-%20Semin%C3%A1rio%20Centro%20Celso%20Furtado%20maio2012.pdf>. Acesso em: 30 set. 2014.

MOREL, C. M. Inovação em saúde e doenças negligenciadas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p.1522-1523, ago, 2006.

MUELLER-LANGER, F. Neglected infectious diseases: are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting drug development research? **Health Economics, Policy and Law**, v. 8, n. 2, p. 185-208, 2013.

MUSSKOPF, D. B.; TANAKA, Y.; BRAGA JUNIOR, E. O.; ANTUNES, A. M. S.; ROCKFELLER, M. P. Como funciona o Patent Prosecution Highway. **Revista Economia & Tecnologia**, v. 10, n. 3, p. 55-79, 2014. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/ret/article/view/35137/25050>. Acesso em: 20 out 2015.

NEGRÃO, C. N.; FERREIRA, M. E. M. C. Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. **Revista Percursos**, Maringá, v. 6, n. 1, p. 147- 168, 2014.

NELSON, R. R. The market economy, and the scientific commons. **Research Policy**, v. 33, p. 455-471, 2004.

NORTH, D. C. Institutions, institutional change and economic performance. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.

OLIVEIRA, G. C. **Transferência de tecnologia e autossuficiência em vacinas**. Workshop “A incorporação de vacinas através de transferência de tecnologia no Brasil”. São Paulo, 07 maio 2014. Disponível em: [http://www.sbmf.org.br/pdf-eventos-2/vacinas-2014/DRA\\_GINA\\_Apresentacao\\_Workshop\\_Vacinas\\_Sao\\_Paulo\\_maio\\_2014.pdf](http://www.sbmf.org.br/pdf-eventos-2/vacinas-2014/DRA_GINA_Apresentacao_Workshop_Vacinas_Sao_Paulo_maio_2014.pdf). Acesso: 11 nov. 2014.

ORSI, F.; CORIAT, B. The new role and status of intellectual property rights in contemporary capitalism. **Information Intellectual Property and Economic Welfare**, 2006.

PhRMA. The Pharmaceutical Research and Manufacturers Of America. Medicines development. Disponível em: <http://www.phrma.org/node/45>. Acesso em: 15 dez. 2015

PASCHUALINOTO, A. L.; SILVA, R. R. F.; CARMO, A. M. S. Padrões de resistência a fármacos em pacientes com tuberculose pulmonar IAL Santo André. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Ano 10, n. 31, p. 67-70, jan/mar, 2012.

PENNA, G. O. Tratamento da hanseníase com poliquimioterapia padrão OMS com duração fixa. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 28, n. 3, p. 167-168, jul-set, 1995.

PICAVET, E.; CASSIMAN, D.; SIMOENS, S. Evaluating and improving orphan drug regulations in Europe: a Delphi policy study. **Health Policy**, v. 108, p. 1-9, 2012.

PINHEIRO, E. S., A Indústria Farmacêutica Transnacional e o Mercado Brasileiro. In: Bermudez, J. A. Z.; Bonfim, J. R. A., **Medicamentos e a Reforma do Setor Saúde**, 1 ed., São Paulo, Brasil, HUCITEC/SOBRAVIME, 1999.

PLOS. TDR Reflects on 40 Years. 2015. Disponível em: <http://www.ploscollections.org/article/browse/issue/info:doi/10.1371/issue.pcol.v08.i10>. Acesso em: 16 mar 2015.

PORTO, P. C. R. ; BARBOSA, D. B. O GIPI e a governança da propriedade intelectual no Brasil. Radar, n.29, 2013. Disponível em: [http://www.ipea.gov.br/agencia/images/stories/PDFs/radar/131009\\_radar29\\_cap2](http://www.ipea.gov.br/agencia/images/stories/PDFs/radar/131009_radar29_cap2). Acesso em: 26 jun 2015.

PRIORITY REVIEW VOUCHER. Disponível em: <http://priorityreviewvoucher.org/>. Acesso em: 28 out. 2015.

RHEINSTEIN, P. H. Overview of the US Food and Drug Administration's reform legislation. *Clinical Therapeutics*, v. 20, supl. C, p. C4-C11, 1998

RITA, A. B.; FREITAS, R.; NOGUEIRA, R. M. R. Dengue: a doença/o agente causador. Agência Fiocruz de Notícias, 04/07/2013. Disponível em: <http://www.agencia.fiocruz.br/dengue-0>. Acesso em: 21 jul. 2014.

ROSS, T.M. Dengue virus. **Clin. Lab. Med.**, v. 30, n.1, p. 149-160, 2010.

RZAKHANOV, Z. Regulatory policy, value of knowledge assets and innovation strategy: the case of the Orphan Drug Act. **Research Policy**, v. 37, p. 673-689, 2008.

SANTOS, F. L. A.; LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; SILVA, K. E. R.; ROLIM, L. A.; GOMES, T. C. B. L. G.; FERRAZ, L. R. M.; LIMA, A. A. N.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Pesquisa, desenvolvimento e inovação para o controle das doenças negligenciadas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, v. 33, n. 1, p. 37-47, 2012.

SCHACHT, H. W.; THOMAS, J. R. **Pharmaceutical Patent Term Extensions: A Brief Explanation**. CRS Report for Congress: Penny Hill Press, 2002. Disponível em: <http://www.policyarchive.org/handle/10207/3565>. Acesso em: 19 ago. 2015.

SCHEY, C.; MILANOVA, T.; HUTCHINGS, A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet Journal of rare diseases*, v. 6, 2011. Disponível em: <http://www.ojrd.com/content/6/1/62>. Acesso em: 12 jun 2011.

SCHILLING, M.A. **Strategic Management of Technological Innovation**. New York: McGraw-Hill, 2008.

SCHWARTZMAN, S. A pesquisa científica e o interesse público. **Revista Brasileira de Inovação**, Rio de Janeiro: Finep, 2001. p. 368.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Dengue. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/dengue>. Acesso em: 20 dez. 2014.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Doença de Chagas. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10905&Itemid=640](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=10905&Itemid=640). Acesso em: 02 fev. 2015.

SEONE-VASQUEZ, E.; RODRIGUEZ-MONGUIO, R.; SZEINBACH, S. L.; VISARIA, J. Incentives for orphan drug research and development in the United States. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 3, n. 33, 2008. Disponível em: <http://www.ojrd.com/content/3/1/33>. Acesso em: 26 Nov. 2013.

SHERIDAN, C. EU to review rare disease drugs market exclusivity. **Nature Biotechnology**, v. 22, n. 9, p. 1061, set. 2004.

SIMMONS, E. S. The Grammar of Markush structure Searching: Vocabulary vs Syntax. **J. Chem. Inf. Comput. Sci.**, n. 31, pp.45-53, 1991.

SILVA, E.L; NICOLETTI, M.A. Controle e tratamento das doenças negligenciadas: visão da situação atual. **Revista Saúde**, v. 7, n. 3/4, p. 65-81, 2013.

