

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo do Complexo Econômico-Industrial da Saúde: a questão da saúde

Letícia Krauss da Silva

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.9205>

Submetido em: 2024-06-25

Postado em: 2024-07-02 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo do Complexo Econômico-Industrial da Saúde: a questão da saúde

“Partnerships for the Productive Development of the Health Economic-Industrial Complex: the health question”

Letícia Krauss da Silva

Pesquisadora do Centro de Estudos Estratégicos da Fundação Oswaldo Cruz

ORCID <https://orcid.org/0009-0003-9195-1644>

Resumo

Estudos brasileiros que analisaram as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) apontam limitações do desenho e da implementação das PDPs de medicamentos vis à vis os objetivos de saúde do SUS.

Este artigo discute a definição de prioridades para o desenvolvimento tecnológico e industrial do complexo da saúde (CEIS), com foco na universalidade e na equidade em saúde, tendo por objeto o programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do Ministério da Saúde, programa de gastos anuais multibilionários, iniciado em 2009.

Para aprofundar a questão do processo utilizado para definir prioridades de desenvolvimento tecnológico, o presente trabalho revê as metodologias utilizadas pela OMS e pela European Medicines Agency (EMA) para esse propósito. As prioridades de saúde definidas pela OMS, partindo principalmente do critério carga de doença, e as correspondentes lacunas terapêuticas selecionadas para desenvolvimento tecnológico, com base sobretudo em evidências de monitoramento do horizonte e de avaliação tecnológica, são resumidamente apresentadas.

A seguir, foram comparados os achados do relatório da OMS_ as prioridades de saúde selecionadas e as prioridades tecnológicas resultantes_ com os achados sobre carga de doença no Brasil e as prioridades selecionadas e apoiadas pelas PDPs. Observou-se um divórcio entre as prioridades medicamentosas apoiadas pelas PDPs e as principais causas de carga de doença no país.

Abordamos ainda, nesse artigo, o papel da análise de custo-efetividade e do custo de oportunidade na discussão das escolhas do programa PDP. O exemplo trabalhado indica que o custo de oportunidade de várias tecnologias apoiadas pelas PDPs vigentes é dezenas de vezes superior ao limiar de custo-efetividade estimado para o Brasil.

O divórcio entre as prioridades apoiadas pelas PDPs e as principais causas de carga de doença no país e o limiar de custo-efetividade assumido pelo programa PDP indicam escolhas insatisfatórias na busca para alcançar, de forma progressiva e equânime, o acesso universal à atenção de saúde em nosso país, no SUS. Essas

escolhas devem resultar em uma baixa efetividade, baixa eficiência e baixa equidade do programa do ponto de vista da saúde da população brasileira como um todo.

Palavras-chave: definição de prioridades; desenvolvimento tecnológico; carga de doença; custo-efetividade; custo de oportunidade; equidade; Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo

Summary

This paper discusses some of the main criteria used to define priorities for technological and industrial development by the Brazilian Ministry of Health regarding the Partnerships for Productive Development (PDP) Program.

In order to focus on the question of how to define priorities for technological development, the methodologies developed by the WHO and the EMA for that purpose are presented. WHO's and Brazilian findings on main causes of burden of disease are briefly compared. WHO's selected findings on major therapeutical gaps and technological development priorities are also compared to priorities selected and supported by the PDP program since its inception. A divorce between medicines prioritized and supported by the PDP program and the main causes of the Brazilian burden of disease was observed.

Also, the incremental cost-effectiveness ratios of several medications supported by the program were preliminarily estimated. The resulting ratios were about thirty times higher than the opportunity cost estimated for Brazil.

Findings of the above comparisons and cost-effectiveness exercise indicate that inadequate choices were made by the PDP program in the way to a progressive and equanimous universal health access in Brazil, anticipating a low impact on the Brazilian total burden of disease as well as a low effectiveness, efficiency and equity of the program regarding the health of the Brazilian population as a whole.

Key words: priority setting; technological development; burden of disease; cost-effectiveness; opportunity cost; equity; Partnerships for Productive Development

1. Introdução

O direito à saúde pode ser visto como fonte estrutural de demanda para o setor produtivo e polo de modernização tecnológica do país (Gadelha CG et al, 2021).

Todavia, a questão das assimetrias internacionais históricas relativas ao conhecimento, às tecnologias e às relações de poder se manifesta em áreas estratégicas como a defesa e a saúde (Ibidem). Haveria, segundo Gadelha e colaboradores, que construir políticas públicas que “relacionem as questões estruturais

do crescimento econômico com o enfrentamento das enormes desigualdades e carências do País”.

Por definição constitucional, o SUS deve assistir à população brasileira de forma universal, igualitária e hierarquizada. Em relação à equidade, é necessário distinguir equidade nas condições de saúde de equidade no acesso e na utilização de serviços de saúde. O uso de procedimentos específicos de reconhecida eficácia pode contribuir para reduzir as desigualdades sociais nas condições de saúde (Fernandez & Chin, 2024; Travassos C & Castro MSM, 2012). Na visão da Comissão de Determinantes Sociais da Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), os sistemas de saúde representam, todavia, um dos determinantes das desigualdades sociais nas condições de saúde e têm papel importante a cumprir na sua redução (www.who.int/social_determinants/en/, ibidem).

Baseados no sentido de equidade conforme Perelman, de instrumento da justiça concreta, Vieira-da Silva LM & Almeida Filho N (2009) consideram que no caso da saúde, a intervenção de agentes sociais no exercício da equidade “pode se materializar no processo de formulação das políticas de saúde e das políticas públicas intersetoriais que podem ter impacto sobre os determinantes sociais da saúde”, i. é, “a superação das desigualdades de saúde requer a formulação de políticas públicas equânimes” e isso corresponderia “ao reconhecimento da saúde como direito e à priorização das necessidades como categoria essencial para as formas de justiça.”

Há uma dimensão perversa no círculo virtuoso entre gasto em P&D, inovação, marketing, lucratividade e crescimento “em que a lógica de mercado se descola das necessidades de saúde, principalmente daqueles países e populações com menor poder de compra” (Gadelha et al, 2012). Nesse sentido, doenças para as quais a carga de doença global é relativamente pequena, mas para as quais existe poder aquisitivo, seja individual seja de planos\seguros\sistemas de saúde, têm sido alvos interessantes para a Big Pharma.

Um conhecido relatório da OMS (2001), coordenado por Jeffrey D Sachs, urge que países de renda média (como o Brasil) assegurem cobertura universal a intervenções prioritárias em saúde. Propõe 4 critérios para escolher tais intervenções: eficácia e efetividade; as doenças focalizadas devem impor uma carga pesada sobre a sociedade; os benefícios sociais (anos de vida salvos, menos órfãos e crescimento econômico mais rápido) devem exceder os custos da intervenção; e as necessidades dos pobres devem ser enfatizadas.

Por solicitação de dezenas de países, a OMS produziu, com a colaboração de muitos especialistas em Ética, um relatório onde discute questões de justiça e equidade no processo para alcançar a cobertura universal em saúde (WHO, 2014). A estratégia para a progressão com justiça até a cobertura universal de saúde seria, segundo o relatório: categorizar serviços em classes de prioridade a partir de critérios relevantes, custo-efetividade e prioridade aos mais pobres; em primeiro lugar, cobrir todos com os serviços de alta prioridade; ao fazer isso, assegurar que os grupos menos afortunados, incluindo baixa renda e populações rurais, não fossem deixados para trás.

Na busca por uma efetivação progressiva e justa da cobertura universal de saúde, algumas escolhas foram consideradas inaceitáveis por aqueles especialistas; citamos as duas primeiras:

Escolha inaceitável I: expandir a cobertura de serviços de baixa e média prioridades antes de haver cobertura quase universal para serviços de alta prioridade. Isso inclui reduzir pagamentos do próprio bolso para serviços de baixa e média prioridades antes de eliminar pagamentos do próprio bolso por serviços de alta prioridade;

Escolha inaceitável II: dar alta prioridade a serviços de muito alto custo cuja cobertura proverá proteção financeira substancial quando os benefícios de saúde forem muito pequenos [custo-efetividade incremental muito alto!] comparados com serviços alternativos menos custosos.

Estudos brasileiros, que referimos adiante, apontam limitações do desenho e da implementação do programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do MS, programa que custa anualmente vários bilhões de reais ao Ministério da Saúde (CGU, 2019). Este artigo se propõe trazer à discussão alguns dos principais objetivos e critérios utilizados para priorizar tecnologias e implementar propostas de desenvolvimento e produção tecnológica pelo programa PDP do MS.

Para aprofundar as questões sobre o processo de seleção de prioridades, o impacto sobre a saúde da população e as potencialidades das PDP, procedemos à análise e ao resumo dos relatórios da OMS (2004 e 2013), particularmente, quanto ao arcabouço metodológico utilizado para identificar lacunas terapêuticas e prioridades de desenvolvimento tecnológico para a atenção à saúde.

A partir dos resultados de estudos sobre a carga de doença brasileira naquele período, que identificavam as doenças e condições de maior carga, comparamos as prioridades de desenvolvimento tecnológico definidas\apoiadas pelas PDPs com aquelas

tecnologias apontadas pelo relatório da OMS (2013) para doenças prioritárias no Brasil.

Também analisamos, para efeito comparativo com o referido projeto da OMS, a iniciativa de objetivo similar que vem sendo desenvolvida pela European Medicines Agency (EMA) (2016).

Embora, como veremos, a proposta das PDP/CEIS brasileira tenha objetivos em parte diferentes da proposta da OMS (e da EMA), esta apresenta o arcabouço metodológico e os correspondentes resultados preliminares e finais em um nível de detalhamento que ajuda a discutir a questão da seleção de prioridades para o desenvolvimento e a produção de tecnologias de saúde para o SUS.

Abordamos ainda, nesse ensaio, o papel da análise de custo-efetividade e do custo de oportunidade na discussão do programa PDP e apresentamos um exemplo usando diretrizes clínicas da CONITEC.

2. Breve apresentação do programa PDP

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) começam a ser estruturadas a partir de 2009 e, em 2014, uma portaria define as PDP como parcerias voltadas à cooperação entre instituições públicas e entre instituições públicas e privadas “para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS.” (Portaria do Ministério da Saúde, 2531, 2014).

A portaria especifica que produtos estratégicos para o SUS são “produtos necessários ao SUS para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos são relevantes para o CEIS”.

Informa ainda que uma lista anual de tais produtos prioritários seria publicada para a apresentação de propostas de parceria no programa PDP. Não explicita, todavia, as metodologias a serem utilizadas pelas instâncias envolvidas no processo de definição daquelas prioridades ou que um arcabouço metodológico para tal propósito deveria ser elaborado e publicado. As 5 listagens de prioridades publicadas não informam as metodologias utilizadas para a sua definição.

Do texto legal também pode ser entendido que as PDPs objetivavam atender prioridades de desenvolvimento científico, inovativo e industrial do país. Deveriam aumentar o acesso do SUS a produtos inovadores e de alto valor agregado, via um melhor uso do poder de compra estatal com economicidade e a agregação de tecnologia ao complexo industrial da saúde brasileiro (Rezende KS, 2022, pág. 38). Esse objetivo indica a intenção de substituir importações/internalizar a produção de alta tecnologia de alto custo e já havia sido implementado por algumas iniciativas anteriores em nível federal.

Não há nos documentos oficiais sobre as PDPs a referência a que elas devam contribuir para melhorar os indicadores de saúde da população ou sejam um instrumento para a universalidade do acesso ou a equidade em saúde, embora seja mencionado o objetivo de “aumentar o acesso do SUS” (Portaria do Ministério da Saúde, 2531, 2014).

Por outro lado, a proposta de atender às ‘demandas do SUS’ em contraste com às ‘necessidades da população’ indica um foco em produtos já desenvolvidos, antes que em inovações radicais e incrementais. Essa percepção é reforçada com os critérios “aquisições centralizadas ou passíveis de centralização” e “comprovante de desabastecimento” bem como pelo foco na internalização da produção de tecnologias.

A seguir, apresentamos uma das 6 páginas da listagem oficial de produtos estratégicos de PDP vigentes até fevereiro de 2022 (alguns suspensos, em geral, provisoriamente (Tabela 1), que compreende todas as propostas de parceria aprovadas das 5 listas de produtos estratégicos apresentadas para PDP desde 2009 até 2017, última listagem, pela SCTIE\MS (MS, 2023).

A Tabela 1 mostra as indicações dos produtos e algumas das características mais importantes desse programa como as parcerias envolvidas, a fase da evolução do projeto (I, aprovação, II, assinatura de contrato, III, operacional, com início da produção, IV, operacional, com finalização do processo de transferência tecnológica) e o tipo de produto\plataforma, se sintético ou biotecnológico.

