

Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença

Analysis of new drugs registered in Brazil in view of the Unified Health System and the disease burden

Stephanie Ferreira Botelho¹
Maria Auxiliadora Parreiras Martins¹
Adriano Max Moreira Reis¹

Abstract *The most important aspect of a new drug in terms of public health is its therapeutic value and benefit it provides for the patient and for the society. The aim of this study was to analyze new drugs registered in Brazil between 2003 and 2013 with respect to Pharmaceutical Assistance programs within the Brazilian health system and to the disease burden in the country. In our retrospective cohort study, new drugs registered in Brazil were identified through document analysis of databases and publicly available documents from National Health Surveillance Agency. The data on disease burden in Brazil was obtained from the Global Burden of Disease Study 2012, published by the World Health Organization. The level of therapeutic innovation was determined using the Motola algorithm. Although a total of 159 new medicines were used in the cohort, only 28 (17.6%) were classified as important therapeutic innovations. There is a disproportionate relationship between the percentage of new drugs and the burden of disease, with an under-representation of drugs for infectious respiratory diseases, heart disease, and digestive diseases. Incentive strategies for research and development of medicines should be prioritized to reduce the disparity regarding the burden of disease and to help develop innovative medicines necessary to improve health throughout the country.*

Key words *Unified Health System, Burden diseases, Innovation, New drugs*

Resumo *Para a saúde pública, a importância de um medicamento novo está no valor terapêutico e no benefício que produz para o paciente e para a sociedade. O objetivo do estudo foi analisar medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013, sob a perspectiva da carga de doenças e da assistência farmacêutica no SUS. Estudo de coorte retrospectiva. Identificou-se os medicamentos novos registrados no Brasil por análise documental dos registros publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os dados sobre carga de doença no Brasil foram obtidos do Global Burden of Disease Study, publicado em 2012 pela Organização Mundial de Saúde. O grau de inovação terapêutica foi determinado pelo Algoritmo de Motola. Identificou-se 159 medicamentos novos e somente 28 foram classificados como inovação terapêutica importante. Evidenciou-se uma relação desproporcional entre a porcentagem de medicamentos novos e a carga de doenças, com sub-representação de medicamentos para doenças respiratórias infecciosas, doenças cardíacas e doenças digestivas. Estratégias de incentivo à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos devem ser priorizadas, para diminuir a desproporção em relação à carga de doença e contribuir para o desenvolvimento de medicamentos inovadores necessários ao quadro sanitário do país.*

Palavras-chave *Sistema Único de Saúde, Carga de doença, Inovação, Medicamentos novos*

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Antônio Carlos 6627, Pampulha. 31270-901 Belo Horizonte MG Brasil. sf.botelho@hotmail.com

Introdução

Os medicamentos têm contribuição apreciável para a melhoria da saúde da população e sobrevivência dos pacientes¹. A resolutividade das ações de saúde pública direcionadas à descontinuação e à modificação da história natural das doenças, assim como as relacionadas à redução dos sintomas são fortemente influenciadas pelo acesso e utilização racional de medicamentos¹⁻³.

A transição demográfica e epidemiológica em curso no Brasil e em vários países determina uma maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que abrangem condições de saúde nas quais a farmacoterapia é elemento importante das abordagens terapêuticas e das medidas de prevenção^{1,4}.

O mercado farmacêutico é um dos mais lucrativos e que mais movimenta valores no mundo; as corporações transnacionais investem vultosos recursos na produção científica de medicamentos, em virtude do valor agregado dos medicamentos inovadores e do monopólio de comercialização garantido pelas patentes⁵.

Para a saúde pública, a importância de um medicamento novo está no valor terapêutico e no benefício que produz para o paciente e para a sociedade em termos de melhoria da qualidade e anos de vida salvos^{6,7}. O valor terapêutico deve ser analisado em dimensão ampla que ultrapassa a inovação química, fundamentado em uma visão ampliada de benefício clínico⁶.

O benefício de um medicamento abrange sua habilidade de melhorar a situação de saúde da população. A avaliação do impacto da farmacoterapia na saúde da população pode ser realizada considerando: a carga de doença tratada ou prevenida pelo medicamento; a interferência teórica na mortalidade, morbidade e qualidade de vida; a aplicabilidade e o nível da evidência científica disponível⁸.

A carga de doença é preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para definição de medicamentos prioritários aos sistemas sanitários, sendo empregadas várias metodologias para sua mensuração. A metodologia mais descrita é a que emprega o indicador DALY (*disability adjusted life of years*-anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), uma medida simultânea de mortalidade e incapacidade de uma doença ou condição particular de saúde⁹⁻¹². No Brasil, esse indicador de carga de doença foi empregado para analisar a sistemática de seleção de medicamentos essenciais¹³, mas pesquisas relacionadas a medicamentos novos não foram publicadas até o momento.

As análises de medicamentos novos lançados em países em desenvolvimento são pouco frequentes. Estudos desenvolvidos no Brasil, abrangendo o período de 2000 a 2004, identificaram reduzido número de medicamentos com avanços terapêuticos, e que o mercado farmacêutico não estava orientado para as necessidades da saúde pública^{14,15}.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é analisar os medicamentos novos registrados no Brasil, de 2003 a 2013, sob a perspectiva da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS) e considerando a carga de doença do país.

Métodos

Delineamento e coleta de dados

Estudo de coorte retrospectiva, que analisou os medicamentos novos registrados no Brasil, de 01 janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013, e a relação com a carga de doença do país.

As fontes de informações relativas aos medicamentos foram coletadas por meio de consulta a documentos de acesso público disponíveis na Internet e na literatura especializada, não requerendo aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa. No Brasil, o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) não apresenta a funcionalidade de consulta por medicamento novo, por isso foi necessário realizar a identificação dos fármacos novos lançados no exterior e, em seguida, pesquisar no Diário Oficial da União o registro de especialidades farmacêuticas referentes a esses fármacos.