SILVA, E. N. Doenças negligenciadas e políticas públicas. **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, v. 8, n. 1, p. 109-113, 2014.

SILVA, K. E. R.; SILVA, R. M. F.; COSTA, S. P. M.; ROLIM, L. A.; LIMA, M. C. A.; ROLIM-NETO, P. J. Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 33, n. 1, p. 9-16, 2012.

SMITH, R. B. Repositioned drugs: integrating intellectual property and regulatory strategies. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**, v. 8, n. 3-4, p. 131-137, 2011.

SOUZA, W. **Doenças Negligenciadas**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 2010.

SUDIRO, T.M.; ISHIKO, H.; GREEN, S.; VAUGHN, D.W.; NISALAK, A.; KALAYANAROOJ, S.; ROTHMAN, A.L.; RAENGSAKULRACH, B.; JANUS, J.; KURANE, I.; ENNIS, F.A. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 56, n. 4, p.424-429, 1997.

SUGUMARAN, G. Open source drug discovery – redefining IPR through open source innovations. **Current Science**, v. 102, n. 12, p. 1637-1639, 2012.

SUNDFELD, C. A.; SOUZA, R. P. Parcerias para o desenvolvimento produtivo em medicamentos e a Lei de Licitações. **Revista de Direito Administrativo**, v. 264, p. 91-133, set/dez, 2013.

TABARROK, A. From off label prescribing towards a new FDA. [Editorial]. **Medical Hypotheses**, v. 72, p. 11-13, 2009.

TACHINARDI, M. H.; **A guerra das patentes**. São Paulo: Paz e Terra, 1993.

TARANTO, A. G.; CARNEIRO, J. W. M.; ARAUJO, M. T.; SILVA, B. M.. Estudos sobre o mecanismo de ação da artemisinina e dos endoperóxidos, a mais nova classe de agentes antimaláricos - parte I. **Sitientibus**, Feira de Santana, n.34, p.47-58, jan./jun. 2006.

TDR. TDR at a glance: fostering an effective global research effort on diseases of poverty. World Health Organization: 2010. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/about-tdr/strategy/tdr-glance/en/>. Acesso: 03 Set. 2014.

TEECE, D. J. Profiting from technological innovation: implications for integration, collaboration, licensing and public policy. **Research Policy**, v. 15, n. 6, p. 285-305, Dec., 1986.

TROUILLER, P.; BATTISTELLA, C.; PINEL, J.; PECOUL, B. Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts. **Tropical Medicine and International Health**, v. 4, n. 6, p. 412-420, jun., 1999.

TUROFF, M. The Policy Delphi. 2002. Disponível em: <http://is.njit.edu/pubs/delphibook/ch3b1.pdf>. Acesso em: 21 maio 2015.

UECKER, M.; COPETTI, C. E.; POLEZE, L.; FLORES, V. Infecções parasitárias: diagnóstico imunológico de enteroparasitoses. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, vol. 39, n. 1. p. 15-19, 2007.

UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE. New drug development: science, business, regulatory, and intellectual property issues cited as hampering drug development efforts. November, 2006 Disponível em: [www.gao.gov/new.items/d0749.pdf](http://www.gao.gov/new.items/d0749.pdf). Acesso em: 24 fev 2015.

UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE. **New Drug Development.** GAO-07-49. Novembro, 2006. Disponível em: <http://www.gao.gov/new.items/d0749.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2012.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE. Manual of Patent Examining Procedure (MPEP), 9ª ed., Março, 2014. Chapter 2700. Seção 2701. Disponível em: <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2701.html>. Acesso em: 21 jul. 2015

VACCINES EUROPE. How are vaccines development? <http://www.vaccineurope.eu/about-vaccines/key-facts-on-vaccines/how-are-vaccines-developed/>. Acesso em: 25 fev 2015.

VAN DER HEIJDEN, K. **Scenarios:** the art of strategic conversation. England: John Wiley & Sons, 1996.

VASCONCELLOS, A.G. **Primeiro alerta pela continuidade do êxito na política de genéricos.** Jornal da Ciência [Internet]. 2003 Oct [citado em 2003 Oct 13]. Disponível em: <http://www.jornaldaciencia.org.br/imprimir.jsp?id=13473>.

VASCONCELLOS, A. G.; MOREL, C. M. Enabling Policy Planning and Innovation Management through Patent Information and Co-Authorship Network Analyses: A Study of Tuberculosis in Brazil. **Plos One**, v. 7, n. 10, e.45569. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0045569>. Acesso em: 16 abr. 2014.

VERNON, J. A.; SHORTENHAUS, S. H.; MAYER, M. H.; ALLEN, A. J.; GOLEC, J. H. Measuring the patient health, societal and economic benefits of US pediatric therapeutics legislation. **Pediatric Drugs**, v. 14, n. 5, p. 283-294, 2012.

VILLARDI, P. Panorama do status patentário e registro sanitário dos medicamentos antiretrovirais no Brasil: implicações para o acesso e para a política industrial de saúde. Rio de Janeiro: ABIA, 2012. Disponível em: [http://www.deolhonaspontentes.org.br/media/file/Publica%C3%A7%C3%B5es/Publica%C3%A7%C3%A3o%20Pedro\\_Final\\_23OUT.pdf](http://www.deolhonaspontentes.org.br/media/file/Publica%C3%A7%C3%B5es/Publica%C3%A7%C3%A3o%20Pedro_Final_23OUT.pdf). Acesso em: 07 Jul 2014.

VITORINO, R. R.; SOUZA, F. P. C.; COSTA; A. P. C.; FARIA JÚNIOR, F. C.; SANTANA, L. A.; GOMES, A. P. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. **Rev Bras Clin Med**, São Paulo, v. 10, n. 1, jan-fev, p. 39-45, 2012.

VOET, M. A. **The generic challenge**: understanding patents, FDA & pharmaceutical life cycle management. Florida: BrownWalker Press, 2011.

WEKESA, M. What is *sui generis* system of intellectual property protection? The African Technology Policy Studies Network. Technopolicy Brief 13, 2006. Disponível em: [http://www.atpsnet.org/Files/technopolicy\\_brief\\_series\\_13.pdf](http://www.atpsnet.org/Files/technopolicy_brief_series_13.pdf). Acesso em: 14 Dez 2015.

WELLE, D. Brasil está perto de lançar vacina pioneira contra esquistossomose. Carta Capital. 27/03/2014. Disponível em: <http://www.cartacapital.com.br/saude/brasil-esta-perto-de-lancar-vacina-pioneira-contr-esquistossomose-1805.html>. Acesso em: 14 Ago 2014.

