

FÁRMACOS NOVOS E NECESSIDADES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO BRASIL

NEW DRUGS AND THE BRAZILIAN UNIFIED HEALTH SYSTEM NEEDS

Carlos César Flores Vidotti¹; Lia Lusitana Cardozo de Castro²

1 Farmacêutico, mestre em Farmacologia, doutor em Ciências da Saúde. Gerente Técnico do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM/CFF), Conselho Federal de Farmácia.

2 Farmacêutica, mestre e doutora em Saúde Pública. Presidente do Conselho Diretor da SOBRAVIME – Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos.

Correspondência: Carlos César Flores Vidotti (vidotti@cff.com)

RESUMO

Confrontar os medicamentos novos lançados no mercado com as doenças que mais provocam mortalidade no Brasil para identificar se a necessidade de tratamento farmacológico é suprida e, por outro lado, esclarecer se há medicamentos novos desnecessários. Identificar iniciativas nacionais de pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Levantamento em bases de dados de medicamentos, informações sobre mortalidade providas pelo SUS e pesquisa dirigida na literatura. Há políticas públicas em número crescente no país referentes ao acesso a medicamentos e a pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos, mas os medicamentos novos lançados no mercado brasileiro se ajustam de forma rudimentar às necessidades de saúde pública de tratamentos farmacológicos. Assim, há doenças, como as cardiovasculares, que têm grande quantidade de medicamentos novos lançados e, outras, como hanseníase, para a qual não há tratamentos novos. Adicionalmente, a inovação terapêutica dos medicamentos novos é muito pequena, da ordem de 30%, em flagrante contraste com o esperado para medicamentos novos. São recomendadas políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Essas deveriam incentivar o aproveitamento das iniciativas de pesquisa e desenvolvimento de fármacos e medicamentos já existentes e estimular pesquisadores, instituições e empresas a introduzir medicamentos novos pautados nas necessidades de saúde pública para tratamentos farmacológicos, quando estes forem necessários.

Descritores: Medicamentos Novos; Política Nacional de Medicamentos; Saúde Pública; Medicamentos para a Atenção Básica.

ABSTRACT

To confront new drugs launched into the market with those diseases which are the cause of most deaths in Brazil with the purpose to identify if they supply the pharmacologic treatment needs and, on the other hand, to identify unnecessary new drugs. Identify national initiatives in research and development of new drugs. Search for new drugs in drug databases and mortality information provided by SUS and in the literature. There is an increasing number of public policies in the country related to drugs access and to research and development, but new drugs launched into the Brazilian market poorly adjust to public health needs for pharmacologic treatment. Therefore, there are diseases, like cardiovascular ones, with a large number of new drugs launched and others, like leprosy, for which there is no new pharmacologic treatment. Additionally, the therapeutic innovation of new drugs is very low, at around 30%, in sharp contrast with what is expected for new drugs. Public policies for research and development of new drugs are proposed. These policies should use existing research and development initiatives and stimulate researchers, institutions and companies to introduce new drugs according to public health pharmacological treatment needs.

Key words: Reference Drugs; National Drug Policy; Public Health; Drugs for Primary Health Care.

INTRODUÇÃO

A pesquisa e desenvolvimento (P&D) de medicamentos são essenciais para a descoberta de produtos utilizados na luta contra doenças. A P&D realizada pela indústria farmacêutica está focalizada nas populações de países ricos, enquanto que populações pobres e regiões pobres do mundo têm pouca ou nenhuma opção de tratamento ou, quando disponível, o acesso a esses é problemático. Nesse cenário, a situação atual dos fármacos novos lançados no mercado deveria ser conhecida por formuladores de políticas, gestores e pesquisadores, para que possam abordar a questão da disponibilidade de fármacos levando em conta as reais necessidades de saúde.

Na 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica¹, realizada em 2003, foram aprovadas proposições que visam à criação de política específica para pesquisa e desenvolvimento (P&D) de fármacos e medicamentos, levando em conta critérios epidemiológicos e sociais. Desde 1998, políticas públicas têm sido aprovadas nessa área, de forma direta ou indiretamente, como a Política Nacional de Medicamentos (PNM); Fundo Setorial da Saúde; Política Nacional de Assistência Farmacêutica; Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica (Profarma); Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica; Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE)².

O país tem dado passos na direção de maior relevância da P&D de fármacos e medicamentos, aparentemente de modo consistente e crescente, pois apoiado em interação entre os segmentos produtivos, acadêmicos e com estímulo público^{2,3}. Entretanto, na hipótese de ser necessário um tratamento farmacológico, em qual extensão a carga de doença está sendo tratada pelos fármacos novos lançados no mercado brasileiro?

