Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Medicina Social

Tânia Maria Costa da Silva Beume

A judicialização no Sistema Único de Saúde e o caso da fosfoetanolamina sintética

Rio de Janeiro
2019

Tânia Maria Costa da Silva Beume

A judicialização no Sistema Único de Saúde e o caso da fosfoetanolamina sintética

Dissertação apresentada, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva. Área de concentração: colocar

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dutra Asensi

Coorientador: Dr. Rodrigo Saar da Costa

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

B567 Beume, Tânia Maria Costa da Silva
A judicialização no Sistema Único de Saúde e o caso da fosfoetanolamina sintética / Tânia Maria Costa da Silva – 2019.
171 f.

Orientador: Felipe Dutra Asensi

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Judicialização da saúde – Teses. 2. Antineoplásicos – Provisão e distribuição – Teses. 3. Acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde – Teses. 4. Neoplasias – Teses. 5. Cobertura universal de saúde – Teses. 6. Sistema Único de Saúde – Teses. I. Asensi, Felipe Dutra. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616-006.6:615(81)

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Tânia Maria Costa da Silva Beume

A judicialização no Sistema Único de Saúde

e o caso da fosfoetanolamina sintética

Dissertação apresentada, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva. Área de concentração: colocar

Aprovada em 20 de Fevereiro 2019.

Banca examinadora:

Prof. Felipe Dutra Asensi (Orientador)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Rodrigo Saar da Costa (Co-orientador)
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Prof. Dr. Cid Manso Vianna
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.ª Dra. Gabriela Costa Chaves
Fundação Oswaldo Cruz

Prof.ª Dra. Roseni Pinheiro
Instituto de Medicina Social – UERJ

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

A Gerald Beume.

AGRADECIMENTOS

Aos meus Orientadores, pela dedicação incondicional.

Aos Amigos: Adriana Weitzel, Camila Belo, Lucas Manoel da Silva Cabral, Luiz Chauvet, Natália Machado, Roberta Anache e Vânia Leigue.

À Secretaria do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Ao Corpo Docente do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

RESUMO

BEUME, Tânia Maria Costa da Silva. **A judicialização no Sistema Único de Saúde e o caso da fosfoetanolamina sintética**. 2019. 171 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A judicialização do direito à saúde, que de acordo com a Carta Magna de 1988 também constitui dever do Estado – evoca uma discussão sobre o impacto na equidade e integralidade no Sistema Único de Saúde (SUS), que constitui um bem comum e cujo compartilhamento é coletivo. A judicialização se torna complexa no contexto da Oncologia, em virtude da carga da doença, estrutura do segmento de mercado para Oncologia e da intensa relação do câncer com a inovação. O Caso da Fosfofetanolamina Sintética (FOS-S) compreendeu o litígio por acesso a substância, atingindo um volume de cerca de 15 mil ações em dois anos, acompanhado de intensa discussão social, a partir da suspensão do fornecimento da FOS-S pelo Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC/USP), onde foi pesquisada, desenvolvida e distribuída desde 1990 ainda sem comprovação de indicação como medicamento e sem registro sanitário no Brasil., para o tratamento de neoplasias malignas, A Defensoria Pública da União (DPU) por meio de Ação Civil Pública motivou o Poder Executivo a instaurar providências para atendimento da demanda social. A Lei N° 1.3269 de abril /2016 liberou a distribuição da substância. Esta Lei teve sua eficácia suspensa em maio /2016. Este estudo teve como objetivo principal analisar o processo de judicialização na assistência oncológica no SUS considerando o contexto do Caso FOS-S. Como objetivos específicos foram considerados a reconstrução da trajetória do processo de judicialização para o acesso a FOS-S para o tratamento de neoplasias malignas no SUS; a contextualização do processo regulatório para concessão de registro sanitário de insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e a incorporação de tecnologias em saúde no SUS; a análise da judicialização na assistência oncológica no SUS no contexto do Caso FOS-S. A estrutura metodológica compreendeu um estudo de caso único tendo como unidade de análise o caso da FOS-S, utilizando análise documental complementada por revisão da literatura nas principais bases de dados eletrônicas sobre o tema. O horizonte temporal compreendeu o período entre 2014 e 2016. O estudo confirmou como primeiro tensor da judicialização em Oncologia distorções gerenciais, envolvendo descompassos entre políticas públicas e o processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novas moléculas para Oncologia no SUS, e ainda ausência de integração no fluxo de incorporação tecnológica e as listas de medicamentos. O segundo tensor reflete distorções na participação da sociedade na arena política, favorecendo a ausência de formação de grupos de pressão pelo SUS, e ainda na falta de solidariedade no SUS. O estudo concluiu que o fortalecimento das redes de pesquisa em Oncologia pode favorecer a implementação de políticas públicas e de P&D nacional. A revisão do tratamento dados aos antineoplásicos nas listas de medicamentos e na política de reembolso do SUS seria uma prioridade para amenizar a judicialização. A necessidade de discussão social sobre a tomada de decisões sob escassez e ainda sobre a solidariedade no compartilhamento considerando o SUS como bem comum e atuação de grupos de interesse pelo SUS poderiam reduzir o litígio e fortalecer o SUS.

Palavras-chave: Judicialização. Fosfoetanolamina. Fosfoetanolamina sintética. Neoplasma. Bem comum.

ABSTRACT

BEUME, Tânia Maria Costa da Silva. **Health litigation in the Unified Health System and the case of the synthetic phosphoethanolamine**. 2019. 171 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Health litigation of the right to health, which according to the Constitution of 1988 is also a duty of the State – introduces a discussion on the impact on equity and integrality on the Unified Health System (SUS), which is a common good shared by all citizens in Brazil. Health litigation becomes complex in the context of Oncology due to the burden of disease, the structure of the market segment for Oncology and the intense relationship between cancer and innovation. The Case of Synthetic Phosphoethanolamine (FOS-S) comprised the litigation for access to the substance, reaching a volume of about 15 thousand lawsuits in two years, accompanied by intense social discussion, from the suspension of supply of FOS-S by São Carlos Chemistry Institute of São Paulo State University (IQSC / USP), where it was researched, developed and distributed as a antineoplastic drug since 1990, although still not indicated as medicine and without sanitary registration in Brazil. The Public Defender's Office of the Government (DPU) through a Public Civil Action motivated the Executive Branch to establish measures to meet social demand. Law No. 1.3269 of April / 2016 released the distribution of the substance. This Law was effectively suspended in May / 2016. This study had as main objective to analyze the process of health litigation in Oncology in the SUS considering the context of the FOS-S Case. As specific objectives were considered the reconstruction of the trajectory of the process of health litigation for access to FOS-S for the treatment of malignant neoplasms in the SUS; the contextualization of the regulatory process for granting sanitary registration of active pharmaceutical ingredient and medicines and the incorporation of health technologies in SUS; the analysis of the health litigation in Oncology in the SUS in the context of the FOS-S Case. The methodological structure comprised a single-case study having the FOS-S case as the unit of analysis, using documentary analysis complemented by literature review in the main electronic databases on the subject. The time horizon comprised the period between 2014 and 2016. The study confirmed as the first tensor of the judicialization in Oncology managerial distortions, involving mismatches between public policies and the process of Research and Development (R & D) of new molecules for Oncology in SUS, and still absence of integration in the technological incorporation flow and the lists of medicines. The second tensor reflects distortions in the participation of society in the political arena, favoring the absence of formation of pressure groups by the SUS, also in the lack of solidarity in the SUS. The study concluded that the strengthening of research networks in Oncology can favor the implementation of public policies and national R & D. Reviewing the treatment given to antineoplastics in the lists of medicines and the SUS reimbursement policy would be a priority to ease the judicialization. The need for social discussion about decision making under scarcity and about sharing solidarity considering the SUS as a common good and political lobbism for the SUS could reduce litigation and strengthen the health system.

Keywords: Health litigation. Phosphoethanolamine. Synthetic phosphoethanolamine. Neoplasm. Common good.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fluxo administrativo para registro sanitário de IFA.....	81
Figura 2 –	Descrição das etapas para registro sanitário de medicamentos junto à Anvisa, na vigência da RDC nº 60 de 2014.....	92
Figura 3 –	Processo atual de desenvolvimento de novos medicamentos.....	93
Figura 4 –	Novo processo de desenvolvimento de medicamentos já parcialmente implantado.....	94
Figura 5 –	Fluxo dos estudos clínicos para a FOS-S.....	95
Figura 6 –	Organograma CONITEC.....	101
Figura 7 –	Idealização de fluxo em P&D considerando liderança pública e o Caso FOS-S.....	121
Figura 8 –	Intervalos na sinergia de ações em P&D no Caso FOS-S a partir de inferências a partir dos acontecimentos públicos.....	122

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução da publicação científica sobre a fosfoetanolamina por década a partir de 1960..... 48

Gráfico 2 – Incidência de câncer no Brasil: todos os tipos de câncer exceto câncer de pele não melanoma. Estimativa para 2020 projetada a partir da incidência de 2012..... 118

Gráfico 3 – Incidência de câncer no mundo: todos os tipos de câncer exceto câncer de pele não melanoma. Estimativa para 2020 projetada a partir da incidência de 2012..... 119

Gráfico 4 – Análise a partir do sistema de Gerenciamento Eletrônico de Documentos (GED) em uso no INCA em 2013..... 129

Gráfico 5 – Análise da evolução das demandas judiciais no INCA em 2017 considerando o trâmite de documentos referentes ao litígio em 2017 a partir do Sistema Eletrônico de Informações (SEI)..... 130

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Estratégia de busca para fosfoetanolamina.....	33
Quadro 2 –	Estratégia de busca para escolha social: EconLit.....	34
Quadro 3 –	Relação de documentos complementares para análise documental....	36
Quadro 4 –	Categorias analíticas empregadas para a análise de conteúdo.....	37
Tabela 1 –	Relação de sinônimos patenteados da fosfoetanolamina.....	44
Quadro 5 –	Principais protagonistas no Caso FOS-S.....	63
Quadro 6 –	Participantes do GT-FOS-S.....	65
Tabela 2 –	Membros integrantes do plenário da CONITEC.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIFINA	Associação Brasileira de Química Fina
ABRALE	Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
ABRAMGE	Associação Brasileira de Planos de Saúde
ACS	*American Chemical Society*
ADI	Ação Direta de Inconstitucionalidade
ADN	Ácido Desoxirribonucleíco
AEA	*American Economic Association*
AGU	Advocacia Geral da União
AFL	Alquilafosfolípidica
ALP	Alquifosfolipídeos
AM	Amazonas
AMB	Associação Médica Brasileira
AMUCC	Associação Brasileira dos Portadores de Câncer
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
ARN	Ácido Ribonucleíco
ATCC	*Anatomical Therapeutic Chemical Code*
ATS	Avaliações de Tecnologias em Saúde
BLS	*Bureau of Labor and Statistics*
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
BPFC	Boas Práticas de Fabricação e Controle
BPL	Boas Práticas de Laboratório
BRICS	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
Cálcio 2 EAP	Cálcio 2 Aminofosfórico
CAS	*Chemical Abstract Service*
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação
CDF	Citicolina

CE	Ceará
CEME	Central de Medicamentos
CEMO	Centro de Transplantes de Medula Óssea
CGATS	Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde
CID	Código Internacional de Doenças
CIEnP	Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos
CITEC	Comissão Nacional de Incorporação Tecnológica
CLT	Consolidação das Leis do Trabalho
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNJ	Conselho Nacional de Justiça
CNM	Centro Nacional de Monitoramento de Medicamentos
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPI	Comissão Parlamentar de Inquérito
CRFB/88	Constituição da República Federal Brasileira de 1988
CRF/SP	Conselho Federal de Farmácia de São Paulo
CTD	*Commom Technical Document*
DALY	*Disability Adjusted Life Years*
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamentos
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DECISS	Departamento de Complexo Industrial e de Serviços de Saúde
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DIMDI-HTA	*Deutsches Institut fuer Medizinische Dokumentation und Informatik – Health Technology Assessment*
DMF	*Drug Master File*
DOE	Diário Oficial do Estado
DOU	Diário Oficial da União
DPU	Defensoria Pública da União
EET	Encefalopatia Espongiforme Transmissível

EGFR	*Epidermal Growth Factor Receptor*
EMA	*European Medicine Agency*
ES	Espírito Santo
EuroScan	*European Information Network on New and Emerging Health Tecnhology*
FAPESP	Fundação Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	*Food and Drug Administration*
FINEP	Financiadora de Bioprojetos
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FOS	Fosfoetanolamina
FOS-S	Fosfoetanolamina Sintética
FURP	Fundação para o Remédio Popular
GECIS	Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde
GED	Gerenciamento Eletrônico de Documentos
GM	Gabinete do Ministro
GRADE	*Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
GT-FOS-S	Grupo de Trabalho Fosfoetanolamina Sintética
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAP	Instituto de Aposentadoria e Pensões
IARC	*International Agency for Research on Cancer*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IFRS	*International Financial Reporting Standard*
IMS	*Institute for Healthcare Informatics*
IMS	Instituto de Medicina Social
INAHTA	*International Agency of Health Technology Assessment*
INAMPS	Instituto Nacional de Assistência e Previdência Social
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPC	Índice de Preços ao Consumidor
IQSC	Instituto de Química de São Carlos

ISPOR	*International Society for Pharmaeconomics and Outcomes Research*
LASSBIO/UFRJ	Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias da Universidade Federal do Rio de Janeiro
LGBT	Lésbicas, Gays, Bissexuais e Travestis
LILACS	*Literature Index for Latin America and Caribbean*
LNBIO	Laboratório Nacional de Biociências
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MeSH	*Medical Subject Headings*
MG	Minas Gerais
MHT	Monitoramento de Horizonte Tecnológico
MPF	Ministério Público Federal
MPOG	Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão
MS	Ministério da Saúde
MSI	Modelo do Segredo Ineficiente
NASDAQ	*National Association of Securities Dealers Automated Quotation*
NHS	*National Health Service*
NOB	Norma Operacional Básica
NPDM/UFC	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade do Ceará
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OECD	*Organização for Economic Cooperation and Development*
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização Não Governamental
ONU	Organização das Nações Unidas
OTA	*Office of Technology Assessment*
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
PDT	Partido Democrático Trabalhista
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PGNTS	Proposta da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PhRMA	*Pharmaceutical Research and Manufactures of America*
PHS	Partido Humanista da Solidariedade

PICO	População, Intervenção, Controle e Desfecho
PMDB	Partido do Movimento Democrático Brasileiro
PMN	Partido da Mobilização Nacional
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNIT	Política Nacional de Incorporação Tecnológica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PP	Partido Progressista
PPS	Partido Popular Socialista
PRISMA	*Preferred Report items for Systematic Reviews and Metanalysis*
PRN	Partido de Reconstrução Nacional
PROCIS	Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde
PSA	*Prostate-Specific-Antigen*
PSB	Partido Socialista Brasileiro
PSCP	Partido da Segurança Pública e Cidadania
PSD-DF	Partido Social Democrático do Distrito Federal
PT	Partido dos Trabalhadores
PuBMed	*United States National Library of Medicine*
PV	Partido Verde
QALY	*Quality Adjusted Life Years*
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
REDEFAC	Rede Nacional de Inovação de Fármacos Anticâncer
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RN	Rio Grande do Norte
RNPC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino
RNPCC	Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SEI	Sistema Eletrônico de Informações
SES/SP	Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo
SIASG	Sistema Integrado de Administração dos Serviços Gerais

SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SNC	Serviço Nacional de Câncer
STA	Suspensão de Tutela Antecipada
STF	Supremo Tribunal Federal
STJ	Supremo Tribunal de Justiça
SUMED	Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos
SUS	Sistema Único de Saúde
SV	Súmula Vinculante
TES	Teoria da Escolha Social
TJSP	Tribunal de Justiça de São Paulo
TPA	Trifosfato de Adenosina
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
UNESP	Universidade do Estado de São Paulo
UNIFARM	Unidade de Farmacovigilância
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	17
1	**ESTRUTURA METODOLÓGICA**.....	29
1.1	**Revisão da literatura**.....	31
1.2	**Análise documental**.....	35
2	**O CASO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA**.....	39
2.1	**Descrição e histórico da substância fosfoetanolamina**.....	39
2.2	**Histórico do processo de judicialização**.....	51
2.2.1	A deflagração da judicialização.....	51
2.2.2	Do Grupo de Trabalho Fosfoetanolamina Sintética.....	62
2.2.3	Do relatório do GT até a CPI da Fosfoetanolamina Sintética.....	74
3	**PRINCIPAIS MARCOS REGULATÓRIOS ENVOLVENDO REGISTRO SANITÁRIO E INCORPORAÇÃO TECNOLÓGICA NO BRASIL E SUA RELAÇÃO COM A JUDICIALIZAÇÃO NA ATENÇÃO ONCOLÓGICA**.....	80
3.1	**Caminhos para a regulação e registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil**.....	80
3.2	**Caminho regulatório para a concessão de registro sanitário de medicamentos no Brasil**.....	84
3.3	**Caminhos para a incorporação de tecnologias em saúde no Brasil**.....	98
4	**JUDICIALIZAÇÃO NO SUS: O CASO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA**.....	105
4.1	**Sistema universal de saúde como bem comum**.....	105
4.2	**O câncer e os caminhos da judicialização em oncologia**.....	116
5	**DISCUSSÃO**.....	134
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	144
	REFERÊNCIAS.....	152

INTRODUÇÃO

No Brasil, a saúde se tornou um direito social desde a promulgação da Constituição Federal de 1988 (CRFB/88), que estabeleceu este direito no capítulo 2, parágrafo 6º, que trata dos direitos sociais. O artigo 196 da CRFB/88 define ainda a saúde como direito de todos e dever do Estado. A mesma Constituição estabelece, no artigo 197 do Título 8, capítulo 2, seção 1, que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, entretanto, a gestão, compreendendo o ciclo administrativo desde o planejamento até a execução, poderá ser cumprida diretamente ou através de terceiros. O artigo 198 estabelece as prerrogativas de funcionamento do sistema público de saúde nas três esferas do governo e do Distrito Federal, porém, com gestão única em cada esfera, e garante ainda a participação da iniciativa privada na prestação de serviços de saúde no Brasil, e esta participação poderá se concretizar sob a forma de assistência complementar. O sistema de saúde é, assim, único pela direção única nas três esferas (federal, estadual e municipal), e não pela presença isolada no planejamento, implementação e oferta de serviços de saúde aos brasileiros (BRASIL, 2012a).