WELLMAN-LABADIE, O.; ZHOU Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? **Health Policy**, v. 95, p. 216-228, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Accelerating Work to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: a roadmap for implementation. Genebra: WHO, 2012. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/NTD\\_RoadMap\\_2012\\_Fullversion.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf). Acesso em: 11 mar 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global plan to combat neglected tropical diseases, 2008-2015. Genebra: World Health Organization, 2007. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69708/1/WHO\\_CDS\\_NTD\\_2007.3\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69708/1/WHO_CDS_NTD_2007.3_eng.pdf). Acesso em: 28 dez. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy for dengue prevention and control 2012-2020. Genebra: World Health Organization Press, 2012. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1). Acesso em: 21 jul. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases 2015. Genebra: WHO, 2015. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/9789241564861/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/9789241564861/en/). Acesso em: 10 mar 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sustaining the Drive to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: second WHO report on neglected diseases. Genebra: WHO,

2013. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/2012report/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/2012report/en/). Acesso em: 11 mar 2011

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The 17 neglected tropical diseases. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/). Acesso em: 08 abr. 2014a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION; WORLD TRADE ORGANIZATION. Promoting access to medical technologies and innovation. 2012. Disponível em: [wto.org/english/res\\_e/booksp\\_e/pantiwhowipowtweb13\\_e.pdf](http://wto.org/english/res_e/booksp_e/pantiwhowipowtweb13_e.pdf). Acesso em: 28 fev 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/2010report/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/en/). Acesso em: 11 mar 2015.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. Patent Pools and antitrust – a comparative analysis. Março 2014. Disponível em: [http://www.wipo.int/export/sites/www/ip-competition/en/studies/patent\\_pools\\_report.pdf](http://www.wipo.int/export/sites/www/ip-competition/en/studies/patent_pools_report.pdf). Acesso em: 17 mar 2015.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. WIPO Re:Search. Disponível em: <http://www.wipo.int/research/en/>. Acesso em: 04 mar 2015.

YIN, W. Market incentives and pharmaceutical innovation. **Journal of Health Economics**, v. 27, p. 1060-1077, 2008.