A Figura 1 apresenta o processo de identificação de medicamentos novos registrados no Brasil, de 2003 a 2013. Inicialmente, identificou-se na base de dados Drugs@FDA, no site da *Food and Drug Administration* (FDA), os medicamentos novos registrados nos Estados Unidos no período do estudo, enquanto os medicamentos registrados em outros países foram identificados nos artigos de revisão publicados anualmente no capítulo "To Market, To Market", do periódico *Annuals Reports of Medicinal Chemistry*¹⁶⁻²⁶. Medicamentos vendidos com isenção de prescrição, medicamentos registrados como nova forma farmacêutica ou via de administração, nova associação e nova indicação foram excluídos do estudo. Para verificar se os medicamentos lançados no exterior possuíam registro no Brasil consultou-se a seção de publicações da Anvisa no Diário Oficial da União, no site da imprensa nacional. Os medicamentos foram

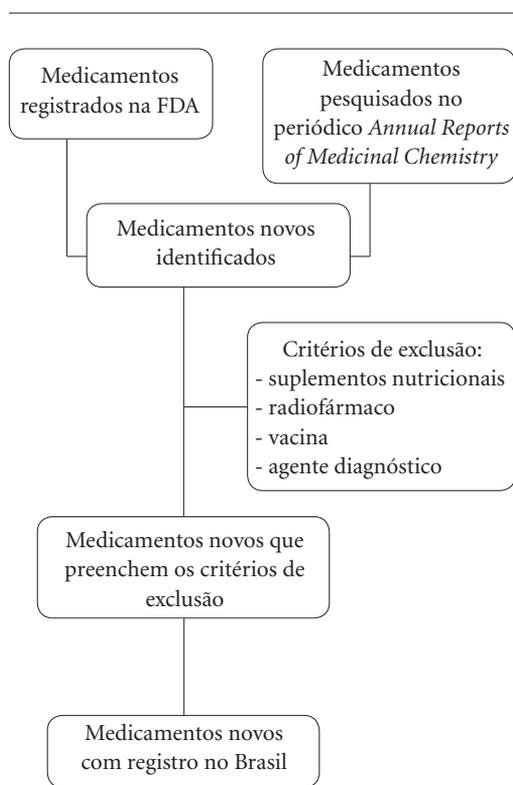


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

pesquisados pelo nome do fármaco, adotando a denominação comum brasileira.

Os medicamentos novos identificados nas publicações da Anvisa, no Diário Oficial da União, com registro de janeiro de 2003 a dezembro de 2013, constituíram a coorte a ser investigada, sendo excluídos do estudo suplementos nutricionais, radiofármacos, vacinas e agentes diagnósticos.

As informações relativas a cada medicamento incluído na coorte foram coletadas dos documentos disponíveis no site do FDA e das informações dos capítulos *To Market, To Market*, no *Annual Reports of Medicinal Chemistry*. Os demais documentos do FDA foram consultados no: *Medical Review, Chemistry Review, Pharmacology Review e Approval Letter*, disponíveis nas seções *Approval History, Letters, Reviews, e Related Documents*. Coletaram-se as seguintes informações: ano de aprovação, nome do fármaco, medicamento órfão, *first in class*, indicação principal,

local de registro e natureza do processo de obtenção do fármaco (químico ou biológico).

Neste estudo, foram utilizadas as seguintes definições:

- Medicamento novo: medicamento registrado na agência reguladora de medicamentos, que corresponde a uma nova entidade molecular ou novo ingrediente ativo de natureza sintética, semissintética ou biológica, registrado pela primeira vez no país^{6,27}.

- Medicamento órfão: medicamento indicado para tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras, sendo, por isso, utilizado por uma população menor, em contraste com outros medicamentos. Estes medicamentos são muitas vezes destinados a doenças graves ou crônicas, para as quais não há tratamento adequado previamente aprovado²⁸.

- *First in class*: refere-se ao primeiro fármaco com ação sobre determinado alvo molecular sem registro prévio no mercado²⁹.

- Inovação terapêutica: também denominada valor terapêutico, indica o benefício adicional para o paciente de um novo tratamento quando comparado com as opções disponíveis, incorporando a inter-relação de eficácia, segurança e comodidade³⁰.

Os medicamentos foram classificados segundo o primeiro e terceiro nível da classificação anatômica terapêutica (ATC) da OMS. Coletaram-se informações relativas à incorporação dos medicamentos no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2013, disponível no site do Ministério da Saúde.

A avaliação da inovação terapêutica foi realizada considerando as informações de estudos clínicos apresentados no processo de registro do medicamento na FDA e as informações contidas nos capítulos do *To Market, To Market*. A análise foi realizada por dois pesquisadores de forma independente e discordâncias foram solucionadas por consenso. Para avaliar o nível de inovação terapêutica dos medicamentos novos utilizou-se o algoritmo de Motola et al.³¹. O algoritmo classifica a inovação terapêutica dos medicamentos como: importante, moderada, modesta, farmacológica ou tecnológica.

A indicação principal dos novos medicamentos foi classificada segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), empregando os três primeiros caracteres do CID-10.

As indicações dos medicamentos foram relacionadas com as categorias de doenças do siste-

ma de classificação definido no *Global Burden of Disease Study* de 2012^{32,33}. O estudo é desenvolvido pela OMS para quantificar a carga de doenças da população e obter informações de prevalência, incidência, gravidade, incapacidade e mortalidade de mais de 100 causas de doenças. O DALY das diferentes categorias de doenças para a população brasileira foi coletado nessa etapa³³.

Análise Estatística

O conjunto das informações coletadas foi digitado em banco de dados desenvolvido no programa EpiData (versão 3.1, EpiData Assoc, Dinamarca), realizando dupla digitação dos dados.

Realizou-se análise descritiva com cálculo de frequência e proporções para as variáveis de natureza categórica. Para as variáveis quantitativas calcularam-se medidas de tendência central e de variabilidade. Analisou-se a normalidade pelos Testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk, considerando valor- $p < 0,05$. A associação entre número de medicamentos novos e indicador DALY foi verificada por correlação não paramétrica empregando o coeficiente de Spearman, considerando valor- $p < 0,05$. O programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS para Windows, versão 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL) foi empregado para realizar a análise estatística.

Resultados

Foram identificados 331 medicamentos registrados na FDA, que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo, e 260 medicamentos nos capítulos *To Market To Market*, totalizando 591 medicamentos. Desse total, retiraram-se duplicações entre as duas fontes de coleta de dados, totalizando 407 medicamentos. Após aplicar os critérios de exclusão, o número de medicamentos foi reduzido para 311. Entre os 311 medicamentos verificou-se que 249 possuíam registro na FDA, e 62 foram identificados nos capítulos *To Market, To Market*. A coorte do estudo constituiu-se por 159 medicamentos que possuíam registro na Anvisa no período entre 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2013.

Dos 159 medicamentos da coorte, em relação à natureza do processo de obtenção, 118 (74,2%) eram fármacos químicos e 41 (25,8%) biológicos. Foram classificados como medicamentos órfãos 23 (14,5%) e 51 (32,1%) como *first in class*. As principais características dos medicamentos estão apresentadas na Tabela 1.