O artigo 200 do mesmo título, capítulo e seção, nos incisos 1 ao 8, salienta a intervenção do Estado no setor de saúde do país, quando enumera as responsabilidades deste Ente nas questões relacionadas com as externalidades negativas. Um exemplo é a atuação em ações de vigilância sanitária de maneira ativa, o que suprime a exclusão e a rivalidade no consumo no que tange aos produtos de um sistema de saúde (aqui: promoção e proteção). A ordenação da formação de recurso humanos, assim como a incrementação do desenvolvimento científico e tecnológico, esclarecem uma atuação em barreiras de acesso importantes para possibilitar o ingresso igualitário aos serviços de saúde no Brasil conforme consagrado na Carta Magna (BRASIL, 2012a).

Com isso, o país passa a ter um sistema de saúde caracterizado pelo acesso universal conforme o texto constitucional, regulamentado pela da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1980 (Lei Orgânica da Saúde) (BRASIL, 1990a) para cumprimento do estabelecido na Constituição (BRASIL, 2012a).

A partir deste momento, o Sistema Único de Saúde (SUS), instituído em um ambiente político de reabertura democrática e de luta por direitos sociais, tem seu papel e a sua demanda ampliada, passando a cobrir a atenção em saúde a todos os brasileiros, pessoas

residentes e presentes no território nacional, caracterizando uma política de bem-estar social e a saúde como um bem comum[1]. O Brasil passa a ser um dos primeiros países a incluir o direito universal à saúde no texto constitucional, cumprindo o artigo 25 da Declaração Universal dos Direitos Humanos promulgada pela Organização das Nações Unidas (ONU) em 1948, o que para a maioria dos países ainda é um caminho a ser percorrido. No entanto, assegurar a sustentabilidade deste direito embasado pela equidade como um valor envolve, além dos aspectos políticos e sociais, as considerações em torno da prestação de serviços e do financiamento (MEDICI, 2018).

Apesar da descrição sobre as formas de financiamento no texto constitucional, sua adequação, amplitude de serviços oferecidos, assim como a integração e incorporação de produtos e de uma rede de serviços e de prestadores, além dos instrumentos de controle gerenciais, perduraram por algum tempo sem definição, até que as seis Normas Operacionais Básicas (NOB), publicadas sequencialmente de 1991 a 2002, formaram o alicerce de operacionalização do SUS, e finalmente a Portaria do Gabinete do Ministro/ Ministério da Saúde (GM/MS) nº 1.559, de 1º de agosto de 2008, instituiu a Política Nacional de Regulação (BRASIL, 2008a).

No período da história do sistema de saúde no Brasil, imediatamente anterior à instituição do SUS, o cenário nacional de saúde refletia um ambiente de fragmentação no nível de acesso assistencial. Era garantida a prestação de serviços de saúde aos trabalhadores através do Instituto Nacional de Assistência e Previdência Social (INAMPS), que, por sua vez, contribuíam diretamente para o sistema de previdência social através de desconto percentual em folha de pagamento. As contribuições contavam com a participação de empregados e empregadores. Cidadãos sem vínculo empregatício comprovado por meio do contrato formal de trabalho, conforme a Consolidação das Leis do trabalho (CLT) ou comprovação de trabalhador autônomo, recebiam assistência por parte das organizações filantrópicas, em especial das Santas Casas de Misericórdia e das Beneficências (BAPTISTA, 1996).

A luta por acesso a produtos e serviços de saúde já acontecia no momento histórico anterior ao SUS. Como exemplo, poderia ser referida a pressão sobre o INAMPS para custeio

---

[1] Bem Comum: De acordo com a Ciência Econômica, bem comum é o bem compartilhado pela sociedade sem exclusão no acesso, porém, com rivalidade no consumo. Neste último aspecto, o bem comum se diferencia do bem público. A rivalidade no consumo no SUS se dá através da priorização e triagem para consumo, em função do racionamento provocado pela escassez de recursos. O bem público é um conceito econômico que caracteriza um bem no qual a exclusão e a rivalidade no consumo não são possíveis, assim como a divisibilidade: o acesso na mesma quantidade deverá ser igual para todos.

de tratamento de pacientes brasileiros no exterior na década de 1970. Nesta década, a busca por tratamento oncológico se intensificou, assim como as listas e campanhas de arrecadação de recursos para custeio de tratamentos para pacientes brasileiros com câncer em hospitais americanos. O primeiro transplante de medula óssea na América Latina foi realizado em 1979 no Hospital da Universidade Federal do Paraná, que foi pioneiro na execução da técnica deste tipo de transplante no Brasil. Em 1983 foi inaugurado o Centro de Tansplantes de Medula Óssea (CEMO) no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), tendo como um dos fatos motivadores para a implantação desta política pública no Brasil o volume financeiro despendido pelo governo brasileiro para tratar pacientes brasileiros em hospitais americanos (BARRETO, 2005; FAPESP, 2009).

A partir da CRFB/88, o panorama se modifica: a saúde, inserida como um direito social, e o início da democratização após um longo período de ditadura militar com restrições nos direitos fundamentais, dentre os quais a liberdade de expressão, passam a ser os fios condutores de uma nova maneira de lidar com as barreiras de acesso ao sistema de saúde – a via judicial. Particularmente, chama a atenção o nível restrito de organização dos pacientes através de associações que atuam por meio de *advocacy,* procurando influenciar desta forma a formulação de políticas ou liberação de recursos públicos para as causas reivindicadas. A luta de associações de pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) se destaca entre as exceções (VILLELA, 1999).

Asensi (2013, p. 191) define judicialização como o encaminhamento de conflitos ao judiciário através de ação civil pública ou, ainda, utilizando-se outros instrumentos processuais.

A reivindicação de direitos via ação judicial acompanhou a evolução do SUS e não se restringiu ao progresso tecnológico em saúde: caracteriza também produtos e serviços mais simples, como o fornecimento de fraldas e medidas de internamento compulsório. Os medicamentos essenciais, apesar da introdução da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) ainda perduram na pauta reivindicatória, sinalizando a tendência de demanda por medicamentos ainda sem registro sanitário no país (PEPE *et al.*, 2010a).

Medicamentos ancoram os processos reivindicatórios. Medicamentos introduzidos no mercado norte-americano ou europeu dificilmente fracassam na obtenção do sanitário no Brasil, passando a ser imediatamente prescritos no país e reivindicados judicialmente, principalmente nos casos de doenças devastadoras como o câncer.

A expansão da reivindicação de direitos via demanda judicial na primeira década da era SUS pode ser retratada pela experiência da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo

(SES/SP), que demonstrou em 2006 gastos de 65 milhões de reais para o atendimento das demandas judiciais da Comarca da Capital para atender 3.600 pessoas, apesar de ter investido 838 mihões de reais no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional para atendimento de 380 mil pessoas. A Defensoria Pública do Estado foi instituída em 9 de janeiro de 2006 e neste ano foram registradas 3.007 ações, das quais 74% resultaram de representação jurídica privada (CHIEFFI; BARATA, 2009).

A judicialização na saúde tem sido intensivamente estudada no Brasil nas últimas décadas, o que possibilita o conhecimento e delimitação de algumas características, dentre elas, a ampliação da desigualdade no acesso não apenas em função dos custos de oportunidade relacionados com a oferta em um cenário de escassez, mas também porque se alega que o acesso a produtos e serviços de saúde é reivindicado judicialmente por cidadãos possuidores de melhores condições de renda e educação. O volume das ações por parte de pacientes oriundos do sistema privado reivindicando acesso ao sistema público, nas quais os solicitantes encarregam advogados particulares, é significativo (MELLO *et al.*, 2016).

Um estudo realizado no sul do Brasil demonstrou que, dentre produtos e serviços reivindicados, 50% são representados por antineoplásicos e imunomoduladores (MELLO *et al.*, 2016).

Conforme constatado em Relatório da Advocacia Geral da União (AGU), o gasto do MS com compras para atender às demandas judiciais teve um aumento de aproximadamente 840% no período de 2005 a 2012: em 2005 o gasto compreendeu R$ 2.441.041,95, atingindo R$ 287.844.968,16 em 2012. O mesmo relatório também identificou que em 2012 houve 18 demandas judiciais envolvendo a mesma tecnologia em saúde em processos distintos para atendimento de 523 pacientes. Estas demandas, que atingiram um valor total despendido de R$ 278.904.639,71, representaram quase a totalidade do gasto com o atendimento de demandas judiciais na saúde em 2012. As tecnologias com maior demanda dentro de gasto correspondiam aos antineoplásicos (BRASIL, 2012b).

O câncer constitui a segunda maior causa de morte por doença e uma incidência prevista para o Brasil de aproximadamente 600 mil novos casos em 2018, confirmando sua relevância como um problema de Saúde Pública a nível nacional (INCA, 2018a).

O câncer é considerado um desafio para as autoridades sanitárias e políticas, tanto em virtude de sua incidência e prevalência como pelo seu caráter devastador do ponto de vista social: apesar da cronificação, diagnóstico e tratamento consumem não apenas a qualidade de vida do paciente, mas de todas as pessoas envolvidas em seu contexto, sendo a segunda maior

causa de falência pessoal mesmo nos países desenvolvidos, com um custo total em 2010 de aproximadamente US$ 1.6 trilhões de dólares norte-americanos (WHO, 2017).

A relação entre acesso a tecnologias terapêuticas e de diagnósticos, a capacidade de financiamento e a mortalidade por neoplasias malignas foi traduzida com um exemplo atual através de estudo contemplando a evolução da mortalidade por câncer imediatamente após o auge da crise econômica global de 2008, que confirmou o aumento na mortalidade nos tipos de cânceres considerados tratáveis, tendo por causa o abandono ou interrupção do tratamento relacionado diretamente ao desemprego e à perda da capacidade de financiamento, com impacto maior nos países sem cobertura universal de saúde (MARUTHAPPU *et al.*, 2016).

A desigualdade entre os países tanto em relação à distribuição de renda, como aos investimentos relacionados com os determinantes de saúde, se reflete e se deixa demonstrar pelas taxas de mortalidade e incidência de câncer: um tratamento de qualidade implica detecção precoce, diagnóstico e estadiamento adequados; e o início das medidas terapêuticas preconizadas nas fases da doença são decisivas para a sobrevivência, que, por sua vez, depende do acompanhamento do especialista de maneira contínua. O acesso e o aporte financeiro permitem o sucesso e o bom desempenho das políticas públicas voltadas para o controle do câncer, demonstrados pela evolução das taxas de incidência e mortalidade. Atualmente, o número de sobreviventes em um país também pode identificar a qualidade de assistência e efetividade das políticas de saúde (OECD, 2013).

A elevada incidência de câncer nos países desenvolvidos em relação aos países em desenvolvimento consagra a eficiência do sistema de notificação por meio dos Registros de Câncer, mas, por outro lado, o nível de exposição a agentes carcinogênicos, alimentação inadequada e sedentarismo, denunciam a exposição aos fatores que predispõem ao câncer. Entretanto, a mortalidade pela doença nos países desenvolvidos é menor do que nos países em desenvolvimento, comprovando assim a importância do acesso a diagnóstico e da disponibilidade da terapêutica adequada em todas as fases da doença. No grupo dos países em desenvolvimento, incidência e mortalidade se aproximam acentuadamente, evocando a existência de barreira de acesso já no nível de diagnóstico nestes países (OECD, 2013).

Aspectos econômicos relacionados com a implementação de políticas sociais e ajustes na cadeia produtiva atuantes no lado da oferta de produtos e serviços para o setor de saúde podem sinalizar o impacto destes dois elos no acesso. Os países desenvolvidos possuem um complexo de saúde estruturado e com expansão do principal segmento de mercado de ciências da vida (*Life Sciences*) voltado para a atenção oncológica, que representa um mercado com um portifólio amplo, de intensidade de capital elevada, blindado pela própria vulnerabilidade

da doença, e esta vantagem favorece o acesso a diagnóstico e tratamento, tanto pela disponibilidade como também pela distribuição de renda, favorecendo o investimento em políticas de saúde de combate ao câncer.

Ao contrário, nos países em desenvolvimento, dependentes de tecnologias e com restrições orçamentárias com reflexo na implementação de políticas sociais, a mortalidade se aproxima da incidência, demonstrando a relação entre acesso ao diagnóstico e tratamento e a evolução da doença. Um estudo do projeto CONCORD 3[2] evidenciou que a sobrevivência das mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero e mama está fortemente relacionada com o país de origem, e clama pela urgência no estabelecimento de estratégias mais custo-efetivas para o controle do câncer direcionadas aos países em desenvolvimento (ALLEMANI *et al.*, 2018).

Tanto diagnóstico como pesquisa, prevenção, tratamento e cura do câncer representam um mercado significativo para a difusão de tecnologias inovadoras, principalmente representadas por terapias-alvo direcionadas a tumores dentro de um grupo restrito de mutação genética, e que compõem aproximadamente 90 por cento do *pipeline* de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) da indústria de ciência da vida. Os biomarcadores representam outro foco importante e sua utilização caracteriza uma segmentação mais refinada por tipo de tumor e consequente segmentação também do grupo de pacientes tratados (QUINTILES IMS INSTITUTE, 2017).

O avanço tecnológico tem proporcionado a aquisição de dados biológicos de pacientes de forma menos custo-intensiva, oferecendo maior conhecimento sobre a experiência em relação à doença em populações de pacientes específicas. Além disso, o estudo do genoma contribui para identificar neoplasias malignas bastante diferenciadas. Desta forma, um tumor não é exatamente igual ao outro, assim como a resposta do paciente ao tratamento também é diferenciada, com o desenvolvimento de soluções terapêuticas direcionadas a determinado tipo de alteração genética. A possibilidade de se conhecer os processos celulares também trouxe novas moléculas que revolucionam o próprio processo de P&D uma vez que a inserção na biologia celular humana modifica o panorama de testes: as fases de testes pré-clínicos demonstram resultados diferenciados daqueles evidenciados em humanos. Estas novas moléculas representam o resultado de décadas de investimento em pesquisa e são promissoras

[2] Projeto CONCORD 3 é um projeto global de análise da capacidade em fornecer informações baseadas em registros nacionais de câncer de base populacional utilizando como métrica a vigilância da sobrevivência de pacientes com câncer.

para tratamento de quadros patológicos diretamente relacionados com o metabolismo celular e aqui se inclui a oncogênese (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2009).

A inovação tecnológica chega ao mercado com preço elevado justificado pelos fabricantes como consequência da necessidade do retorno do investimento em P&D. Apesar da redução das barreiras administrativas para concessão de registro sanitário nos Estados Unidos, que funciona como principal porta de entrada no mercado farmacêutico global, e das vantagens trazidas pelo avanço em genética para o desenvolvimento de novos medicamentos contra o câncer, o preço de lançamento de novos antineoplásicos mantém a tendência de elevação. Uma possível explicação – e aqui não considerando o valor dado à "última chance" por pacientes e cuja especulação eleva o curso das ações das companhias farmacêuticas – poderia estar baseada na redução dos novos ninchos de mercado à medida que o número de novas moléculas aumenta e se diversifica, induzindo um aumento de preço para reduzir a perda nos lucros (HOWARD *et al.*, 2015).

A singularidade do perfil genético e molecular, associada à variedade de tipos de neoplasias, leva com frequência à utilização de um medicamento em indicação diferente daquela para a qual recebeu registro sanitário – *off label* – que, além das consequências relacionadas com risco e segurança, leva ao comprometimento do planejamento orçamentário do agente pagador. Ainda, medicamentos órfãos se tornaram um desafio a mais em oncologia em virtude do volume de novos agentes antineoplásicos preenchendo este requisito. Conjuntamente, estes dois aspectos mencionados dificultam a aplicação de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) visando uma melhora na alocação de recursos e redução da inequidade no acesso (PAUWELS *et al.*, 2014).

O aumento do catálogo de medicamentos de maneira acelerada e diante de restrições orçamentárias tem sido um desencadeador de reivindicação de direito de acesso, tendo por estratégia a *advocacy* em países anglo-saxônicos e através de ações judiciais individuais como no caso do Brasil. O desenho do tratamento de acordo com o perfil genético de um indíviduo traz consigo questionamentos relacionados com a discriminação genética e com repercussões no acesso. Principalmente nos sistemas universais de saúde, este novo fenômeno implica exclusão e desigualdade como consequência dos critérios de prioridades alocativas, que podem estar baseados em populações de pacientes específicas (MC CLELLAN *et al.*, 2013).