**ANEXO – Lista de Medicamentos Registrados na ANVISA para Doenças Negligenciadas**

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1004305810012	Antimoniato de Meglumina	Antimoniato de Meglumina	Eurofarma Laboratórios S.A.	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CT 25 AMP VD INC X 5 ML	A	Leishmaniose	ANVISA
1183600110014	Antimoniato de Meglumina	Megluxil	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD INC X 5 ML	A	Leishmaniose	ANVISA
1183600110022	Antimoniato de Meglumina	Megluxil	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML	A	Leishmaniose	ANVISA
1120800570010	Antimoniato de Meglumina	LQFE-Antimoniato de Meglumina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD INC X 5 ML	A	Leishmaniose	ANVISA
1130000840010	Antimoniato de Meglumina	Glucantime	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 25 AMP VD INC X 5 ML	A	Leishmaniose	ANVISA
1130000840029	Antimoniato de Meglumina	Glucantime	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML	A	Leishmaniose	ANVISA
1010000740010	Benznidazol	Rochagan	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	Privada	BR	-	100 MG COM FR VD AMB X 100	I	Doença de Chagas	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1018301450011	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	100 MG COM CX 35 FR VD AMB X 100	A	Doença de Chagas	ANVISA
1018301450021	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	100 MG COM CT BL AL PVC X 100	A	Doença de Chagas	ANVISA
1018301450038	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	100 MG COM CT BL AL PVDC X 100	A	Doença de Chagas	ANVISA
1018301450046	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	100 MG COM CX 35 FR PLAS OPC X 100 01	A	Doença de Chagas	ANVISA
1018301450054	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	12,5 MG COM CX 24 BL AL PVC CRISTAL X 10	A	Doença de Chagas	ANVISA
1018301450062	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	12,5 MG COM CX 24 BL AL PVC PVDC AMBAR 10	A	Doença de Chagas	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1018301450070	Benznidazol	LAFEPE Benznidazol	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	12,5 MG COM CX 50 FR VC AMB X 240	A	Doença de Chagas	ANVISA
1313900030018	Isetionato de Pentamidina	Fauldpenta	Disaq Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG PO LIOF INJ CT FA VD INC (REST HOSP)	I	Leishmaniose	ANVISA
1130002750019	Isetionato de Pentamidina	Pentacarinat	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG PO PREP EXT CT FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1130002750027	Isetionato de Pentamidina	Pentacarinat	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG PO PREP EXT CT 6 FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1130002750035	Isetionato de Pentamidina	Pentacarinat	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG PO PREP EXT CT 30 FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1130002750043	Isetionato de Pentamidina	Pentacarinat	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG PO PREP EXT CT FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1130002750051	Isetionato de Pentamidina	Pentacarinat	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG PO PREP EXT CT 6 FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1130002750061	Isetionato de Pentamidina	Pentacarinat	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG PO PREP EXT CT 30 FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1260300400014	Isetionato de Pentamidina	Sideron	Ítaca Laboratórios Ltda	Privada	BR	-	300 MG PO LIOF INJ CT FA	I	Leishmaniose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1004309460018	Isetionato de Pentamidina	Pentamidina	Eurofarma Laboratórios S.A.	Privada	BR	-	300 MG PO LIOF INJ CX 5 FA VC INC	A	Leishmaniose	ANVISA
1049702370019	Isetionato de Pentamidina	Pentaviral	União Química Farmacêutica Nacional S.A.	Privada	BR	-	300 MG PO INJ CT FA VD INC	I	Leishmaniose	ANVISA
1058302090018	Isetionato de Pentamidina	Pentamid	Germed Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB	A	Leishmaniose	ANVISA
1029803600010	Dicloridrato de Quinina	Plasquinin	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 2 ML (EMB HOSP)	I	Malária	ANVISA
1071401020015	Sulfato de Quinina	Quinisan	Sanval Comércio e Indústria Ltda	Privada	BR	-	500 MG COM CT 1 ENV AL X 20	A	Malária	ANVISA
1071401020023	Sulfato de Quinina	Quinisan	Sanval Comércio e Indústria Ltda	Privada	BR	-	200 MG COM CT 1 ENV AL X 20	A	Malária	ANVISA
1071401020031	Sulfato de Quinina	Quinisan	Sanval Comércio e Indústria Ltda	Privada	BR	-	150 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML	A	Malária	ANVISA
1039000850013	Dicloridrato de Quinina	Quinin	Farmoquímica S.A.	Privada	BR	-	100 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 5 ML	A	Malária	ANVISA
1039000850021	Dicloridrato de Quinina	Quinin	Farmoquímica S.A.	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 2 ML	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1040700170019	Sulfato de Quinina	IVB-Sulfato de Quinina	Instituto Vital BR S.A.	LFO	BR	-	500 MG COM CX C/ 50 BL AL PLAST INC X 10	A	Malária	ANVISA
1040700170027	Sulfato de Quinina	IVB-Sulfato de Quinina	Instituto Vital BR S.A.	LFO	BR	-	500 MG COM CX 50 ENV AL PLAST X 10 COM	A	Malária	ANVISA
1120800380017	Sulfato de Quinina	LQFEX-Sulfato de Quinina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	500 MG COM CX 50 BL AL PVC X 10	A	Malária	ANVISA
1004306130015	Sulfato de Quinina	Quinina	Eurofarma Laboratórios S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM CT STR AL X 20	A	Malária	ANVISA
1004306130023	Sulfato de Quinina	Quinina	Eurofarma Laboratórios S.A.	Privada	BR	-	100 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 5 ML	A	Malária	ANVISA
1004306130031	Sulfato de Quinina	Quinina	Eurofarma Laboratórios S.A.	Privada	BR	-	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 2 ML	A	Malária	ANVISA
1023508400011	Sulfato de Quinina	Quinina	EMS S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM CT ENV AL X 20	I	Malária	ANVISA
1023508400028	Sulfato de Quinina	Quinina	EMS S.A.	Privada	BR	-	200 MG CAP GEL DURA CT ENV AL X 30	I	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1029800830011	Sulfato de Quinina	Plasquinin	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	500 MG COM CT 3 ENV AL X 10	I	Malária	ANVISA
1039001480015	Pirimetamina	Daraprim	Farmoquímica S.A.	Privada	BR	-	25 MG COM CT BL AL PVC X 30	A	Malária	ANVISA
1039001480023	Pirimetamina	Daraprim	Farmoquímica S.A.	Privada	BR	-	25 MG COM CT FR VD INC X 100	A	Malária	ANVISA
1491600160011	Pirimetamina	Daraprim	Zest Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	25 MG COM CT 3 BL AL PVC X 10	I	Malária	ANVISA
1491600160021	Pirimetamina	Daraprim	Zest Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	25 MG COM CT FR VD INC X 100	I	Malária	ANVISA
1038500640011	Pirimetamina	Suladin	Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda	Privada	BR	-	25,5MG + 510 MG COM CT 5 ENV PAPEL KRAFT X 10	A	Malária	ANVISA
#####	Pirimetamina	Nicosulfan	Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda	Privada	BR	-	25 MG COM CT 10 ENV PAPEL KRAFT X 10 (EMB HOSP)	A	Malária	ANVISA
1106300380012	Pirimetamina	FAR-MANGUINHOS Pirimetamina	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	25 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB HOSP)	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1106300110015	Primaquina	FAR-MANGUINHOS Primaquina	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	5 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500	A	Malária	ANVISA
1106300110023	Primaquina	FAR-MANGUINHOS Primaquina	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	15 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500	A	Malária	ANVISA
1120800680010	Difosfato de Primaquina	LQFEX-Primaquina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	15 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10	I	Malária	ANVISA
1106300870011	Difosfato de Primaquina	FAR-MANGUINHOS Primaquina	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	15 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 500	I	Malária	ANVISA
1262500530015	Primaquina	Primaquina	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	15 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB HOSP)	I	Malária	ANVISA
1262500530023	Primaquina	Primaquina	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	5 MG COM CX 50 ENV AL + POLIET X 10 (EMB HOSP)	I	Malária	ANVISA
1088403590018	Cloroquina + Primaquina	IQUEGO-Cloroquina+Primaquina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	75 MG + 7,5 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB. HOSP.)	A	Malária	ANVISA
1088403590026	Cloroquina + Primaquina	IQUEGO-Cloroquina+Primaquina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	150 MG + 15 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB. HOSP.)	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1201900780017	Cloroquina	Cloroquina	Greenpharma Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM CT 50 ENV X 10	I	Malária	ANVISA
1201900780025	Cloroquina	Cloroquina	Greenpharma Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM FR PLAS OPC X 1000	I	Malária	ANVISA
1201900780033	Cloroquina	Cloroquina	Greenpharma Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50 MG/ML SOL INJ CT 50 AMP VD AMB X 3 ML	I	Malária	ANVISA
1030220130016	Cloroquina	Cloroquina	Virtus Ind e Com Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM CX 50 ENV KRAFT X 10 EMB HOSP	A	Malária	ANVISA
1140200100018	Cloroquina	Paludan	Novofarma Indústria Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	150 MG SOL INJ CX 100 AMP VD INC X 3 ML	I	Malária	ANVISA
1140200100026	Cloroquina	Paludan	Novofarma Indústria Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 3 ML	I	Malária	ANVISA
1018301200015	Cloroquina	LAFEPE-Cloroquina	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	250 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1029801100015	Dicloridrato de Cloroquinina	Quinacris	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	50 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 3 ML (EMB HOSP)	A	Malária	ANVISA
1029801100023	Dicloridrato de Cloroquinina	Quinacris	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM CT ENV AL POLIET X 10	A	Malária	ANVISA
1029801100032	Dicloridrato de Cloroquinina	Quinacris	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM REV CT ENV AL POLIET X 10	A	Malária	ANVISA
1029801100041	Dicloridrato de Cloroquinina	Quinacris	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS INC X 10	A	Malária	ANVISA
1029801100058	Dicloridrato de Cloroquinina	Quinacris	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 (EMB HOSP)	A	Malária	ANVISA
1120800310019	Difosfato de Cloroquina	LQFEX-Cloroquina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	150 MG COM CX ENV KRAFT X 500	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1120800310027	Difosfato de Cloroquina	LQFEX-Cloroquina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	50 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 3 ML	I	Malária	ANVISA
1120800310035	Difosfato de Cloroquina	LQFEX-Cloroquina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	150 MG COM CX BL AL PLAS X 500	A	Malária	ANVISA
1008700290010	Sulfato de Cloroquina	Clopirin	Quimioterapica BReira Ltda	Privada	BR	-	COM CX 20 ENV X 10	I	Malária	ANVISA
1008700290029	Sulfato de Cloroquina	Clopirin	Quimioterapica BReira Ltda	Privada	BR	-	COM CX 20 BL AL PLAST	I	Malária	ANVISA
1008700290037	Sulfato de Cloroquina	Clopirin	Quimioterapica BReira Ltda	Privada	BR	-	50 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP X 3 ML	I	Malária	ANVISA
1008700290045	Sulfato de Cloroquina	Clopirin	Quimioterapica BReira Ltda	Privada	BR	-	400 MG CAP CX 20 ENV X 10	I	Malária	ANVISA