Tabela 1

Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Coordenação Geral do Complexo Industrial da Saúde

Indicação – Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados

Ano de Submissão / Termo de Compromisso (TC)	Produto	Apresentação	Indicação (conforme PCDT)	Instituição Pública	Parceiro Privado (nacional)	Parceiro Privado (internacional)	Entidade Privada - IPA	Fase	Plataforma
TC nº 23/2018	Dolutegravir	Comprimido revestido (50mg)	Infecção pelo HIV em adultos	LAOFA	Crishia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	-	Crishia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	II	Sintético
TC nº 18/2018		Comprimido revestido (50mg)		Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes	LAPEPE	Bianver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.	-	CYG Biotech Química e Farmacêutica Nortec Química S/A	II
TC nº 05/2010	Entecavir	Comprimido (0,5mg)	Tratamento de Hepatite B e Cointecções	FUNED	-	-	Microbiológica Química e Farmacêutica Ltda.	III	Sintético
TC nº 28/2018	Entecavir + Tenofovir	Comprimido revestido (200mg +300mg)	Profilaxia pré-exposição (PEP) para populações sob maior risco de adquirir o HIV	NUPLAM	-	-	Nortec Química S/A	II (Suspensa)	Sintético
TC nº 08/2018		Comprimido revestido (200mg+300mg)		Farmanguinhos	Bianver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.	-	CYG Biotech Química & Farmacêutica Ltda. Nortec Química S/A	III	Sintético
TC nº 13/2018	Erdofinibe	Comprimido revestido (25mg; 100mg; 150mg) Seringa pré-preenchida 50 mg	Carcinoma de fígado no adulto	IVB	EMIS S/A	-	Globe Química S/A	II	Sintético
TC nº 28/2013	Eranerecepte	Solução injetável (25mg; 50mg)	Artrite Reumatoide Artrite Psoríase Espandilite Anquilosante	Butantan	Sandoz do Brasil	Sandoz AG	*	II	Biotecnológico
TC nº 11/2014				TECPAR	-	-	*	II (Suspensa)	Biotecnológico
TC nº 09/2017	TA nº 10/2014 TC nº 05/2017	Solução injetável (25mg/0,5ml; 50mg/ml)	Imunossupressor para transplante hepático	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	Samsung Bioepis	*	III	Biotecnológico
TC nº 09/2018				Farmanguinhos	-	-	-	II	Sintético
TC nº 29/2018	Everolimo	Comprimido (0,5mg; 0,75mg; 1mg)	Profilaxia primária e tratamento de pacientes com hepatite A Reposição do fator VIII da coagulação deficiente	NUPLAM	EMIS S/A	-	Nortec Química S/A	II (Suspensa)	Sintético
TC nº 20/2012	Fator VIII Recombinante	Pó para solução injetável (230UI; 500UI; 1000UI)		Hemobrás	-	-	Takeda	-	III
TC nº 20/2018	Fingolimode	Capsula (0,5mg)	Esclerose Múltipla	LAPEPE	-	Novartis Biosciences S/A	Nortec Química S/A	II	Sintético
TC nº 30/2018				NUPLAM	EMIS S/A	-	Globe Química S/A	II	Sintético
TC nº 05/2013	Galantamina	Capsula de liberação prolongada (8mg; 16mg; 24mg)	Doença de Alzheimer	FURP	EMIS S/A	-	Nortec Química S/A	III	Sintético
TC nº 12/2012	Glatamater	Solução injetável (20mg/ml)	Esclerose Múltipla	FURP	Crishia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	-	Crishia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	II	Sintético
TC nº 03/2018				Golimumabe	Solução injetável (50mg)	Bio-Manguinhos	Bionovis S.A. - Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.	-
TC nº 16/2018	Hydroxiureia	Capsula (500mg)	Leucemia Mielóide Crônica do adulto Doença Filatômica	IVB	EMIS S/A	-	Globe Química S/A	II	Sintético

Fonte: SCTIE\MS, 2023

3. Estudos brasileiros sobre a seleção de prioridades, o escopo e o impacto das PDP

Estudos brasileiros dos últimos 15 anos relativos às iniciativas relacionadas ao CEIS e ao programa PDP propiciaram muitas reflexões, levaram ao reconhecimento de vários avanços (Paranhos, J et al, 2020, Gadelha & Temporão, 2018), à identificação de limitações, fragilidades e à elaboração de sugestões para o seu aperfeiçoamento (Paranhos et al, 2022, Reis et al., 2011, Gadelha et al, 2012, Gomes et al, 2015, Moreira, 2018).

Com relação às fragilidades do CEIS e do programa PDP, em particular, vários estudos identificaram as seguintes necessidades:

- de um entendimento mais abrangente, aprofundado e acordado, sobre os riscos, resultados e benefícios esperados com a implementação das PDPs em termos da capacidade inovativa e industrial do CEIS, da saúde-qualidade de vida da população brasileira em geral e de melhoria da qualidade, universalidade e sustentabilidade do SUS (Albareda, AP, Torres, RL, 2021, Paranhos et al, 2022, Gomes et al, 2015, Moreira, 2018, Chaves et al, 2021, Gadelha et al, 2012);
- de revisão cuidadosa dos processos e critérios para a definição de prioridades de tecnologias a serem focalizadas pelo CEIS/PDP, seja para a indústria seja para a pesquisa translacional e clínica, por meio da ampliação do uso, nesses processos, de forma adequada, da avaliação tecnológica em saúde (ATS) e de outras metodologias de análise científica e de previsão, bem como da análise de carga de doença. (Figueiredo TA & Pepe VLE, 2016, Rezende et al, 2019, Albareda, AP, Torres, RL, 2021, Silva, GO, Elias FTS, 2017).

4. Contribuições da OMS para a definição de prioridades de desenvolvimento tecnológico

Para aprofundar as questões da definição de prioridades para o desenvolvimento tecnológico e industrial e das possibilidades das PDP quanto ao atendimento das necessidades de saúde brasileiras, é importante rever os projetos de fôlego que a OMS desenvolveu neste século com o objetivo de “preparar uma agenda de desenvolvimento de medicamentos com a perspectiva da saúde pública a ser apoiada pela União Europeia, no curto (2005-2006) e médio (2007-2010) prazos, e desenvolver

uma metodologia sistemática a esse respeito” (WHO, 2004). Essa agenda também incluiu medicamentos prioritários para países emergentes e em desenvolvimento. Pretendia-se considerar caminhos para obter “o maior benefício para o maior número de pessoas” (WHO, 2004). Poucos artigos nacionais sobre PDP\CEIS referem esses trabalhos (Figueiredo TA & Pepe VLE, 2016).

Tendo por base os princípios de eficiência e equidade, a OMS procurou responder à questão sobre qual arcabouço metodológico_ instrumentos, conceitos e critérios_ deve ser utilizado para desenhar, definir, selecionar uma agenda de pesquisa e inovação em medicamentos prioritários para melhor atender aos objetivos de saúde pública, atuais e futuros.

O estudo também incorporou a solidariedade social como um critério, qual seja, considerar doenças para as quais não existem incentivos de mercado suficientes para o desenvolvimento de produtos terapêuticos, isto é, doenças raras e as que acometem as populações mais pobres, particularmente, a dos países em desenvolvimento (WHO, 2004).

As metodologias mais relevantes utilizadas foram a carga de doença, a avaliação tecnológica (ATS) e o monitoramento do horizonte tecnológico (MHT). Foram definidas listas de doenças e de condições de maior relevância, através da metodologia de carga de doença. A seguir, via MHTVATS, foram identificadas as correspondentes necessidades terapêuticas a serem atendidas ou “lacunas farmacêuticas” (ou terapêuticas). Tais lacunas deveriam ser objeto de investimento prioritário em pesquisa e desenvolvimento de tecnologias medicamentosas para a Europa (pela União Europeia) e para o mundo (WHO, 2004).

Lacuna terapêutica (ou farmacêutica) foi definida alternativamente como a) ocorrência de eficácia/efetividade insuficiente (ou inexistente), b) alta probabilidade de perda da efetividade em futuro próximo e c) posologia ou via de administração inapropriada, sendo especialmente focalizados os grupos populacionais da infância, de grávidas e idosos.

Em 2013, o projeto da OMS de 2004 foi atualizado, sendo produzido o *Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update*. São mantidos os princípios de eficiência, equidade e solidariedade social e a definição de lacuna terapêutica.

A principal metodologia para selecionar prioridades de saúde continuou sendo a carga de doença (atual e tendências futuras) para grupos e doenças específicas,

acrescentando-se estimativas de carga de doença para fatores de risco importantes, passíveis de intervenção farmacológica. Foram então utilizadas as estimativas dos estudos de carga de doença para os 21 grupos de causas e para as 20 causas específicas e fatores de risco mais relevantes.

Quando houve carência de dados atualizados de alguma doença ou condição, as informações foram complementadas por estimativas de especialistas (consenso), além de projeções quanto a ameaças como a pandemia de influenza e a resistência a antimicrobianos e a agentes antituberculose.

Os achados do trabalho acima (para Europa e mundo) constituíram uma listagem preliminar de prioridades de saúde.

Então, para cada doença e fator de risco relevantes selecionados, procurou-se evidências de lacunas terapêuticas, a partir da resposta sistemática a uma série de questões (Global Forum for Health Research approach, OMS) _ como razões para a persistência da carga de doença, diagnóstico, vacinas e medicamentos em desenvolvimento (monitoramento do horizonte), e oportunidades de pesquisa _ e da análise de ATS e revisões sistemáticas disponíveis (Cochrane Database).

Todo esse percurso metodológico (para Europa e mundo), em resumo, permitiu selecionar uma listagem final de doenças e de condições prioritárias e as respectivas lacunas terapêuticas prioritárias para pesquisa e desenvolvimento tecnológico.

4.1 A carga de doença europeia e mundial e as doenças e condições prioritárias definidas pela OMS

As tabelas de carga de doença utilizadas pela OMS no relatório de 2013 foram projetadas para 2008 para a Europa (EU27) e o mundo a partir das estimativas feitas pelo estudo da OMS de carga de doença para 2004 (WHO, 2013, cap. 4). No presente artigo, utilizamos ainda os dados disponíveis de carga total por 1000 habitantes, que são estimativas para 2010 (Murray et al, 2012).

A carga de doença total da Europa Ocidental somada à da Europa Central, conjunto similar ao conjunto Europa (EU 27), em 2010, era estimada em 284,2 DALY\1000 hab., enquanto a da América Latina Tropical (Brasil e Paraguai, este com pouco mais de 6 milhões de habitantes, à época) era de 281 DALY\1000 hab., taxas muito semelhantes. A carga mundial total estimada para 2010 era mais alta, de 361,5 DALY\1000 hab. (Murray et al, 2012).

Os dados para carga de doença por 1000 habitantes para grupos de doenças para a Europa (EU 27)/mundo em 2008 são apresentados a seguir (Tabela 2).

Os 3 principais grupos de doenças na Europa eram então as doenças cardiovasculares, com 23,4% do total da carga de doença europeia, as doenças neuropsiquiátricas, com 19,6% e os neoplasmas malignos, com 11,7%. Doenças infecciosas e parasitárias constituíam o 6º grupo de doenças em termos de carga, com 4,7% do total, na Europa.

Tabela 2

Projected burden of disease (DALYs) by cause and region, for the year 2008^{a,b} (all disease groups)

<i>Cause^d</i>	European region ^c			World		
	<i>DALYs</i>	<i>% of total</i>	<i>Rank</i>	<i>DALYs</i>	<i>% of total</i>	<i>Rank</i>
Cardiovascular diseases	33 268 978	23.04	1	153 058 636	10.48	3
Neuropsychiatric conditions	28 321 309	19.61	2	205 008 966	14.04	2
Malignant neoplasms	16 846 698	11.67	3	82 854 986	5.67	7
Unintentional injuries	12 236 784	8.47	4	134 860 922	9.24	4
Sense organ diseases	8 357 085	5.79	5	91 384 277	6.26	6
Infectious and parasitic diseases	6 836 269	4.73	6	262 939 655	18.01	1
Digestive diseases	6 131 603	4.25	7	39 416 099	2.70	11
Respiratory diseases	5 760 454	3.99	8	62 475 621	4.28	9
Musculoskeletal diseases	5 396 694	3.74	9	31 954 450	2.19	13
Intentional injuries	5 088 711	3.52	10	49 067 868	3.36	10
Perinatal conditions	3 241 918	2.24	11	117 215 604	8.03	5
Diabetes mellitus	2 638 147	1.83	12	21 702 445	1.49	16
Respiratory infections	2 413 742	1.67	13	81 583 751	5.59	8
Congenital anomalies	1 722 790	1.19	14	23 749 043	1.63	15
Nutritional deficiencies	1 571 779	1.09	15	32 304 144	2.21	12
Genitourinary diseases	1 270 976	0.88	16	14 950 971	1.02	17
Endocrine disorders	1 167 886	0.81	17	10 071 712	0.69	18
Oral conditions	892 325	0.62	18	8 311 704	0.57	19
Maternal conditions	644 559	0.45	19	31 087 899	2.13	14
Skin diseases	327 180	0.23	20	4 075 555	0.28	20
Other neoplasms	277 506	0.19	21	2 065 985	0.14	21
All Causes	144 413 392	100.0		1 460 140 289	100.0	

^a Source: The Global Burden of Disease: 2004 update, World Health Organization, 2008

Fonte: WHO. Priority Medicines for Europe and the World 2013. Update. Chapter 5, jul. 2013.

Já para o conjunto da população mundial, os 3 primeiros grupos de doenças responsáveis pela carga de doença em 2008 eram as doenças infecciosas e parasitárias, com 18,0% da carga total global, as doenças neuropsiquiátricas, com 14,0% e as doenças cardiovasculares, com 10,5% (Tabela 2).

A análise da carga de doença, segundo causa específica, estimada pela OMS para 2008, considerou as 20 causas mais importantes apenas (Tabela 3, abaixo). Entre essas causas, a doença cardíaca isquêmica e a doença cerebrovascular, do grupo de doenças cardiovasculares, eram as causas específicas mais importantes da Europa, com 11,3% (1ª causa) e 6,4% (2ª causa), respectivamente, do total da carga. Para o mundo, aquelas causas eram apenas a 4ª e 6ª causas específicas globais mais importantes, com 4,4% e 3,3% respectivamente, do total da carga.