Segundo estimativa do Institute for Healthcare Informatics (IMS), os custos com tratamento oncológico aumentaram 11,0% de 2011 a 2016 e a previsão é que estes custos ultrapassem os US$ 107 bilhões de dólares norte-americanos em 2015 para US$ 147 bilhões de dólares norte-americanos em 2021, considerando a perspectiva do tratamento oncológico

global, que inclui, além dos custos com medicamentos, os custos das terapias de suporte (QUINTILES IMS INSTITUTE, 2017).

Do valor gasto em 2015, US$ 39.1 bilhões de dólares norte-americanos correspondem ao custo com antineoplásicos, o que significa uma taxa de inflação anual referente aos preços brutos faturados de 14,3% no ano de referência 2015 (IMS, 2016).

Considerando o Índice de Preços ao Consumidor (IPC) dos Estados Unidos calculado pelo *Bureau of Labor and Statistics* (BLS), no período de novembro de 2010 a novembro de 2016, os medicamentos sob prescrição tiveram um aumento de preço de 24,0% (EUA, 2016).

Apesar de não representar o maior aumento no conjunto constituído por internações hospitalares e seguros de saúde, estes dados se reforçam com base em relatório da Associação das Indústrias Farmacêuticas e de Pesquisa em Medicamentos dos Estados Unidos da América (PhRMA – em inglês *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*), que demonstra que o gasto com medicamentos – aqui não incluindo os antineoplásicos – compõe 10% do gasto total com saúde (PHRMA, 2015).

Este percentual convida a uma reflexão no contexto da discussão generalizada sobre "a explosão dos custos em saúde" motivada por medicamentos. É relevante atentar para esta evolução em relação à inflação uma vez que o sistema de saúde norte-americano é orientado pela lógica de mercado e que este mercado é menos afetado por variáveis macroeconômicas, como influência de políticas cambiais como é o caso do Brasil, que é um grande importador ao longo da cadeia de suprimentos do setor de saúde. E ainda: considerando a inelasticidade da demanda por medicamentos, a inflação neste setor deveria ser estudada na base de restrição de acesso e escassez, com o preço – que deveria trazer o equilíbrio entre demanda e oferta – falhando como sinal de mercado. Esta é uma sugestão de que também existe ineficiência alocativa em sistemas de saúde orientados pela lógica mercadológica. O gasto com seguros de saúde, por exemplo, é mais expressivo no mercado norte-americano do que o gasto com medicamentos, como consequência do risco moral.

Ao contrário, o gasto com medicamentos apresenta sinais de expansão nos países em desenvolvimento, principalmente naqueles com sistemas universais de saúde. Enquanto a perspectiva de lucro no mercado europeu de medicamentos é de queda na próxima década, a projeção de lucro das principais indústrias farmacêuticas atuando no bloco dos países emergentes (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul – BRICS) mostra uma evolução crescente até 2020. O Brasil será responsável por um aumento de US$ 57,3 bilhões de dólares norte-americanos nas vendas das 10 maiores indústrias do ramo de Ciências da Vida em 2020 (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2012).

Um estudo do crescimento do mercado farmacêutico brasileiro projetado até 2020 em seus três segmentos principais: mercado público, privado que compreende prestadores de serviço de saúde privados ou relacionados com a assistência médica suplementar, e o mercado varejista (granel), representado pela rede de farmácias distribuídas no território nacional e excluindo Farmácias e distribuidores atuantes no *e*-mercado, demonstrou que o gasto público com medicamentos se sobrepõe ao gasto dos prestadores de serviços de saúde privados, não se computando o gasto *out of pocket*. No granel, o crescimento se deve a implementação do Programa Farmácia Popular contendo, portanto, um componente público no que se refere ao crescimento deste setor no mercado. A evolução dos mercados demonstra um crescimento em reais a partir de 2 milhões no mercado privado em 2005 até atingir a previsão para o mercado Farma Total em 2020 de aproximadamente 107 milhões de reais (AFONSO *et al.*, 2015).

Em relação aos antineoplásicos a situação de mercado se torna mais complexa a medida que o *pipeline* das empresas demonstra agilidade no escoamento de novas moléculas, que chegam ao mercado com a possibilidade de aumento da sobrevida, o que impulsiona a elevação do preço provocada tanto pelo efeito da esperança como o *risk lover*[3] que acrescentam valor às tecnologias inovadoras. (LAKDAWALLA *et al.*, 2018).

A dinâmica do fluxo de P&D principalmente em Oncologia exige monitoramento constante por parte dos pagadores dos sistemas de saúde, tendo em vista a avaliação para incorporação ou não aos catálogos de produtos e serviços oferecidos. As lacunas entre as tecnologias em saúde disponíveis, monitoramento de horizonte tecnológico e incorporação tecnológica possivelmente representam um dos fios condutores do processo de judicialização. Um exemplo pode ser traduzido pela a diferença entre o lançamento de antineoplásicos e a incorporação tecnológica no Brasil: dos 49 medicamentos para oncologia lançados entre 2010 e 2014, o Brasil incorporou apenas 13 (IMS, 2016).

Listas de Medicamentos – aqui ressaltando a RENAME – e protocolos clínicos representam um suporte a decisão judicial, e assim também um instrumento de planejamento de compras e da demanda efetiva para o gestor local. As listas de medicamentos essenciais com seus componentes estratégicos, especializados e de uso hospitalar contribuem para uma decisão judicial baseada em uma abordagem populacional (coletiva/social) em detrimento da abordagem individual, uma vez que confrontada com a necessidade em tomar decisão sem

[3] *Risk lover*: característica de pacientes portadores de doenças graves ou fatais como o câncer e que envolve o arriscar um tratamento sem comprovação dos seus resultados e entendido como a última chance. Esta atitude se assemelha ao *leverage effect* do investidor endividado no mercado financeiro que arrisca o capital final quando não tem mais o que perder.

critérios estabelecidos pelo MS, a Justiça adota o posicionamento de sua tendência natural: defender o direito do indivíduo diante de uma incapacidade de gestão do Estado (WANG, 2013).

Apesar de inúmeras resoluções publicadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e das tentativas de implementação por parte dos países signatários dos vários compromissos para garantir acesso, pelo menos aos medicamentos considerados como essenciais de acordo com o perfil epidemiológico de cada país, custos, preço e monopólios constituem ainda barreiras que impactam na incorporação de medicamentos, o que representa um confronto entre o direito comercial (aqui se falando sobre o papel da Organização Mundial do Comércio em relação à propriedade intelectual) e um direito humano (BERMUDEZ, 2017).

Aspectos que incluem a participação da sociedade, a transparência do processo, o papel político na tomada de decisões, a consolidação das listas de medicamentos, a descentralização do SUS com suas implicações gerenciais, e as escolhas e prioridades sociais e que se deixam relacionar com a incorporação tecnológica no SUS possivelmente incrementam a judicialização por meio da desconfiança em relação às decisões sobre incorporação.

A substância fosfoetanolamina sintética (FOS-S) foi sintetizada através de nova rota de produção desenvolvida por cientistas do Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo (IQSC/USP) em 2008 e distribuída a pacientes portadores de neoplasia maligna, que retiravam a substância no próprio Instituto. A FOS-S é, portanto, uma substância nacional desenvolvida em universidade pública com a intenção – segundo seus pesquisadores – de reduzir os custos de pesquisa sobre a substância que teria indicação terapêutica para o tratamento de neoplasias malignas (PIVETTA, 2016).

O Caso FOS-S mobilizou a sociedade brasileira em um momento de restrição orçamentária como consequência tardia da crise econômica global de 2008 e de instabilidade política marcada pelo processo de investigação da Operação Lava Jato[4] pela Polícia Federal que teve como com uma das consequências o impedimento da então Presidente Dilma Roussef. As implicações políticas, sociais e técnicas envolvendo aspectos relacionados diretamente com a Legislação Sanitária e capacidade de produção farmacêutica nacionais, justifica a necessidade de estudo do SUS considerando tanto a perspectiva do consenso social

[4] A Operação Lava Jato consiste em uma operação de investigação da Polícia Federal direcionada à apuração de lavagem de dinheiro oriundo de propina recebida por funcionários administrativos da Petrobrás, políticos incluindo Presidentes da República e Deputados. A operação investiga também crimes de corrupção ativa e passiva, gestão fraudulenta, organização criminosa, obstrução de justiça, entre outros.

e oportunidade política, como também a noção de justiça como equidade em torno de um sistema de saúde entendido como um bem comum. Em um cenário de governo democrático uma reflexão sobre o SUS conduz ao questionamento sobre como se chegar a uma proposta coletiva que represente os anseios de bem-estar da sociedade, ou seja, o que esta sociedade entende como bem-estar coletivo e interesse público, partindo de uma minoria (SEN, 1999).

A hipótese de que existem tensores relacionados com a gestão, como também com o compartilhamento do SUS que conduzem ao litígio por acesso a medicamentos antineoplásicos pode ser verificada por meio de um estudo de caso único, com abordagem qualitativa utilizando análise documental.

Esta hipótese encaminhou a pergunta norteadora do estudo para a identificação e explicação dos principais tensores relacionados com a judicialização em Oncologia, percebidos pelo estudo do Caso da FOS-S.

A partir desta pergunta, este estudo teve como principal objetivo analisar o processo de judicialização na assistência oncológica no SUS considerando o contexto do processo de judicialização por acesso à FOS-S para o tratamento de neoplasias malignas.

Os objetivos específicos conforme relacionados a seguir foram constituídos no contexto da judicialização pela FOS-S e proporcionaram uma exploração mais aprofundada do tema:

a) Reconstruir a trajetória do processo de judicialização para o acesso a Fosfoetanolamina Sintética para o tratamento de neoplasias malignas no SUS;
b) Contextualizar o processo regulatório para concessão de registro sanitário de insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e a incorporação de tecnologias em saúde no SUS;
c) Analisar a judicialização na assistência oncológica no SUS no contexto do Caso FOS-S.

O relato da pesquisa foi estruturado em quatro capítulos relacionados com os objetivos específicos e a estrutura metodológica, contextualizando de maneira analítica e descritiva os achados a partir da análise de conteúdo do principal documento considerado no estudo, seguidos de Discussão e Considerações Finais.

O primeiro capítulo descreve a estrutura metodológica da pesquisa, que compreende um estudo de caso único, com abordagem qualitativa baseada em análise documental.

O segundo capítulo apresenta o desvendamento da FOS-S, descrição da trajetória do processo de judicialização para acesso a substância, apresentando o caso e suas implicações, a partir da análise do conteúdo do Relatório de Atividades do Grupo de Trabalho Fosfoetanolamina Sintética (GT-FOS-S), instituído pelo MS para avaliar a segurança e eficácia clínica da substância no tratamento de neoplasias malignas.

O segundo capítulo compreende uma contextualização sobre o estado de arte da regulação nacional para concessão de registro sanitário para insumos farmacêuticos ativos, medicamentos e do processo de incoporação de tecnologias em saúde no SUS. Os principais pontos relacionados com o papel deste eixo como tensor do processo de judicialização para o acesso a medicamentos antineoplásicos no SUS, são discutidos a partir da menção no documento da análise sobre os aspectos regulatórios referentes à pesquisa e regulação da FOS-S confrontados com legislação sanitária voltada para a concessão de registro sanitário para insumos farmacêuticos ativos e medicamentos novos no Brasil e da incorporação de tecnologias em saúde no SUS, assim como suas implicações para o desencadeamento de ações litigiosas no SUS.

O terceiro capítulo compreende a análise sobre a judicialização em Oncologia no SUS considerando o contexto do Caso FOS-S, salientando as implicações envolvendo o acesso e o compartilhamento de um bem comum.

Discussão e as Considerações Finais apresentam de maneira consolidada as observações a partir do Caso FOS-S, assim como as limitações do estudo.

De acordo com a Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre as normas aplicáveis às pesquisas em Ciências Humanas e Sociais, não foi necessário submeter este trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CNS, 2016).

1 **ESTRUTURA METODOLÓGICA**

Este estudo pretendeu conduzir uma pesquisa de abordagem qualitativa considerando um estudo de caso único, tendo por tema o fenômeno relacionado com o processo de litígio no Sistema Único de Saúde (SUS) conhecido pelo termo Judicialização, considerando o contexto da reivindicação para a concessão de registro sanitário, produção e distribuição da fosfoetanolamina sintética (FOS-S), entendida como uma tecnologia terapêutica voltada para o tratamento de pacientes portadores de neoplasia maligna no SUS, referenciada pela sociedade como a "pílula do câncer". O horizonte temporal do estudo compreendeu o período de junho de 2014 a maio de 2016. O marco temporal de início do estudo em 2014 foi delimitado pela Portaria do Instituto de Química de São Carlos (IQSC) nº 1.389, de 10 de junho de 2014 (IQSC, 2014), e a conclusão teve como referência o julgamento pelo Supremo Tribunal Federal (STF), em 19 de maio de 2016, do Pedido de Ação Direta de Inconstitucionalidade n° 5.501 (AMB, 2016), encaminhado pela Associação Médica Brasileira (AMB) (AMB, 2016), com deferimento de medida liminar suspendendo a eficácia da Lei n° 13.269 (BRASIL, 2016a), que autorizava o uso da FOS-S, por livre escolha, para os pacientes diagnosticados com neoplasia maligna, desde que observados os condicionantes de apresentação de laudo médico que comprove o diagnóstico e assinatura de termo de consentimento e responsabilidade pelo paciente ou seu representante legal.

A proposta de direcionamento metodológico para a busca de respostas aos questionamentos evocados pelo Caso FOS-S foi a condução de um estudo de caso único, com abordagem qualitativa através da estratégia analítica de desenvolvimento da descrição do caso e utilizando técnica de natureza iterativa da construção da explicação baseada em análise documental, tendo a judicialização visado o acesso a FOS-S no SUS como unidade de análise. A técnica de construção da explicação favorece o desenvolvimento da teoria para fundamentar os achados do estudo e a iteração a validação externa e interna.

A categoria de análise qualitativa utilizada através do modelo da construção da explicação, emprega entrelaçamentos de causas em torno de um fenômeno, traduzidos pelas perguntas "como "e "por que" determinado evento aconteceu (YIN, 2014).

A metodologia de estudo de caso constitui um desafio para o pesquisador em ciências sociais, entre outros, por estar relacionado com acompanhamentos da vida real que em situações de eventos contemporâneos como o Caso contemplado nesta proposta de estudo, não permite intervenção nos acontecimentos em curso, o que impede o controle de variáveis.

No entanto, o estudo de caso permite a concentração do pesquisador no fenômeno observado de maneira integral e na realidade do local e do momento de acontecimento e desenvolvimento, absorvendo os fatos para sua unidade de análise (YIN, 2014).

Este desafio com um tema complexo em Saúde Coletiva não é menor, inclusive porque esta área do conhecimento está habituada a lidar com dados concretos e para o estudo do Caso FOS-S, o pesquisador parte de pistas e realiza inferências para chegar às conclusões, a partir do encadeamento dos documentos analisados por técnica de análise de conteúdo contraposto aos principais eventos históricos envolvendo o caso.

O caso da FOS-S também possibilitou o desenvolvimento da trama em torno das controvérsias provocadas pelas ações reivindicatórias de acesso a substância. A identificação dos atores e do cenário envolvendo a perspectiva de sua atuação e a relação com os documentos da análise documental, possibilitam um caminhar nos acontecimentos do nível microscópico para o macroscópico, captando a atenção do pesquisador para os fatos intrigantes e indícios que conduzem aos meios para a obtenção das respostas às perguntas do estudo (GINZBURG, 1989).

A fosfoetanolamina (FOS) é uma substância que já provocou controvérsias em outras situações de pesquisa e esta herança foi transmitida a FOS-S, que corresponde à patente brasileira. Para a uma análise neutra e passível de validação externa, os achados e evidências clínicas de aplicação e justificativas de estudo de ambas as substâncias se confrontaram favorecendo a identificação e tradução de evidências associadas à interpretação de fatos e acontecimentos para o desvendamento da substância emblemática FOS-S, que seria a substância FOS sintetizada a partir de nova rota no intuito de manter a mesma indicação e utilização da substância originária. Desta forma, o ganho de conhecimento sobre as substâncias seguiu a técnica de interpretação de emblemas e sinais (GINZBURG, 1989).

Este recurso metodológico permitiu a apresentação de evidências e argumentos dissidentes e vanguardistas, favorecendo a superação de limites estabelecidos, e uma avaliação concreta do progresso científico durante uma pesquisa (GINZBURG, 1989).

Em virtude da oportunidade trazida pelo Caso FOS-S para insinuar uma abordagem do SUS como bem comum e suas implicações para o acesso ao sistema e que também convocou para uma discussão social mais intensa acerca do compartilhamento, respostas e evidências encontradas ao longo do estudo ofereceram a oportunidade de generalização analítica através da aproximação exploratória do tema.

Para Yin (2014, p. 44), a utilização da generalização analítica em estudo de caso favorece a transposição dos achados da pesquisa para outras situações concretas, o que

traduziu a intenção desta proposta de introduzir uma análise do SUS sob uma perspectiva que pudesse possibilitar a sinalização de uma orientação para a sociedade (aqui no sentido amplo incluindo os governantes) ao se pensar solidariedade e consenso social no SUS.