Com relação ao grau de inovação segundo o algoritmo de Motola et al.³¹, dos 159 medicamentos, 28 (17,6%) foram classificados como inovação importante, 34 (21,4%) como moderada, 24 (15,1%) como modesta, 66 (41,5%) como farmacológica e 7 (4,4%) como tecnológica (Tabela 1). Quanto ao grau de inovação dos 51 medicamentos *first in class*, 10 (19,6%) foram classificados como inovação importante, 15 (29,4%) como moderada, 10 (19,6%) como modesta, e 16 (31,4%) como farmacológica.

Segundo a ATC primeiro nível, os grupos mais frequentes foram L-antineoplásicos e imunomoduladores (28,9%), A-trato digestivo e metabolismo (17%), J-anti-infecciosos para uso sistêmico (12,6%), B-sangue e órgãos hematopoiéticos, G-sistema geniturinário e hormônios sexuais e N-sistema nervoso, 6,9% cada (Tabela 2). Considerando a classificação ATC pelo terceiro nível no grupo A, destaca-se a frequência de fármacos que reduzem a glicemia, excluindo insulinas (A10B) no grupo J, a frequência de fármacos antivirais de ação direta (J05A) e, no grupo L, a frequência de imunossupressores (L04A) e outros agentes antineoplásicos (L01X). É importante destacar a frequência de agentes antitrombóticos (B01A) no grupo B (Tabela 2).

Do total de medicamentos, 22 (13,8%) foram incluídos na RENAME, sendo oito (5,0%) no componente estratégico e 14 (8,8%) no componente especializado. Na perspectiva da assistência terapêutica e da inovação tecnológica em saúde no âmbito do SUS, 12 (7,6%) medicamentos tiveram sua incorporação aprovada pela CONITEC e para 15 (9,4%) a incorporação não foi aprovada (Tabela 1).

A Tabela 3 mostra o número de medicamentos lançados no Brasil, a carga de doença no país e o CID-10 correspondente às indicações. As principais indicações dos medicamentos foram neoplasias malignas (17,0%), desordens endócrinas e do sangue (11,9%), doenças infecciosas e parasitárias (11,3%), condições neuropsiquiátricas (10,1%), doenças cardíacas (8,2%), diabetes mellitus (6,9%) e doenças musculoesqueléticas (6,9%). Dos medicamentos novos incluídos na coorte, 88,1% tinham como indicação doenças não transmissíveis. Analisando o total de DALY referente às indicações desses medicamentos, 88,7% da carga de doença foram destinados para doenças não transmissíveis e 11,3% para doenças transmissíveis.

A correlação entre carga de doença e número de medicamentos novos lançados no Brasil foi positiva e estatisticamente não significativa ($\rho =$

Tabela 1. Características dos 159 medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

Características	Número de Medicamentos	%
Fármaco químico	118	74,2
Fármaco biológico	41	25,8
<i>First in class</i>	51	32,1
Grau de inovação		
Farmacológica	66	41,5
Moderada	34	21,4
Importante	28	17,6
Modesta	24	15,1
Tecnológica	7	4,4
Classificação ATC primeiro nível		
L – antineoplásicos e imunomoduladores	46	28,9
A – trato digestivos e metabolismo	27	17,0
J – anti-infecciosos para uso sistêmico	20	12,6
B – sangue e órgãos hematopoiéticos	11	6,9
G – sistema geniturinário e hormônios sexuais	11	6,9
N – sistema nervoso	11	6,9
C – sistema cardiovascular	9	5,7
Outros	24	15,1
Medicamento órfão	23	14,5
Registro na FDA	140	88,1
Política de Medicamentos		
RENAME*		
Inclusão no componente estratégico	8	5,0
Inclusão no componente especializado	14	8,8
Avaliação da CONITEC**		
Incorporação em análise	8	5,0
Incorporação aprovada	12	7,6
Incorporação não aprovada	15	9,4
Medicamentos não apresentados para análise	124	78,0

* Relação Nacional de Medicamentos; ** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS.

gem de DALY por categoria de doença. A maior desproporção é evidenciada para desordens endócrinas e do sangue, doenças infecciosas e parasitárias e doenças da pele, demonstrando uma hiper-representação em relação à carga de doença que essas categorias geram. Por outro lado, doenças respiratórias infecciosas, doenças cardíacas e doenças digestivas estão sub-representadas.

Analisando as doenças hiper-representadas, verificou-se que na categoria desordens endócrinas e do sangue, 10 dos 19 medicamentos eram indicados para doenças relacionadas ao metabolismo, sendo que cinco eram classificados como medicamento órfão. Na categoria doenças infecciosas e parasitárias, foram identificados somente quatro grupos de indicações e 18 fármacos, sendo oito fármacos para síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), cinco para hepatite viral, três para candidíase e dois para doenças bacterianas. Para doenças da pele, foram registrados oito fármacos, e nesta categoria constam cinco indicações, sendo que três fármacos foram para psoríase.

Para as doenças sub-representadas, observou-se que na categoria doenças respiratórias infecciosas apenas um medicamento foi registrado, sendo esse indicado para tratamento da influenza. Na categoria doenças cardíacas, foram identificados 13 medicamentos: quatro para fibrilação atrial, três para doença cardíaca isquêmica, dois para doença hipertensiva, dois para trombose venosa e dois para hipertensão pulmonar. Enquanto para doenças digestivas foram registrados três fármacos, sendo um para refluxo gastroesofágico, um para doença de Crohn e um para constipação.

No estudo de carga de doença da OMS constam DALY para oito doenças negligenciadas, os maiores valores são para doenças diarreicas (404,3), tuberculose (314,4), doença de Chagas (229,3) e dengue (103), as demais doenças citadas são leishmaniose, malária, hanseníase e filariose linfática. Entretanto, não houve registro de medicamentos novos no Brasil para doenças negligenciadas. Vale ressaltar que, no exterior, houve lançamento de um medicamento para tuberculose e um para doenças diarreicas. Não se identificou também medicamentos para condições neonatais, deficiências nutricionais e condições orais.

Discussão

A análise dos medicamentos novos registrados na Anvisa, de 2003 a 2013, mostrou que no Bra-

0,475; valor- $p = 0,073$). O Gráfico 1 mostra uma relação desproporcional entre a porcentagem de medicamentos novos lançados e a porcenta-

Tabela 2. Classificação Anatômica Terapêutica Química segundo o primeiro e o terceiro nível, dos 159 medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013.