Tabela 3

Top 20 causes of projected burden of disease (DALYs) for the year 2008 for WHO European Region and the world^a
Commonality of interest indicated with shade

WHO European Region ^b			World		
Cause ^c	DALYs	% of total	Cause	DALYs	% of total
<i>Ischaemic heart disease</i>	16 377 272	11.3	<i>Lower respiratory infections</i>	78 870 694	5.4
<i>Cerebrovascular disease</i>	9 310 100	6.4	<i>Unipolar depressive disorders</i>	68 895 978	4.7
<i>Unipolar depressive disorders</i>	8 380 707	5.8	<i>HIV/AIDS</i>	64 661 516	4.4
<i>Alcohol use disorders</i>	4 753 251	3.3	<i>Ischaemic heart disease</i>	64 242 816	4.4
<i>Hearing loss, adult onset</i>	3 896 935	2.7	<i>Diarrhoeal diseases</i>	55 970 960	3.8
<i>Road traffic accidents</i>	3 405 803	2.4	<i>Cerebrovascular disease</i>	47 529 750	3.3
<i>Alzheimer and other dementias</i>	3 286 741	2.3	<i>Road traffic accidents</i>	45 932 901	3.1
<i>Trachea, bronchus, lung cancers</i>	3 210 541	2.2	<i>Prematurity and low birth weight</i>	40 719 981	2.8
<i>Osteoarthritis</i>	3 138 042	2.2	<i>Birth asphyxia and birth trauma</i>	38 592 986	2.6
<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	2 911 003	2.0	<i>Neonatal infections and other conditions</i>	37 902 638	2.6
<i>Self-inflicted injuries</i>	2 904 536	2.0	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	33 144 764	2.3
<i>Cirrhosis of the liver</i>	2 712 366	1.9	<i>Malaria</i>	32 342 149	2.2
<i>Diabetes mellitus</i>	2 638 147	1.8	<i>Hearing loss adult onset</i>	28 858 571	2.0
<i>HIV/AIDS</i>	2 598 495	1.8	<i>Tuberculosis</i>	28 697 686	2.0
<i>Refractive errors</i>	2 311 894	1.6	<i>Refractive errors</i>	28 646 307	2.0
<i>Lower respiratory infections</i>	2 178 547	1.5	<i>Alcohol use disorders</i>	24 163 164	1.7
<i>Colon and rectum cancers</i>	1 888 989	1.3	<i>Childhood-cluster diseases</i>	23 193 908	1.6
<i>Violence</i>	1 845 980	1.3	<i>Diabetes mellitus</i>	21 658 468	1.5
<i>Falls</i>	1 763 223	1.2	<i>Violence</i>	21 546 654	1.5
<i>Breast cancer</i>	1 718 856	1.2	<i>Self-inflicted injuries</i>	18 626 664	1.3
Total of top 20 causes	81 231 428	56.2	Total of top 20 causes	748 387 874	51.3
Overall total	144 413 392	100	Overall total	1 460 140 289	100

^a Source: The Global Burden of Disease: 2004 update, World Health Organization

Fonte: WHO. Priority Medicines for Europe and the World 2013. Update. Chapter 5, jul. 2013.

Já para o conjunto da população mundial, os 3 primeiros grupos de doenças responsáveis pela carga de doença em 2008 eram as doenças infecciosas e parasitárias, com 18,0% da carga total global, as doenças neuropsiquiátricas, com 14,0% e as doenças cardiovasculares, com 10,5% (Tabela 2).

Do grupo de doenças infecciosas e parasitárias, vinha a 1ª causa específica global, a infecção respiratória de trato inferior, com 5,4% do total, que correspondia apenas à 16ª causa específica europeia, com 1,5%. Outra causa específica infecciosa, o HIV/AIDS, representava 4,4% da carga total global (3ª causa específica), mas era apenas a 14ª causa específica europeia, com 1,8%.

O grupo de neoplasmas malignos foi representado, na Europa, entre as vinte 1as causas específicas por 3 cânceres (traqueia, brônquios e pulmão; colorretal e mama), perfazendo 4,7% do total da carga. Nenhum câncer aparece entre as 20 causas específicas globais mais relevantes.

Já os percentuais de diabetes mellitus correspondentes à Europa (13ª causa específica) e ao mundo (17ª causa) eram de 1,8% e 1,5%, respectivamente.

4.2 Fatores de risco: carga de doença europeia e mundial

Foram também estimados os percentuais da carga de doença total relativos aos fatores de risco importantes para doenças responsáveis por grande parte da carga. Assim, para a Europa, tabagismo ficou com 11,7% da carga total, alcoolismo com 11,4% e hipertensão com 11,3%; obesidade veio a seguir com 7,8% e depois, colesterol alto, com 5,9% (Tabela 4).

Tabela 4

The leading risk factors for the Burden of disease, 2004, ranked in order of per cent of total DALY^a

WHO European Region ^b		World	
<i>Risk factor</i>	%	<i>Risk factor</i>	%
Tobacco use	11.7	Underweight	5.9
Alcohol use	11.4	Unsafe sex	4.6
High blood pressure	11.3	Alcohol use	4.5
Overweight and obesity	7.8	Unsafe water, sanitation, hygiene	4.2
High cholesterol	5.9	High blood pressure	3.7
Physical inactivity	5.5	Tobacco use	3.7
High blood glucose	4.8	Sub-optimal breastfeeding	2.9
Low fruit and vegetable intake	2.4	High blood glucose	2.7
Occupational risks	1.7	Indoor smoke from solid fuels	2.7
Illicit drug use	1.6	Overweight and obesity	2.3

^aSource: Global Burden of Disease, 2004 update, World Health Organization published 2008.

Fonte: WHO. Priority Medicines for Europe and the World 2013. Update. Chapter 5, jul. 2013.

Em contraste, os percentuais globais dos fatores de risco de maior carga foram: desnutrição, com 5,9% da carga de doença total mundial, sexo inseguro, 4,6%, alcoolismo, 4,5%, água e esgotamento inadequados, 4,2%, hipertensão, 3,7%, tabagismo, 3,7%. Obesidade ficou em 10º lugar com 2,3%.

4.3 A listagem preliminar de prioridades de saúde da OMS/2013

A análise da carga de doença, de patologias e fatores de risco, ajudou a definir, associada aos critérios solidariedade social e a projeções (ameaças), a seguinte listagem preliminar de prioridades de saúde (doenças e condições) para a Europa e o mundo:

1. Carga de Doença:

1.a - Doenças: doença cardíaca isquêmica, diabetes, câncer, acidente vascular cerebral, HIV/AIDS, tuberculose, malária, doença de Alzheimer e outras demências, osteoartrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, desordens do uso de álcool (doença hepática alcoólica e dependência do álcool), perda auditiva, depressão, doenças diarreicas, infecções respiratórias do trato inferior, condições neonatais e dor lombar;

1.b - Fatores de risco: tabagismo, obesidade;

2. Projeções: resistência a drogas antibacterianas, pandemia de influenza;

3. Solidariedade social:

doenças raras, hemorragia pós-parto e mortalidade materna, doenças tropicais negligenciadas.

4.4 A caminho da listagem final de lacunas terapêuticas prioritárias da OMS (2013)

Então, conforme já referido, para cada doença e fator de risco relevantes definidos, procurou-se evidências de lacunas terapêuticas, principalmente a partir da resposta sistemática a uma série de questões (Global Forum for Health Research approach, OMS) e da análise de MHT e revisões sistemáticas/ATS disponíveis (Cochrane Database). Embora fatores de risco remetam a tecnologias de prevenção, aquele projeto focalizou apenas as tecnologias medicamentosas dirigidas aos fatores de risco da listagem preliminar.

Todo esse percurso metodológico (para Europa e mundo) permitiu selecionar uma listagem final de doenças e condições-lacunas terapêuticas prioritárias para pesquisa

e desenvolvimento tecnológico. A listagem final de doenças-lacunas terapêuticas obedeceu à seguinte sequência de lacunas: existe tratamento, mas tornar-se-á em breve inefetivo; existe tratamento, mas a apresentação ou a formulação não é adequada; e não existe tratamento ou ele não é suficientemente efetivo.

Listagem Final das doenças e condições prioritárias (todos os critérios)

Segue abaixo:

resistência a drogas antibacterianas, pandemia de influenza, doença cardíaca isquêmica, diabetes, câncer, acidente vascular cerebral, HIV/AIDS, tuberculose, doenças tropicais negligenciadas, malária, doença de Alzheimer e outras demências, osteoartrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, distúrbios do uso de álcool e doença hepática alcoólica, depressão, hemorragia pós-parto, tabagismo, obesidade, doenças raras, diarreia, perda de audição, pneumonia, condições neonatais e dor lombar.

O critério carga de doença na listagem acima foi modulado pelo critério da relevância de lacunas farmacêuticos/terapêuticas existentes e pelo 'pipeline' de tecnologias em desenvolvimento (MHT), embora os detalhes dessas análises não estejam registrados no relatório, mas nos 'background papers' (não disponíveis no site da OMS atualmente).

Para cada uma das doenças da listagem final foi explicitado um conjunto de lacunas de conhecimento, de desenvolvimento tecnológico e de efetividade. Chama a atenção a abrangência do conceito de lacuna terapêutica utilizado aqui pelo relatório: compreende não apenas (a necessidade de desenvolver e disponibilizar) tecnologias como medicamentos, testes e exames diagnósticos, vacinas etc, passíveis de industrialização pelo CEIS, mas também lacunas relativas a carência de screening, baixa adesão/aderência, baixa disponibilidade de recursos tecnológicos e gerenciais e demais falhas relacionadas à baixa efetividade e eficiência do cuidado.

Para os objetivos deste ensaio, focalizaremos principalmente as tecnologias selecionadas pelo relatório da OMS passíveis de serem desenvolvidas e industrializadas por um CEIS e relacionadas a doenças e condições de alta carga no Brasil (ou seja, ao critério carga de doença da OMS) e a outras condições de interesse para essa revisão por serem condições privilegiadas pelas PDPs. Abaixo segue um resumo da listagem final das lacunas farmacológicas/terapêuticas segundo doenças e condições selecionadas. Depois, o Quadro I esquematiza esses achados.

Doença cardíaca isquêmica (DCI)

O relatório conclui que, apesar de existirem medicações de alta eficácia e segurança para hipertensão e colesterol alto (e antiplaquetários, no caso de prevenção secundária), a disponibilidade desses medicamentos e a aderência a longo prazo ainda constituem lacunas terapêuticas muito importantes.

Prioriza, naquele sentido, a ampliação de estudos relativos a polipílulas para remediar o problema da aderência e do custo das tecnologias para a DCI, por meio de financiamento público, inclusive com a eventual adição de novos agentes com perda recente de patentes. Também indica o desenvolvimento de novos medicamentos para redução de lipídios e para lidar com a inflamação vascular crônica e angiogênese local bem como o desenvolvimento de abordagens de medicina regenerativa/terapia celular. Finalmente, propõe novos medicamentos para insuficiência cardíaca e arritmias decorrentes da DCI.

Acidente vascular cerebral (foco na fase aguda: primeiras 24hs)

O relatório aponta a necessidade de aumento da efetividade: diagnóstico, prontidão e continuidade do cuidado usando as tecnologias já disponíveis. Sugere a instalação de unidades especializadas em AVC.

Lacunas prioritárias para pesquisa e desenvolvimento:

Não existem terapias muito efetivas, todavia, para a fase aguda do AVC, pesquisas são crucialmente necessárias para opções terapêuticas mais eficazes para a prevenção das sequelas do AVC (prevenção secundária), inclusive busca por novos agentes neuroprotetores e uso de células-tronco. Apóia pesquisas promissoras que estavam sendo feitas à época nas áreas de hipotermia (esfriamento terapêutico), terapias via células-tronco e polipílula.

Depressão

Lacunas ligadas a adesão e aderência: cerca de 50% dos pacientes interrompem o tratamento devido a efeitos adversos. Também há baixa aderência à psicoterapia cognitivo-comportamental.

Algumas das lacunas prioritárias para pesquisa e desenvolvimento:

- pesquisa clínica em variações genéticas que possam ajudar a personalizar as terapias;

- tratamento ideal para sintomas depressivos leves e para pacientes que respondem mal ao tratamento inicial;
- desenvolvimento de medicamentos antidepressivos do tipo depósito (especialmente para pacientes graves não aderentes);
- desenvolvimento de antidepressivos mais efetivos e com menos efeitos adversos, baseados em novos mecanismos de ação.

Diabetes

Para o diabetes tipo 1, globalmente, havia incapacidade de prover a reposição adequada de insulina. Para o diabetes tipo 2, a prevenção primária, via nutrição e atividade física adequadas, estava tendo sucesso limitado, recomendando-se pesquisa comunitária.

O controle do diabetes através do controle da glicemia continuava complexo. A longo prazo, a perda inexorável de função das células B e a usual e progressiva inefetividade dos medicamentos para reduzir a glicemia resultavam na necessidade de terapia múltipla e no uso de insulina dentro de 10 anos do início da doença.

Prioriza pesquisas para o desenvolvimento de insulina estável ao calor e de insulina responsiva aos níveis de glicemia. Tanto para a prevenção primária quanto para a secundária, recomenda o desenvolvimento de polipílulas para os múltiplos fatores de risco do diabetes ou de drogas únicas com alvos múltiplos, para os vários fatores de risco.

Levando em conta o volume de gastos do PDP com medicamentos para câncer, resenhamos também as prioridades do relatório da OMS para a condição câncer.