1123300310014	Difosfato de Cloroquina	Cloroquina Difosfato	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	150 MG COM CX 5 ENV KRAFT X 10	I	Malária	ANVISA
1123300310022	Difosfato de Cloroquina	Cloroquina Difosfato	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	150 MG COM CX 50 ENV KRAFT X 10 (EMB. HOSP.)	I	Malária	ANVISA
1106300940018	Difosfato de Cloroquina	Cloroquina Difosfato	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	150 MG COM CT 50 ENV KRAFT POLIET X 10	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1103900330011	Difosfato de Cloroquina	Difosfato de Cloroquina	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	150 MG COM CX 50 ENV KRAFT POLIET X 10 (EMB. HOSP.)	I	Malária	ANVISA
1088403310015	Difosfato de Cloroquina	IQUEGO-Difosfato de Cloroquina	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	150 MG COM CX 50 ENV KRAFT X 10	A	Malária	ANVISA
1096800340019	Difosfato de Cloroquina	Diclokin	Laboratório Kinder Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200	A	Malária	ANVISA
1096800340021	Difosfato de Cloroquina	Diclokin	Laboratório Kinder Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM CT 6 BL AL PLAS X 10	I	Malária	ANVISA
1096800340035	Difosfato de Cloroquina	Diclokin	Laboratório Kinder Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60	A	Malária	ANVISA
1096800340043	Difosfato de Cloroquina	Diclokin	Laboratório Kinder Ltda	Privada	BR	-	50 MG/ML CX 50 AMP VD AMB X 3 ML	A	Malária	ANVISA
1096800340051	Difosfato de Cloroquina	Diclokin	Laboratório Kinder Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM CT BL AL PLAS X 30	A	Malária	ANVISA
1203302150016	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi-Synthelabo Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	I	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1203302150024	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi-Synthelabo Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	I	Malária	ANVISA
1203302150032	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi-Synthelabo Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC X 15	I	Malária	ANVISA
1192400260011	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT 03 BL AL PLAS INC X 10	I	Malária	ANVISA
1192400260021	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT 3 BL AL PLAS INC X 10	I	Malária	ANVISA
1192400260038	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT 02 BL AL PLAS INC X 15	I	Malária	ANVISA
1130010120010	Sulfato de Hidroxicloroquina	Sulfato de Hidroxicloroquina	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	A	Malária	ANVISA
1011801620016	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7	I	Malária	ANVISA
1011801620024	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14	I	Malária	ANVISA
1011801620032	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC X 15	I	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1011801620040	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT 4 BL AL PLAS INC X 15	I	Malária	ANVISA
1011801620059	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60	A	Malária	ANVISA
1011801620067	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	A	Malária	ANVISA
1011801620075	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14	A	Malária	ANVISA
1011801620083	Sulfato de Hidroxicloroquina	Reuquinol	Apsen Farmacêutica S.A.	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7	A	Malária	ANVISA
1130010000015	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	A	Malária	ANVISA
1130010000023	Sulfato de Hidroxicloroquina	Plaquinol	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	A	Malária	ANVISA
1186100740013	Arteméter	Arter	Ativus Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	80 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP VD INC X 1 ML	A	Malária	ANVISA
1186100740021	Arteméter	Arter	Ativus Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	80 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP VD INC X 0,5 ML	A	Malária	ANVISA
1130002720012	Arteméter	Paluther	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	80 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP VD INC X 1 ML	I	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1130002720020	Arteméter	Paluther	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	80 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP VD INC X 0,5 ML	I	Malária	ANVISA
1004401140014	Arteméter	Paluther	Rhodia Farma Ltda	Privada	BR	-	80 MG/ML SOL INJ CX C/6 AMP X 1 ML	I	Malária	ANVISA
1004401140022	Arteméter	Paluther	Rhodia Farma Ltda	Privada	BR	-	80 MG/ML SOL INJ CX 6 AMP X 0,5 ML	I	Malária	ANVISA
1006801030018	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CHUS	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 16	A	Malária	ANVISA
1006801030026	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CH US	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 24	A	Malária	ANVISA
1006801030034	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CH US	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 400	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1006801030042	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	US	Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM DISP CT BL AL PLAS INC X 180	A	Malária	ANVISA
1006801030050	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	US	Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM DISP CT BL AL PLAS INC X 216	A	Malária	ANVISA
1006801030069	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	US	Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM DISP CT BL AL PLAS INC X 360	A	Malária	ANVISA
1006801030077	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	US	Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM DISP CT BL AL PLAS INC X 540	A	Malária	ANVISA
1006801030085	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CH US	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 180	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1006801030093	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CH US	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 360	A	Malária	ANVISA
1006801030107	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CH US	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 540	A	Malária	ANVISA
1006801030115	Arteméter + Lumefantrina	Coartem	Novartis Biociências S.A.	Privada	CH US	Beijing Novartis Pharma Ltda Novartis Pharmaceuticals Corporation (Suffern)	20 MG + 120 MG COM CT BL AL PLAS INC X 720	A	Malária	ANVISA
1040700800012	Artesunato de Sódio	Artesunato Sódico	Instituto Vital BR S.A.	LFO	BR	-	50 MG COM CT 2 ENV AL POLIET X 10	A	Malária	ANVISA
1040700800020	Artesunato de Sódio	Artesunato Sódico	Instituto Vital BR S.A.	LFO	BR	-	50 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1267500080010	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50MG LACTAB COM REV CT 20 BL AL PLAS INC X 6	I	Malária	ANVISA
1267500080029	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50 MG LACTAB COM REV CT 2 BL AL PLAS INC X 6	I	Malária	ANVISA
1267500080037	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50 MG LACTAB COM REV CT FR PLAS OPC X 100	I	Malária	ANVISA
1267500080045	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50 MG LACTAB COM REV CT FR PLAS OPC X 500	I	Malária	ANVISA
1267500080053	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG LACTAB COM REV CT BL AL PLAS INC X 6	I	Malária	ANVISA
1267500080061	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG LACTAB COM REV CT 20 BL AL PLAS INC X 6	I	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1267500080071	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG LACTAB COM REV FR PLAS OPC X 100	I	Malária	ANVISA
1267500080088	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG LACTAB COM REV FR PLAS OPC X 500	I	Malária	ANVISA
1267500080096	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG RECTOCAPS SUP CT STRIP AL/AL X 6	I	Malária	ANVISA
1267500080101	Artesunato de Sódio	Plasmotrim	Nova Química Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG RECTOCAPS SUP CT 20 STRIP AL/AL X 6	I	Malária	ANVISA
1088402970011	Artesunato de Sódio	IQUEGO-Artesunato de Sódio	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	50 MG COM REV CX 3 BL AL PLAS AMB X 10	A	Malária	ANVISA
1183600030010	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	LFO	BR	-	50 MG COM REV CX 100 BL AL AMB X 10 (REST. HOSP.)	A	Malária	ANVISA
1183600030029	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50 MG COM REV CX 50 BL AL AMB X 10 (REST. HOSP.)	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1183600030037	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	50 MG COM REV CT 2 BL AL AMB X 10 (REST. HOSP.)	A	Malária	ANVISA
1183600030045	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	60 MG PO LIOF CT FR + AMP DIL X 0,6 ML (REST. HOSP.)	A	Malária	ANVISA
1183600030053	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	60 MG PO LIOF CX 50 FR + 50 AMP DIL X 0,6 ML (REST. HOSP.)	A	Malária	ANVISA
1183600030061	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	60 MG PO LIOF CX 100 FR + 100 AMP DIL X 0,6 ML (REST. HOSP.)	A	Malária	ANVISA
1183600030071	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG RECTOCAPS SUP CT STRIP AL X 6	A	Malária	ANVISA
1183600030088	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG RECTOCAPS SUP CT 20 STRIP AL X 6	A	Malária	ANVISA
1183600030096	Artesunato de Sódio	Artezine	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	200 MG RECTOCAPS SUP CT 50 STRIP AL X 6	A	Malária	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1106301240011	Artesunato + Cloridrato de Mefloquina	Artesunato + Mefloquina FARMANGUINHOS	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	(25+55) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3	A	Malária	ANVISA
1106301240028	Artesunato + Cloridrato de Mefloquina	Artesunato + Mefloquina FARMANGUINHOS	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	(25+55) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3	A	Malária	ANVISA
1106301240036	Artesunato + Cloridrato de Mefloquina	Artesunato + Mefloquina FARMANGUINHOS	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	(100+220) MG COM REV CT 10 ENV AL POLIET X 3	A	Malária	ANVISA
1106301240044	Artesunato + Cloridrato de Mefloquina	Artesunato + Mefloquina FARMANGUINHOS	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	(100+220) MG COM REV CT 20 ENV AL POLIET X 3	A	Malária	ANVISA
1120800450015	Cloridrato de Mefloquina	LQFEX-Mefloquina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 50 ENV AL X 10	A	Malária	ANVISA
1008900120011	Praziquantel	Cestox	Merck S.A.	Privada	BR	-	150 MG COM EST CART 3 STR X 4	A	Esquistossomose	ANVISA
1008900120062	Praziquantel	Cestox	Merck S.A.	Privada	BR	-	COM CX STR X 3	A	Esquistossomose	ANVISA
1008900120070	Praziquantel	Cestox	Merck S.A.	Privada	BR	-	150 MG CAP MICROG EST CART BL AL PLAS INC X 4	A	Esquistossomose	ANVISA
1008900120089	Praziquantel	Cestox	Merck S.A.	Privada	BR	-	150 MG COM EST CAT BL AL PVC X 12	A	Esquistossomose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1008900720030	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART FR VD INC X 30	I	Esquistossomose	ANVISA
1008900720048	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART FR VD INC X 50	I	Esquistossomose	ANVISA
1008900720058	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART FR VD INC X 130	I	Esquistossomose	ANVISA
1008900720078	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART FR PLAS OPC X 30	A	Esquistossomose	ANVISA
1008900720086	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART FR PLAS OPC X 50 (EMB. HOSP.)	A	Esquistossomose	ANVISA
1008900720094	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART FR PLAS OPC X 130 (EMB. HOSP.)	A	Esquistossomose	ANVISA