Fármacos novos, inovação terapêutica e segurança

Nos EUA, dos 110 medicamentos aprovados no período de 1996 a 1998, 72 (65,5%) foram categorizados pela *Food and Drug Administration* - FDA como fármacos novos 'Standard'⁴, ou seja, que não representam avanço terapêutico. Trouiller *et*

al. relatam que, no período de 1975 a 1999, na Europa e nos EUA, a média anual de fármacos novos foi de 55,7, sendo que 68,7% não eram terapêuticamente inovadores⁵.

Análises de fármacos novos introduzidos no mercado farmacêutico de países em desenvolvimento são pouco frequentes. Ghosh *et al.*⁶ e Vidotti² investigaram fármacos novos introduzidos nos mercados da Índia e do Brasil, respectivamente, em períodos superiores a dez anos, sendo que, na Índia, a média (desvio padrão) foi de 26,4 ($\pm 9,5$) produtos novos por ano e, no Brasil, 40 ($\pm 27,1$) fármacos novos por ano. Ou seja, uma diferença, aproximadamente, de 50%, significando que esse é um aspecto que deveria ser estudado em profundidade para que se pudessem compreender as razões de diferença tão acentuada.

Na Índia, Ghosh *et al.* relatam que avanços terapêuticos são pouco frequentes.⁶ No Brasil, Vidotti, Castro e Calil identificaram que a taxa de medicamentos prioritários, que representam avanço terapêutico, configura dois grupos: a média de 2000 a 2001 foi de 44,5% e a média de 2002 a 2004 foi de 18,0%, em flagrante contraste com os níveis esperados para medicamentos novos⁷. Assim, os avanços terapêuticos importantes são raros, o mercado farmacêutico não está orientado para as necessidades de saúde e as estruturas regulatórias apresentam pouca habilidade para lidar, apropriadamente, com questões de saúde pública.

Trouiller *et al.* relataram que, de 1975 a 1999, 1393 fármacos novos tiveram autorização para serem comercializados, mas somente 16 destes eram indicados para tratar doenças tropicais e tuberculose⁵. Estes achados sugerem que o investimento em P&D de fármacos para doenças negligenciadas é inadequado, o que é ilustrado pelo fato do 'investimento em malária ser pelo menos 80 vezes menor que o para HIV/AIDS'⁵.

O relatório da FDA *Innovation and Stagnation* mostra o desequilíbrio entre a imensa quantidade de novos conhecimentos nas ciências básicas e a dificuldade de transformar esse manancial em novos produtos, evidenciado pela queda sistemática e acentuada na introdução de fármacos novos⁸. Essa tendência se repete na Europa⁹ e no Brasil². A OMS estimula o estabelecimento de prioridades em áreas de interesse para a saúde pública e a adoção

de novas abordagens para inovar, incluindo as parcerias público-privadas (PPP)⁹. Entretanto, os documentos da FDA e da OMS foram alvo de críticas agudas, já que a falta de inovação em medicamentos seria consequência da ênfase na competitividade às expensas da saúde pública tanto na indústria farmacêutica quanto na elaboração de políticas¹⁰.

No que se refere ao desenvolvimento de um medicamento novo, somente 8% das substâncias que entram na Fase I dos testes clínicos são lançadas no mercado como novos medicamentos⁸, sendo, aparentemente, um processo rigoroso. Por outro lado, os 'procedimentos rápidos' (*fast track*) de aprovação de medicamentos têm causado considerável dano à população e já foram motivo de perda de credibilidade nas autoridades sanitárias em nível mundial^{11,12}.

Um bom exemplo de falta de medidas de segurança, em tempo hábil, foi a ocorrência de mortes de pacientes que utilizavam o rofecoxibe (Vioxx®, Roche). O uso desse medicamento provoca aumento de risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral – AVC. Entretanto, o medicamento foi retirado do mercado pela própria indústria farmacêutica^{10,12}. Assim, as mortes poderiam ter sido evitadas por ação preventiva das autoridades sanitárias e/ou do produtor. Este exemplo mostra que a segurança dos medicamentos, portanto, é uma questão que não tem sido propriamente abordada, seja por indústrias farmacêuticas ou autoridades sanitárias⁷.

Acesso e desequilíbrios no mercado brasileiro de medicamentos

Os grandes números do mercado farmacêutico brasileiro escondem imensas iniquidades. Em torno de 550 indústrias farmacêuticas exercem suas atividades no país, das quais 42 representam 78% das vendas¹³. Estimativas de vendas no mercado farmacêutico brasileiro variam, conforme a fonte, por exemplo, entre 4,6 a 8,4 bilhões de dólares americanos¹⁴. Considerando-se um valor médio de 6 bilhões de dólares por ano, o gasto médio per capita é de US\$32, o que é mais próximo de países africanos — cerca de US\$ 4 — que dos países ricos — aproximadamente US\$ 400². Adicionalmente, o acesso aos medicamentos ocorre de forma muito desigual, 60% do mercado farmacêutico sendo consumido por 23% da população — os mais ricos¹⁴.