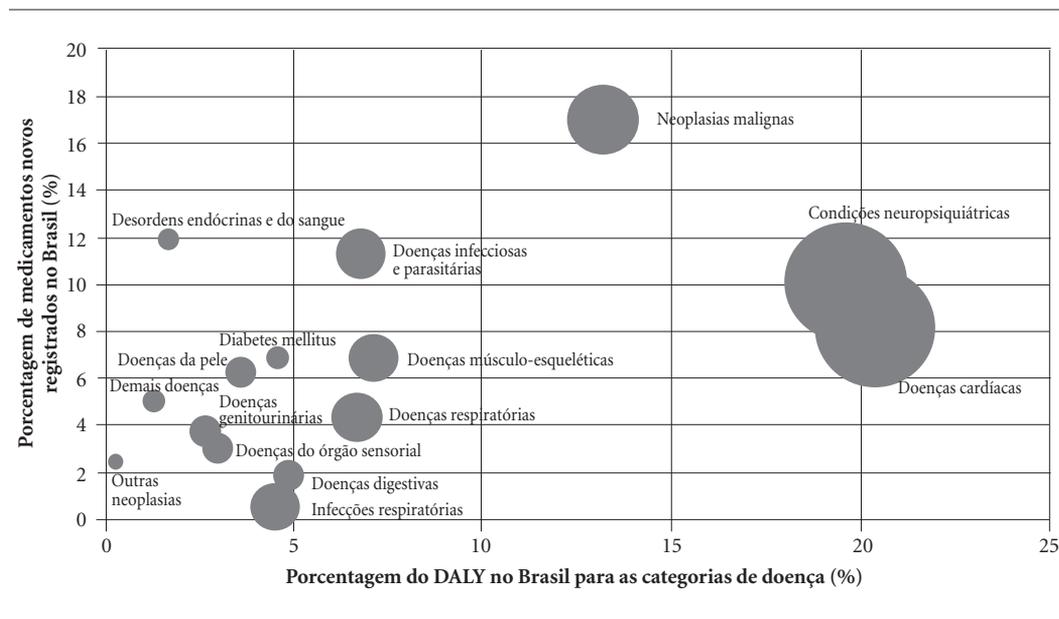
Classificação ATC*		n	%
Antineoplásicos e Imunomoduladores		46	28,9
L01B	Antimetabólitos	2	1,3
L01C	Alcaloides de planta e outros produtos naturais	2	1,3
L01X	Outros agentes antineoplásicos	25	15,7
L02B	Antagonistas de hormônios e substâncias relacionadas	1	0,6
L03A	Imunoestimulantes	2	1,3
L04A	Imunossuppressores	14	8,8
Medicamentos que atuam no Trato Alimentar e Metabolismo		27	17,0
A02B	Fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gástrico esofágico	1	0,6
A04A	Antieméticos e antinauseantes	3	1,9
A06A	Fármacos para constipação	2	1,3
A08A	Preparações contra obesidade excluindo produtos dietéticos	1	0,6
A10A	Insulinas e análogos	2	1,3
A10B	Fármacos que reduzem a glicemia, excluindo insulinas	9	5,7
A16A	Outros produtos que atuam no metabolismo e trato alimentar	9	5,7
Anti-infecciosos para Uso Sistêmico		20	12,6
J01A	Tetraciclina	1	0,6
J01D	Outros beta lactâmicos	1	0,6
J01M	Quinolonas, antibacterianas	1	0,6
J01X	Outros antibacterianos	1	0,6
J02A	Antimicóticos para uso sistêmico	3	1,9
J05A	Antivirais de ação direta	13	8,2
Sangue e Órgãos Hematopoiéticos		11	6,9
B01A	Agentes antitrombóticos	7	4,4
B02B	Vitamina K e outros anti-hemostáticos	2	1,3
B03X	Outras preparações antianêmicas	1	0,6
B06A	Outros agentes hematológicos	1	0,6
Sistema Geniturinário e Hormônios		11	6,9
G03A	Hormônios anticonceptivos para uso sistêmico	2	1,3
G03G	Gonadotrofinas e outros estimulantes da ovulação	1	0,6
G04C	Fármacos usados na Hiperplasia Prostática Benigna	1	0,6
G04B	Urológicos	7	4,4
Sistema Nervoso		11	6,9
N03A	Antiepiléticos	2	1,3
N05A	Antipsicóticos	2	1,3
N06A	Antidepressivos	3	1,9
N06B	Psicoestimulantes, agentes usados para TDAH	2	1,3
N07B	Fármacos usados em distúrbios de atenção	1	0,6
N07X	Outros fármacos do sistema nervoso	1	0,6
Sistema Cardiovascular		9	5,7
C01B	Antiarrítmicos classe I e III	2	1,3
C01E	Outras preparações cardíacas	2	1,3
C02K	Outros anti-hipertensivos	1	0,6
C07A	Agentes beta bloqueadores	1	0,6
C09X	Outros agentes com ação no sistema renina angiotensina	1	0,6
C10A	Agentes modificadores de lípidos	2	1,3
Outros		24	15,1
Total		159	100

* ATC/DDD Index 2015 disponível em http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Tabela 3. Número de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013 e número de DALY segundo categorização pelo CID-10 da indicação.

Indicações	Número de medicamentos	%	Número de DALY x 1000*	%	CID-10 das doenças
Doenças transmissíveis	19	11,9	5456,8	11,3	
Doenças infecciosas e parasitárias	18	11,3	3276,7	6,8	A48, B18, B23, B24, B37
Infecções respiratórias	1	0,6	2180,1	4,5	J09
Doenças não transmissíveis	140	88,1	42956,3	88,7	
Neoplasias malignas	27	17,0	6383,8	13,2	C18, C34, C43, C45, C46, C50, C61, C64, C73, C76, C78, C84, C85, C90, C92, C94
Desordens endócrinas, imunológicas e do sangue	19	11,9	816,5	1,7	D63, D69, D84, E21, E22, E24, E66, E70, E72, E74, E75, E76, E78
Condições neuropsiquiátricas	16	10,1	9494,1	19,6	F17, F20, F32, F52, F90, G10, G24, G35, G40, G47
Doenças cardíacas	13	8,2	9855	20,4	I10, I20, I24, I27, I48, I80, I82
Diabetes mellitus	11	6,9	2216,6	4,6	E10, E11
Doenças musculoesqueléticas	11	6,9	3433,4	7,1	M05, M06, M32, M79, M81
Doenças da pele	8	5,0	624	1,3	L01, L08, L40, L50, L57
Doenças respiratórias	7	4,4	3224,8	6,7	J30, J44, J45
Doenças geniturinárias	6	3,8	1289,4	2,7	N18, N32, N40, N97
Doenças do órgão sensorial	5	3,1	1437,2	3,0	H10, H35
Outras neoplasias	4	2,5	140,4	0,3	D01, D37, D46
Doenças digestivas	3	1,9	2338,8	4,8	K21, K50, K59
Demais doenças	10	6,3	1702,3	3,5	Q25, R11, T47, Z30, Z51, Z94
Total	159	100	48413,1	100	

*Disability adjusted life of years (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade).