A abordagem de pesquisa qualitativa se deixou justificar pela necessidade em se explicar um fenômeno vivenciado pela sociedade brasileira na atualidade baseado em atitudes que não permitem a quantificação.

1.1 **Revisão da literatura**

Para o desenho do estudo de caso e aproximação exploratória ao tema e aos principais aspectos com ele relacionados, uma busca da literatura incluindo os aspectos centrais da pesquisa nas principais bases de dados eletrônicas foi desencadeada visando substanciar os achados da análise documental e compreender com maior profundidade os eventos que delinearam as ações dos atores.

As seguintes bases eletrônicas foram utilizadas:

a) MEDLINE® (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) base de dados da *US National Library of Medicine*, através do aplicativo de busca PubMed;
b) MEDLINE® (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) base de dados da *US National Library of Medicine*, através do aplicativo PubChem;
c) Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que inclui a base *Literature Index for Latin America and Caribbean* (LILACS);
d) EconLit via *American Economic Association* (AEA).

Considerando que a busca na BVS e BVS/LILACS reproduzem artigos encontrados na PubMed, foram utilizadas estratégias de busca diferenciadas para a busca na BVS e BVS/LILACS.

A realização de uma revisão sistemática para o objetivo deste estudo foi desconsiderada tendo por justificativa a diluição dos estudos clínicos na utilização clínica e na população considerada como também em virtude da quantidade de estudos relatando resultados de pesquisa na fase pré-clínica, de tal forma que inviabilizou a coleta de evidências

pelo processo tradicional. Além disso, haveria a necessidade de utilização de metodologia específica para esta finalidade, uma vez que a estratégia conhecida como "População, Intervenção, Controle e Desfecho" (PICO) estaria limitada em função do número considerável de publicações científicas em periódicos de Química, Bioquímica, Nanotecnologia e Bioquímica Farmacêutica, onde estudos clínicos não são relatados. Pelo mesmo motivo, a metodologia *Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e *Preferred Report items for Systematic Reviews and Metanalysis* (PRISMA) também foi excluída.

O estudo em busca por evidência sobre a efetividade e indicação de uso terapêutico ou adjuvante da substância não constituiu unidade de análise para o estudo de caso e, portanto, foi considerada uma estratégia de busca simplificada nas bases eletrônicas, sendo resgatados os artigos mencionados nos documentos analisados, selecionados os artigos com menção ao tratamento do câncer, para confirmação da indicação da substância nesta direção. Esta seleção foi baseada na leitura dos resumos, e leitura completa após constatação da relevância do artigo para esta pesquisa.

O objetivo da revisão de literatura relacionada com a FOS e a FOS-S foi, portanto, a atualização do conhecimento sobre a substância, resgate dos artigos científicos citados no Relatório de Atividades do (GT-FOS-S), e sondagem do interesse científico e comercial pela substância no cenário global considerando a indicação clínica em Oncologia.

Os seguintes termos *Medical Subject Headings* (MeSH) foram utilizados: "phosphoethanolamine", "neoplasm". Os termos foram interligados pelo operador boleano AND.

No total, foram identificados 1.385 artigos na base PubMed, sendo recuperados 40 para interesse deste estudo baseado na justificativa mencionada anteriormente.

Na base PubChem, o termo de busca pela substância utilizado foi "phosphoethanolamine".

Os Quadros 1 e 2 mostram as estratégias de busca utilizadas e respectivas bases eletrônicas.

Quadro 1 – Estratégia de busca para fosfoetanolamina

FONTE (BASE ELETRÔNICA)	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PubMed **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/**	("phosphorylethanolamine"[Supplementary Concept] OR "phosphorylethanolamine"[All Fields] OR "phosphoethanolamine"[All Fields] OR "phosphatidylethanolamines"[MeSH Terms] OR "phosphatidylethanolamines"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])
PubChem **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance/**	Phosphoethanolamine [All Fields]
Biblioteca Virtual em Saúde **http://brasil.bvs.br/**	tw:((tw:(fosfoetanolamina)) AND (tw:(cancer)))

Fonte: A autora, 2019.

A revisão bibliográfica na Base Eletrônica EconLit acessada via AEA visou identificar os trabalhos abordando para a relação entre consenso social e políticas públicas de saúde, alencando os dilemas do racionamento que são pontos críticos em relação à abordagem do litígio no SUS.

Quadro 2 – Estratégia de busca para escolha social: EconLit

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
EconLit via AEA http://efm.aeaweb.org/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=econlit&query=lawsuits+and+health+care&sortby	Lawsuits and Healthcare
EconLit via AEA http://efm.aeaweb.org/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=econlit&query=health+litigation+and+health+care&sortby	Healthcare and Litigation
EconLit via AEA http://efm.aeaweb.org/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=econlit&query=social+choice+and+health+care&sortby	Social Choice and Health Care
EconLit via AEA http://efm.aeaweb.org/vivisimo/cgi-bin/query-meta?v%3Aproject=econlit&query=rationing+in+health+care&sortby	Rationing in Health Care

Fonte: A autora, 2019.

O caso da FOS-S é contemporâneo e ainda se desenrolando no momento da conclusão do estudo. O número de publicações em periódicos científicos ainda se encontra restrito, entretanto a literatura branca é abundante, assim como também em função das intervenções governamentais a literatura cinzenta, ambas contendo informações obtidas nos sítios oficiais do governo na rede mundial de computadores (*www*), e relatórios.

A literatura branca incluída no estudo foi representada por relatórios comerciais, notícias e comentários em jornais de grande circulação nacionais e internacionais,

comentários em *blogs*, e em sítios comerciais da *web*. A literatura cinzenta compreendeu os relatórios oficiais do Governo, Normas, Patentes, *preprints*, relatórios técnicos, teses e dissertações (BOTELHO; OLIVEIRA, 2015).

1.2 **Análise documental**

A análise documental constituiu fonte de evidências para esta proposta de estudo. e para esta finalidade foi utilizado como fonte documental o Relatório de Atividades do GT-FOS-S, que foi o primeiro documento oficial e cuja análise constituiu o passo inicial em direção a aproximação do objeto de estudo. O Relatório de Atividades do GT-FOS-S foi publicado pelo MS através da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), em 22 de dezembro de 2015 (BRASIL, 2015a).

Este relatório sintetiza os acontecimentos formais em torno do estabelecimento do desenho para estudos clínicos para comprovação de eficácia e segurança da FOS-S na indicação clínica de tratamento de neoplasias malignas e resulta de um longo processo envolvendo a atuação do Judiciário. Como a publicação do documento aconteceu em um ponto central na cronologia dos acontecimentos envolvendo a reivindicação ao acesso a FOS-S, é possível se prosseguir com um levantamento dos eventos formais que conduziram a formação do GT-FOS-S de forma retrospectiva, além de facilitar o acompanhamento dos eventos prospectivamente, a partir das deliberações do GT-FOS-S. O documento também foi produzido em um contexto de pressão do Judiciário sobre o Executivo, por esta razão possibilita o rastreamento de causas e a realização de inferências com maior possibilidade de registro de evidências para validação, uma vez que estudos de casos em um panorama dinâmico como o demonstrado pela FOS-S, conduz a insegurança em relação à validação dos achados.

Os principais documentos relacionados no Quadro 3 estão classificados em duas categorias de análise: Registro Sanitário – Relatório do Grupo de Trabalho FOS-S (BRASIL, 2015a) e Portaria IQSC nº 1.389 de 2014 (IQSC, 2014) –, e Ações Transversais dos Poderes Judiciário/Legislativo e Executivo – Ação Civil Pública nº 0130043568.2015.04.02.5101, Lei n° 1.329, de 2016 (IQSC, 2014), Pedido de Ação Direta de Inconstitucionalidade através da Medida Liminar n° 5501 (AMB, 2016). Estes documentos foram considerados como marcos

legais em relação aos encaminhamentos para resolução do Caso FOS-S e, portanto, referenciados no estudo e considerados como instrumentos de validação dos achados a partir do Relatório do GT-FOS-S.

Quadro 3 – Relação de documentos complementares para análise documental

DOCUMENTOS INCLUSOS NA ANÁLISE DOCUMENTAL		
DOCUMENTO	ORIGEM	DATA
PORTARIA IQSC 1389/2014	IQSC	10/06/2014
AÇÃO CIVIL PÚBLICA	DEFENSORIA PÚBLICA DA UNIÃO	21/10/2015
LEI 1329/2016	PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA	13/04/2016
PEDIDO DE AÇÃO DIRETA DE INCONSTITUCIONALIDADE	AMB	15/04/2016

Fonte: A autora, 2019.

Os documentos mencionados no Quadro 3 balizaram a formalização de eventos significativos para o encaminhamento do Caso FOS-S.

Anterior ao relatório do GT-FOS-S é a Portaria IQSC n° 1.389, de 2014 (IQSC, 2014), documento que desencadeou o processo reivindicatório, uma vez que este documento finalizou formalmente a produção e distribuição da substância pelo IQSC/USP.

Posteriormente à emissão do Relatório do GT-FOS-S, a então Presidente Dilma Roussef sancionou a Lei nº 13.269 em 13 de abril de 2016, último ato de seu governo, interrompido por impedimento. Esta lei apresentando cinco artigos abre a possibilidade de análise dos marcos regulatórios e do estado da arte da capacidade produtiva da indústria farmacêutica nacional, envolvendo pesquisa e desenvolvimento de medicamentos no Brasil, considerando principalmente o artigo 4º, que trata da manufatura, prescrição e distribuição da FOS-S. Ao tratar a substância como medicamento, ainda sem registro sanitário no país, a liberação pelo Executivo, se sobrepôs à Legislação Sanitária a esse respeito em vigência, ferindo a Constituição que inclui a proteção contra agravos à saúde da população como dever do Estado (BRASIL, 2016a).

O documento seguinte será então, a Ação de Inconstitucionalidade (AI) pleiteada pela Associação Médica Brasileira (AMB).

Como fonte para acesso as documentos inseridos no estudo foram considerados o portal do Ministério da Saúde (www.saude.gov.br) e Portal da Legislação em Saúde (www.saude.gov.br/saudelegis).

A análise de conteúdo do principal documento – Relatório do GT-FOS-S – seguiu a metodologia de *process-tracing,* que representa um método de análise qualitativa capaz de articular diferentes causas em fenômenos sociais em espaço de tempo limitado. O método, quando aplicado em ciências sociais, procura desenvolver explicações para as causas de um fenômeno, articulando fatores diferenciados, que podem ser fatores estruturais, institucionais, políticos, técnicos, e assim por diante, e que interagem e constituem partes de um todo (SILVA; CUNHA, 2014).

As categorias analíticas apresentadas no Quadro 4 foram relacionadas de acordo com o método através da relação entre as falas dos atores relatadas no documento. A partir das falas dentro destas categorias, foram inseridos e analisados marcos regulatórios, relatórios e demais referências que confirmaram ou não a relação de causa com o evento principal, a judicialização em Oncologia no SUS.

Quadro 4 – Categorias analíticas empregadas para a análise de conteúdo

Categorias Analíticas	➢ Salto Inferencial
Contexto Político e Social	➢ **Atuação em Lobby** ➢ **Efetivação de Políticas Públicas** ➢ **Implicações sociais e políticas do Litígio por Direitos no SUS** ➢ **Favorecimento da Solidariedade**
Contexto Gerencial	➢ Gerenciamento de Patentes ➢ Incorporação de tecnologias em saúde no SUS ➢ Concessão de Registro Sanitário para medicamentos novos ➢ Estímulo de P&D nacional ➢ Coordenação do complexo produtivo
Judicialização no Caso Fos-S	➢ Deflagração do litígio ➢ Reação da sociedade por meio de liminares judiciais ➢ Ação do Poder Judiciário

Fonte: A autora, 2019.

O método de *process tracing* para análise de conteúdo utilizou como salto inferencial o fenômeno da judicialização em Oncologia no SUS, fazendo inferências sobre a atuação ou não de eventos causais que, considerando-se o documento principal da análise, o Relatório do GT-FOS-S, poderiam estar relacionados com aspectos gerenciais ou políticos.

A validação dos achados se processou por meio de teste de argola[5], confirmando as inferências desencadeadas pela narrativa do Relatório e a revisão da literatura, o que inclui, além das políticas governamentais, acontecimentos documentados na literatura branca.

[5] Teste de Argola (*Hoop Test*): teste de validação de hipótese, no qual a hipótese passa por argola hipotética para poder ser mantida na consideração, e utilizado entre outros, na técnica de *process tracing*.

2 **O CASO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA**

2.1 **Descrição e histórico da substância fosfoetanolamina**

Em linhas gerais, a fosfoetanolamina (FOS) é uma substância conhecida cuja primeira descrição data de 1936, quando foi identificada e isolada por Edgar Lawrence Outhouse no Departamento de Pesquisa Clínica do Instituto Bantig da Universidade de Toronto (Canadá) em tumores malignos de bovinos e que em seguida, também confirmou a presença da substância em todos os tecidos humanos e ainda, livre na natureza (OUTHOUSE, 1936).

Outhouse e outros pesquisadores isolados já estudavam o papel dos ésteres fosfóricos em tecidos de tumores malignos e particularmente Outhouse, concluiu o seu estudo onde descreve a identificação da substância, com a pergunta sobre qual seria a fração deste éster presente em tecidos saudáveis (OUTHOUSE, 1936).

A FOS é uma amina primária apresentando um carbono na cadeia e desempenha um papel de vida e morte: atua na decomposição e na proteção e renovação celular. É precursora da fosfaditilcolina e da fosfatidiletanolamina assim como dos alquilfosfolipídeos (ALP), constituindo, portanto, um importante componente da membrana celular atuando no metabolismo normal dos lipídios e na transducção de sinais dependentes de lipídios, levando a apoptose, principalmente em células com metabolismo ativo e proliferativas, como as células cancerosas (VAN BLITTERSWIK; VERHEIJ, 2008).

A formação da fosfadilcolina e da fosfatidiletanolamina – os dois fosfofolípideos presentes em maior quantidade em mamíferos – através do mecanismo de Kennedy[6] e o papel da fosfoetanolamina no desencadeamento do processo, que é vital para a sobrevivência da célula, tem recebido prioridade para pesquisa em virtude do seu potencial terapêutico (VAN DER VEEN *et al.*, 2017).

A FOS também foi identificada em outros tipos de tecidos como o sangue e ainda, como importante componente do leite materno (PATEL; WITT, 2017).

---

[6] O Caminho ou a Via de Kennedy descreve o caminho da biosíntese de lipídeos na membrana celular e é denominado segundo o pesquisador que primeiro relatou este processo em 1950: Eugene Kennedy. Kennedy e seus colegas descobriram que a geração de fosfadicolina e fosfatidiletanolamina acontecia sob a a ação da Citicolina (CDP) colina ou da CDP etanolamina e não a partir do trifosfato de adenosina (TPA) como era crença até então. Este mecanismo é atualmente alvo de intensas pesquisas envolvendo os alquilfosfolípideos e a quimioterapia contra o câncer.

A primeira patente da indicação da FOS como antineoplásico foi registrada pelos alemães Hans Alfred Nieper e Franz Kohler nos anos 1960 para tratamento de esclerose múltipla e câncer, após a descoberta do cálcio 2 aminofosfórico (Cálcio 2 EAP) na estrutura do Ácido Desoxirribonucleíco (ADN) por Erwin Chargaff em 1941. Esta utilização ficou conhecida como "Terapia Nieper", entretanto, com controvérsias científicas.

Tanto o cálcio 2 EAP, como demais elementos contendo a FOS são amplamente comercializados como suplemento alimentar e registrado por indústrias nutricêuticas. No entanto, em 2006, em função do aumento da entrada da substância nos Estados Unidos via e-comércio, a agência americana de vigilância sanitária – *Food and Drug Administration* (FDA) - divulgou alerta sobre a utilização do tratamento não-convencional e sem evidências de efetividade clínica, sem registro sanitário e sem instruções de uso em língua inglesa. A Agência americana alerta a população sobre os riscos deste tratamento sem aprovação desde 1985. Organizações Não Governamentais (ONG) voltadas para defesa dos direitos dos pacientes como a Quackwatch, que atua a nível internacional contra fraudes em saúde, apoiam a FDA (QUACKWATCH, 1997).

A preocupação por parte dos médicos oncologistas com a busca por métodos curativos não reconhecidos pela comunidade médica, desencadeada pela população acometida em sua angústia pela cura, também se inseriu no contexto das campanhas de saúde pública. No Brasil, cartazes de propaganda educativa divulgados pelo Serviço Nacional de Câncer (SNC), entre as décadas de 1940 e 1950 do século 20 chamam a atenção para os perigos no charlatanismo (BRASIL, 2007).

A vulnerabilidade da população aos mitos em torno do câncer ressalta a importância da presença do Estado tanto na regulamentação do aporte tecnológico como na informação da população sobre os métodos de diagnóstico. A *Wikipedia* relaciona uma lista com oito categorias de tratamento contra o câncer considerados como pseudo-científicos. Cada categoria inclui dezenas de métodos terapêuticos (WIKIPEDIA.ORG, 2013).

A partir do final da década de 1990, alguns grupos de pesquisadores passaram a publicar os primeiros resultados de pesquisas descrevendo com maiores detalhes os mecanismos de atuação da FOS no metabolismo celular. Destaca-se aqui o trabalho de Bakovic, que descreveu o papel da FOS na divisão celular, sinalização, autofagia e fagocitose (BAKOVIK; FUELLERTON; MICHELL, 2007).