1008900720108	Praziquantel	Cistid	Merck S.A.	Privada	BR	-	500 MG COM EST CART 5 STR X 10	I	Esquistossomose	ANVISA
1183600100019	Praziquantel	Ziquemax	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	500 MG COM CT 2 ENV AL POLIET X 10	A	Esquistossomose	ANVISA
1183600100027	Praziquantel	Ziquemax	Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	500 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10	A	Esquistossomose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1123300460016	Praziquantel	LQFA Praziquantel	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	500 MG COM CT 1 ENV AL POLIET X 10	I	Esquistossomose	ANVISA
1123300460024	Praziquantel	LQFA Praziquantel	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	500 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB HOSP)	I	Esquistossomose	ANVISA
1050400220018	Praziquantel	Tenium	Laboratórios Osório Moraes Ltda	Privada	BR	-	150 MG COM CT BL AL PLAS X 04	I	Esquistossomose	ANVISA
1050400220026	Praziquantel	Tenium	Laboratórios Osório Moraes Ltda	Privada	BR	-	500 MG COM CT 5 ENV KRAFT POLIET X 10 (EMB HOSP)	I	Esquistossomose	ANVISA
1106300360011	Praziquantel	FARMANGUINHOS Praziquantel	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	600 MG COM CT 50 ENV AL POLIET X 10	A	Esquistossomose	ANVISA
1037001290015	Clofazimina	Clofaz	Laboratório Teuto BReiro S.A.	Privada	BR	-	50 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS X 100	A	Hanseníase	ANVISA
1037001290023	Clofazimina	Clofaz	Laboratório Teuto BReiro S.A.	Privada	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS X 100	A	Hanseníase	ANVISA
1103901200018	Clofazimina	FURP-Clofazimina	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CX 6 FR VD AMB X 100 (EMB. HOSP.)	A	Hanseníase	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1103901200026	Clofazimina	FURP-Clofazimina	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CX 50 FR VD AMB X 100 (EMB. HOSP.)	A	Hanseníase	ANVISA
1023504040019	Clofazimina	Hansenstat	EMS S.A.	Privada	BR	-	50 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 100	A	Hanseníase	ANVISA
1023504040027	Clofazimina	Hansenstat	EMS S.A.	Privada	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 100	A	Hanseníase	ANVISA
1049701800011	Clofazimina	Uniclofazil	União Química Farmacêutica Nacional S.A.	Privada	BR	-	50 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 100	I	Hanseníase	ANVISA
1049701800028	Clofazimina	Uniclofazil	União Química Farmacêutica Nacional S.A.	Privada	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 100	I	Hanseníase	ANVISA
1246100010012	Clofazimina	LAFEPE Multibacilar	Laboratórios Farmacêuticos do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	100 MG CAP X 31 + 50 MG CAP X 30 + 100 MG COM 31 + 300 MG CAP 2 CT CART MB	A	Hanseníase	ANVISA
1046502250015	Clofazimina	Neozima	Laboratório Neo Química Comércio e Indústria Ltda	Privada	BR	-	50 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 100	A	Hanseníase	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1046502250023	Clofazimina	Neozima	Laboratório Neo Química Comércio e Indústria Ltda	Privada	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 100	A	Hanseníase	ANVISA
1085801840011	Clofazimina	Profazima	Prodotti Laboratório Farmacêutico Ltda	Privada	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 100	A	Hanseníase	ANVISA
1018300980017	Clofazimina	LAFEPE - Clofazimina	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	50 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 30 (EMB HOSP)	A	Hanseníase	ANVISA
1018300980025	Clofazimina	LAFEPE - Clofazimina	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	100 MG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 15 (EMB HOSP)	A	Hanseníase	ANVISA
1049701990013	Dapsona	Daps	União Química Farmacêutica Nacional S.A.	Privada	BR	-	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200	I	Hanseníase	ANVISA
1049701990021	Dapsona	Daps	União Química Farmacêutica Nacional S.A.	Privada	BR	-	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 100	I	Hanseníase	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1071501470012	Dapsona	Dapsona	Cazi Química Farmacêutica Indústria e Comércio Ltda	Privada	BR	-	100 MG COM CT ENV AL POLIET X 20	A	Hanseníase	ANVISA
1037002140017	Dapsona	Dapsin	Laboratório Teuto BReiro S.A.	Privada	BR	-	100 MG COM CT 5 BL AL PLAS INC X 20 (EMB HOSP)	A	Hanseníase	ANVISA
1037002140025	Dapsona	Dapsyn	Laboratório Teuto BReiro S.A.	Privada	BR	-	100 MG COM CT 10 BL AL PLAS INC X 20 (EMB HOSP)	A	Hanseníase	ANVISA
1106300760011	Dapsona	FARMANGUINHOS Dapsona	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	100 MG COM CT ENV KRAFT POLIET X 500	A	Hanseníase	ANVISA
1029801670016	Dapsona	Multibacilar	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	100MG CAP+50MG CAP+300MG CAP+100MG COM CX BL AL PLAS INC X 3+30+2+31	I	Hanseníase	ANVISA
1029800910013	Dapsona	Hanson	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	100 MG COM CT C/ 3 ENV AL POLIET X 10	I	Hanseníase	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1262500480018	Dapsona	LFM-Dapsona	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	100 MG COMP CT 50 ENV KRAFT+ POLIET X 10 01 01	A	Hanseníase	ANVISA
1262500480026	Dapsona	LFM-Dapsona	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	100 MG COM CX BL AL PVC X 500	A	Hanseníase	ANVISA
1120800300013	Dapsona	LQFEX Dapsona	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	100 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10	I	Hanseníase	ANVISA
1023503880013	Dapsona	MB-Multibacilar	EMS S.A.	Privada	BR	-	50MG CAP+100MG CAP+300MG CAP+100MG COM CT BL AL X 30+3+2+31	A	Hanseníase	ANVISA
1103900610049	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB HOSP)	I	Hanseníase	ANVISA
1103900610057	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG COM CX 50 ENV KRAFT POLIET X 10 (EMB HOSP)	I	Hanseníase	ANVISA
1103900610062	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	50 MG COM CX 50 ENV AL X 10	I	Hanseníase	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1103900610070	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	50 MG COM CX 50 ENV PK X 10	I	Hanseníase	ANVISA
1103900610089	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	200 MG/ML INJ CX 50 FA + DIL CX 50 AMP X 5 ML	I	Hanseníase	ANVISA
1103900610091	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG COM CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)	I	Hanseníase	ANVISA
1103900610103	Dapsona	FURP-Dapsona	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 500 (EMB HOSP)	A	Hanseníase	ANVISA
1021602230010	Rifabutina	Mycobutin	Laboratórios Pfizer Ltda	Privada	BR	-	150 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 100	A	Tuberculose	ANVISA
1021602230029	Rifabutina	Mycobutin	Laboratórios Pfizer Ltda	Privada	BR	-	150 MG CAP GEL DURA CT FR PLAS OPC X 100 01	A	Tuberculose	ANVISA
1518900010010	Terizidona	Terizidex	Collect Importação e Comércio Ltda	Privada	BR	-	250 MG CAP GEL DURA CX 100 FR PLAS OPC X 50	A	Tuberculose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1254300100016	Terizidona	Fatol	Genzyme do BR Ltda	Privada	BR	-	250 MG CAP GEL DURA FR PLAS OPC X 50	I	Tuberculose	ANVISA
1029802540019	Cloridrato de Etambutol	Etambutil	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM CT FR VD AMB X 200 (EMB HOSP)	I	Tuberculose	ANVISA
1123300420014	Cloridrato de Etambutol	LQFA-Cloridrato de Etambutol	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	400 MG COM REV CT ENV AL POLIET X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1123300420022	Cloridrato de Etambutol	LQFA-Cloridrato de Etambutol	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	400 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1123300420030	Cloridrato de Etambutol	LQFA-Cloridrato de Etambutol	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	400 MG COM REV CX 50 ENV AL POLIET X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1106301400017	Rifampicina + Pirazinamida + Cloridrato de Etambutol + Isoniazida	FARMANGUINHOS Rifampicina + Pirazinamida + Cloridrato de Etambutol + Isoniazida	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	150MG+75MG+400MG+275MG COM REV CT BL AL PLAS AMB X 90	A	Tuberculose	ANVISA
1103901020016	Cloridrato de Etambutol	FURP-Etambutol	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	400 MG COM REV CX 50 ENV AL POLIET X 10 (EMB HOSP)	A	Tuberculose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1103901020024	Cloridrato de Etambutol	FURP-Etambutol	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	25 MG/ML SOL OR CX 50 FR VD AMB X 200 ML (EMB HOSP)	I	Tuberculose	ANVISA
1103901020032	Cloridrato de Etambutol	FURP-Etambutol	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	25 MG/ML SOL OR CX 30 FR VD AMB X 200 ML (EMB HOSP)	A	Tuberculose	ANVISA
1088400030011	Dicloridrato de Etambutol	Etambutol	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	400 MG COM REV BL AL PLAS X 500	I	Tuberculose	ANVISA
1088400030021	Dicloridrato de Etambutol	Etambutol	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	25 MG/ML XPE 50 FR VD AMB X 200 ML	I	Tuberculose	ANVISA
1106300720018	Dicloridrato de Etambutol	FARMANGUINHOS - Etambutol	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	400 MG COM REV CT ENV AL POLIET X 500	A	Tuberculose	ANVISA
1120800280012	Dicloridrato de Etambutol	LQFEX-Etambutol	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	400 MG COM REV CX 50 ENV AL POLIET X 10	I	Tuberculose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1120800370011	Dicloridrato de Etambutol	LQFE-Etambutol	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	25 MG SOL. ORAL CX 30 FR VD AMB X 200 ML + CP MED PLAS	A	Tuberculose	ANVISA
1031100620014	Etambutol	Pulmonex	Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	400 MG COM REV CX 3 ENV AL POLIET X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1031100620022	Etambutol	Pulmonex	Halex Istar Indústria Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	25 MG/ML XPE CX 20 FR VD AMB X 200 ML	I	Tuberculose	ANVISA
1201900170016	Etionamida	Etionamida	Greenpharma Química e Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM REV CX 50 ENV AL X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1029802520018	Etionamida	Etionax	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM CT FR VD AMB X 20	I	Tuberculose	ANVISA
1106300780010	Etionamida	FARMANGUINHOS-Etionamida	Fundação Oswaldo Cruz	LFO	BR	-	250 MG COM REV CT ENV AL POLIET X 500	A	Tuberculose	ANVISA
1088400020016	Etionamida	IQUEGO-Etionamida	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 10 FR VD AMB X 100	I	Tuberculose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1046501100011	Etionamida	Tuberona	Laboratório Neo Química Comércio e Indústria Ltda	Privada	BR	-	250 MG COM REV CX 50 ENV AL X 10	A	Tuberculose	ANVISA
1262500660016	Etionamida	LFM-Etionamida	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	250 MG COM CX 50 BL AL X 10 (EMB HOSP)	I	Tuberculose	ANVISA
1120800200019	Etionamida	LQFEX-Etionamida	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 50 ENV AL POLIET X 10	A	Tuberculose	ANVISA
1120800200027	Etionamida	LQFEX-Etionamida	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 50 BL AL PVC X 10	A	Tuberculose	ANVISA
1120600210010	Etionamida	NUPLAN-Etionamida	Universidade federal do Rio Grande do Norte	LFO	BR	-	250 MG COM CX 50 ENV PAPEL AL POLIET X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1123300400013	Etionamida	LAQFA-Etionamida	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 50 ENV AL X 10	I	Tuberculose	ANVISA
1123300400021	Etionamida	LAQFA-Etionamida	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 10 ENV AL X 10	I	Tuberculose	ANVISA