Câncer

Prioriza o desenvolvimento tecnológico para lidar com o tabagismo, o fator de risco mais evitável. Nota que o campo preventivo e terapêutico avança na direção de terapias para alvos, inclusive vacinas (preventivas e terapêuticas), e imunoterapias, mas não focaliza essas tecnologias.

Lacunas prioritárias relativas ao tratamento do câncer infantil e em adultos:

- acesso ao cuidado, redução de custos; boas práticas na prevenção, diagnóstico e tratamento; no caso de adultos, screening e seguimento com prioridade para câncer cervical, de mama e colorretal;

- colaboração entre países com o objetivo de produzir uma “economia de escala” para lidar mais efetivamente com o câncer;
- pesquisa dos efeitos colaterais de longo prazo das terapias do câncer, inclusive sobre a qualidade de vida, particularmente para doentes terminais e em terapia paliativa.

HIV/AIDS

Lacunas prioritárias:

- aumentar o acesso infantil ao diagnóstico e a antiretrovirais;
- pesquisa contínua para comparar a efetividade dos antiretrovirais e identificar novas resistências a eles;
- explorar oportunidades de novas terapias a partir do ciclo de vida do HIV-1, como o desenho de novos inibidores da entrada do vírus, incluindo as potenciais rotas de fuga;
- desenvolvimento de vacina (pesquisa básica em virologia e imunologia);
- pesquisa multidisciplinar para o desenvolvimento de microbicidas.

Tuberculose

Apesar de não estar listada entre as nossas 15 primeiras causas de carga de doença, resumimos as prioridades apontadas pela OMS, por considerar a tuberculose uma doença negligenciada dado a) que a tuberculose é uma doença erradicável há várias décadas; b) a importância crescente da tuberculose e da resistência a agentes antituberculose para a saúde pública brasileira.

- pesquisa básica sobre a imunologia associada à micobactéria da Tb, modelos animais e mecanismos da doença;
- pesquisa de teste diagnóstico rápido point-of-care para perfil completo de resistência a drogas;
- drogas que permitam tratamento em prazo mais curto, tanto para casos resistentes quanto para não-resistentes;
- uma vacina mais efetiva.

Vale lembrar que a busca pelo licenciamento de uma nova vacina foi ratificada por recente decisão e relatório da OMS (WHO,2023a).

Lacunas prioritárias relativas a Fatores de Risco

A hipertensão foi focalizada pelo relatório como fator de risco para doenças relevantes, como vimos. A lacuna de impacto sobre essa condição é ratificada por Relatório Global sobre a Hipertensão recente: a cobertura efetiva ainda está em 21% globalmente (WHO, 2023b).

Por outro lado, tanto tabagismo quanto obesidade têm abordagem sobretudo medicamentosa nesse relatório. Para a cessação do tabagismo, é recomendado o desenvolvimento de medicações mais efetivas no longo prazo e de pesquisas clínicas para avaliar a efetividade e a segurança das medicações em adolescentes e grávidas. As prioridades para o tratamento da obesidade foram: desenvolvimento de medicações mais efetivas e com custo favorável e pesquisa sobre reganho de peso corporal pós-tratamento.

Quadro I – Doenças/Condições Prioritárias* e Tecnologias Prioritárias** Correspondentes, OMS, 2013

Doenças/Condições Prioritárias	Ordem na Carga de Doença do Brasil***	Inovação Radical	Inovação Incremental	Transferência Tecnológica /Inovação produtiva
Depressão	1	Antidepressivos mais efetivos e seguros, baseados em novos mecanismos de ação.	Tratamento ideal para sintomas depressivos leves e resposta insatisfatória ao tratamento inicial; medicamentos do tipo depósito (paciente grave não aderente); Pesquisa clínica em variações genéticas da depressão para personalizar as terapias	Nenhuma
Doença cardíaca isquêmica (DCI)	2	Novos medicamentos para: -redução de lipídios, inflamação vascular crônica e angiogênese local; -insuficiência cardíaca e arritmias decorrentes da DCI.	Polipílulas, incluindo novos agentes com perda recente de patentes.	Nenhuma
Diabetes	3	Drogas únicas com alvos múltiplos (fatores de risco para diabetes; prevenção primária e secundária)	Insulina estável ao calor e insulina responsiva aos níveis de glicemia. Polipílulas para fatores de risco do diabetes (prevenção primária e secundária).	Nenhuma
Acidente vascular cerebral (foco na fase aguda: primeiras 24hs)	4	Agentes neuroprotetores mais eficazes para a fase aguda do AVC (prevenção secundária de sequelas).	Polipílulas para a fase aguda	Nenhuma
Câncer	10 (sexo fem., apenas Ca de mama)	Tecnologia antitabagismo mais efetiva e segura no longo prazo, inclusive para adolescentes e grávidas.	Pesquisas clínicas dos efeitos colaterais de longo prazo dos anti-oncológicos, inclusive sobre a qualidade de vida.	Colaboração entre países com o objetivo de produzir uma "economia de escala" na produção de medicamentos anti-oncológicos.
HIV/AIDS	12 (sexo masc.)	Novas terapias a partir do ciclo de vida do HIV-1, como o desenho de novos inibidores da entrada do vírus, incluindo as potenciais rotas de fuga; Desenvolvimento de vacina (pesquisa básica em virologia e imunologia); Desenvolvimento de microbicidas.	Avaliação contínua da efetividade/resistência dos diferentes antirretrovirais	Nenhuma
Tuberculose	>15	Pesquisa básica sobre a imunologia associada à micobactéria da Tuberculose, modelos animais e mecanismos da doença; Vacina mais efetiva.	Teste diagnóstico rápido point-of-care para perfil completo de resistência a drogas; Tratamento de prazo mais curto (casos resistentes e não-resistentes)	Nenhuma
Artrite reumatoide	>15	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma

*Doenças e condições de alta carga no relatório da OMS (2013) e também no Brasil (Leite et al, 2015) e outras condições de interesse para o presente trabalho por serem condições privilegiadas pelas PDPs.

**Passíveis de serem desenvolvidas e industrializadas por um CEIS.

*** Levando em conta condições passíveis de tratamento medicamentoso.

5. A Carga de Doença no Brasil e as Prioridades Tecnológicas Definidas e Apoiadas pelo PDP; comparação com prioridades definidas pela OMS

As estimativas da carga de doença no Brasil, também para 2008, ano utilizado pelo relatório de 2013 da OMS, foram feitas por Leite IC et al (2015, tabelas 3-5). Os dados brasileiros são agora apresentados e comparados aos dados de carga do relatório da OMS 2013, Europa e mundo, já referidos. Essa comparação pretende subsidiar a

comparação posterior das lacunas terapêuticas priorizadas pela OMS com aquelas do programa PDP.

Não temos, para o Brasil, em 2008, uma estimativa de carga de doença feita para grupos de doenças, mas apenas para 3 grandes grupos de doenças: I- doenças infecciosas e parasitárias (que inclui condições maternas e perinatais e deficiências nutricionais), responsável por 13,2% da carga de doença total brasileira; II- doenças não transmissíveis, com 77,2% e III- causas externas, com 9,5% daquele total (Leite IC et al. 2015, tabela 4).

Do relatório 2013 da OMS, tabela 5.3.1 (tabela 2 desse trabalho), é possível calcular que o grande grupo I (doenças infecciosas e parasitárias), respondia por 8,5% da carga total europeia, consideravelmente menos que no Brasil; o grande grupo 2 (doenças não transmissíveis), por 79,5%, percentual similar ao brasileiro; e o grande grupo III (causas externas), por 12,0%, percentual superior ao nosso.

Passando aos dados brasileiros de carga de doença por causas específicas, apenas as 15 primeiras foram estimadas por Leite et al (2015) (Tabela 5, abaixo). Elas cobriam cerca de 51% da carga de doença brasileira, ao passo que as 20 causas específicas estimadas pela OMS cobriam 56,2% da carga europeia e 51,3% da carga mundial.

Do grupo de doenças cardiovasculares, 3 causas específicas aparecem entre as 15 primeiras causas brasileiras de carga. Usando as taxas brutas e levando em conta ambos os sexos, temos: a) a doença cardíaca isquêmica foi a 2ª causa específica de carga no Brasil e correspondeu a 6,8% (13,3 DALY\1000 hab.) da carga total do país; b) o acidente vascular cerebral (como uma proxy de doenças cerebrovasculares) foi a 4ª causa específica brasileira, com 4,6% (9,0 DALY\1000 hab.) da nossa carga de doença total, sendo a 2ª causa de carga brasileira impactável por medicação, e c) as doenças cardíacas hipertensivas responderam por 1,3% (2,6 DALY\1000 hab.) da carga total brasileira (14ª causa). Os percentuais a e b situavam-se abaixo dos correspondentes europeus, mas acima dos mundiais, conforme visto anteriormente.

Tabela 5

Distribuição e taxas brutas e ajustadas de DALY, segundo sexo e as 15 principais causas específicas. Regiões do Brasil, 2008.

Sexo e causas específicas	Brasil			
	Ordem	%	Taxas *	
			Brutas	Ajustadas **
Homens				
Doença cardíaca isquêmica	1	7,2	14,5	15,4
Homicídio e violência	2	6,7	13,5	13,4
Abuso e dependência de álcool	3	5,0	10,0	10,1
Acidente vascular cerebral	4	4,4	9,0	9,7
Acidente de trânsito	5	4,4	9,0	9,0
Diabetes mellitus	6	4,4	8,9	9,4
Depressão	7	3,5	7,1	7,1
Doença pulmonar obstrutiva crônica	8	3,5	7,0	7,5
Infecções de vias aéreas inferiores	9	2,9	5,9	6,1
Transtorno afetivo bipolar	10	2,7	5,4	5,3
Cirrose/Álcool e outras	11	2,3	4,7	4,9
HIV/AIDS	12	1,7	3,4	3,4
Asma	13	1,6	3,3	3,2
Doenças cardíacas hipertensivas	14	1,3	2,6	2,8
Alzheimer e outras demências	15	1,3	2,6	2,9
Mulheres				
Depressão	1	13,4	25,1	25,1
Doença cardíaca isquêmica	2	6,4	12,0	11,3
Diabetes mellitus	3	5,0	9,5	9,0
Acidente vascular cerebral	4	4,8	9,0	8,4
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5	3,5	6,5	6,2
Alzheimer e outras demências	6	3,1	5,8	5,3
Transtorno afetivo bipolar	7	2,9	5,5	5,6
Infecções de vias aéreas inferiores	8	2,7	5,0	4,8
Asma	9	2,3	4,3	4,3
Câncer de mama	10	1,8	3,4	3,3
Osteoartrite	11	1,5	2,9	2,8
Doenças cardíacas hipertensivas	12	1,4	2,6	2,4
Abuso e dependência de álcool	13	1,1	2,1	2,1
Epilepsia	14	1,0	2,0	1,9
Acidente de trânsito	15	1,0	2,0	1,9

DALY: *disability-adjusted life years* – anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.

Fonte: Núcleo de Pesquisa em Métodos Aplicados aos Estudos de Carga Global de Doença, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

* Por mil habitantes;

** Taxas ajustadas, tendo como padrão a população do Brasil, ambos os sexos, em 2008.

Fonte: Leite IC et al. Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 31(7):1551-1564, jul. 2015.

A prevalência autorreferida, com base em diagnóstico médico, de “doença do coração e “AVC”, do grupo de doenças cardiovasculares, foi estimada pela PNS de 2013 em

5,7% para a população brasileira com 18 anos ou mais (Malta et al, 2015) _ dado provavelmente subestimado considerando o baixo acesso a serviços médicos em muitas regiões do país. A hipertensão arterial apresentava prevalência de 21,4% na mesma pesquisa.

Apesar dessas evidências, as prioridades escolhidas pelo MS para PDPs na área de doenças cardiovasculares, até 2014, levando em conta as 4 listas de produtos estratégicos publicadas, que totalizaram 368 tecnologias, foram apenas um medicamento anti-hipertensivo (lista de 2013), que não recebeu proposta de parceria, e nenhuma tecnologia para doença cardíaca isquêmica ou para doença cerebrovascular (MS, 2016, apud Figueiredo & Pepe, 2016). A 5ª e última listagem, de 2017, com 56 tecnologias prioritárias (MS. Portaria no. 704, 2017), não contém quaisquer prioridades para doenças cardiovasculares.

Portanto, quanto à doença cardíaca isquêmica e ao AVC, diferentemente das prioridades propostas pela OMS no relatório de 2013 _ polipílulas e novos medicamentos de diversas naturezas_ as PDP simplesmente menosprezaram esses super problemas de saúde como também a hipertensão.

No Brasil, 3 causas específicas de doenças neuropsiquiátricas aparecem entre as 15 causas mais importantes de carga, levando em conta as taxas em ambos os sexos (Tabela 5, acima): a) depressão (altíssima entre as mulheres), a 1ª causa específica da carga total brasileira, correspondendo a aproximadamente 8,3% (16.1 DALY\1000 hab.), acima dos percentuais europeu e mundial; b) abuso e dependência de álcool, com 3% (6,05 DALY\1000 hab.), abaixo do percentual europeu, acima do mundial, conforme visto acima, e c) transtorno afetivo bipolar, com 2,8% (5,46 DALY\1000 hab.) da carga total (Leite et al, 2015).