Dentre os interesses que motivam as pesquisas se destaca o papel da FOS no mecanismo de formação dos fosfolípideos, em especial dos ALPs. Os ALPs estão entre as substâncias mais promissoras da atualidade na área de P&D de antineoplásicos, atuando tanto

na redução da toxicidade dos agentes anti-neoplásicos, como também no papel de carreadores de moléculas, e ainda como adjuvantes quando associados em regimes quimioterápicos. Pertence a este grupo de compostos orgânicos, substâncias já desenvolvidas, utilizadas nas indicações de tratamento da leishmaniose e do vírus da imunodeficiência humana (HIV): edelfosine, miltefosine, perifosine, erucilfosfocolina, erufonia e ilmofosine (VAN BLITTERSWIJK; VERHEIJ, 2008).

A atividade antineoplásica destes medicamentos é conhecida, comprovada com indicação terapêutica em alguns tipos de cânceres, e outras indicações ainda em fase de pesquisa (RIOS-MARCOS *et al.*, 2017).

A FOS por ser uma amina precursora da fosfatidiletanolamina e da fosfatidilcolina representa um papel de extrema relevância na síntese biológica dos fosfolipídeos formados na membrana celular. Estudo conduzido no IQSC/USP utilizando a FOS-S demonstrou efetividade *in vivo* e *in vitro* contra células leucêmicas (FERREIRA *et al.*, 2013).

As empresas de biotecnologia que pesquisam moléculas do grupo ALP e desenvolvem estas substâncias em larga escala, ou possuem a FOS em seu portifólio, demonstram elevada cotação no *National Association of Securities Dealers Automated Quotation* (NASDAQ) além de ser alvo de aquisições vorazes. Um exemplo a ser mencionado, é a aquisição da Sigma-Aldrich Corporation, empresa de biotecnologia e de insumos que desenvolve a FOS como fármaco, pela Merck KGaA em 21 de setembro de 2014, por US$ 17 bilhões de dólares americanos, representando a maior aquisição da história da empresa. O negócio foi aprovado por unanimidade em assembleia de acionistas de ambas as empresas, o pagamento foi feito em dinheiro (*cash*), valendo cada ação US$ 140, demonstrando um aumento no valor de aquisição de 37% sobre a cotação de encerramento do mercado de ações no último dia útil anterior a compra (VEJA, 2014).

O portfólio da Sigma-Aldrich inclui a FOS e ampla variação de moléculas do grupo ALP. A justificativa para a aquisição da Sigma-Aldrich pela Merck KGaA foi a necessidade de fortalecimento do segmento de matéria-prima. A Merck KGaA é líder no mercado global, nos segmentos *Life Sciences*, diagnóstico e tratamento, voltado principalmente para a biotecnologia e biofarmacêuticos que melhorem e prolonguem a vida, acrescentando ao seu organograma o segmento Materiais e Insumos de Alta Resolução após a aquisição (MERCKGROUP, 2017; SIGMA-ALDRICH, 2017).

Um estudo recente conduzido por um grupo de pesquisadores da Merck KGaA sobre o metabolismo do Pimasertib em pacientes com câncer, relatou pela primeira vez a conjugação da FOS relacionada com um medicamento e conclui pela necessidade de se prosseguir com a

pesquisa para elucidar completamente o papel da FOS neste caminho de conjugação (SCHEIBLE *et al.*, 2017).

Provalmente a aquisição da Sigma-Aldrich pela Merck poderá significar a possibilidade de prosseguir com a pesquisa em torno do Pimasertib com o custo mais reduzido e com menor risco no que se refere à pureza e garantia de fornecimento da FOS, considerando o elevado investimento necessário para pesquisa e desenvolvimento de moléculas, que segundo a Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PhRMA) estaria estimado em US$ 2.6 bilhões de dólares americanos o custo para pesquisa e desenvolvimento de um novo medicamento em 2014 (PHRMA, 2015).

Outra empresa empenhada no desenvolvimento e produção da FOS é o Laboratório Santa Cruz Biotechnology situado em Dallas nos Estados Unidos, especializado na produção de gens e anticorpos e a FOS está classificada nesta linha de produção, voltada para agressão celular através de apoptose. Aqui, é comercializada como insumo que fará parte da produção de outros compostos a ser utilizados em todas as modalidades da indústria química, desde a indústria alimentícia até a pesquisa de tecnologias medicamentosas de primeira linha, entre elas, os antineoplásicos (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY, 2017).

Sigma-Aldrich e Santa Cruz Biotechnology fazem parte de uma relação de 235 fornecedores de FOS listados no portal PubChem que integra a base de dados PubMed, e que comercializam todos as formas nos sinônimos patenteados da substância (PUBCHEM, 2018a).

A FOS possui registro no *Chemical Abstract Service* (CAS) sob o número 1071-23-4 e sob este número estão relacionados todos os sinônimos da substância conforme empregados na utilização em laboratório, comercialmente ou em pesquisas, e que são sinônimos regulatórios, relacionados no Quadro 5. O CAS é uma divisão da *American Chemistry Society* (ACS), que organiza e administra o catálogo de substâncias químicas mantendo um padrão internacional de identificação baseado nas características físico-químicas. Estar identificado com um número de CAS é uma das exigências para o registro de insumos farmacêuticos ativos (ACS, 2018).

No portal PubChem da Base de dados PubMed constam ainda as seguintes informações (PUBCHEM, 2018b).

a) 532 registros de patentes da substância 2-aminoetil di-hidrogênio fosfato, que corresponde a FOS. Os depósitos de patentes pertencem predominantemente a

empresas americanas. A substância está patenteada conforme a relação de sinônimos mostrados na Tabela 3, disponível na PubChem;

b) relação de 235 fornecedores que possuem a FOS cadastrada no catálogo de produtos e que comercializam a substância;
c) relação de bases de dados com informacões científicas sobre a substância;
d) registro de um ensaio clínico sob o código NCT02950103 realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, patrocinado pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, com data de início em agosto de 2016 e conclusão estimada em agosto de 2019, tendo como tema a eficácia e segurança da fosfoetanolamina sintética para o tratamento de tumores sólidos.

Tabela 1 – Relação de sinônimos patenteados da fosfoetanolamina

2-Aminoetil di-hidrogeno fosfato
O-fosfoetanolamina
O-fosforiletanolamina
fosfoetanolamina
1071-23-4
O-fosfocolamina
Colamina fosfato
fosforiletanolamina
Fosfato de etanolamina
fosfonoetanolamina
Etanolamina O-fosfato
Mono (2-aminoetil) fosfato
Ácido Colamina Fosfórico
Fosfato ácido de etanolamina
Ácido colaminofosfórico
Pe 104
Etanol, 2-amino-, fosfato
Etanol, 2-amino-, dihidrogeno fosfato (éster)

Fonte: NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2018. (Tradução da autora).

As moléculas e substâncias classificadas no grupo dos alquilfosfolipídeos, lisofosfolipídios e alquilisofosfolipídeos, são investigadas desde longa data com foco para o tratamento do câncer assim como doenças infecto parasitárias e do sistema imunológico com aumento na intensidade de interesse em pesquisa nos últimos dez anos, principalmente em função do amplo espectro farmacêutico destas substâncias (PACHIONI *et al.*, 2013).

O mecanismo de Kennedy e o papel da FOS neste processo é alvo de intensificação de investimentos em pesquisas, direcionadas principalmente para a elucidação do processo de proliferação das células cancerígenas e a morte celular por apoptose, o que pode oferecer uma possibilidade para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que atuem neste mecanismo. Níveis elevados de FOS associados com níveis também elevados de fosfocolina são considerados como indicadores de proliferação celular e frequentemente constatados em presença de neoplasia maligna. A presença destas substâncias neste quadro é provocada por uma falha no mecanismo de regulação da enzima fosfoetanolamina citidililtransferase, que interrompe o mecanismo de Kennedy, fenômeno observado no surgimento de neoplasia maligna (GIBELLINI; SMITH, 2010).

Os fosfolípidios e seus precursores e formulações baseadas neste mecanismo de atuação são candidatas a medicamentos promissoras e a FOS tem sido particularmente um objeto de grande interesse de pesquisa (SAXENA *et al.*, 2017).

A metabolômica é um termo recente introduzido na ciência no final dos anos 1990 do século passado, mas que descreve um campo antigo que é a identificação e quantificação dos metabólitos oriundos dos processos celulares de um organismo. A metabolômica tem sido de extrema utilidade para o desvendamento dos mecanismos celulares que disparam o desenvolvimento de células malignas e para a identificação de metabólitos associados com este processo. Consequentemente, o metabolismo se tornou um campo promissor para o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos (DHAKSHINAMOORTHY *et al.*, 2015).

Pesquisadores do Instituto de Tecnologia da Georgia nos Estados Unidos ao estudar o mecanismo da ação antiproliferativa da menaquinona (vitamina k2) na leucemia linfoblástica aguda, constataram o papel seletivo desta vitamina nas células de Jurkat, após estudos metabolômicos para decifração do processo de atuação deste agente, quando foi confirmado que as alterações metabólicas nas células que receberam a menaquinona eram inéditas comparadas com outros agentes quimioterápicos. A concentração extremamente elevada de FOS nas 24 horas seguintes ao início do tratamento com a menaquinona, demonstrou que os dois agentes constituem o pilar da morte celular programada. Os níveis de FOS nas células de Jurkat atingiram um aumento 5 vezes maior do que nos linfoblastos que não receberam o tratamento. Os pesquisadores confirmaram também que diante do tratamento das células de Jurkat com agentes quimioterápicos de amplo espectro não provocam elevação significativa dos níveis de FOS. A acumulação da FOS anterior à indução da apoptose sugere um papel maior desta substância no impedimento da proliferação das células leucêmicas. A ampliação

do estudo demonstrou também que ambas as substâncias atuam em outros tipos de câncer, entretanto, este mecanismo deve ser estudado mais amplamente para confirmação da utilidade terapêutica (DHAKSHINAMOORTHY *et al.*, 2015).

Candidatos a medicamentos devem satisfazer à regra de Lipinski[7] e à regra de Veber[8] em relação às propriedades moleculares medicamentosas. Conforme estudo de Saxena e colaboradores, que realizaram os ensaios não clínicos da FOS e da monoetanolamina, incluindo toxicidade e segurança, confirmando a indicação de administração oral com a formulação associada com a monoetanolamina, a última atuando como pré-medicamento. A monoetanolamina no estudo foi confirmada como candidata a medicamento com indicação para o câncer de próstata, induzindo a atuação da FOS. Os autores esperavam que com os resultados deste estudo tivessem contribuído para o prosseguimento com as pesquisas e liberação da FOS-S no Brasil, que seria a segunda candidata a medicamento (SAXENA *et al.*, 2017). A FOS-S é uma formulação em composição com a monoetanolamina (CHIERICE *et al.*, 2008a).

A fostatidiletanolamina e a fosfatilserina estão presentes simultaneamente diante da situação de estresse no meio ambiente de localização do tumor, associadas com a hipóxia destas células. A aplicação de técnica de diagnóstico utilizando a FOS em uma ligação com a duramicina associada com técnicas de fluorescência confirmou a presença da fosfatidiletanolamina no endotélio vascular de todos os tipos de tumores examinados por Stafford e Thorpe que confirmam a indicação da substância como marcador diagnóstico para neoplasias malignas (STAFFORD; THORPE, 2011).

A utilização da FOS como biomarcador em oncologia tem despertado interesse diante da rapidez de diagnóstico, fundamental em alguns tipos de canceres como o câncer de pulmão e próstata, segurança, e principalmente, por não ser invasivo e não oferecer toxicidade, apresentando maior aceitabilidade por parte dos pacientes. O câncer de próstata é relevante em termos epidemiológicos devido a sua elevada incidência na população masculina, seu rastreamento, porém, ainda é controverso e por esta razão, outros métodos de diagnóstico continuam sendo pesquisados. Um destes estudos, procurou comparar a partir de tecido de próstata, os níveis de concentração total de metabólitos dos fosfolípideos, que inclui a fosfocolina, glicerofosfocolina, etanolamina, fosfoetanolamina, glicerolfosfoetanolamina –

[7] Regra de Lipinski: para ser um bom fármaco uma molécula deverá apresentar 4 parâmetros múltiplos de 5 log: P maior ou igual a 5, massa molecular menor ou igual a 500, aceptores na ligação de hidrogênio menor ou igual a 10, e doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5.

[8] Regra de Veber: acrescenta a regra de Lipinski que a molécula deverá ter menos que ligações rotacionais.

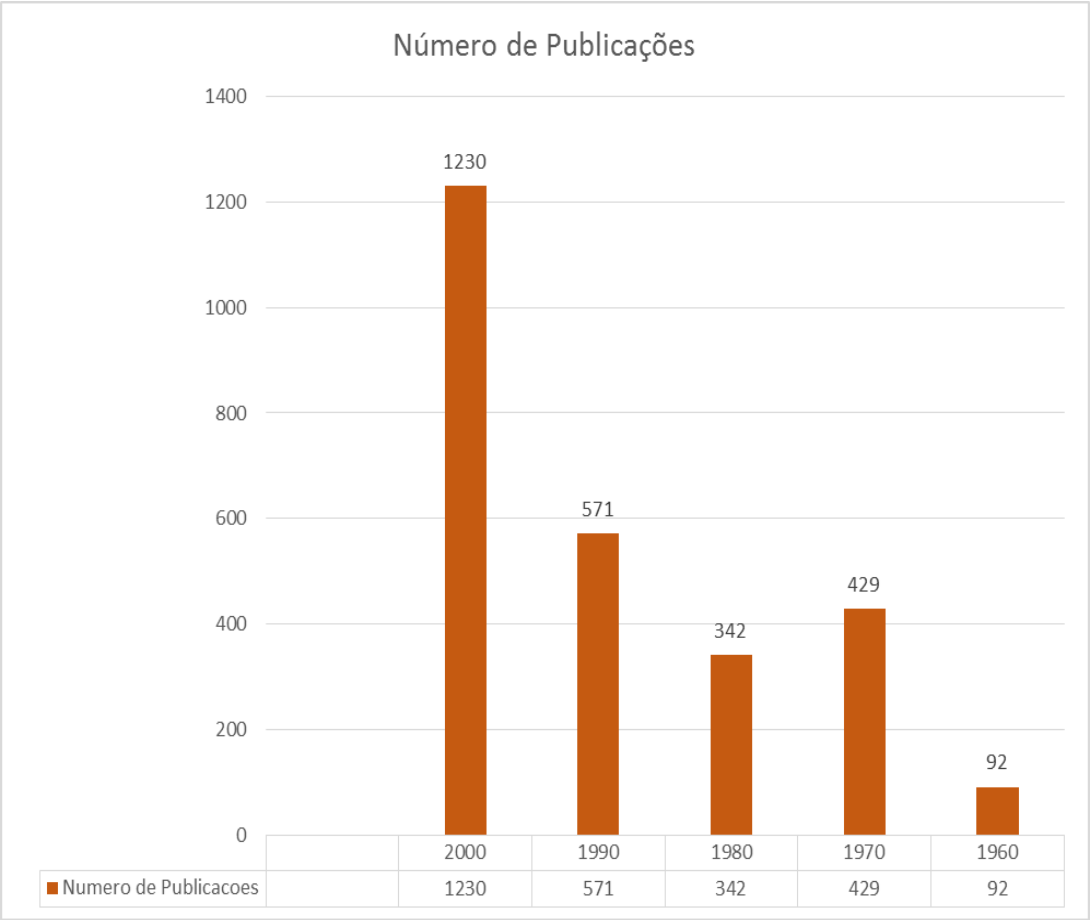
que constituem os cinco metabólitos de presença já confirmadas diante de tumores malignos – com as escalas de estadiamento baseadas nos métodos tradicionais utilizadas atualmente. Isto pode significar um avanço em termos de diagnóstico para este tipo de câncer, quando se contornar as limitações atuais relacionadas com a diferença no mecanismo de atuação dos fosfolípideos nos tecidos e nas culturas de laboratórios (KESHARI *et al.*, 2011).

A efetividade diagnóstica da determinação dos níveis séricos dos cincos principais metabólitos dos fosfolípideos para determinação do câncer de próstata em comparação ao *Prostate-Specific-Antigen* (PSA) já foi confirmada recentemente (PATEL *et al.*, 2014).

A inclinação da FOS para a utilização como biomarcador em oncologia também é evidenciada em relação ao câncer de pulmão, uma vez que os métodos tradicionais não diferenciam nódulos em malignos e não malignos provocando dificuldade na gestão do plano terapêutico. Entre os metabólitos identificados em tumores de pulmão, a fosfoetanolamina demonstra resultados efetivos para o diagnóstico, que pode ser feito em estágios iniciais da doença e pela segurança do resultado, uma vez que sua presença está diretamente associada com a malignidade (FAHRMANN *et al.*, 2016).

A intensidade das pesquisas pode ser identificada no volume da produção científica sobre a FOS nas últimas 5 décadas, conforme demonstra o Gráfico 1.

Gráfico 1 – Evolução da publicação científica sobre a fosfoetanolamina por década a partir de 1960



Fonte: Elaboração própria a partir de dados da Base SCOPUS, 2019.

A FOS e sua relação com a busca para uma alternativa terapêutica em Oncologia, não constitui portanto, uma novidade e a substância prossegue na sua caminhada para a confirmação da indicação clínica em Oncologia tanto como biomarcador mas também como alternativa terapêutica, isolada ou associada a outro medicamento.