**Gráfico 1.** Representação da relação número de medicamentos novos e carga de doença no Brasil.

sil a incorporação de medicamentos no mercado farmacêutico é maior para determinadas categorias de doenças e com predomínio das classes terapêuticas de antineoplásicos, antidiabéticos e antivirais. Evidenciou-se também correlação positiva e sem significância estatística entre a medida DALY das principais categorias de doença e número de medicamentos novos.

A perspectiva da saúde pública não foi integralmente contemplada no lançamento de medicamentos no país, pois há desequilíbrio entre as demandas sanitárias e os interesses da indústria farmacêutica. Esse panorama foi também descrito em um estudo empregando a medida DALY, que investigou na ótica do sistema de saúde os medicamentos registrados de 1995 a 2009, na União Europeia². Em 2004, essa lacuna entre desenvolvimento de medicamentos e prioridades em saúde do país foi relatada em investigação que comparou as indicações dos medicamentos registrados, de 2000 a 2004, no Brasil, com as doenças mais prevalentes segundo dados do sistema de informações em saúde do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, o DATASUS¹⁵.

A maior proporção de fármacos antineoplásicos, imunossuppressores e antidiabéticos, entre os grupos farmacológicos dos medicamentos novos da coorte, está em consonância com o critério para prioridade de investigação e lançamento de medicamentos e com a transição epidemiológica em curso no Brasil. As DCNT visivelmente representam grande maioria das doenças que acometem a população brasileira atualmente. Dentre elas, as doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças respiratórias crônicas e inclusive doenças renais, que responderam, em conjunto, por 72% das mortes em 2007³⁴. Diante da carga dessas doenças, é compreensível que a maior parte dos medicamentos novos da coorte estudada seja para DCNT.

Apesar da redução considerável no número de mortes causadas por doenças infecciosas nas últimas seis décadas, elas continuam sendo um problema de saúde pública no Brasil. A distribuição das causas de morte por doenças infecciosas no Brasil mudou na direção de um padrão mais próximo do observado em países desenvolvidos. Esse resultado é atribuído ao sucesso de políticas públicas eficientes direcionadas aos fatores determinantes e ampliação do acesso aos recursos de prevenção e tratamento³⁵.

O Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, AIDS e hepatites virais do Ministério da Saúde coordena a política de acesso ao tratamento antirretroviral, que prevê a distribui-

ção de medicamentos gratuitamente para toda a população e conta com diversidade de alternativas terapêuticas^{9,36}. Há uma necessidade continuada de identificar medicamentos para a terapia antirretroviral, devido à mutação rápida do genoma do HIV e o desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais existentes^{9,37}.

A hiper-representação de medicamentos para doenças infecciosas e parasitárias pode ser atribuída à redução da carga dessas doenças no país, mas diante da garantia de acesso a medicamentos antirretrovirais no país e da necessidade de medicamentos para resistência aos antirretrovirais existentes, as indústrias farmacêuticas têm grande interesse em registrar os novos medicamentos no Brasil, o que pode elevar a representação. Os antivirais estão entre as principais classes terapêuticas dos medicamentos da coorte estudada, incluindo agentes antirretrovirais e fármacos para hepatite. As hepatites virais atualmente são de interesse sanitário e o programa de acesso aos medicamentos tem se ampliado por meio do componente especializado da assistência farmacêutica³⁸.

O Brasil tem apresentado avanços sustentados da investigação biomédica, clínica e epidemiológica em questões que envolvem prevenção e tratamento das doenças infecciosas³⁵. Tais realizações acadêmicas devem ser traduzidas em produtos e políticas que beneficiem toda a população brasileira, incluindo novos fármacos para essas doenças negligenciadas, especialmente para aquelas que vêm apresentando insucesso no controle. É prioritária também a investigação de novos medicamentos para enfrentar os desafios da adesão ao tratamento e a transmissão de patógenos resistentes ao tratamento para tuberculose e HIV/AIDS^{35,37}.

O princípio da solidariedade social para priorizar pesquisa em saúde aplica-se a doenças para as quais atualmente não há incentivos para desenvolvimento de novos medicamentos, entre as quais se destacam as doenças negligenciadas⁹. Entre 2003 e 2013 não houve registro de nenhum medicamento novo para doenças negligenciadas no Brasil, apesar da prevalência dessas doenças no país, evidenciando o desafio de enfrentar o problema da falta de alternativas terapêuticas. Diante do exposto, prioridades em saúde devem ser estabelecidas para guiar o gerenciamento de pesquisa e desenvolvimento para produzir medicamentos novos para tratar doenças negligenciadas ainda frequentes no Brasil, como tuberculose, malária, hanseníase, leishmaniose, esquistossomose, doença de chagas e dengue^{9,15,35}. Porém, há algumas

barreiras para investimentos, como o interesse limitado, baixo valor de mercado desses produtos e falta de financiamento^{9,39}. Sendo assim, deve haver um compromisso público para desenvolver uma abordagem centrada nas necessidades globais da agenda de saúde em pesquisa e desenvolvimento para doenças negligenciadas, além de criar mecanismos adequados, incentivos e monitoramento para permitir a aplicação efetiva da agenda⁹.

A categoria terapêutica desordens endócrinas e do sangue apresentou hiper-representação, em consequência ao alto número de medicamentos novos lançados para essa classe, que representa apenas 1,7% do DALY no Brasil. Mas vale destacar que 23,6% desses medicamentos são indicados para doenças raras relacionadas a distúrbios de metabolismo de lipídios, carboidratos e proteínas. O lançamento de medicamentos para doenças raras também cumpre com o princípio de solidariedade social preconizado pela OMS para medicamentos prioritários aos sistemas de saúde⁹. Tanto para doenças raras, quanto para doenças negligenciadas, é importante uma legislação para incentivar o aumento da introdução de medicamentos no mercado, protegendo os investimentos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos pioneiros para doenças raras ou órfãs, como já existe nos Estados Unidos⁴⁰.