A prevalência da depressão autorreferida em pessoas de 18 anos ou mais, no Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, era de 7,6% (Brito et al, 2022), a partir de diagnóstico dado por profissionais de saúde _ percentual provavelmente subestimado em muitas regiões do país dado a limitação de acesso a esses profissionais_ todavia superior à de doenças cardiovasculares.

Chama a atenção que nenhum medicamento antidepressivo ou para transtorno bipolar ou dependência de álcool foi incluído nas 4 primeiras listas de produtos estratégicos do MS para PDP _368 tecnologias ao todo (MS, 2016, apud Figueiredo & Pepe, 2016). Essa situação não muda com a edição da listagem de 2017.

Assim, para doenças neuropsiquiátricas de alta carga em nosso país, diferentemente da OMS, que apontou uma série de lacunas terapêuticas/prioridades tecnológicas _ como pesquisas clínicas em variações genéticas, medicamentos tipo depósito e medicamentos mais efetivos e com menos efeitos adversos _ as PDP simplesmente não abordaram esses grandes problemas.

O diabetes mellitus foi a 3ª causa específica de carga de doença no Brasil passível de terapia medicamentosa, com perto de 9,2 DALY\1000 hab., ou seja, 4,7% da carga total, enquanto os percentuais europeu e global foram de 1,8% e 1,5%, respectivamente, o que nos colocava em posição desfavorável quanto a essa causa (Tabela 5, acima).

O diabetes recebeu, no entanto, apenas 1 indicação medicamentosa nas primeiras 4 listas para PDP, a insulina recombinante, um biotecnológico, que teve proposta de parceria aprovada e mantida. Duas outras versões de insulina, biotecnológicas, a ultrarrápida e a de longa duração, foram incluídas na listagem de 2017, mas não receberam proposta de parceria.

Portanto, para diabetes mellitus, as PDPs, diferentemente da OMS, que selecionou várias prioridades tecnológicas_ como polipílulas ou drogas com alvos múltiplos para os vários fatores de risco, além da insulina termoestável, relevante para o nosso país_ conseguiram efetivar apenas a produção nacional da versão biotecnológica de insulina de 1ª geração, falhando em perseguir as demais, e alternativas tecnológicas de outra natureza.

Com relação ao grande grupo I de doenças infecciosas e parasitárias, o qual compreende também condições maternas e perinatais e deficiências nutricionais, a carga para a população brasileira correspondeu, como vimos, a 13,2% do total da carga de doença brasileira (Leite et al, 2015, tabela 4). As causas maternas responderam por 1,5% do total de DALY do Estado de Minas Gerais entre 2004 e 2006 (Tavares LS et al, 2013) e as deficiências nutricionais significaram 2,21% da carga total mundial à época (WHO, 2013).

Pode-se inferir daqueles dados que o percentual da carga de doença total brasileira relativo apenas às doenças infecciosas e parasitárias estava perto de 10% da carga total brasileira, sendo muito superior ao obtido para a Europa, 4,73% (6º grupo de doenças em termos de carga), mas inferior ao resultado global, 18,1%.

Dos 12 antibióticos e demais antifúngicos e antiparasitários listados até 2014 para PDP, 3 propostas de parceria foram canceladas, uma para malária e 2 para leishmaniose, e apenas o item polipílula para tuberculose recebeu proposta de parceria aprovada e mantida até 2016 (MS, 2016, apud Figueiredo & Pepe, 2016). Dos 4 medicamentos de espectro antifúngico, antibacteriano e antiparasitário da 5ª lista da SCTIE do MS, nenhum teve proposta de parceria aprovada.

Assim, das 55 PDPs vigentes de medicamentos, apenas 1 se refere a antimicrobiano não antiviral _ uma polipílula para tuberculose sensível_ o que é contrastado pela abrangência de lacunas tecnológicas para doenças transmissíveis não virais, em particular, para tuberculose, apontadas pela OMS no relatório de 2013, conforme vimos.

Com relação a medicamentos antivirais, incluindo a lista de 2017, tivemos 4 drogas listadas para hepatite C, sendo 2 propostas de parceria aprovadas. Também foram aprovados 2 contratos para hepatite B e uma vacina para hepatite A.

Quanto à causa específica HIVAIDS, a virose aparece, no Brasil, como a 12ª causa de carga apenas no sexo masculino, com 3,4 DALY\1000 hab. Considerando que a prevalência feminina é similar à dos homens, mas que a carga feminina era inferior a 2,0 DALY\1000 hab. (carga correspondente à 15ª causa feminina), infere-se que a carga do HIV poderia chegar, à época, a 1,4% do total da carga brasileira, próxima ao percentual europeu (1,8%), mas bem abaixo do percentual global (4,4%).

Para HIVAIDS, do total de 55 PDPs de medicamentos em andamento em 2022, (MS\SCTIE, jun. 2022), 8 são relativas a essa condição, com 8 diferentes drogas, sendo 3 polipílulas, ou seja, 14,5%, percentual muitas vezes acima da carga daquela doença. Todas as medicações apoiadas são, todavia, do tipo sintético, ou seja, de custo muito inferior aos biotecnológicos em geral.

No Brasil, o câncer é representado entre as 15 causas específicas mais importantes, segundo sexo, no estudo de Leite et al, apenas pelo câncer de mama que responde pela 10ª causa de carga entre as mulheres, com 3,3 DALY por mil mulheres. Considerando que sua ocorrência no sexo masculino é muito baixa, pode-se inferir um valor próximo a 0,9% para a participação dessa patologia na carga total de doença brasileira. O câncer de mama foi a última das 20 causas específicas de carga europeia e correspondeu a 1,2% da carga total.

Do referido conjunto de 55 projetos de PDP relativos a medicamentos em andamento em 2022, a partir da fase II (já contratados), os medicamentos para câncer constituem 7 projetos, cerca de 12,7% (MS\SCTIE, fev. 2022), ou seja, muitas vezes acima do percentual da carga estimada, sendo, entretanto, apenas 2 do tipo biotecnológico.

O citado relatório da OMS, como vimos, embora mencione que o campo preventivo e terapêutico avança na direção de terapias para alvos (vacinas e imunoterapias), prioriza, entre outros, o desenvolvimento tecnológico para lidar com o tabagismo e o desenvolvimento de várias intervenções para ampliação do acesso a tecnologias anti-oncológicas para adultos e crianças, através da colaboração entre países para uma “economia de escala”.

Finalmente, quanto à artrite reumatoide, uma metanálise (Germano et al, 2021) estimou sua prevalência, para o Brasil, em 0,22%, bem menor que a da osteoartrite ou artrose e dezenas de vezes inferior à da depressão e das doenças cardiovasculares. Aquela condição não aparece entre as 15 principais causas de carga de doença do país nem foi considerada doença prioritária no relatório da OMS, mas, sim, a osteoartrite.

A artrite reumatoide, surpreendentemente, conta com 8 contratos de PDP, 7 deles relativos a biofármacos, de um total de 55 PDPs de medicamentos em andamento (MS\SCTIE, junho de 2022), ou seja, 14,5% dos contratos. Em contraste, dos 5 medicamentos antirreumáticos e anti-inflamatórios, não biotecnológicos, selecionados para PDP nas 4 primeiras listagens, apenas 1 recebeu proposta de parceria, extinta até 2016 (MS, 2016, apud Figueiredo & Pepe, 2016). A 5ª listagem incluiu um antirreumático sintético que não recebeu proposta de parceria.

5.1 Fatores de Risco: a carga brasileira

No Brasil, os dados de carga de doença para fatores de risco eram muito poucos. A carga de doença associada ao fator de risco obesidade havia sido estimada apenas com relação ao diabetes tipo 2, ficando de fora, portanto, muitas doenças não transmissíveis associadas a esse fator de risco. Da carga do diabetes tipo 2 no país estimada por Flor LS et al (2015), a fração padronizada atribuível à obesidade foi de 58,3% e 45,4% para os sexos feminino e masculino, respectivamente, para 2008. Ou seja, cerca da metade dos DALYs relativos ao diabetes tipo 2 estaria associada à obesidade.

Com relação a fatores de risco, apenas para o fator tabagismo, um suplemento de nicotina foi selecionado para PDP, na 5ª listagem, mas não recebeu proposta de parceria.

O QUADRO II, abaixo, apresenta esquematicamente uma composição/ comparação das inovações propostas no Quadro I (OMS, 2013) com aquelas apoiadas pelo programa PDP/MS.

Quadro II – Doenças/Condições Prioritárias* e Tecnologias Prioritárias Correspondentes (OMS, 2013, em azul e PDP, em vermelho)**

Doenças/Condições Prioritárias	Ordem na Carga de Doença do Brasil**	Inovação Radical	Inovação Incremental	Transferência Tecnológica /Inovação produtiva
Depressão	1	Antidepressivos mais efetivos e seguros, baseados em novos mecanismos de ação.	Tratamento ideal para sintomas depressivos leves e resposta insatisfatória ao tratamento inicial, medicamentos do tipo depósito (paciente grave não aderente); Pesquisa clínica em variações genéticas da depressão para personalizar as terapias.	Nenhuma Nenhuma
Doença cardíaca isquêmica (DCI)	2	Novos medicamentos para: -redução de lipídios, inflamação vascular crônica e angiogênese local; -insuficiência cardíaca e arritmias decorrentes da DCI.	Polipílulas, incluindo a adição de novos agentes com perda recente de patentes.	Nenhuma Nenhuma
Diabetes	3	Drogas únicas com alvos múltiplos (fatores de risco para diabetes; prevenção primária e secundária)	Insulina estável ao calor e insulina responsiva aos níveis de glicemia; Polipílulas para fatores de risco do diabetes (prevenção primária e secundária);	Nenhuma Insulina (biotecnologia de 1ª geração)
Acidente vascular cerebral (foco na fase aguda: primeiras 24hs)	4	Agentes neuroprotetores mais eficazes para a fase aguda do AVC (prevenção secundária de sequelas).	Polipílulas para a fase aguda	Nenhuma Nenhuma
Câncer	10 (sexo fem., apenas Ca de mama)	Tecnologia antitabagismo mais efetiva e segura no longo prazo, inclusive para adolescentes e grávidas.	Pesquisas clínicas dos efeitos colaterais de longo prazo dos anti-oncológicos, inclusive sobre a qualidade de vida.	Colaboração entre países para uma "economia de escala" na produção de antioncológicos. Trastuzumabe (amc anti-HER-2) Rituximabe (amc anti-CD20)**** Erlotinibe (sintético) Capecitabina (sintético) Imatinibe (sintético) Dasatinibe (sintético; 2ª linha) Hidroxiuréia (sintético)
HIV/AIDS	12 (sexo masc.)	Novos medicamentos a partir do ciclo de vida do HIV-1, como o desenho de novos inibidores da entrada do vírus, incluindo as potenciais rotas de fuga; Desenvolvimento de vacina (pesquisa básica em virologia e imunologia); Desenvolvimento de microbicidas.	Avaliação contínua da efetividade/resistência dos diferentes antirretrovirais	Atazanavir (sintético) Darunavir (sintético) Dolutegravir (sintético) Tenofovir (sintético) Ritonavir termoestável (sintético) Tenofovir + lamivudina (sintético) Tenofovir + lamivudina+ efavirenz (sintéticos) Tenofovir + entricitabina (sintéticos; profilaxia)
Tuberculose	>15	Pesquisa básica sobre a imunologia associada à micobactéria da Tuberculose, modelos animais e mecanismos da doença; Vacina mais efetiva.	Teste diagnóstico rápido point-of-care para perfil completo de resistência a drogas; Tratamento de prazo mais curto (casos resistentes e não resistentes)	Polipílula para tuberculose sensível
Artrite reumatoide	>15			Nenhuma Nenhuma Adalimumabe (amc anti-TNF; 3ª linha) Certolizumabe (amc anti-TNF; 3ª linha) Etanercepte (anti-TNF; 3ª linha) Golimumabe (amc anti-TNF; 3ª linha) Infliximabe (amc anti-TNF; 3ª linha) Tocilizumabe (amc anti-IL6; 3ª linha) Rituximabe (amc anti-CD20; 4ª linha)**** Leflunomida (1ª e 2ª linhas; sintético)

*Doenças e condições de alta carga no relatório da OMS (2013) e também no Brasil (Leite et al, 2015) e outras condições de interesse para o presente trabalho por serem condições privilegiadas pelas PDPs.

**Passíveis de serem desenvolvidas e industrializadas por um CEIS.

*** Levando em conta condições passíveis de tratamento medicamentoso.

****Imunobiológico oncológico e antirreumático

6. Contribuições da European Medicines Agency

Por seu lado, a European Medicines Agency (EMA), apresentou em 2016 o seu projeto “*PRIME: priority medicines*” para **ampliar o apoio ao desenvolvimento de** medicamentos que focalizassem uma **necessidade médica não atendida**. O projeto se propunha, por meio de uma maior interação e diálogo com os desenvolvedores de medicamentos promissores a:

- dar suporte ao planejamento para otimizar a produção de dados robustos para o pedido de autorização para comercialização e

- acelerar a avaliação do pedido de autorização para comercialização,

de forma que os medicamentos pudessem atender os pacientes mais rapidamente (EMA, site, 17\7\2023).

A EMA prioriza medicamentos em desenvolvimento, ainda sem autorização na UE, que focalizem uma necessidade médica não atendida, isto é, para a qual não existe opção de tratamento ou para a qual o medicamento em desenvolvimento ofereça uma grande vantagem terapêutica sobre os tratamentos disponíveis, definição bem mais restrita que a de lacuna terapêutica da OMS.