No Brasil, no iníco de 1990, um grupo de pesquisadores do IQSC/USP iniciou uma linha de pesquisa dedicada a FOS, motivados pelos avanços das pesquisas a nível internacional direcionadas a esta molécula, e ao papel dos ALPs no mecanismo de apoptose celular. No entanto, a FOS importada significava um impacto relevante no orçamento do IQSC e foi necessário se buscar alternativas para o prosseguimento da pesquisa. Em nove meses de pesquisa, o grupo conseguiu desenvolver um rota para a sintetização, passando de agora em diante a pesquisar a sua resolutividade e seu papel em células cancerígenas utilizando a substância produzida no IQSC (BRASIL, 2015a).

Os estudos *in vivo* e *in vitro* foram iniciados a partir de 2000, e além das teses de doutorado e dissertação de mestrado com bolsa da Fundação de Amparo a Pesquisa do

Estados de São Paulo (FAPESP), os resultados destes estudos foram publicados nos periódicos internacionais do campo de conhecimento específico (FERREIRA, 2013; FERREIRA *et al.*, 2011, 2012, 2013; MENEGUELO, 2007).

Conforme o Relatório do Seminário sobre Estudos Preliminares da FOS-S, organizado pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) na sede da Instituição em 17 de maio de 2017 para discutir os resultados preliminares dos estudos sobre a substância conforme estabelecido no GT- FOS-S, instituído mediante Ação Civil Pública movida pela DPU, a substância encaminhada pelo IQSC/USP para estudos clínicos para comprovação de efetividade clínica no tratamento de neoplasias malignas apresentou as seguintes características (INCA, 2016):

a) 32,2% de fosfoetanolamina;
b) 34,9% de fosfatos, de cálcio, magnésio, ferro, manganês, alumínio, zinco e bário;
c) 3,6% de pirofosfato de cálcio, magnésio, ferro, manganês, alumínio, zinco e bário;
d) 18,2% de monoetanolamina protonada;
e) 3,9% de fosfobisetanolamina;
f) 7,2 % de água.

A Equipe do IQSC/USP registrou dois pedidos de patentes junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) em 28 de fevereiro de 2008:

a) Pedido PI 0800460-9 A2 cujo título é: “Nova Metodologia de Síntese da Fosfoetanolamina na forma sólida com Cálcio Magnésio e Zinco e na forma de solução como monoetanolamina”. No resumo do pedido consta ainda que adição da monoetanolamina a composição pode ser uma estratégia para produzir um tampão que pode ser utilizado em disfunções celulares metabólicas (CHIERICE *et al.*, 2008a);
b) Pedido PI 0800463-3 A2 cujo título é: “Fosfoetanolamina como precursor de Fosfolipídeos para a correção de Disfunções Celulares e Metabólicas” (CHIERICE *et al.*, 2008b).

A pílula foi distribuída em São Carlos por quase duas décadas a pacientes portadores de neoplasias malignas conforme o Código Internacional de Doenças (CID) C00 a C097. A pílula também não possui registro como Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com esta denominação química, que ficou estabelecida a nível nacional em função do debate provocado em torno de sua distribuição sem os registros sanitários conforme preconizados pela legislação sanitária vigente no país.

A Portaria IQSC/USP n° 1.389, de 2014 (IQSC, 2014), por um lado interrompeu o fornecimento e a partir deste ponto o desencadeamento das ações judiciais com posterior intervenção da DPU, que em seu turno, motivou a realização dos estudos clínicos para comprovação da eficácia clínica da FOS-S. Entretanto, não se idenficou encaminhamentos para o prosseguimento da pesquisa sobre a substância em conformidade com a legislação sanitária e preceitos de pesquisa clínica vigentes anteriores à ação judicial.

A descoberta e desenvolvimento de uma nova substância é um processo longo que se inicia com o estabelecimento do alvo, que corresponde a um problema clínico que ainda está sem solução: uma doença para a qual o tratamento ainda não está disponibilizado. O alvo pode ser tanto uma proteína, como o Ácido Ribonucleíco (ARN) e gens, e que para estar incluído como de interesse como medicamento precisa preencher algumas condições que incluem a segurança, qualidade, eficácia, atender às necessidades clínicas alvo e estar dentro de um portifólio comercial. Além disso, precisa apresentar uma resposta biológica *in vivo* e *in vitro* e a indicação precisa demonstrar validação *in vitro*. Algumas substância são reprovadas nos quesitos segurança e eficácia. Considerando o processo comercial, é relevante investigar se existe pesquisa sobre o mesmo alvo entre os concorrentes (HUGHES *et al.*, 2011).

Considerando a possibilidade de contato para a formalização de parceria para a realização dos estudos clínicos no Hospital de Jaú conforme divulgado pelos pesquisadores do IQSC/USP, nesta fase, a FOS-S já deveria ter passado por todas as etapas de validação, com a indicação como candidata a medicamento. Por estar em um ambiente de pesquisa e por se tratar de alvo de interesse e objeto de concorrência enquanto substância voltada para o segmento oncológico, uma abordagem gerencial anterior a fase pré clínica poderia ter contribuído para uma outra biografia da FOS-S: confirmação ou não da candidatura a medicamento. A transparência no processo de pesquisa, teria reduzido os custos de oportunidade provocados pelo encaminhamento jurídico.

2.2 **Histórico do processo de judicialização**

2.2.1 A deflagração da judicialização

O processo de judicialização para acesso a FOS-S constituiu um dos maiores movimentos reivindicatórios para acesso a medicamentos no SUS e na saúde brasileira, se comparando apenas ao movimento provocado pelos portadores do HIV na década de 1980. A reivindicação pela FOS-S levou a um volume de ações individuais desencadeadas em todo o território nacional estimado em 15 mil ações no período entre junho de 2014 e junho de 2016. A estimativa exata do número de ações é dificultada diante da necessidade de consulta individualizada aos laudos pelo Tribunal de Justiça de São Paulo (TJSP) (LAMBERT, 2018; SÃO PAULO, 2018a).

Mesmo com a intensa midialização, não houve registro de ações judiciais coletivas por parte de ONGs, incluindo organizações de pacientes portadores de neoplasia maligna. Algumas destas organizações prepararam mobilizações localizadas, como as passeatas organizadas pela Associação Brasileira dos Portadores de Câncer (AMUCC) em Santa Catarina (AMUCC, 2016).

A rigor, as organizações de pacientes brasileiras mantiveram um posicionamento discreto e de teor informativo, alertando para os possíveis riscos associados com a FOS-S (RIGHETTI; ALVES; CANCIAN, 2016).

Ao contrário das associações brasileiras, a *Mihaela Catalina Stancius Foundation for Life – Cancer Treatments: from Research to Application*, com sede nos Estados Unidos e com atividade financiada por doações voluntárias de pessoas físicas, ou seja, sem doações oriundas da indústria como no Brasil, além das demonstrações naquele país se posicionou divulgando informações técnicas sobre a FOS e sobre a FOS-S (DANIEL, 2015).

Sendo a saúde no Brasil desde a CRFB/88 um direito social, significa que este direito é caracterizado pela generalização e usufruto coletivo, tendo o Estado a responsabilidade da prestação, que deve acontecer através da implementação de políticas públicas, para que todos tenham acesso de maneira coletiva (TERRAZAS, 2010).

As políticas públicas compreendem um programa de ação a ser aplicado pelo gestor de maneira normativa para que os direitos fundamentais sejam cumpridos, sendo esta a finalidade pública. A complexidade conferida a gestão dos programas se deve entre outros, ao

caráter discricionário que permite ao gestor atuar mediante seu juízo subjetivo para a tomada de decisões quando não houver disposição normativa que respalde sua ação (ANIBAL; SILVA, 2016).

O SUS tanto na contemplação como bem comum, mas também quando na qualidade de bem público, tem no voto o mecanismo de equilíbrio entre demanda e oferta, ao contrário de bens privados e bens de clube cujo equilíbrio é alcançado pelo mecanismo do preço. Bens privados apresentam como características a exclusão e a rivalidade no consumo, e são disponibilizados no mercado por agentes privados. Uma das motivações para que uma sociedade faça a opção por demandar bens e serviços na lógica da oferta pública regulada pelo processo político governamental, é a constatação de que a oferta dos mesmos bens e serviços pelo mercado privado não seria eficiente e nem inclusivo (BUCHANAN, 1999).

A Lei n° 8.080, de 19 de setembro de 1990, introduziu a participação social como princípio do SUS, e esta participação acontece em espaços como as Conferências Nacionais de Saúde, Conselhos de Saúde, presentes nas três esferas da gestão do SUS: municipal, estadual e federal (BRASIL, 1990a).

A participação da comunidade na gestão do SUS foi confirmada e regulamentada pela Lei n° 8.142, de 28 de dezembro de 1990, que inclusive normatiza a participação dos usários de forma paritária ao conjunto dos demais participantes dos Conselhos de Saúde (BRASIL, 1990b).

Em uma democracia representativa como é o caso do Brasil, a participação nos processos decisórios engloba também a representação e a defesa de interesses por parte de grupos de atuação política organizada, o que tem sido observado no Brasil a partir de 1988 demonstrado pela intensificação da disputa por espaços de participação no Legislativo, que a partir daquele período voltou a ter um papel decisório importante (RESENDE, 2017).

O Caso FOS-S assinalou ao contrário, um excesso de valorização do Judiciário, como esfera resolutiva dos interesses da sociedade no que tange às políticas públicas de saúde. Esta seria a confirmação de uma tendência prolongada ao longo de décadas, traduzida pela judicialização na saúde e conduzindo e sendo conduzida por um gargalo de inequidade no sistema de saúde, insinuado pela provável fragilidade de atuação de grupos de interesse pela defesa do SUS participando em um nível mais elevado da esfera decisória pública, como a Câmara dos Deputados.

A intensificação dos movimentos sociais de reivindicação no cenário social brasileiro nos últimos 25 anos do final do período de ditadura militar se ampliou e se tornou marcante, tendo como pedra fundamental o movimento “Diretas Já!” em 1984 até os dias atuais quando

os movimentos de Lésbicas, Gays, Bissexuais e Travestis (LGBT), Movimento Passe Livre, Marcha Nacional pela Reforma Agrária, Justiça e Emprego, entre outros. Estes movimentos conseguiram garantir e incluir muitos direitos, apesar da utilização do aparato de segurança do Estado para repressão e atuação da mídia tradicional por meio da estratégia de criminalização na tentativa de enfraquecer o que é um direito fundamental – o direito de manifestação e liberdade de expressão (BLANCO; TEIXEIRA, 2013).

Entretanto, movimentos sociais organizados em favor de garantias de direitos no SUS ou pelo próprio SUS ainda são bastantes tímidos, e em Oncologia a contestação e a reivindicação através de movimentos organizados pode ser considerada sem atuação ao se considerar a prevalência, incidência e aumento do número de sobreviventes com a doença no país. Neste ponto, o intenso debate social em torno da FOS-S chama a atenção pela sua característica de contestação, clamando por apoio do gestor do sistema de saúde para a decifração de uma substância entendida como uma possibilidade terapêutica direcionada para o manuseio clínico de uma doença que constitui o segundo maior problema de saúde pública do país.

A cronologia do Caso FOS-S teve seu ponto de partida na última década do século 20, e apesar das reações governamentais voltadas para a conclusão do Caso, a desconfiança ainda motiva algumas ações, como o prosseguimento das discussões nos canais de mídia sociais eletrônicas, e a instalação da Comissão Parlamentar de Inquérito na Assembleia Legislativa de São Paulo pelo Ato nº 90 de 2017 para a apuração de irregularidades no transcorrer dos estudos clínicos (SÃO PAULO, 2017).

A FOS-S possui uma caminhada longa na história da pesquisa do grupo de cientistas do IQSC/USP a partir do momento em foi definida como uma linha de pesquisa no final da década de 1980. Esta provalvemente foi uma decisão baseada nos estudos conduzidos em centros de pesquisa de outros países sobre o papel da substância contra células tumorais e do mecanismo de Kennedy no qual a FOS desempenha seu papel na condução da morte celular por apoptose. O grupo pretendeu trabalhar a indicação da substância como um agente antineoplásico com espectro amplo, ou seja, com atuação em diferentes tipos de tumores. Como a substância era importada e o momento econômico em relação ao câmbio e a política alfandegária do país poderia significar um impacto a ser considerado na viabilidade do projeto, o primeiro passo foi a tentativa de desenvolver uma rota de síntese que possibilitasse a produção da substância no próprio IQSC. Diante de resultados positivos, como aqueles já desmonstrados nos estudos de referência, a FOS-S poderia ser produzida e distribuída considerando políticas públicas de saúde e a carga das neoplasias malignas na população. O

SUS já um era o sistema de saúde dos brasileiros, no entanto a ANVISA ainda não havia sido instituída (PIVETTA, 2016).

No mercado internacional de fármacos e insumos farmacêuticos, a FOS está cotada (considerando aqui apenas um de seus fornecedores atuantes no mercado global – a Sigma Aldrich) a R$ 468,00/100mg, em tomada de preço realizada em 06/02/2018 (SIGMA-ALDRICH, 2018).

No Brasil, a época em que a FOS-S estava sendo estudada e começou a ser distribuída – nas duas últimas décadas do século 20 – foi marcada por mudanças políticas importantes com intensos movimentos sociais, transição de um sistema de governo militar escolhido através de eleições indiretas para uma democracia representativa, convocação para Assembleia Constituinte, realização da 8ª Conferência Nacional de Saúde em 1986, promulgação de nova Constituição em 1988.

O período da história nacional a partir de 1985 passa então a ser conhecido como a "Nova República". A primeira eleição direta aconteceu em 1989, com a eleição do Presidente Fernando Collor de Mello pelo Partido da Reconstrução Nacional (PRN), um dos herdeiros das Organizações Arnon Collor de Mello, um dos maiores conglomerados da mídia no Norte/Nordeste do Brasil, tendo o candidato Collor de Mello recebido 53 milhões de votos contra 31,1 milhões recebidos pelo outro candidato, Luiz Inácio da Silva, metalúrgico, líder do movimento sindical e candidato do Partido dos Trabalhadores (PT).

Em 1989 o índice de Gini do Brasil, calculado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), demonstrou um valor de 0,637, em uma escala que varia de 0 a 1, com valores próximos de 1 configurando maior desigualdade na distribuição de riquezas; e quanto mais próximos de 0, maior é a igualdade na distribuição de riquezas do país. A classificação do Brasil em 1989 confirmou sua colocação como um dos países mais desiguais do mundo (IBGE, 2018).

O Brasil não está incluído nos dados da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico (OCDE) desde 2013, onde o México apresentou um índice de Gini de 0,450 em 2015 (OECD, 2018). O Brasil neste ano de 2015 ficou atrás do México no que se refere à desigualdade, com um índice de Gini de 0,491 (IBGE, 2016).

O Governo Collor herdou um quadro econômico marcado pela inflação elevada, o que levou a uma redução dos gastos públicos, demissão de servidores públicos e liberação de importações estrangeiras, no contexto de uma polítia econômica neoliberal.

Naturalmente a retração do investimento público em P&D se refletiu na produção das universidades públicas e ainda no desenvolvimento da indústria farmoquímica nacional, que

passou a concorrer com grandes conglomerados internacionais ou com indústrias de países que investiram nesta área voltada para a produção de medicamentos e IFA de qualidade e menor preço visando ganhar mercado, como é o caso da Índia e da China, onde o Brasil atualmente adquire fármacos.

O grupo de pesquisadores do IQSC conseguiu sintetizar a FOS em 1990, e a substância passa a ser conhecida como FOS-S, em um trabalho que consumiu nove meses de pesquisa. A substância obtida atingiu, segundo declaração dos pesquisadores, um alto rendimento com menor custo, o que iria possibilitar o prosseguimento com as pesquisas no âmbito público. Segundo o Prof. Chierice, químico responsável pela condução da pesquisa no IQSC em entrevista a Revista da USP, foi firmado um convênio entre o Instituto e o Hospital Amaral Carvalho em Jaú-SP em 1996, para a realização dos estudos clínicos necessários para a concessão de registro sanitário da substância como medicamento, cuja documentação ele teria cópia. O Hospital negou a existência deste Convênio. O fato de que houve dispersão de informação sobre a existência da pílula e de relato de efeitos positivos é um indício de que provavelmente o estudo foi iniciado. Os primeiros pacientes difundiram o resultado e a fonte, e assim teria se ampliado a demanda pela pílula (PIVETTA, 2016).

O desenvolvimento de pesquisas envolvendo testes em seres humanos sempre foi envolto pela observação de princípios éticos de maneira a preservar a vida e o entendimento do que vem a ser a vida humana, assim como o respeito a individualidade e a singularidade da maneira como o ser humano aceita, permite e entende a utilização de seu corpo ou parte dele.

A partir da experiência com o nacional socialismo alemão durante a Segunda Guerra Mundial, os princípios orientadores da prática de pesquisa clínica se tornaram alvo de discussão e revisão imediatamente após o fim da Guerra, já durante o julgamento de crimes de guerra no Tribunal de Nürenberg.

A Declaração de Helsinque foi adotada na 18ª Assembleia Médica Mundial, em Helsinque (Finlândia) em junho de 1964 e confirmada nas Assembleias posteriores. O documento define o papel do médico e da pesquisa médica, estabelecendo um código de observações éticas para realização de estudos clínicos envolvendo a participação de seres humanos (WMA, 2013).