Sob o Acordo *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS), foi aprovada a Lei Federal sobre patentes em 1996, que entrou em vigor em 1997. Embora se alegue que o sistema de patentes favoreça a inovação, cerca de 70% dos medicamentos novos (fármacos novos) registrados no Brasil não apresentam inovação terapêutica⁷. Além disso, entre os inovadores, estão aqueles medicamentos considerados 'lifestyle' (estilo de vida, numa tradução literal), utilizados para tratar condições humanas, como impotência, perda de cabelo e envelhecimento^{2,7}.

O sistema de patentes não tem funcionado como proposto e novo quadro legal é necessário para lidar com os problemas de saúde atuais. Trouiller *et al.* argumentam que "não há prova conclusiva que o fortalecimento adicional dos direitos de propriedade intelectual resultará em benefícios para a saúde pública", concluindo que "incentivos de monopólio de mercado são irrelevantes quando as possibilidades comerciais não existem"⁵. O caso dos medicamentos "lifestyle" é um novo cenário no mercado farmacêutico, com as indústrias dando ênfase, como nunca antes, em P&D de potenciais produtos lucrativos, enquanto as necessidades de saúde pública são colocadas de lado.

A carga de doença é levada em consideração?

Conforme Schramm *et al.*, as três mais importantes causas de morte no Brasil, em 1998, foram (em ordem decrescente) doenças cardiovasculares, câncer e doenças infecciosas e parasitárias¹⁵.

Em 1998, as doenças cardiovasculares causaram 381.202 mortes¹⁵. No período de 2000 a 2004, oito (7,3%) medicamentos novos, com seus respectivos códigos ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (2), foram registrados: bosentana (C02KX01), barnidipina (C08CA12), midodrina (C01CA17), dofetilida (C01BD04), ezetimibe (C10AX09), levosimendana (C01CX08), olmesartana medoximila (C09CA08) e rosuvastatina (C10AA07)⁷.

Os vários tipos de câncer foram a segunda causa de morte, com 153.449 casos em 1998¹⁵. No período de 2000 a 2004, oito (7,3%) medicamentos novos foram aprovados para comercialização: exemestano (L02BG06), fulvestranto

(L02BA03), gentuzumabe ozogamicina (L01XC05), infliximabe (L04AA12), immunocianina (L03AX10), imatinibe (L01XX28), pemetrexede (L01BA04) e temozolomida (L01AX03)⁷.

As doenças infecciosas e parasitárias foram a terceira causa de morte, com 83.791 casos em 1998¹⁵. Em 2002, foram oficialmente registrados 4.703 casos de tuberculose no país². Dois (1,8%) novos medicamentos para o tratamento da tuberculose foram identificados: rifapentina (J04AB05) e terizidona (J04AK03). Outros dois (1,8%) medicamentos foram registrados para tratar doenças parasitárias. A eflornitina (P01CX03) é indicada para o tratamento da infecção pelo *Trypanosoma brucei gambiense* (doença do sono), mas introduzida no Brasil para reduzir pêlos faciais não desejados em mulheres, possivelmente configurando 'medicamento estilo de vida'. O outro medicamento foi a nitazoxanida, usado no tratamento de diarreia e infecções parasitárias intestinais².

Quando parte da solução para o tratamento dessas doenças for medicamentosa, são necessários produtos específicos para tratá-las. Entretanto, a maioria dos medicamentos novos é destinada ao tratamento de doenças como as cardiovasculares e outras típicas de populações de países desenvolvidos. Doenças parasitárias tiveram poucos medicamentos registrados e o tratamento depende, basicamente, de medicamentos antigos para os quais os agentes etiológicos podem ter desenvolvido resistência. Existe uma grande lacuna entre a carga de doença e os investimentos em pesquisa direcionados para tratá-la; as "forças de mercado" não são fortes o suficiente, ou não têm interesse, para garantir o desenvolvimento de medicamentos para tratar doenças que afetam as populações pobres, que normalmente não conseguem pagar seus tratamentos^{2,7}.

Por outro lado, no período de 2000 a 2004⁷, dois novos medicamentos foram registrados para o tratamento da disfunção erétil — tadalafila (G04BE08) e vardenafila (G04BE09) — aumentando a quantidade dos assim chamados medicamentos 'estilo de vida' (do inglês, lifestyle drugs), novo e lucrativo campo para as indústrias farmacêuticas que drena atenção, esforços em P&D e financiamento das doenças em geral, particularmente daquelas que afetam as populações pobres. Ainda há uma lacuna em estudos sobre o impacto em saúde

pública desse comportamento das indústrias farmacêuticas.