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1123300400031	Etionamida	LAQFA-Etionamida	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	250 MG COM REV CX 10 FR PLAS OPC X 10	I	Tuberculose	ANVISA
-	Cloridrato de Mefloquina	LFM-Mefloquina	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	250 MG COM REV 50 ENV PAPEL KRAFT POLIET X 10	A	Malária	BP
-	Linezolida	Zyvox	Laboratórios Pfizer Ltda	Privada	PR	Neolpharma, Inc.	600 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10	A	Tuberculose	ANVISA
-	Linezolida	Zyvox	Laboratórios Pfizer Ltda	Privada	NO	Fresenius Kabi Norge AS	2 MG/ML SOL INJ INFUS IV CT 10 ENV PLAS AL X BOLS PLAS X 300 ML	A	Tuberculose	ANVISA
-	Rifampicina	FURP-Rifampicina	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB X 50 ML (EMB. HOSP.)	A	Tuberculose e Hanseníase	BP
-	Rifampicina	FURP-Rifampicina	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	300 MG CAP GEL DURA CX 50 BL AL PLAS INC X 10 (EMB. HOSP)	A	Tuberculose e Hanseníase	BP
-	Rifampicina	Rifaldin	Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda	Privada	IT	Sanofi-Aventis S.p.A	300 MG CAP GEL CT BL AL PLAS INC X 6	A	Tuberculose e Hanseníase	BP