Os interessados precisam apresentar evidências clínicas preliminares, dados que mostrem uma melhoria significativa de resultados clínicos, como impacto na prevenção, início e duração de uma condição ou melhoria da morbidade ou mortalidade de uma doença. A submissão deve ser feita *na fase de ensaios clínicos exploratórios* do desenvolvimento da tecnologia (EMA, 2023, 17 de julho, site).

Alternativamente, no caso de pesquisadores ou de pequenas empresas, a EMA pode aceitar uma entrada precoce no esquema PRIME se lhe for apresentada uma *prova de princípio*, ou seja, dados não clínicos de um modelo relevante muito sugestivos da atividade do medicamento, ou estudos iniciais em humanos indicando exposição adequada aos efeitos farmacoterapêuticos desejados e tolerabilidade.

A questão da prevalência da doença ou a carga de doença relacionada à *necessidade médica não atendida* não aparece como um critério para o PRIME nem a equidade e a universalidade são colocadas como princípios ou objetivos do programa. Tampouco, a questão de custos ou de gastos aparece no processo seletivo.

A EMA publicou resultado de pesquisa sobre o desempenho desse projeto em seus 5 primeiros anos de desenvolvimento (2016-jun 2021). Em geral, a agência considera os

resultados como positivos tendo em conta que o prazo para a autorização dos produtos PRIME diminuiu significativamente, especialmente devido aos tempos de interrupção do processamento dos pedidos de autorização, que foram encurtados (EMA, 2022).

Quanto aos questionamentos sobre a falta de clareza sobre o porquê das recusas de propostas, relacionadas a *necessidade médica não atendida*, a agência respondeu com a elaboração de uma (nova) árvore de decisão na qual a gravidade da doença, a letalidade e a qualidade de vida são fatores importantes (EMA, 2022). Também esclarece que pedidos de apoio em que o desenho dos ensaios clínicos finais já estivesse elaborado/resolvido seriam pedidos tardios do ponto de vista do apoio planejado pelo PRIME.

Vale apontar que da listagem dos 95 projetos com apoio do PRIME entre 2016 e 2021 (2\3 ainda sem autorização em meados de 2021), muito poucos diziam respeito a condições de média e baixa prevalência, como anemia falciforme e diabetes tipo 1; a grande maioria dos projetos era dirigida a condições raras. A boa exceção foram as vacinas: Ebola, Chikungunya, tuberculose e Zika vírus.

Quanto à categoria da plataforma das terapias, 46% dos produtos PRIME era de terapia celular avançada, 26%, de biofármacos e 23%, de sintéticos, entre outras. Nenhum dos poucos pedidos submetidos por instituições acadêmicas foi aprovado. 41% dos projetos aprovados vieram de pequenas ou médias empresas. Perto de 5% das submissões se encontravam em estágio inicial de desenvolvimento (anterior aos ensaios clínicos) e 4% das aprovações foram desse subgrupo (EMA, 2022)

Os projetos da OMS e da EMA são diferentes em seus objetivos _ a OMS define tecnologias prioritárias, a partir de carga de doença, para desenvolvimento ou inovação e a EMA apoia tecnologias, frouxamente definidas como prioritárias, já em desenvolvimento. Por outro lado, tal como a OMS, a EMA focaliza tecnologias ainda não comercializadas, para ou em processo de desenvolvimento ou inovação embora a EMA restrinja esse processo, em geral, a etapas iniciais da pesquisa clínica e exija evidências preliminares de eficácia para dar o seu apoio.

Diferentemente da EMA, a OMS prioriza tecnologias de saúde direcionadas a necessidades de saúde não atendidas satisfatoriamente, mas relativas a condições de alta carga de doença. A transferência de tecnologia com internalização da produção está fora do foco da EMA e constitui apenas um complemento eventual das lacunas selecionadas pela OMS.

7. O papel da análise de custo-efetividade e do custo de oportunidade na discussão do programa PDP e um exemplo usando as diretrizes clínicas da CONITEC

É importante abordar o papel da análise de custo-efetividade e do custo de oportunidade nessa análise. A razão de custo-efetividade incremental (adicional), que resume geralmente a análise de custo-efetividade, informa sobre a diferença de custos que corresponde à diferença de benefícios de saúde relativa a alternativas de intervenção/tecnologias comparadas. O benefício de saúde de programas na área da saúde tem sido medido tanto em QALY ganho quanto em DALY evitado.

Mas, para gerenciar um sistema de saúde, incorporar ou não uma tecnologia, garantir o seu uso através do apoio à sua produção (PDP), não é suficiente conhecer a razão de custo-efetividade incremental, ou seja, saber se uma tecnologia é mais custo-efetiva que outra. Uma outra questão a ser respondida é qual o valor limite, ou seja, qual o limiar aceitável, em termos de custos, para que esse sistema de saúde incorpore uma tecnologia e obtenha uma quantidade adicional definida de benefício, 1 QALY ou 1 DALY. Em outras palavras, em nosso caso, precisamos saber qual o custo de oportunidade para o SUS, ou o Brasil, de 1 DALY ou 1 QALY. Assim, estaremos melhor preparados para responder à questão sobre se devemos ou não incorporar uma tecnologia que tem um custo-efetividade mais favorável que outra, para um mesmo ou diferente problema de saúde (Glassman et al, 2016, Drummond MF et al, 2015).

O limiar aceitável de custo-efetividade (razão de custo-efetividade incremental) mais utilizado nas últimas décadas para definir a incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde foi aquele apontado pelo relatório da OMS sobre investimento em saúde e desenvolvimento econômico, de no máximo 3 PIB per capita por DALY evitado, baseado em estudos de disposição de indivíduos de pagar por mais um ano de vida saudável (WHO, 2001).

O PIB brasileiro per capita, sem desconto temporal, estava acima de 11 mil dólares ao início da década de 2010, baixou para menos de 10 mil dólares em meados daquela década e só voltou a superar os 10 mil dólares (50 194 reais) em 2023 (IBGE e World Bank). A CONITEC/MS, entretanto, geralmente não refere qual limiar de custo-efetividade estaria utilizando em suas decisões sobre incorporação de

tecnologias ao SUS, as quais têm também repercussões no campo da saúde suplementar.

Aquele limiar, de 3 PIB per capita por DALY evitado, derivado de respostas de indivíduos a questões de custo de oportunidade, foi sendo, todavia, questionado por não refletir dados observados em sistemas de saúde, e vem sendo substituído por limiar baseado em dados sobre gastos e efetividade estimados de programas de saúde (Soarez & Novaes, 2017, Ochalek et al, 2015, Woods et al (a), 2016).

As estimativas baseadas em dados de custos e resultados de programas de saúde ou também em modelos complexos, feitas por pesquisadores do Centro de Economia da Saúde de York, Inglaterra _ Centro de Referência da OMS nessa disciplina_, têm encontrado custos de oportunidade bem abaixo do limiar de 3 PIB per capita e mesmo abaixo de 1 PIB per capita por QALY ganho, mesmo para países desenvolvidos, sendo os custos ajustados ou não por paridade de poder de compra (Woods et al(a), 2016, Drummond MF et al, 2015).

No apêndice do trabalho de Woods et al (b) (2015), é possível identificar a faixa estimada de custo de oportunidade/QALY para o Brasil, para o ano de 2013, sem ajuste para o poder de compra: 2393-7544 dólares (Woods et al (b), 2015). Nosso PIB per capita naquele ano era de cerca de 11700 dólares, indicando que o centro da estimativa do nosso custo de oportunidade para 1 QALY ficava perto de 50% do nosso PIB per capita.

As oito estimativas do custo de oportunidade de 1 DALY para países de baixa e média renda, utilizando dois modelos e diferentes hipóteses, feitas também por pesquisadores do Centro de Economia da Saúde de York/OMS, resultaram em conclusão semelhante às anteriores (para QALY): os custos de oportunidade de 1 DALY obtidos se localizaram, via de regra, abaixo do limiar de 1 PIB per capita (Ochalek et al, 2015). Para o caso do Brasil, todos os 8 valores estimados ficaram abaixo de 50% do nosso PIB per capita à época, de cerca de 11700 dólares.

Voltando ao PDP, interessa avaliar a oportunidade de se fazer investimentos da ordem de grandeza do programa, bilhões de reais anuais, nas tecnologias por ele apoiadas em termos do benefício de saúde para a população_ de DALYs ou QALYs. Para uma avaliação preliminar, usaremos a seguir, como exemplo, o conjunto de biotecnologias apoiadas por PDPs dirigidas à artrite reumatoide.

Segundo as diretrizes clínicas da CONITEC\MS para artrite reumatoide, as tecnologias biotecnológicas apoiadas pelas PDPs não são terapias de 1ª nem de 2ª linha para tratar pacientes com artrite reumatoide, só devendo ser aplicadas ao pequeno subgrupo de pacientes nos quais as tecnologias de 1ª e 2ª linhas deixam de apresentar resultados satisfatórios (MS, 2021).

Por outro lado, a avaliação do benefício da medicação anti-TNF feita por 2 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos (adalimumabe mais metotrexato (1ª linha) vs placebo + metotrexato) para pacientes de artrite reumatoide que não tiveram resposta satisfatória a metotrexato resultou em um ganho individual anual de 0,145 QALY em um dos ensaios e 0,104 QALY no outro, este, com número de pacientes 3 vezes maior que o 1º (Torrance et al, 2004).

A partir desses dados, podemos estimar, considerando uma média de 0,114 QALY por ano e admitindo a manutenção do efeito da droga a partir da 12ª semana de tratamento, que para ganhar 1 ano de vida saudável, 1 QALY, seria necessário tratar 8,7 pacientes por 1 ano. Se o diferencial de custo dos medicamentos anti-TNF em relação à(s) droga(s) de 2ª linha é atualmente de cerca de 7 mil reais por mês (preços de mercado para o consumidor em março de 2024, similares aos preços máximos para venda ao governo/CMED), sem contar o custo do centro de infusão e custos indiretos _ relevantes para alguns desses medicamentos _ então precisaríamos gastar cerca de 780 mil reais, ou seja, pouco mais de 15 PIB per capita brasileiros para atingir o benefício incremental de 1 QALY, se a opção fosse usar aquela biotecnologia (adalimumabe).

Como vimos, esse valor é 5 vezes maior que o antigo limiar de custo de oportunidade de 1 DALY evitado, de 3 PIB per capita, e algumas dezenas de vezes superior ao limiar de custo de oportunidade de 1 QALY estimado para o Brasil pelo Centro de Economia da Saúde de York/OMS (Woods et al (b), 2015), de cerca de 50% do PIB brasileiro (próximo de 25 mil reais).

Por outro lado, segundo as mesmas diretrizes da CONITEC, os medicamentos biológicos antirreumáticos do tipo anti-TNF (5 tecnologias apoiadas por PDPs vigentes) e não anti-TNF (inclui uma tecnologia apoiada por PDP vigente) “possuem perfis de eficácia e segurança semelhantes, não havendo, em geral, predileção por uma alternativa frente as demais.” (ibidem, pág. 19). Ou seja, lembrando que os gastos mensais com aquelas medicações são semelhantes, o custo de oportunidade

de 1 QALY estimado acima para a biotecnologia anti-TNF adalimumab é semelhante ao custo de oportunidade para as outras 5 biotecnologias apoiadas por PDPs para artrite reumatoide, em torno de 15 PIB per capita brasileiros.

8. A propósito da Saúde: as contribuições da OMS e de outros trabalhos para uma avaliação preliminar do escopo, da efetividade, custo-efetividade, eficiência e potencial de equidade do programa PDP

Embora tenhamos apenas apresentado, mas não avaliado, os resultados das metodologias utilizadas pelos projetos da OMS de 2004 e de 2013, ou seja, as lacunas tecnológicas selecionadas, consideramos que o arcabouço metodológico elaborado e utilizado é consistente em geral com os princípios de eficiência e equidade e com o objetivo dos projetos de definir o melhor uso de recursos na pesquisa e desenvolvimento tecnológico de medicamentos com o sentido de atingir “o maior benefício para o maior número de pessoas”.

Sabemos que as PDP objetivam financiar o desenvolvimento tecnológico do CEIS no sentido de ampliar o acesso da população a tecnologias de saúde com eficiência e de forma sustentável. Elas têm, sem dúvida, possibilitado a internalização de conhecimentos e de estrutura _ plataformas e procedimentos importantes relativos a produtos biotecnológicos_ diminuindo a nossa distância da fronteira tecnológica, e podem abrir caminho para processos mais amplos de inovação relevantes para o desenvolvimento do CEIS (Reis C et al, 2011).

Por outro lado, não é difícil perceber que, até agora, os princípios da equidade e da universalidade do SUS têm sido esquecidos nos processos de priorização-seleção-adesão do programa PDP. Além disso, as PDPs, na prática, focalizaram apenas tecnologias já aprovadas para uso e difundidas em algum grau no Brasil, em contraste com as propostas da OMS e da EMA.

Se o arcabouço metodológico de natureza epidemiológica e sua articulação com os demais critérios para a definição das listas de produtos estratégicos utilizadas nas PDP não foram suficientemente esclarecidos nos documentos oficiais do programa, fica claro que há um divórcio entre as indicações clínicas da listagem inicial e, mais ainda, da listagem das propostas de PDP aprovadas, de 2009 até 2017, vigentes em 2022 (SCTIE\MS) (tabela 1), e a tabela das 15 principais causas específicas de carga de doença no Brasil (tabela 5) (Leite IC et al, 2015).