Articulação para enfrentar desafios

A maioria da pesquisa básica e em saúde é financiada e executada pelo poder público, também como parcela significativa de produtos farmacêuticos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Por isso, o setor público brasileiro deve desempenhar papel pró-ativo na P&D de fármacos e medicamentos, sendo que as necessidades de saúde devem orientar esse processo⁷.

Na 2ª Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde, realizada em 2004, foi aprovada agenda de prioridades de pesquisa em saúde de acordo com as necessidades de saúde pública, o que permite orientar a pesquisa e desenvolvimento nessa área, tendo como base documento legitimado no âmbito do SUS. Embora a maturação da P&D de fármacos e medicamentos seja medida em décadas, o estabelecimento de prioridades nessa área significa uma mudança de posição na forma de lidar com os problemas de saúde. Por exemplo, o fortalecimento ou criação de redes melhoraram a capacidade de realizar empreendimentos de P&D e a troca de tecnologia. Evita-se duplicação de esforços e viabiliza o alcance de resultados importantes para a saúde pública de forma mais rápida e menos dispendiosa⁷.

Nessa direção, tem se desenvolvido redes internacionais de países em desenvolvimento, principalmente na chamada integração Sul-Sul, envolvendo instituições públicas e privadas, que ajudam essas nações a lidarem com a carga de doença que afeta suas populações, aprimorando a P&D, inovação, saúde e economia¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O setor público é o principal comprador de produtos farmacêuticos e, por isso, tem suficiente poder de compra para implementar P&D para o elenco de produtos a ser utilizado para tratar a carga de doença do país, incluindo-se o desenvolvimento de fármacos novos para doenças não ou inapropriadamente tratadas por medicamentos, quando estes forem uma ou a opção de tratamento.

Prioridades em saúde devem ser estabelecidas e guiar o gerenciamento de

P&D feito por organizações públicas, privadas e do terceiro setor para, por exemplo, produzir medicamentos novos com ação antituberculose, antimalárico, para tratamento da hanseníase, leishmanicida, esquistossomicida e doença de Chagas.

A indústria farmacêutica privada deveria adotar as prioridades estabelecidas, direcionando as iniciativas de P&D para atender as necessidades de saúde pública. Por outro lado, as dificuldades na descoberta de medicamentos novos não devem interferir nos padrões de segurança na aprovação.

O Brasil precisa ter *expertise* em P&D e tecnologia em níveis críticos tais que o torne capaz de inovar e produzir os medicamentos que realmente necessita.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (1:2003). Relatório Final. Brasília: MS, 2005.
2. Vidotti CCF. Medicamentos novos e as necessidades do Sistema Único de Saúde: políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil [tese]. Brasília: Universidade de Brasília; 2007.
3. Barberato Filho S. Pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil: estratégias de fomento [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006.
4. Kaitin KI, Healy EM. The new drug approvals of 1996, 1997, and 1998: Drug development trends in the user fee era. *Drug Inf J* 2000; 34:1-14.
5. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002; 359:2188-94.
6. Ghosh A, Hazra A, Mandal S. New drugs in India over the past 15 years: Analysis of trends. *Natl Med J India*. 2004; 17(1):10-6.
7. Vidotti CCF, Castro LLC, Calil SS. New drugs in Brazil: Do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Pública*. 2008; 24(1):36-45.
8. Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation. Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. Washington: FDA; 2004.
9. World Health Organization. Priority medicines for Europe and the World. Geneve: WHO; 2004.
10. Dukes M. WHO and Priority Medicines: Some Notes in the Margin. Seminar Medicines for Europe and the World - Setting Priorities, Missing the Point 2004. The Hague: Health Action International; 2004.
11. Health Action International Europe - HAI. Running on Empty: Medicine's production and the absence of innovation. Amsterdam: HAI; 2004.
12. Angell M. The Truth About Drug Companies. New York: Random House; 2005.
13. Romano L, Silva M, Azevedo P. Análise de desempenho econômico-financeiro do setor farmacêutico no Brasil: 1998 a 2003. São Paulo: Febrapharma; 2005.
14. Marques MB. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. *Hist Ciênc Saúde Manguinhos*. 2000; VII(1):7-21.
15. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doenças no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004; 9(4):897-908.
16. Morel CM, Acharya T, Broun D, Dangi A, Elias C, Ganguly NK, et al. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. *Science (Wash.)*. 2005; 309:401-4.

Recebido em 17/09/2008.

Aprovado em 15/10/2008.