Enquanto houve hiper-representação para doenças infecciosas e parasitárias, desordens endócrinas e do sangue, e doenças de pele, por outro lado, observou-se sub-representação para doenças respiratórias infecciosas, com apenas um medicamento registrado, indicado para o tratamento da influenza. O declínio da descoberta de novos fármacos antibacterianos, especialmente ativos contra Gram negativos, é uma preocupação crescente considerando a emergência da resistência microbiana⁹. Ações para incentivar a pesquisa de novos antimicrobianos é prioridade global para disponibilizar alternativas terapêuticas para tratamento de pneumonias e outras infecções. Grande parcela das mortes por doenças infecciosas no Brasil é causada por infecções respiratórias^{9,35}.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e geram o maior custo referente às internações hospitalares no sistema nacional de saúde³⁴. O número reduzido de novos medicamentos em relação à carga dessas doenças demanda uma análise sob a ótica das estratégias de tratamento, prevenção e controle. A doença cardíaca isquêmica e a doença cerebrovascular contribuem com parcelas significativas da carga de doenças cardíacas no Brasil. Para essas doen-

ças há disponibilidade de medicamentos efetivos que reduzem a incidência de ataques cardíacos e acidente vascular cerebral⁴¹. O perfil farmacoterápico dos medicamentos cardiovasculares na coorte estudada mostra a permanente ausência de inovação terapêutica em relação a fármacos para dislipidemia. Por outro lado, identifica-se número significativo de inovações farmacológicas de anticoagulantes orais para utilização na profilaxia de eventos tromboembólicos na fibrilação atrial e outros perfis de pacientes, mas em menor número para doença cardíaca isquêmica e hipertensão. O número elevado de novos anticoagulantes e antiagregantes é mais um exemplo de descoberta de nicho mercadológico pela indústria farmacêutica. A inserção de dabigatrana, um fármaco do grupo ATC B01A, na prática clínica foi analisada por farmacoepidemiologistas e pesquisadores de economia em saúde como exemplo de necessidade de otimização da utilização de novos medicamentos nos sistemas de saúde⁴².

Os transtornos neuropsiquiátricos apresentaram um número de fármacos proporcional a sua carga de doenças que reflete a prevalência de depressão, psicoses e transtornos atribuíveis ao uso excessivo de álcool e mais recentemente das demências. Entretanto, as indicações dos medicamentos não refletem esse quadro sanitário. Vale ressaltar que nessa categoria o número maior de fármacos foi para disfunção sexual não causada por transtorno ou doença orgânica (CID-10 - F52), representando a categoria de fármacos *lifestyle*, com potencial lucrativo para a indústria farmacêutica⁴³.

Numa perspectiva do sistema de saúde, espera-se o registro de novos medicamentos para depressão, em particular para tratamento de adolescentes e idosos, e para doença de Alzheimer, mas ainda há desafios a serem ultrapassados pelos pesquisadores em síntese orgânica e química medicinal para sintetizar fármacos que garantam avanços terapêuticos significativos nessa área^{44,45}. Apesar dos recentes avanços nas pesquisas com doença de Alzheimer, lacunas científicas importantes permanecem em relação à compreensão da fisiopatologia e sobre intervenções terapêuticas efetivas, aspectos relevantes para o delineamento de novos fármacos. Outro desafio é a elucidação do papel de biomarcadores no desenvolvimento de fármacos e sua contribuição para determinação da eficácia⁴⁵.

A decisão de incorporação de medicamentos novos, particularmente os de natureza biológica, nos sistemas de saúde de países de diferentes níveis de desenvolvimento econômico é um desa-

fiu devido aos custos elevados, exigindo análises econômicas de incorporação de tecnologias sanitárias para orientar o processo de tomada de decisão¹. A tendência de aumento da participação de medicamentos novos no arsenal terapêutico fica evidente na coorte estudada cuja participação de biofármacos correspondeu a um quarto dos medicamentos.

O Brasil já adota a estratégia de avaliação econômica de tecnologia em saúde, pois para o financiamento de um medicamento pelo SUS é necessária a avaliação da CONITEC. Essa, ao avaliar a solicitação de incorporação de medicamentos novos, mostrou-se rigorosa e evidenciou a preocupação com o custo-efetividade dos medicamentos a serem financiados pelo SUS, visto que uma pequena porcentagem dos medicamentos analisados foi incorporada.

Na RENAME de 2013, a maior incorporação de medicamentos novos da coorte estudada foi no componente especializado e não houve lançamento de medicamento com aplicabilidade na atenção básica. O processo de desenvolvimento de novas tecnologias em saúde, em especial medicamentos, é longo, de custo elevado, sujeito a insucessos e orientado por perspectiva comercial^{12,41}. Os medicamentos empregados na atenção primária são indicados para a prevenção e controle de doenças importantes do ponto de vista epidemiológico, porém de custo não elevado em comparação com os do componente especializado³⁶. Os medicamentos do componente especializado apresentam impacto orçamentário significativo devido ao valor unitário elevado e a cronicidade do tratamento^{5,36}. A inovação em saúde reflete todos os fatores que influenciam o retorno do investimento, sendo a carga de doença apenas um dos fatores^{12,41}. A ausência de medicamentos novos para utilização na atenção básica pode ser explicada pelos determinantes econômicos e mercadológicos que influenciam a indústria farmacêutica em detrimento de prioridades sanitárias dos países^{12,39,41,44}.

Medidas importantes para otimizar a utilização de medicamentos novos financiados pelo sistema de saúde abrangem diretrizes clínicas terapêuticas, critérios de restrição para prescrição, monitorização da efetividade e segurança¹³. Algumas dessas medidas já estão incorporadas pelo SUS para os medicamentos do componente especializado e do programa de HIV/AIDS e outros do componente estratégico⁴⁶.

A classificação de Motola et al.³¹, adotada no presente estudo, para determinar o valor terapêutico dos medicamentos, considera a inter

-relação entre a disponibilidade de tratamento e o efeito terapêutico, abordando três eixos da inovação farmacêutica^{4,47}: contexto de uso (incluindo alternativas terapêuticas), novidade do medicamento (química, farmacológica e farmacêutica) e impacto (eficácia, segurança). Todavia, assim como os demais conceitos disponíveis na literatura, o algoritmo de Motola não considera o impacto para a saúde pública e o serviço de saúde (gravidade da doença, tamanho da população atingida e possibilidade de incorporação).