O Capítulo 1 da Declaração se refere aos Princípios Básicos e salienta na alínea 4, que “Pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos não podem ser legitimamente realizadas a não ser que a importância do objeto seja proporcional ao risco inerente ao paciente” (WMA, 2013).

O Capítulo 2 se refere às Pesquisas Biomédicas combinadas com cuidados profissionais (Pesquisa Clínica) e observa na alínea 1 que “no tratamento da pessoa doente o médico deve ter liberdade para usar uma nova medida diagnóstica ou terapêutica, se, em seu julgamento, esta oferta oferecer esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento”. O segundo pode ser aplicado respeitando a primeira alínea do Capítulo I (WMA, 2013).

Além da Declaração de Helsinque, considerada um marco regulatório para pesquisa em seres humanos pelos países signatários das Diretrizes Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo seres humanos, o Brasil regulamenta a realização de pesquisas inicialmente a partir da Resolução 01/88, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) com regulamentações específicas a partir deste documento seminal por parte do MS. Esta resolução determina a manutenção de consentimento informado por parte dos participantes em pesquisas científicas, assim como todos os protocolos dos estudos por parte da Instituição onde a pesquisa estiver sendo conduzida (CNS, 1988).

De acordo com a Resolução nº 1 do CNS, Capítulo 14, artigos 94 e 95, a condução de pesquisas envolvendo seres humanos só poderá ser feita por profissionais de saúde: médicos, farmacêuticos, farmacêuticos bioquímicos, nutricionistas, psicólogos e demais profissionais afins dentro desta categoria (CNS, 1988).

Outro documento que regulamenta e aconselha os procedimentos relacionados com a ética, proteção e direitos dos sujeitos em pesquisa, é o *International Ethics Guidelines for Health-Related Research Involving Humans* desenvolvido e publicado pelo Conselho das Associações Médicas Internacionais em Colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS), da qual o Brasil participa, e que explica que a razão ética para a realização de pesquisas científicas utilizando seres humanos é o valor científico e social, uma vez que o conhecimento gerado pelos estudos possibilita o desenvolvimento de novas maneiras de tratar, proteger e promover a saúde, sendo este o principal motivo pelo qual todos os atores envolvidos com o objeto de pesquisa deverão estar seguros de que seu propósito é puramente cientifico (CIOMS, 2016).

Então o IQSC não poderia ter conduzido estudos clínicos de Fase I, II e III por ser um Instituto de Química e o Líder da pesquisa não estar classificado como profissional de saúde. E de fato, os estudos clínicos não foram conduzidos pelos profissionais do IQSC/USP, conforme sacramentam a legislação e recomendações vigentes sobre ética em Pesquisa no país.

Em 2008, a ANVISA publicou a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 39, atualizando a regulação para a realização de pesquisa clínica no Brasil, estabelecendo inclusive as responsabilidades do patrocinador, que deverá ser responsável pelos investimentos necessários a condução da pesquisa como também por todas as consequências. Estas responsabilidades estão descritas no artigo 3º, parágrafo 1º da RDC. No caso da pesquisa envolvendo a FOS-S, o patrocinador seria a USP (ANVISA, 2008a).

Em 2011, bem antes da intensificação da discussão em torno da liberação da FOS-S para distribuição e comercialização, a Academia Brasileira de Ciências publicou um posicionamento não datado e sem referências bibliográficas, chamando a atenção para a necessidade de realização dos estudos clínicos para comprovação de efetividade da FOS-S. Após discorrer sobre cada fase dos estudos e duração de cada uma, o documento conclui que a FOS-S não foi submetida a todas as etapas para comprovação de eficácia e segurança e é feita recomendação neste sentido. A nota refere que em avaliação da literatura científica internacional sobre a FOS-S fica evidenciado que não há garantia de estabilidade entre os vários lotes, nem estudos de farmacocinética, de eficácia e segurança, e ainda, o desenvolvimento da FOS-S não visa tratar uma doença específica para a qual não haja alterativa terapêutica já disponível (ABC, 2011).

Os estudos sobre a FOS-S publicados em periódicos científicos internacionais mencionados na Nota se referem aos estudos da equipe de São Carlos, com os estudos pré-clínicos, conduzidos no prazo e publicados conforme a Academia sugeriu na nota.

A realização dos estudos clínicos para a comprovação de eficácia e segurança da substância na indicação preconizada constituiu um dos pontos críticos do debate, onde se colocou o enfrentamento entre direito à vida e legislação, a conduta ética dos pesquisadores, a interferência das decisões judiciais no Executivo, uma vez que estas decisões perpassavam a legislação sanitária vigente.

O ponto de partida para o debate em torno do acesso a FOS-S talvez tenha acontecido em algum momento impossível de se estimar com exatidão, já com sinais por volta de 2011, data da nota da Academia Brasileira de Ciências.

Em novembro de 2013 aconteceu uma reunião entre o grupo de São Carlos e a Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que confirmou o interesse em realizar a produção pública da substância, tendo em vista a viabilidade na área oncológica. Nesta ocasião a Fiocruz confirmou também ter entrado em contato com a Rede Nacional de Fármacos Anticâncer (REDEFAC) e orientou quanto a

realização dos estudos clínicos necessários assim como para a obtenção do registro sanitário. Em comunicado público a Fiocruz confirmou este posicionamento (FIOCRUZ, 2015).

A descoberta e desenvolvimento de novas moléculas que representem interesse para o MS, principalmente aquelas moléculas com ação anticâncer, são alvo de atenção e de atuação da REDEFAC (BRASIL, 2011a).

Em junho de 2014, a Direção do IQSC publicou a Portaria nº 1.389, de 10/06/2014, que em síntese, deliberava que a sintetização, extração, produção, embalagem, distribuição e demais processamentos de substâncias com finalidade terapêuticas e sanitárias não eram mais permitidas e que deveriam ter autorização prévia da Direção do IQSC (IQSC, 2014).

Como esta portaria significou a paralização em caráter definitivo da produção e distribuição da FOS-S, podemos aceitar este ponto como a mola prepulsora da explosão das ações judiciais.

Durante os debates chegou a ser suscitado que a Portaria estaria na contra-mão do processo de P&D de novas moléculas nas universidades públicas brasileiras. Entretanto, sendo o IQSC, um Instituto de Química, a Portaria foi clara na restrição às atividades farmacêuticas. O paradoxo contido no documento transparece apenas quando determina que a atividade de produção, embalagem e distribuição de produtos farmacêuticos e sanitários deverá ter anuência da Direção (IQSC, 2014).

Na tentativa de explicar a reação da sociedade a partir desta portaria, poderia ser simulado um cenário de aumento da procura por parte dos pacientes à porta do IQSC, que por sua vez, por razões de capacidade técnica restrita na produção, reduziu a oferta. Talvez, os primeiros ruídos neste momento tenham demonstrado que a demanda pela substância já estava sedimentada na sociedade. De acordo com notícias divulgadas amplamente, pode-se perceber que pacientes de todo o país solicitavam a substância ao IQSC, que foi distribuída gratuitamente por mais de vinte anos, sem queixas indenizatórias por efeitos adversos provocados pela ingestão da pílula.

É pertinente a discussão sobre a validade do argumento de algumas instituições: da USP, da ANVISA, do Conselho Federal de Farmácia de São Paulo (CRF-SP), que atuou a USP por não observar as Boas Práticas pertinentes à produção de medicamentos no IQSC e da própria AMB, uma vez que é de conhecimento que os pacientes possuiam prescrição médica nas mãos, até porque a ação judicial apenas é desencadeada mediante prescrição médica (BRASIL, 2015b).

A situação ocorreu por vinte anos, sem reação. A nota do CRF-SP justifica a sua não atuação até aquele momento por não deter o poder de polícia para investigar atividades

clandestinas, mas a partir do momento que as liminares começaram a acontecer se sentiu na obrigação de cumprir o seu papel (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA DE SÃO PAULO, 2015).

Em 10 de outubro de 2014, a ANVISA publica a RDC nº 60, que dispõe sobre os critérios para concessão de registro sanitário para medicamentos tendo como princípio ativo substâncias sintéticas e semisintéticas e classificados como medicamentos novos, genéricos e similares. A RDC nº 60 mantém a definição de medicamento apresentada pela Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, entretanto atualiza este documento para os padrões atuais e uma destas atualizações inclui o Capítulo 4 que trata dos Requisitos Específicos para o Registro de Medicamentos Novos, que na Seção 1 (Do Registro de Medicamentos Novos), artigo 24, obriga a apresentação entre outros, dos relatórios dos estudos não clínicos e de estudos clínicos de fase I, II e III (ANVISA, 2014; BRASIL, 1973).

Esta atualização contemporânea e a discussão sobre a FOS-S convidam para reflexão sobre inovação e o fato extraordinário que é a pesquisa em torno de moléculas promissoras em instituições públicas nacionais, já que substâncias confirmadas como medicamento ou IFA são maciçamente de origem externa ao Brasil, com encaminhaminhamento por parte das empresas produtoras dos estudos realizados nos países de origem para efeitos de petição para concessão de registro sanitário.

À esta época, o total de ações judiciais propostas já ultrapassavam 1.300 com 800 liminares concedidas, conforme os dados da Ação Cível Pública nº 013043568.2015.4.02.5101, que transcorreu seu curso na 30ª Vara Federal (BRASIL, 2010c). Os pleitos judiciais apresentavam os seguintes fundamentos:

1) Existência de resultados antiproliferativos demonstrados nos estudos *in vitro* (em células) e *in vivo* (em roedores);
2) Prescrições médicas oriundas de centros de referências;
3) Relatos de pacientes com substanciais melhoras clínicas;
4) Reconhecimento da potencialidade da molécula pela Fiocruz;
5) Existência de laudo médico prescrevendo a substância ao paciente;
6) Existência, portanto, de provas técnicas demonstrando a eficácia do tratamento;
7) Existência de autorização legal para o uso de medicamentos novos e experimentais sem registro na ANVISA (Art. 24 da Lei nº 6.360/76. Artigo 24): "estão isentos de registro os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob ontrole médico, podendo inclusive, ser importados, mediante expressa autorização do Ministério da Saúde";
8) Não há incremento ao risco ou potencialidade lesiva quando o paciente está em fase terminal, em terapia paliativa e fora de qualquer possibilidade terapêutica da medicina convencional, inexistindo terapia registrada na ANVISA e incorporada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), e eficaz no combate à doença;
9) Logo, não há infração administrativa (Art. 66 da Lei nº 6.360/76) ou penal (Art. 273, § 1º - B, I, do Código Penal);

> 10) Preponderância do Direito Fundamental à Saúde e à Vida diante de trâmites administrativos que podem ser excepcionados conforme reconhecido pela própria ANVISA;
> 11) Direito à última chance;
> 12) Princípio da vedação do retrocesso.

No transcorrer do ano de 2015, houve o agravamento do Caso FOS-S quando o Presidente do TJSP, atendendo à solicitação do Estado de São Paulo que argumentava a impossibilidade da produção e substituição da substância em larga escala por parte da USP, suspendeu em sede os efeitos de uma decisão liminar que obrigava o fornecimento da substância a uma paciente. A paciente, a médica Bernadete Cioffi, conseguiu encaminhar o caso à Presidência da Seção de Direito Público (responsável pela apreciação de admissibilidade de recursos especiais e extraordinários), que levou a liminar a Tribunal Superior. Em 08 de outubro, no julgamento da Petição 5828 MC/SP, o Ministro Edson Fachim do Supremo Tribunal Federal (STF), presidindo a Seção, suspendeu em sede liminar os efeitos da decisão do TJSP, voltando a valer a liminar da Juiza da Comarca de São Carlos que obrigava a USP a fornecer a substância à paciente (SÃO PAULO, 2015).

Neste momento, a USP, o IQSC, e a ANVISA divulgaram comunicados com informações à população, sobre a condição de substância e não de medicamento da FOS-S e sobre a restrição na capacidade de produção e a impossibilidade de atender a população. A Nota Técnica nº 56/2015, da Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)/ANVISA esclarece que a FOS-S não possuía registro sanitário, portanto, eficácia e segurança sanitária não poderiam estar comprovadas (SUMED; ANVISA, 2015).

A escalada do debate se deu com a participação ativa do Judiciário: atores centrais no período de 1 ano foram a USP, ANVISA no que tange ao cumprimento da Legislação Sanitária vigente no país, sociedade civil e principalmente, o Judiciário. A reação do Executivo se deu através de ação do Judiciário.

Em 21 de outubro de 2015, a DPU ajuizou Ação Civil Pública com pedido de liminar em face da União Federal, da ANVISA, do Estado de São Paulo e da USP (Autos nº 013043568.2015.4.02.5101), postulando em síntese (BRASIL, 2010c):

> 1) Que seja determinado à União, à ANVISA, ao Estado de São Paulo e à USP obrigação de fazer no sentido de indicar no prazo máximo de 60 dias o desenho de estudo clínico multicêntrico em instituição pública ou privada às custas dos réus com equipe de médicos supervisionada pelo Dr. Renato Meneguelo, médico da equipe e também titular da patente, para iniciar, desenvolver e concluir os estudos da fase clínica precedidos de aprovação do Comitê de Ética (Conep) – COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP/CNS/MS), com protocolo de pesquisa clínica que poderá ser aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);

> 2) Que seja determinado à União, ao Estado de São Paulo, à USP e à ANVISA a apresentação de um plano concreto de ações, no prazo de 20 (vinte) dias para garantir a continuidade do fornecimento da substância fosfoetanolamina sintética aos que já obtiveram a substância com ou sem ordem judicial, considerando o uso contínuo da substância pelos pacientes que já recebem pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo;
> 3) Que seja imposta à União, à ANVISA, ao Estado de São Paulo e à USP obrigação de se fazer consistente na apresentação de um plano concreto de ações no prazo máximo de 20 dias a contar da intimação da decisão antecipatória para viabilizar e garantir o fornecimento pelo tempo necessário da substância FOS-S, em larga escala, aos portadores de neoplasia maligna e fora de condição terapêutica descrita através da medicina convencional, ou seja, aqueles pacientes que estão sob a condição de terapia paliativa. A substância também deverá ser entregue em cápsulas aos pacientes quando comprovado que diante da neoplasia o quimioterápico é pouco funcional, sendo certo que o advento composto da FOS-S possa ser mais benéfico do que o próprio tratamento indicado pela medicina baseada em evidências, como por exemplo, nos casos de glioblastoma multiforme cerebral;
> 4) Que, cumpridos os protocolos da ANVISA, todo o processo de fabricação, produção e comercialização seja elaborado pela União por laboratório oficial ou indicado pela mesma ré, devendo a entrega do medicamento ser feita de forma gratuita ou com valor acessível a população, por intermédio do SUS àqueles que necessitarem.

Em 29 de outubro de 2015 foi realizada uma audiência pública no Senado Federal solicitada pelas Comissões de Ciência e Tecnologia e de Assuntos Sociais do Senado Federal com a participação de pacientes, políticos, Ministérios envolvidos, academia e pesquisadores, com intenso debate (SENADO NOTÍCIAS, 2015a).

Em 30/10/2015, o MS publicou a Portaria GM/MS nº 1.767/2015, que institui o GT-FOS-S para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento e estudos clínicos para avaliação de eficácia e segurança da FOS-S nas indicações preconizadas e reivindicadas (BRASIL, 2015e).

Em 19 de novembro de 2015, o pleito liminar formulado na Ação Civil Pública proposta pela DPU foi acolhido, em parte, para "garantir que a UNIÃO levasse adiante o desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina sintética". Foi deferido o pleito antecipatório somente para determinar que a UNIÃO apresentasse plano de trabalho previsto na Portaria nº 1.767/2015, no prazo de sessenta dias, sob a pena de multa diária de R$ 100.000,00 (cem mil reais (BRASIL, 2015e).

2.2.2 Do Grupo de Trabalho Fosfoetanolamina Sintética

O Caso FOS-S transcorreu em um o momento político nacional bastante crítico com a incerteza a respeito da continuidade do mandato da Presidente Dilma Roussef (PT), cujo pedido de impedimento foi aceito pelo Presidente da Câmara dos Deputados – Eduardo Cunha – em 02 de dezembro de 2015, abrindo o processo neste intuito, que se encerrou em 31 de agosto de 2016, com a cassação do mandato da Presidente. Assumiu a Presidência da República, Michel Temer, do Partido do Movimento Democrático Brasileiro (PMDB), em meio a uma onda de protestos nacionais reivindicando novas eleições. Neste período, o MS foi ocupado por Marcelo Castro (PMDB), que substituiu o Ex-Ministro Arthur Chioro (PT).

Após determinação da DPU em 21 de outubro de 2015, que ajuizou uma ação cível pública com pedido de liminar em face da União Federal, da ANVISA, do estado de São Paulo e da USP, sob os Autos de nº 0130043568.2015.04.02.5101, dois eventos marcaram os encaminhamentos em relação à FOS-S: uma Audiência Pública no Senado Federal, e a instituição do GT-FOS-S. Em síntese, a ação cível pública obrigava aos réus:

a) à União, à ANVISA e ao Estado de São Paulo a conduzir os estudos clínicos necessários para concessão de registro sanitário;
b) à União, à USP e à ANVISA, a apresentação de um plano concreto para garantir o fornecimento da substância àqueles já a recebiam;
c) à ANVISA e ao Estado de São Paulo a apresentação de projeto para produção em larga escala; após cumprimento dos protocolos, disponibilização do medicamento de forma gratuita ou a preço acessível à população.