Como vimos, dentre as 4 primeiras causas de carga de doença em homens e mulheres brasileiros passíveis de tratamento medicamentoso _doença cardíaca isquêmica, depressão, acidente vascular cerebral e diabetes mellitus_ apenas essa última é atendida com PDP através de apenas uma tecnologia, a insulina, na versão biotecnológica de 1ª geração.

Por outro lado, a artrite reumatoide, condição de muito baixa prevalência e participação no total da carga de doença brasileira, juntamente com condições ainda menos frequentes, como a artrite psoriásica e a doença de Crohn, é contemplada com 8 PDPs nas fases II em diante, sendo 7 delas relativas a tecnologias biotecnológicas (site SCTIE/MS, atualizado em fev. e em jun. 2022), e tendo 5 destas o mesmo modo de ação: agentes anti-TNF. Situações semelhantes, mas bem menos contundentes, foram observadas para a causa câncer e para infecção por HIV, entre outras.

O divórcio entre as indicações\implementações das PDPs e doenças de alta carga implica no comprometimento do impacto sobre a carga de doença e sobre a equidade em saúde do programa PDP e, portanto, da eficiência dos recursos nele envolvidos. Figueiredo & Pepe et al (2016) mostram a inconsistência das PDPs quanto ao critério da evidência de eficácia, o que pode ter também pressionado a efetividade do programa. Albareda et al (2021) informam ainda que perto de 40% dos produtos contratados pelo programa sequer foram objeto de escrutínio pela CONITEC/MS, prejudicando a vantajosidade (custo-efetividade) associada ao programa.

Além disso, Rezende et al (2019) informam que apenas 3 itens da lista de produtos estratégicos da SCTIE/MS de 2014 receberam metade das propostas de PDP submetidas ao MS em 2015, sendo tais itens de plataforma biotecnológica e destinados à condição artrite reumatoide, condição com participação próxima a 1% na carga de doença brasileira. Quase metade da lista de 2014 não recebeu proposta de PDP. As autoras consideram que a maior aderência do setor produtivo farmacêutico às PDPs está associada a produtos de maior valor comercial.

Em relação ao grande grupo de doenças transmissíveis, dos produtos estratégicos associados a doenças negligenciadas listados para PDP, poucos receberam propostas de parceria e, desses poucos, apenas a polipílula antituberculose sensível vingou como PDP, o que ratifica a observação de Rezende et al (2019) e questiona a promessa de que o programa cobriria as doenças negligenciadas (Figueiredo et al, 2016).

Os exemplos acima indicam fortemente que alguns critérios das normativas das PDP afetam de maneira importante o seu impacto na cobertura das necessidades de saúde da população em geral/SUS e diminuem seu potencial de equidade com relação ao SUS. Vale citar aqui uma das conclusões de Vieira da Silva e Almeida Filho em seu artigo sobre equidade:

“A unanimidade do discurso em prol da eqüidade, não obstante o amplo espectro de forças políticas que o formulam, ao tempo em que se contempla a persistência das desigualdades no mundo, mostra que outras lógicas devem estar orientando a formulação (ou pelo menos a implementação) das políticas públicas” (Vieira da Silva LM & Almeida Filho N, 2009).

A análise de carga de doença, em particular, relativiza a importância do critério eficácia/efetividade (redução do risco relativo, nas ATS), permitindo modulá-lo para abarcar as dimensões de equidade e universalidade, no SUS e nas PDP. Por outro lado, a questão da universalidade, no caso de doenças de alta prevalência, pode ajudar a reduzir, é claro, o custo das tecnologias selecionadas para efeito de PDP.

Assim, os estudos de prevalência e carga de doença brasileiros, alguns segundo região, bem como os estudos de efetividade do SUS na atenção a certas patologias e condições, podem ajudar a comparar, no processo de definição de tecnologias estratégicas para as PDPs, os impactos potenciais, na carga de doença da população brasileira em geral, de tecnologias eficazes e seguras, importadas (com patente vencida ou a vencer no curto prazo), dirigidas a doenças de alta carga, mas disponibilizadas de forma insuficiente (com demanda atendida pelo SUS significativamente menor que a necessidade de atenção), com os impactos estimados na saúde da população brasileira do uso de tecnologias eficazes e seguras, importadas, etc., para condições de menor carga.

Para tecnologias ainda em fase pré-clínica ou clínica inicial, dirigidas às doenças de alta carga, a comparação seria semelhante, levando-se em conta as estimativas de eficácia/efetividade, qualidade de vida, segurança e correspondentes impactos estimados na carga de doença. Fatores outros como custos seriam certamente incluídos nessas equações e razões.

Também para doenças ou populações negligenciadas, aqueles estudos poderiam ajudar a esclarecer a importância relativa de tecnologias eficazes, ou potencialmente eficazes (em desenvolvimento), em termos de benefícios e custos sociais, impacto

sobre indicadores de saúde, qualidade de vida e equidade (prevalência e carga de doença).

Essas análises comparativas deveriam servir como insumo básico ao processo seletivo para as PDPs, ao qual deveria ser incorporada a análise de gastos e impactos orçamentários das tecnologias etc., assegurando que os gastos de saúde sejam reais investimentos em saúde.

Por outro lado, as metodologias e conclusões da OMS, particularmente, quando insiste em que a indisponibilidade e falta de adesão/aderência a medicamentos para doenças de alta carga são lacunas terapêuticas prioritárias _no que é consistente com outros relatórios citados na Introdução_ podem também ser sistemática e explicitamente aproveitadas, no curto prazo, para atender os objetivos do CEIS com relação à saúde da população, via encomenda, compensação ou outro mecanismo, entre outras providências, para aumentar a produção e a aquisição centralizada de insumos no prazo e quantitativo adequados.

Ou seja, definir apropriadamente o melhor uso de recursos na produção de tecnologias para atingir a maior queda possível na carga de doença também significa definir quais tecnologias disponíveis, discriminadas em cada componente da RENAME, por exemplo, devem ter sua produção significativamente aumentada ou diminuída tendo em vista os estudos de prevalência (necessidade versus demanda atendida ou não), carga de doença e ATS.

Isto é, significa definir quais doenças e condições (subgrupos de pacientes) devem ser melhor e mais amplamente atendidas/cobertas por tecnologias de custo-efetividade favorável, considerando que a oferta é um condicionador relevante da demanda por tecnologias de saúde. Comprovante de desabastecimento, que é uma das exigências das PDPs, é um critério tosco frente aos princípios de equidade e universalidade do SUS.

Vimos que as diretrizes clínicas da CONITEC/MS para artrite reumatoide estabelecem que as biotecnologias só devem ser aplicadas a uma pequena fração dos pacientes (MS, 2021), o que reduz ainda mais o alcance dessas tecnologias em termos de cobertura. Por que apoiar 8 tecnologias de um total de 55 para um subgrupo populacional tão reduzido?

Por outro lado, as mesmas diretrizes clínicas da CONITEC/MS informam ainda que 6 das 7 biotecnologias para artrite reumatoide possuem perfis de eficácia e segurança semelhantes, não havendo, em geral, predileção por uma alternativa frente as demais, sendo que 5 delas possuem o mesmo modo de ação. Por que apoiar 5 tecnologias de custo-efetividade tão desfavorável e com o mesmo modo de ação? Tal apoio múltiplo traria algum benefício complementar significativo para o CEIS do ponto de vista de internalização de conhecimentos, plataformas e procedimentos de biotecnologia?

Dessa forma, quantos anos de vida com qualidade/saudável poderiam ter sido (podem ser) ganhos ou quantos anos de vida com incapacidade ou desconforto poderiam ter sido (podem ser) evitados caso o MS houvesse optado por apoiar PDPs para tecnologias inovadoras custo-efetivas destinadas a milhões de pacientes do SUS com problemas cardiovasculares, deprimidos, diabéticos ou com doenças transmissíveis negligenciadas ainda esperando tecnologias mais efetivas? Valeu a pena abrir mão desses benefícios?

Não é possível precisar com os dados revistos acima quanto da carga de doença está sendo coberta pelas PDPs mas dados de pagamentos ratificam a impressão de que a eficiência, em termos de saúde, dos recursos gastos está aquém do que seria desejável: boa parte do total dos pagamentos de medicamentos feitos, via PDP, de 2011 até 2018_ pouco mais de 18 bilhões de reais, desembolsos em curva ascendente_ referiu-se a biotecnológicos (CGU, 2019, tabela 4). Biotecnológicos são extremamente custosos, importantes em algumas condições relativamente raras e com alternativas não biotecnológicas disponíveis, em geral.

Não obstante, na listagem das PDP vigentes em junho de 2022, observa-se um número significativo de produtos biotecnológicos ainda em fase II (tabela 2), o que indica que a tendência de gastos ascendente acima deve continuar. Essa tendência levou a que os valores para pagamento das PDPs ultrapassassem os dispêndios anuais com programas como o Farmácia Popular de 2016 até pelo menos 2019.

Abordamos o papel da análise de custo-efetividade e do custo de oportunidade na discussão das escolhas do programa PDP. Os estudos baseados em dados de sistemas de saúde estimaram que os custos de oportunidade brasileiros para 1 QALY ou 1 DALY se situam bem abaixo de 1 PIB per capita, significando que muito mais DALYs precisariam ser evitados com o orçamento do MS para o CEIS que usando o limiar de 3 PIBs per capita. O exemplo trabalhado indica que o custo de oportunidade

de várias biotecnologias apoiadas por PDPs vigentes é dezenas de vezes superior ao limiar de custo-efetividade estimado para o Brasil.

O divórcio entre as prioridades apoiadas pelas PDPs e as principais causas de carga de doença no país e o limiar de custo-efetividade assumido pelo programa indicam escolhas insatisfatórias na busca para alcançar de forma progressiva e equânime a cobertura universal de saúde em nosso país e devem resultar em uma baixa efetividade, baixa eficiência e baixa equidade do programa em termos da saúde da população brasileira como um todo.

Em especial, o objetivo de diminuir gastos do SUS com medicação importada de altíssimo custo não parece auspicioso para a equidade ao levar o velho viés da judicialização dos gastos com medicamentos (Vieira, FS, 2023) para o interior do circuito das PDP (definição de prioridades e processo de adesão). A importância de incorporar avanços tecnológicos é inegável, mas o objetivo fundamental do impacto sobre a saúde não pode ser menosprezado pelas políticas de inovação relativas ao CEIS.

O objetivo da diminuição de gastos embute ainda dois riscos ao seu propósito: a) novas tecnologias de altíssimo custo terão (já tiveram) provavelmente seu uso autorizado no país e posteriormente terão (estão tendo) sua difusão judicializada e b) tecnologias de altíssimo custo, com patente vencida, objeto de PDP podem se tornar obsoletas no curto e médio prazos, como já ocorreu.

Ou seja, ter-se-ia um processo tipo “enxuga-gelo”: os gastos (provisoriamente) diminuídos seriam incorridos novamente para as novas tecnologias de altíssimo custo com comercialização autorizada.

Se a lógica de mercado das empresas farmacêuticas não tem compromisso com a carga das doenças, se descola das necessidades de saúde, não investe em doenças que acometem preponderantemente pobres, sem poder aquisitivo interessante, como caminhar na estrada para a universalização ou equidade do acesso a tecnologias de saúde prioritárias?

O baixo investimento em P&D representa um dos grandes desafios para a indústria farmacêutica nacional, “na medida em que tende a ampliar o hiato tecnológico entre o setor farmacêutico brasileiro e a indústria farmacêutica global” (Gadelha et al, 2012).

Um dos caminhos para a universalização do acesso é o aumento considerável do investimento em P&D, para a produção de inovações radicais e incrementais que nos tornem independentes ou parceiros quanto a tecnologias de ponta dirigidas aos mais pobres (doenças negligenciadas) e aos nossos grandes desafios de carga de doença.

A esse respeito, estudos mostram que os preços das tecnologias médicas se descolam muito para cima de seus reais custos de produção, resultando em lucros estratosféricos, crescentes, e que esse é um processo antigo e difuso, fruto das expectativas dos acionistas (Mazzucato & Roy, 2019). Esse descolamento se deve à financeirização ocorrida no processo de desenvolvimento de novas tecnologias médicas, a partir do início dos testes clínicos/depósito de patente de uma nova molécula ou biomolécula, por exemplo. Ela vem ocorrendo de tal forma que as tecnologias antecessoras, na evolução do diagnóstico/tratamento de uma doença, já haviam sido objeto de tal processo especulativo, com preços inflados a patamares cada vez mais elevados, constituindo a chamada “escada rolante de preços” (Roy, 2023).

Os gastos efetivos com P&D da indústria farmacêutica multinacional são muito inferiores à narrativa prevalente porque grande parte dos investimentos em pesquisa básica, pesquisa translacional e mesmo ensaios clínicos de 1ª e 2ª fases têm sido arcados por Estados nacionais desenvolvidos (Mazzucato & Roy, 2019; Roy, 2023) e também porque gastos vultosos com marketing, entre outros, são falsamente atribuídos a P&D (Angell M, 2007 apud Gadelha et al, 2012). Aqueles investimentos estatais multibilionários de longo prazo e alto risco não têm resultado em geral, todavia, em negociações, em descontos, na fase de definição de preços das tecnologias desenvolvidas naqueles Estados, quando recebem permissão de comercialização (Mazzucato & Roy, 2019).