Em relação ao desenvolvimento de medicamentos há pesquisadores que alertam para um declínio no ritmo de inovação na indústria farmacêutica, porém há grupos que contestam essa afirmação. Essa controvérsia surge devido aos diferentes métodos empregados para definir inovação farmacêutica^{1,6,7,48}. Uma revisão sistemática, com objetivo de identificar os métodos utilizados na determinação de tendências de inovação farmacêutica, desenvolveu uma taxonomia das estratégias empregadas nos estudos. As estratégias foram classificadas em quatro categorias: número de fármacos aprovados, determinação do valor terapêutico, resultados econômicos e patentes publicadas⁴⁸.

Os estudos baseados em número de fármacos aprovados mostraram tendências positivas e negativas em relação à inovação, dependendo da definição empregada, do país e do período estudado. As investigações que analisaram resultados econômicos e patentes publicadas não permitiram estabelecer conclusões sobre o grau de inovação. Entretanto, os estudos publicados na última década, que mediram o valor terapêutico, relataram tendência negativa na inovação de medicamentos novos. Número reduzido de fármacos com inovações importantes foi detectado em todos os estudos incluídos na revisão sistemática, independente do método usado na medida do valor terapêutico⁴⁸.

No presente estudo analisamos a inovação na ótica da mensuração do valor terapêutico. O número de medicamentos com inovação importante e moderada, lançados no Brasil de 2003 a 2013, não foi elevado, assim como o de *first in class*, refletindo a tendência internacional de declínio no lançamento de medicamentos inovadores, identificada no Reino Unido, Canadá, Estados Unidos e outros países^{6,48}. Entre os *first in class*, encontrou-se maior número de inovações moderadas e farmacológicas do que importantes, evidenciando a relevância do emprego do conceito amplo que não considera apenas inovação química para definir o benefício clínico de um fármaco^{6,7}.

O reduzido número de medicamentos com inovação importante no presente estudo alerta para a necessidade da Anvisa reavaliar os critérios que norteiam o registro de medicamentos novos no Brasil e implementar ações intersetoriais para incentivar a pesquisa translacional em instituições públicas e privadas, e também medidas que contribuam para incentivar a produtividade da pesquisa na área farmacêutica e redução da complexidade do processo de desenvolvimento de medicamentos⁶.

O estudo apresentou um panorama dos medicamentos novos lançados no Brasil na última década e uma análise na perspectiva do sistema de saúde, apresentando dados importantes para a política nacional de assistência farmacêutica. Entretanto, uma limitação da investigação é a sistemática de identificação do registro dos medicamentos no Diário Oficial da União, que pode ter acarretado em falhas na identificação de registro dos medicamentos no Brasil. Maior exatidão ocorreria caso houvesse no portal da Anvisa as funcionalidades apresentadas no site da FDA.

Conclusão

Os medicamentos novos lançados no Brasil, no período de 2003 a 2013, refletem o processo de transição epidemiológica e demográfica em curso no país, com predomínio de medicamentos

para DCNT. Porém, há um desequilíbrio entre carga de doença e número de medicamentos novos registrados, com sub-representação de medicamentos para doenças cardiovasculares, digestivas e respiratórias infecciosas.

Medicamentos para doenças negligenciadas devem ter a pesquisa e a produção incentivadas pelo Sistema de Saúde devido à importância e ao impacto sanitário. Assim como os antimicrobianos, essenciais para tratamento de infecções comunitárias e hospitalares no cenário de crescente resistência microbiana.

Os gestores de políticas de saúde, em conjunto com as representações de classe da indústria farmacêutica, devem analisar as consequências do desequilíbrio apresentado nesse trabalho, para estabelecer relação de medicamentos prioritários e estratégias de incentivo à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos novos na perspectiva do SUS. O número de medicamentos com grau de inovação terapêutica importante foi reduzido. É essencial também fomentar ações na área de ciência e tecnologia, que contribuam para ampliar o desenvolvimento de medicamentos inovadores necessários ao quadro sanitário do Brasil.

Perspectivas de investigações futuras, incluindo a segurança dos medicamentos novos registrados no país e a incorporação de medicamentos novos em hospitais e outros serviços de saúde, são importantes para ampliar o conhecimento e trazer contribuições para a assistência farmacêutica.

Colaboradores

SF Botelho contribuiu com a concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo, além de ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo. MAP Martins contribuiu com a concepção do projeto, revisão crítica e a aprovação final da versão a ser publicada. AMM Reis contribuiu com a concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo, além de acompanhar todas as etapas do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo.

Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG e Conselho Nacional de Pesquisa – CNPQ, convênio registrado no SINCOV e a Pró-Reitoria de Pesquisa Universidade Federal Minas Gerais.

Referências

- Godman B, Malmström RE, Diogene E, Gray A, Jayathissa S, Timoney A, Acurcio F, Alkan A, Brzezinska A, Bucsecs A, Campbell SM, Czebot J, de Bruyn W, Eriksson I, Yusof FA, Finlayson AE, Fürst J, Garuoliene K, Guerra Júnior A, Gulbinović J, Jan S, Joppi R, Kalaba M, Magnisson E, McCullagh L, Miikkulainen K, Ofierska-Sujkowska G, Pedersen HB, Selke G, Sermet C, Spillane S, Supian A, Truter I, Vlahović-Palčevski V, Vien LE, Vural EH, Wale J, Władysiuk M, Zeng W, Gustafsson LL. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(1):77-94.
- Catalá-Lopez F, García-Altés A, Alvarez-Martín E, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C. Does the development of new medicinal products in the European Union address global and regional health concerns? *Population Health Metrics* 2010; 8:1-10.
- Campbell SM, Godman B, Diogene E, Fürst J, Gustafsson LL, MacBride-Stewart S, Malmström RE, Pedersen H, Selke G, Vlahović-Palčevski V, van Woerkom M, Wong-Rieger D, Wettermark B. Quality indicators as a tool in improving the introduction of new medicines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116(2):146-157.
- Godman B, Paterson K, Malmström RE, Selke G, Fagot JP, Mrak J. Improving the managed entry of new medicines: sharing experiences across Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012; 12(4):439-441.
- Guerra Júnior AA, Acurcio FA. Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica. In: Acurcio FA, organizador. *Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia*. Belo Horizonte: COOPMED; 2013. p.13-73.
- Ward DJ, Slade A, Genus T, Martino OI, Stevens AJ. How innovative are new drugs launched in the UK? A retrospective study of new drugs listed in the British National Formulary (BNF) 2001–2012. *BMJ* 2014; 4(10):e006235.
- Vitry AI, Shin NH, Vitre P. Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. *J Pharm Policy Pract* 2013; 6:1-2.
- Maison P, Zanetti L, Solesse A, Bouvenot G, Massol J; ISPEP group of the French National Authority for Health. The public health benefit of medicines: how it has been assessed in France? The principles and results of five years' experience. *Health Policy* 2013; 112(3):273-284.
- World Health Organization (WHO). *Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update*. Geneva: WHO; 2013.
- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MG, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cien Saude Colet* 2004; 9(4):897-908.
- Daems R, Maes E, Mehra M, Carroll B, Thomas A. Pharmaceutical portfolio management: global disease burden and corporate performance metrics. *Value Health* 2014; 17(6):732-738.
- Martino OI, Ward DJ, Packer C, Simpson S, Stevens A. Innovation and the burden of disease: retrospective observational study of new and emerging health technologies reported by the EuroScan Network from 2000 to 2009. *Value Health* 2012; 15(2):376-380.