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
1018300090013	Rifampicina	LAFEPE Rifampicina	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	CX. C/50 ENV. X 10 CÁPSULAS 300 MG	A	Tuberculose e Hanseníase	ANVISA
-	Rifampicina	LAFEPE Rifampicina	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	CX.C/50 FRASCOX50 ML 50 MG / ML	A	Tuberculose e Hanseníase	BP
1165400480022	Rifampicina	Rifacin	Biofarma Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	300 MG CAP GEL DURA CT 01 BL AL PLAS INC X 10	A	Tuberculose e Hanseníase	ANVISA
1165400480014	Rifampicina	Rifacin	Biofarma Farmacêutica Ltda	Privada	BR	-	20 MG/ML SUS OR CT 01 FR VD AMB X 50 ML	A	Tuberculose e Hanseníase	ANVISA
-	Isoniazida + Rifampicina	LQFEX- Isoniazida+Rifampicina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	100 MG + 150 MG CAP GEL DURA CX 50 ENV AL/POLIET X 10	A	Tuberculose	BP
-	Isoniazida + Rifampicina	LQFEX- Isoniazida+Rifampicina	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	200 MG + 300 MG CAP GEL DURA CX 50 ENV AL POLIET X 10	A	Tuberculose	BP

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
-	Isoniazida + Rifampicina	LAFEPE Isoniazida + Rifampicina	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	200 + 300MG CX. C/50 ENV. X 10 CÁPSULAS	A	Tuberculose	BP
-	Isoniazida	FURP-Isoniazida	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	100 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 500 (EMB HOSP)	A	Tuberculose	BP
-	Isoniazida	LAQFA-Isoniazida	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	100 MG COM CX 50 ENV AL X 10	A	Tuberculose	BP
-	Isoniazida	LFM-Isoniazida	Laboratório Farmacêutico da Marinha	LFO	BR	-	100 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10	A	Tuberculose	BP
-	Pirazinamida	LAFEPE Pirazinamida	Laboratórios Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE	LFO	BR	-	CX. C/50 FRASCOS X 150 ML 3%	A	Tuberculose	BP
-	Pirazinamida	LAQFA-Pirazinamida	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica	LFO	BR	-	500 MG COM CT ENV KRAFT POLIET X 500	A	Tuberculose	BP
-	Pirazinamida	LAQFEX-Pirazinamida	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	LFO	BR	-	500 MG COM CX 50 ENV AL POLIET X 10	A	Tuberculose	BP

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
-	Pirazinamida	IQUEGO-Pirazinamida	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	500 MG COM CX 50 ENV KRAFT POLIET X 10	A	Tuberculose	BP
-	Pirazinamida	LAFEPE Pirazinamida	Indústria Química do Estado de Goiás S.A. - IQUEGO	LFO	BR	-	CX. C/50 ENV. X 10 COMP. 500 MG	A	Tuberculose	BP
-	Pirazinamida	FURP-Pirazinamida	Fundação para o Remédio Popular - FURP	LFO	BR	-	500 MG COM CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)	A	Tuberculose	BP
-	Anfotericina B	Funtex B	Meizler	Privada	BR	-	50 MG PO LIOF INJ IV CT FA VD INC	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Ambisome	United Medical	Privada	BR	-	50 MG PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD INC	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Uniaf	União Química	Privada	BR	-	50 MG PÓ LIOF INJ CT 25 FA VD AMB	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Uniaf	União Química	Privada	BR	-	50 MG PO LIOF INJ CT FA VD AMB	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Amphocil	Zodiac	Privada	BR	-	50 MG PO INJ CT FA VD INC	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Anfolip B	Instituto Bioquímico	Privada	BR	-	50 MG PÓ LIOF INJ CT 10 FA VD INC (REST HOSP)	A	Leishmaniose	BP

Registro	Princípio Ativo (Denominação Genérica)	Nome Comercial (Denominação Fantasia)	Empresa Autorizada a comercializar ANVISA	Tipo de Empresa: LFO ou Privada	País de Fabricação	Nome do Fabricante Internacional	Apresentação	Comercialização Ativa (A)/ Inativa (I)	Doença Negligenciada	Fonte: ANVISA* ou BP**
-	Anfotericina B	Anfolip B	Instituto Biochimico	Privada	BR	-	50 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD INC (REST HOSP)	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Abelcet	Bagó	Privada	BR	-	5 MG / ML SUS INJ IV CT 1 FA VD INC X 20 ML + AGULHA 5	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Amphocil	Zodiac	Privada	BR	-	100 MG PO INJ CT FA VD INC	A	Leishmaniose	BP
-	Anfotericina B	Anforicin B	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda	Privada	BR	-	50 MG PO LIOF INJ CX 25 FA VD INC + SOL DIL ( REST HOSP)	A	Leishmaniose	BP

Legenda:

(-) sem dados cadastrados

LFO - Laboratório Farmacêutico Oficial (Público)

\*Anvisa/serviços/medicamentos/consulta a banco de dados/Produtos Registrados das Empresas de Medicamentos e Hemoderivados/consulta com dados atualizados após 25/03/2002

\*\* BP - Banco de Preços em Saúde, Planilha de "PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG)", atualizada em 18/06/2014

Rosa - itens da base de dados; Azul - Coluna inserida, dados não constantes das base de dados

País - Brasil (BR); China (CH); Estados Unidos (US); Itália (IT); Noruega (NO); Porto Rico (PR).