Por conta desses questionamentos, nos últimos 15 anos, mais que argumentar usando custos de investimento em P&D para justificar preços pouco ou nada assimiláveis, as empresas farmacêuticas têm arguido com um suposto “preço pelo valor” (*value price*) do produto com base em avaliações da chamada “disponibilidade de pagar” das pessoas _ na verdade, em geral, de funcionários relacionados à incorporação tecnológica de Agências e sistemas de saúde e de funcionários de seguradoras de saúde, particularmente nos EUA (Roy, 2023). Todavia, como vimos, a “disponibilidade de pagar” vem sendo criticada por estudiosos como medida de custo de oportunidade

por não refletir dados observados em sistemas de saúde (Ochalek et al, 2015, Woods et al (a), 2016).

Os nossos gastos anuais bilionários e crescentes, estilo enxuga-gelo, com PDPs para tecnologias de patentes expiradas ou prestes a expirar, não estariam indicando estar na hora de o Estado brasileiro investir pesadamente, e colaborar com outros Estados nacionais interessados, no desenvolvimento de inovações radicais e incrementais, para atender as necessidades de saúde mais relevantes para os seus países, buscando as parcerias mais interessantes, internas ou externas? Um movimento firme, articulado e encorpado nessa direção já se faz tardio (Reis C et al, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O foco das PDP/CEIS no objetivo de diminuir gastos com importações através da internalização de plataformas, especialmente de biotecnológicos, produtos de altíssimo custo dirigidos geralmente a condições relativamente raras, fica visível ao longo das sucessivas listagens de produtos estratégicos apresentadas para PDP, aprovadas e contratadas pelo MS, bem como no volume notável e no percentual de gastos do programa PDP com tais produtos, levando a uma espécie de 'judicialização' secundária da saúde. Boa parte das dezenas de medicamentos apoiadas atualmente pelas PDPs se refere a tecnologias de custo-efetividade incremental incompatível com o custo de oportunidade estimado para o Brasil.

Atingir a meta de equidade e universalidade no SUS supõe, é claro, o aumento significativo de cobertura das necessidades de saúde da população, muitos milhões a mais de brasileiros incluídos. Focalizar as PDP, na prática, na parcela da demanda associada ao objetivo de substituir importações de altíssimo custo, associadas geralmente a condições que muito pouco impactam a carga de doença nacional, é uma estratégia questionável pelo desvio que ela significa do objetivo primordial de atender de forma relevante o conjunto das necessidades de saúde, aliviar sobremaneira a carga de doença da população em geral e por consequência, concorrer fortemente para a equidade em saúde e a universalidade do SUS.

O desenvolvimento ou transferência de plataformas produtivas e a diminuição de gastos com importações de alto custo, no médio e longo prazos, não devem fragilizar ou menosprezar o propósito de impactar eficientemente a saúde da população brasileira em geral.

O imperativo de atingir a equidade/universalidade no SUS implica na utilização sistemática e transparente, publicada, de um arcabouço metodológico que articule instrumentos que proporcionem evidências do percurso realizado para definir a lista de produtos prioritários da SECTICS/MS, entre outras medidas normativas. Tais medidas deveriam concorrer para a) evitar desinteresse e processos de atrito (fases I a IV da PDP) que eliminem (ou retardem o acesso) tecnologias efetivamente estratégicas para a população do processo de transferência/produção e da inovação incremental/radical nacionais e b) relativizar ou eliminar critérios que nos levem a fazer escolhas inaceitáveis, conforme a citada definição da OMS.

As análises comparativas do impacto na carga de doença e na qualidade de vida da população em geral deveriam ser sistemática e **explicitamente** utilizadas e publicadas como parte do processo para a seleção de medicamentos essenciais e do processo de seleção de tecnologias estratégicas a serem contempladas com PDP ou outro mecanismo de financiamento público. Nesse sentido, é fundamental que o MS defina o custo de oportunidade de 1 DALY (e/ou de 1 QALY) que deverá utilizar em suas análises e decisões.

O esforço notável da OMS em elaborar e aplicar um arcabouço metodológico para a definição de prioridades de saúde e de desenvolvimento tecnológico e o trabalho da EMA, no apoio a prioridades, assim como a experiência deles decorrente, podem ser incorporados/aproveitados pela SECTICS/MS para: a) aperfeiçoar o espectro atual e ampliar o escopo do PDP (e de outras políticas e programas) e b) perseguir o objetivo de desenvolver inovações (medicamentosas ou não) a partir da pesquisa básica, translacional e clínica. Esse processo deve assumir os princípios de eficiência e equidade no acesso a serviços saúde e ter em conta os riscos no desenvolvimento inovativo e produtivo da indústria farmacêutica brasileira e a necessidade de articulação com as políticas de outros Ministérios, como o de CT&I e o da Educação.

A questão permanente para o desenvolvimento do CEIS é o quanto se pretende diminuir a prevalência e a carga de doença brasileiras por meio das PDP/CEIS e outros programas, de forma realmente sustentável. O lado saúde/equidade/inovação radical do CEIS precisa ser urgentemente fortalecido e existem metodologias para isso.

Conflito de Interesses: A autora declara a não existência de conflito de interesses.

Agradecimentos à Claudia M. Travassos, Virgínia A. Hortale e Fernando M. Bessa Fernandes pelos comentários e sugestões. O manuscrito é todavia de minha inteira responsabilidade.

Referências

- Albareda AP, Torres RL. Avaliação da Economicidade e da Vantajosidade Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, 2021, Cad. Saúde Pública; v 37(3), 11pag.
- Brito VCA, Belo-Corassa R, Stopa SR, Sardinha LMV, Dahl CM, Viana MC. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. Epidemiol. Serv. Saúde, 31 (spe1), 202208, jul. 2022.
- Chaves GC, Moraes, EL, Osorio-de-Castro, CGS. Estratégias de produção e aquisição de produtos farmacêuticos em contexto de dependência. 2021, Cad. Saúde Pública; 37(3):e00036821
- Controladoria Geral da União (CGU). Relatório de Avaliação. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Exercício 2018. Ago 2019, 170 pag.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, & Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes (4th ed.). Oxford University Press, UK, 2015.
- European Medicines Agency (EMA). PRIME: priority medicines. Site: www.ema.europa.eu, acesso em 17 de julho 2023.
- European Medicines Agency. PRIME: Analysis of the first 5 years' experience - Findings, learnings and recommendations. 2022, 43 pag + Anexos.
- Fernandez A & Chin MH. Fundamentals of Medical Ethics: Keep your eyes on the prize _ focusing on health care Equity. New Engl J Medicine, vol. 390 (19):1733-1736.
- Figueiredo TA & Pepe VLE. A seleção de medicamentos estratégicos para a produção nacional e a saúde coletiva. Saúde Amanhã, Textos para discussão no. 21, FIOCRUZ, dez 2016.
- Flor LS, Campos MR, Oliveira AF & Schramm JM. Carga de diabetes no Brasil: fração atribuível ao sobrepeso, obesidade e excesso de peso. Rev Saúde Pública 2015; 49:29.

Gadelha CAG, Maldonado J, Vargas M, Barbosa PR, Costa LS. A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial. Ed. Fiocruz. 2012, 221p. Gadelha, CAG & Temporão, JG. Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*, 23(6):1891-1902, 2018.

Germano JL, Reis-Pardal J, Tonin FS, Pontarolo R, Melchioris AC, Fernandez-Llamos F. Prevalência da artrite reumatoide na América do Sul: revisão sistemática e meta-análise. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(Supl.3):5371-5382, 2021.

Glassman A, Canon O, Silverman R. How to Get Cost-Effectiveness Analysis Right? The Case for Vaccines Economics in Latin America. *Value in Health* 19 (2016) 913-920.

Gomes, EBP, Hasenclever, L, Paranhos, J. Biossimilares no Brasil: desafios da Política de Desenvolvimento Produtivo. ALTEC 2015 Brasil. XVI Congresso Centro Iberoamericano de Gestão de Tecnologia. p 1-p19, out. 2015. Porto Alegre, RS.

Lavis JN, Wilson MG, Oxman AD, Lewin S & Fretheim A. Support tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 4: Using research evidence to clarify a problem. *Health Res Policy Syst.* 2009, 7(Suppl1):S4, 10p.

Lavis JN, Wilson MG, Oxman AD, Grimshaw J, Lewin S & Fretheim A. Support tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 5: Using research to frame options to address a problem. *Health Res Policy Syst.* 2009, 7(Suppl1):S5.

Leite IC, Valente JG, Schramm JMA et al. Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 31(7):1551-1564, jul. 2015.

Mazzucato M & Roy V (2019) Rethinking value in health innovation: from mystifications towards prescriptions, *Journal of Economic Policy Reform*, 22:2, 101-119, DOI: 10.1080/17487870.2018.1509712.

Ministério da Saúde. Portaria no 2531, de 12 de novembro de 2014, Brasília- DF (www.bvsms.saude.gov.br).

Ministério da Saúde. Portaria no 704, de 8 de março de 2017. (www.bvsms.saude.gov.br).

Min. Saúde, SCTIE, CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite

Reumatoide. Brasília- DF, jun. 2021.Ministério da Saúde\SCTIE. Termos de Compromisso. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. Brasília- DF, jul. 2022 (www.bvsmms.saude.gov.br).

Moreira MS. As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) no Setor Saúde: o poder de compra do Estado como política de indução à inovação e à capacitação tecnológica da FIOCRUZ no campo das biotecnologias. Tese de Doutorado. Univ. Fed. Paraná, Curitiba, 2018,183p.

Murray CJL et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2010. Lancet, 2012; 380: 2197-223.

Ochalek JM, Lomas J, Claxton KP. Cost per DALY averted thresholds for low- and middle-income countries: evidence from cross country data. CHE Research Paper122. Centre for Health Economics, University of York, York, UK, 2015.

Organização das Nações Unidas, Fundo de População (UNFPA). Relatório sobre a Situação da População Mundial 2008, nov. 2008.

Oxman AD, Lewin S, Lavis JN & Fretheim A. Support tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 15: Engaging the public in evidence-informed policymaking. Health Res Policy Syst. 2009, 7(Suppl1):S15, 9p.

Paranhos, J, Mercadante, E, Hasenclever,L. Os esforços inovativos das grandes empresas farmacêuticas no Brasil: o que mudou nas duas últimas décadas? 2020, Rev. Bras. Inov., v 19, 1-28.

Paranhos, J, Perin, FS, Falcão, D, Vaz-Canosa, M, Hasenclever, L. As prioridades de saúde e a articulação com as políticas de indústria e CT&I no Brasil entre 2003 e 2017. Novos Estudos, vol. 41, no 2, p 315-332, maio-ago. 2022, CEBRAP, São Paulo.

Reis C, Capanema LXL, Palmeira Filho PL, Pieroni JP, Barros JO & Silva LG. Biotecnologia para a saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n.29, p.359-392, mar.2009. <http://www.bndes.gov.br/bibliotecadigital>

Reis, C, Landim, A, Pieroni, JP. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial 34, p 5-44, 2011.

Rezende KS. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: uma estratégia para o desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) no País*. Tese de Doutorado em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Brasília, 2022.

Rezende KS, Silva GO, Albuquerque, FC. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: um ensaio sobre a construção das listas de produtos estratégicos*. *Saúde Debate*, 10 fev 2020; 43:155-168.

Roy V. *Capitalizing a Cure: how finance controls the price and value of medicines*. University of California Press, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1525/luminos.141>.

Silva, GO. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo e a Produção Pública de Medicamentos: uma proposta de monitoramento estratégico*. Dissertação de mestrado. Escola Fiocruz de Governo/ FIOCRUZ, Brasília, 2017.

Silva, GO & Elias, FTS. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: um estudo de avaliabilidade*. *Comunic. Ciências Saúde*, 2017, v 28(2), p 125-139.

Silva, GO & Elias, FTS. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo: uma proposta de monitoramento estratégico*. *Saúde em Debate*, 2019, v 43, n. especial 2, p 217-233.

Soarez PC & Novaes HMD. *Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde*. *Cad Saúde Pública* 33(4), 2017.

Sullivan R. *Cancer medicines: a private vice for public benefit?* *ecancer* 2024, 18:ed131 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.ed131>.

Torrance GW, Tugwell P, Amorosi S, Chartash E, Sengupta N. *Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate*. *Rheumatology* 2004; 43:712-718.

Travassos, C & Castro, MSM. *Determinantes e desigualdades sociais no acesso e na utilização de serviços de saúde*. In: *Políticas e Sistemas de Saúde no Brasil*, 2012, cap.6, p 183-206.

Vieira-da-Silva, LM & Almeida Filho, N. *Equidade em Saúde: uma análise crítica de conceitos*. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25 Sup 2:S217-S226, 2009.

Vieira FS. *Judicialização e direito à saúde no Brasil: uma trajetória de encontros e desencontros*. *Rev Saúde Pública*. 2023; 57:1.
<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004579>.

WHO. Global Tuberculosis Report. Geneve, 2023.

WHO. Global Report on Hypertension. Geneve, 2023.

WHO. Priority Medicines for Europe and the World. Kaplan W & Laing R. Department of Essential Drugs and Medicines Policy. Nov 2004, 130 pag.

WHO. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Kaplan W, Wirtz VJ Mantel-Teeuwisse et al. Jul 2013, 227 pag.

WHO. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health, Dez. 2001.

WHO. Making fair choices on the path to universal health coverage. Final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage. World Health Organization, 2014. ISBN 978 92 4 150715 8

a. Woods B, Revill P, Sculpher M, Klaxton, K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: initial estimates and the need for further research. Value in Health, 19(8):929-935, 2016.

b. Woods B, Revill P, Sculpher M, Klaxton, K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: initial estimates and the need for further research. Discussion paper 109. CHE Research Paper. Centre for Health Economics, University of York, York, UK, 2015.

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.