13. Figueiredo TA, Schramm JMA, Pepe VLE. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Cad Saude Publica* 2014; 30(11):2344-2356.
14. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? *Cien Saude Colet* 2010; 15(3):3403-3412.
15. Vidotti CCF, Castro LL, Calil SS. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24(1):36-45.
16. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2003. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2004; 39:337-369.
17. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2004. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2005; 40:443-473.
18. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2005. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2006; 41:440-477.
19. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2006. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2007; 42:505-554.
20. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2007. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2008; 43:455-497.
21. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2008. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2009; 44:577-632.
22. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2009. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2010; 45:467-537.
23. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2010. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2011; 46:433-502.
24. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2011. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2012; 47:499-569.
25. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2012. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2013; 48:472-546.
26. Hegde S, Schmidt M. To Market, To Market – 2013. *Annuals Reports of Medicinal Chemistry* 2014; 49:437-508.
27. Eichler HG, Aronsson B, Abadie E, Salmonson T. New drug approval success rate in Europe in 2009. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(5):355-356.
28. Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Vrueth RL, Leufkens HG. Safety-Related Regulatory Actions for Orphan Drugs in the US and EU. A Cohort Study. *Drug Saf* 2010; 33(2):127-137.
29. Buckle DR, Erhardt PW, Ganellin CR, Kobayashi T, Perun TJ, Proudfoot J, Senn-Bilfinger J. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem* 2013; 85(8):1725-1758.
30. Lexchin J. Postmarket safety in Canada: are significant therapeutic advances and biologics less safe than other drugs? A cohort study. *BMJ Open* 2014; 4:1-6.
31. Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 59(4):475-478.
32. World Health Organization (WHO). *WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011*. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems WHO; 2013.
33. World Health Organization (WHO). Health statistics and information systems. Disease Burden. *DALY estimates, 2002-2012*. WHO Member States, 2012 [internet]. 2012 [acessado 2015 jan 24]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
34. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011; 377(9781):1949-1961.
35. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. *Lancet Saúde no Brasil* 2011; 6736(11):47-60.
36. Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. *Rev Saude Publica* 2009; 43(4):674-681.
37. Kinch MS, Patridge E. An analysis of FDA-approved drugs for infectious disease: HIV/AIDS drugs. *Drug Discov Today* 2014; 19(10):1510-1513.
38. Blatt CR, Santos ME, Benzaken A, Corrêa RG, Cattapan E, Sereno LS, Naveira MC. An Estimate of the Cost of Hepatitis C Treatment for the Brazilian Health System. *Value in Health JCR* 2012; 16(1):129-135.
39. Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, Pécoul B, Bradol JH. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment. *Lancet Glob Health* 2013; 1(6):371-379.
40. Milne C, Kaitin K, Ronchi E. *Orphan Drug Laws in Europe and the US: incentives for the Research and Development of Medicines for the Diseases of Poverty*. Geneva: Commission on Macroeconomics and Health; 2001. CMH Working Paper Series, Paper No. WG2: 9.
41. Fordyce CB, Roe MT, Ahmad T, Libby P, Borer JS, Hiatt WR, Bristow MR, Packer M, Wasserman SM, Braunstein N, Pitt B, DeMets DL, Cooper-Arnold K, Armstrong PW, Berkowitz SD, Scott R, Prats J, Galis ZS, Stockbridge N, Peterson ED, Califf RM. Cardiovascular drug development: is it dead or just hibernating? *Am Coll Cardiol* 2015; 65(15):1567-1582.
42. Godman B, Malmström RE, Diogene E, Jayathissa S, McTaggart S, Cars T, Alvarez-Madrado S, Baumgärtel C, Brzezinska A, Bucsecs A, Campbell S, Eriksson I, Finlayson A, Fürst J, Garuoliene K, Gutiérrez-Ibarluzea I, Hviding K, Herholz H, Joppi R, Kalaba M, Laius O, Malinowska K, Pedersen HB, Markovic-Pekovic V, Piessnegger J, Selke G, Sermet C, Spillane S, Tomek D, Vončina L, Vlahović-Palčevski V, Wale J, Władysiuk M, van Woerkom M, Zara C, Gustafsson LL. Dabigatran - a continuing exemplar case history demonstrating the need for comprehensive models to optimize the utilization of new drugs. *Front Pharmacol* 2014; 5:1-11.
43. Rahman SZ, Gupta V, Sukhlecha A, Khunte Y. Lifestyle drugs: concept and impact on society. *Indian J Pharm Sci* 2010; 72(4):409-413.
44. Bradley P, Akehurst R, Ballard C, Banerjee S, Blennow K, Bremner J, Broich K, Cummings J, Denning K, Dubois B, Klipper W, Leibman C, Mantua V, Molinuevo JL, Morgan S, Muscolo LA, Nicolas F, Pani L, Robinson L, Siviero P, van Dam J, Van Emelen J, Wimo A, Wortmann M, Goh L. Taking stock: A multistakeholder perspective on improving the delivery of care and the development of treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11(4):455-461.

45. Haas M, Mantua V, Haberkamp M, Pani L, Isaac M, Butlen-Ducuing F, Vamvakas S, Broich K. The European Medicines Agency's strategies to meet the challenges of Alzheimer disease. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(4):221-222.
46. Picon PD, Beltrame A, Banta D. National guidelines for high-cost drugs in Brazil: achievements and constraints of an innovative national evidence-based public health policy. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2):198-206.
47. Iordatii M, Venot A, Duclos C. Designing concept maps for a precise and objective description of pharmaceutical innovations. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13:1-8.
48. Kesselheim AS, Wang B, Avorn J. Defining "Innovativeness" in Drug Development: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(3):336-349.

Artigo apresentado em 21/07/2015
Aprovado em 27/11/2015
Versão final apresentada em 29/11/2015