A Audiência Pública no Senado Federal aconteceu em 29 de outubro de 2015, como iniciativa dos Senadores Ana Amélia, do Partido Progressista do Rio Grande do Sul (PP-RS), Ivo Cassol, do Partido Progressista de Rondônia (PP-RO), Hélio José, do Partido Social Democrático do Distrito Federal (PSD-DF) e foi organizada em conjunto com as Comissões de Assuntos Sociais e de Ciência e Tecnologia do Senado Federal. A Audiência disponibilizou vários canais para a participação cidadã, dentre eles, Alô Senado e o Portal e-Cidadania do Senado Federal, convidou além dos pesquisadores envolvidos, médicos oncologistas, Diretor do INCA, pacientes que fizeram uso da substância, concluindo pela

necessidade de prosseguimento com os estudos, motivado pelo relato positivo de pacientes e médicos (SENADO NOTÍCIAS, 2015a).

E ainda, subsequente à Audiência Pública no Senado Federal, a Portaria GM/MS 1767/2015 convocou para formação do GT visando cumprir a determinação judicial as Instituições relacionadas no Quadro 5.

Em 22 de dezembro de 2015, o MS disponibilizou um documento que passa a constituir uma resposta oficial a população brasileira em relação a concessão de registro sanitário, produção e distribuição nacional da FOS-S sintetizada no IQSC. Este documento constitui o Relatório de Atividades GT-FOS-S que sintetizou os trabalhos de dois Ministérios: Ministério da Saúde e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, cuja atuação conjunta a partir daquele momento, visou cumprir a determinação judicial (BRASIL, 2015a).

A partir deste documento, foram identificados os principais protagonistas técnicos, políticos e institucionais a partir desta fase, conforme relacionado no Quadro 5.

Quadro 5 – Principais protagonistas no Caso FOS-S

USP
MINISTÉRIO DA SAÚDE
MINISTERIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO
PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA
ANVISA
AMB
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
SENADO FEDERAL
CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO
GRUPO DE PESQUISA FOS-S IQSC/USP
CENTRO DE INOVAÇÃO E ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS
LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO E SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS – LASSBIO/UFRJ
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ

Fonte: A autora, 2019.

Conforme a relação de participantes mencionados no Relatório, não houve convocação da Sociedade Civil que poderia estar representada pela AMB, pela Associação Brasileira de Química Fina (ABIFINA), ou ainda Associações de Pacientes Portadores de Câncer, como a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) que é bastante ativa. Percebe-se também a ausência do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES)

que possui o Departamento de Complexo Industrial e de Serviços de Saúde (DECISS), com atuação incansável para buscar soluções para incentivar o desenvolvimento de moléculas inovadoras para atender ao SUS. A REDEFAC também não foi mencionada formalmente, apesar de algumas instituições integrantes estarem incluídas no GT, como INCA e Fiocruz, porém, não houve menção de estarem representando a Rede formalmente.

A Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC) foi criada em 2011 pela Portaria GM/MS nº 794, de 13 de abril de 2011 para promover a incorporação de novos produtos (BRASIL, 2011b).

O INCA e o Hospital das Clínicas da USP são membros da RNPC. Novamente, a Rede não esteve formalmente representada no GT-FOS-S, e este também foi o caso da Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC), instituída pela Portaria nº 12, de 13 de dezembro de 2011 (BRASIL, 2011c).

A participação de pesquisadores de centros de pesquisas internacionais com concentração em Oncologia com linha de pesquisa envolvendo a FOS também não foi percebida.

Criada pela Portaria GM/MCTI nº 10, de 17 de outubro de 2011, composta pelo INCA, Fiocruz, Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/MS, Laboratório Nacional de Biociências (LNBIO), BNDES, Financiadora de Bioprojetos (FINEP), Fundação do Câncer que como entidade privada sem fins lucrativos foi designada na portaria para apoiar o INCA, responsável pela gestão e operacionalização da REDEFAC. Conforme a portaria, a finalidade da Rede descrita no artigo 2º, alíneas 1, 2 e 3 principalmente, inclui:

> I – Organizar, Coordenar e Controlar as propostas colaborativas de descoberta e desenvolvimento de agentes anticâncer entre laboratórios públicos e privados apoiados pelo Ministério da Saúde,
> II – Interligar laboratórios públicos e privados com diferentes capacidades técnicas no sentido de maximizar oporunidades de colaboração em projetos de descoberta e desenvolvimento de agentes anticâncer apoiados pelo Ministério da Saúde
> III – Estabelecer junto a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCITIE/MS), uma política priorizando o potencial translacional de projetos de descoberta e desenvolvimento de agentes anticâncer apoiados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a).

Com esta amplitude de atuação, a REDEFAC desempenha um papel integrador nas ações necessárias para avaliação do interesse científico referentes a novas moléculas e novas rotas de produção.

Quadro 6 – Participantes do GT-FOS-S

INSTITUIÇÃO	PARTICIPANTE	CARGO/FUNÇÃO
Ministério da Saúde (MS)	Marcelo Castro	Ministro de Estado
SCITIE/MS	Eduardo de Azeredo Costa	Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
DECIT/SCITIE/MS	Márcia Luz da Motta	Diretora Substituta/DECIT/SCITIE/MS
DIGITS/SCITIE/MS	Clarice Alegre Petramale	Diretora/ DIGITS/SCITIE/MS
CGBQB/DECIIS/SCITIE/MS	Kellen Santos Rezende	Coordenadora/ CGBQB/DECIIS/SCITIE/MS
Ministério da Ciência e Tecnologia e Inovação (MCTI)	Celso Pansera	Ministro de Estado
SEPED/MCTI	Jailson Bittencourt de Andrade	Secretário de Políticas e Programas de Pesquisa e Desenvolvimento/SEPED/MCTI
MCTI	Carlos Azevedo	Chefe de Gabinete do Ministro/MCTI
SEPED/MCTI	Luiz Henrique Mourão do Canto Pereira	Coordenador Geral de Biotecnologia e Saúde – SEPED/MCTI
CGBS/SEPED/MCTI	Thiago de Mello Moraes	Analista de Ciência e Tecnologia da CGBS/SEPED/MCTI
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)	Raquel Coelho	Coordenadora Geral/CGSAU/CNPq
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)	Marisa Maria Dreyer Breitenbach	Coordenadora de Pesquisa (INCA/SAS/MS)
Fundação Oswaldo Cruz	Jorge Carlos Santos da Costa	Assessor da Presidência/ Fiocruz
ANVISA	Renato Alencar Porto	Diretor de Autorização e Registro Sanitário/DIARE/ANVISA
SUMED/ANVISA	Meiruze Souza de Freitas	Superintendente de Medicamentos e Biológicos SUMED/ANVISA
Grupo de Pesquisadores da Fosfoetanolamina	Durvanei Augusto Maria	Instituto Butantã, Secretaria de Saúde, Estado de São Paulo
Centro de Inovação e Ensaios Pré-Clínicos	João Batista Calixto	Presidente
Núcleo de P&D de Medicamentos/NPDM/UFC	Manoel Odorico de Moraes	Diretor
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias-LASSBio/UFRJ	Eliezer Barreiro	

Fonte: A autora, 2019.

O Prof. Gilberto Chierice contestou formalmente a composição do Grupo através de expediente direto ao Sr. Ministro de Estado de Saúde Marcelo Castro (PMDB/PI) em 4 de novembro de 2015. No documento solicitava a exclusão de entidades privadas e a inclusão da sociedade civil como DPU, Ministério Público, USP, Universidade do Estado de São Paulo (UNESP) e Instituto Butantã.

Finalmente o Prof. Durvanei Augusto Maria do Instituto Butantã de São Paulo passou a representar o grupo de pesquisadores de São Carlos. O Prof. Durvanei, imunologista, estuda a FOS já há bastante tempo com uma produção científica relevante.

O Requerimento nº 254/2015, que teve como autores os Deputados Arlindo Chinaglia (PT/SP) e Odorico Monteiro (PT/CE), entre outros e aprovado em Reunião Deliberativa Ordinária em 18/11/2015 solicitou o acompanhamento das atividades do GT por parte da sociedade civil.

A previsão de investimento para ser consumido em cada etapa dos estudos foi estimada em R$ 10 milhões de reais, liberados através do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Este investimento seria disponibilizado nos três anos aos Laboratórios envolvidos com as etapas de síntese, estudos não clínicos e estudos clínicos da fase I, sendo R$ 2 milhões de reais imediatamente repassados aos três laboratórios envolvidos: CIEnP, LASSBio/UFRJ e NPDM/UFC. Por sugestão do MCTI, seriam analisadas duas formas de síntese: uma do IQSC e outra sintetizada considerando as Boas Práticas de Fabricação. A síntese se refere a uma substância já identificada previamente: a FOS.

Na indústria farmacêutica a decisão de investimentos em moléculas promissoras é uma decisão que exige rigidez para o enfrentamento dos riscos. Segundo relatório da Consultoria americana PriceWaterhouseCoopers baseado em dados da PhRMA, a indústria precisa investir aproximadamente entre 2.9 a 4.9 bilhões de dólares americanos em uma nova molécula desde a identificação até a obtenção de registro sanitário e incorporação tecnológica (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2012).

Cada fase de desenvolvimento precisa ter o gasto claramente contabilizado não apenas em função das regras de balanço que obedecem a diretrizes internacionais bastantes rígidas para empresas cotadas nas principais bolsas de valores globais, mas também por outros dois motivos: o princípio de *accountability* adotado pelo International Reporting Standard (IFRS) obriga a prestação de contas por meio de balanço contábil baseado na responsabilidade ética e na transparência e que atua em duas direções: uma em relação aos governos onde estão baseadas as empresas porque precisam estar sustentáveis para garantir empregos e retorno

através de recolhimento de impostos e taxas; a outra direção se refere à satisfação aos acionistas já que P&D é realizado não apenas com incentivos fiscais dos governos mas também com a venda de ações, ou seja, financiamento de terceiros.

No momento do estabelecimento do GT-FOS-S o Governo brasileiro reage aos protestos, e motivado pela atuação do Judiciário, as atividades do GT-FOS-S passam a ter um papel decisivo. De um lado, a população aguardava anciosa por uma decisão técnica, que pudesse representar finalmente o acesso a substância, já que muitos pacientes relatavam melhora do estado geral e não gostariam de interromper o tratamento. A corrente humana aguardando o resultado dos estudos era imensa com pontos de vista incisivos a respeito do embate político em torno da FOS-S.

No outro lado, estavam Academia, e as intituições técnicas ligadas ao processo regulatório de registro sanitário. Aqui, o posicionamento em relação à FOS-S era pela não liberação do registro sanitário fundamentado na falta de ética na condução da pesquisa pelo grupo de São Carlos, na produção fora do ambiente de Boas Práticas de Produção de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, de que os estudos foram realizados em um espaço de tempo muito curto para poder se constatar eficácia e segurança antes da distribuição, entre outras linhas de argumentação. Estes argumentos foram conduzidos por entidades acadêmicas e de pesquisa, associações médicas e de saúde coletiva, portadores de um papel como formadores de opinião perante a sociedade, com alguns fazendo parte do GT-FOS-S.

Considerando a acessibilidade de conhecimento técnico específico, o relatório buscou fundamentar algum conhecimento sobre a substância de origem – a FOS – referenciando alguns artigos do final do século 20, quando os estudos sobre a substância e seu papel como agente antineoplásico foram retomados, principalmente no Instituto Nacional de Câncer do Amsterdão.

A primeira reunião do GT-FOS aconteceu em 05 de novembro de 2015 e foi uma reunião para o planejamento dos trabalhos a serem desenvolvidos. Durante esta reunião alguns participantes ressaltaram pontos relevantes para a condução dos trabalhos e alguns argumentos controversos.

A ANVISA reforçou a preocupação já expressa em notas de esclarecimentos à população e outras medidas para facilitar o acesso à informação, sobre a importância do registro sanitário de medicamentos e produtos para a saúde. A Agência se posicionou receosa em relação à urgência para realização dos estudos justificados pela pressão do Congresso Nacional. O prazo dado pela DPU foi de 60 dias para apresentação do Plano de Trabalho. Considerando uma duração de estudos clínicos de aproximadamente 5 anos, uma reação neste

sentido tomada em 2013 teria colocado o processo de registro ou não da FOS-S na metade do caminho. Outra preocupação da Agência foi em relação à possibilidade de precendentes para a comercialização e consumo de medicamentos sem a comprovada ausência de risco à saúde da população, o que é garantido pelo registro sanitário.

A aquisição de medicamentos sem autorização da agência de controle sanitário no Brasil já é conhecida. Aqui cumpre citar como motivos que pressionam por agilidade na aquisição, os motivos econômicos relacionado com a pressão da oferta induzindo a demanda; os motivos técnicos também pressionam as Agências, já que o conhecimento do genoma humano e o desenvolvimento da bioquímica molecular faz com que medicamentos sejam cada vez mais desenhados para atender a um perfil genético, portanto, provocando impacto na precificação e movimentando a reivindicação por parte dos pacientes na direção da incorporação pelo sistema de saúde antes da realização de estudos clínicos extensos (HOWARD *et al.*, 2015).

De acordo com um estudo de Teodoro e colaboradores, o governo brasileiro adquiriu no período entre 2004 e 2013, 614 medicamentos sem registro sanitário, o que correspondeu a 0,14% das compras federais no período citado incluídas no Sistema Integrado de Administração dos Serviços Gerais (SIASG) do governo federal, cujo total absoluto foi de 147.120 aquisições de medicamentos. O valor das compras referentes a medicamentos sem registro sanitário no Brasil se aproxima a U$S 160 milhões de dólares americanos. (TEODORO *et al.*, 2017).

O mesmo estudo demonstra que a maioria dos medicamentos adquiridos possuía o *status* de droga órfã e 96,6% destas compras se deve ao cumprimento de liminar judicial (TEODORO *et al.*, 2017).

Considerando que o prazo entre petição, análise e concessão de registro sanitário junto à ANVISA compreende aproximadamente 90 dias, por inferência é possível concluir que a estratégia envolvendo o litígio pode ser mais custo efetiva para os fabricantes porque evitaria o custo e as despesas de *over head* que representam os custos indiretos não relacionados diretamente com a produção assim como as despesas relacionadas com a permanência de uma empresa no mercado e aqui estão relacionados com a petição e adequação documental para o Brasil. A estratégia utilizando o litígio também, anteciparia a receita extraordinária proporcionada pela dificuldade de negociação de preços dada a urgência por parte do comprador.

O problema da propriedade intelectual foi levantado pela Fiocruz. Foi ressaltado que os pesquisadores de São Carlos detinham apenas um depósito de pedidos de patentes junto ao

INPI, ou seja, ainda não se possui patentes. Ainda, a patente não estaria sob a titularidade de uma instituição como a USP/São Carlos, e sim de pessoas físicas.

Neste ponto se constata outra difuldade em P&D no Brasil que se refere ao *Back Log* no INPI e que provoca um intervalo de tempo entre o depósito de pedido e a concessão de patente de aproximadamente 11 anos. De acordo com estudo do INPI sobre a capacidade de produção do Instituto, em 2008, ano do depósito de patente feito pelos pesquisadores do IQSC, foram depositados 26.641 pedidos de patentes. Foram liberadas 15.065 decisões (PIMENTEL, 2017).

O *back log* do INPI constitui uma grande preocupação para a indústria farmacêutica nacional, apesar de que a discussão sobre patentes na indústria farmacêutica apresenta diversas nuanças.

Também foi apontada a questão de capacidade produtiva dos laboratórios farmacêuticos oficiais, já que os lotes a serem utilizados na pesquisa deveriam ser produzidos respeitando as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC), com produção do IFA em indústria farmoquímica. Neste ponto se evidenciam alguns aspectos críticos relacionados com a capacidade produtiva nacional para o atendimento da demanda do SUS:

a) os laboratórios públicos oficiais são laboratórios farmacêuticos responsáveis pela produção de medicamentos e não pela produção de IFA;
b) não existe indústria farmoquímica pública no país;
c) existem indústrias farmoquímicas privadas no país.

O problema da produção de IFA no país voltado para atendimento da demanda no mercado nacional é um dos entraves no desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional. Apesar do desenvolvimento deste segmento industrial nas últimas décadas, o parque nacional de farmoquímicos permaneceu atrofiado, com um marcante descompasso entre importações e exportações. Esta situação torna o Brasil vulnerável ao mercado externo no momento de assegurar o atendimento da demanda nacional por medicamentos, ou ainda em um momento de priorizar uma inovação de interesse público como a FOS-S, caso tivesse se mostrado promissora. O Brasil importou aproximadamente 90% dos IFAs utilizados no mercado nacional no período de 2005 a 2014 e exportou 65% da produção nacional, evidenciando um descompasso no atendimento da demanda da indústria farmacêutica nacional (MITIDIERI *et al.*, 2014).

O Relatório registra a reunião do GT-FOS-S, de 16/11/2015, quando foi comunicado sobre o montante de até R$ 10 milhões de reais liberados na forma de encomenda direta como investimento nas etapas da pesquisa e ainda se discutiu sobre a indicação dos pesquisadores com notório saber para liderar as pesquisas (BRASIL, 2015a).

Os recursos seriam repassados aos laboratórios selecionados para os estudos não clínicos tendo como critério para a seleção a liderança científica, notório saber e experiência internacional na área. Os testes foram realizados com duas amostras: uma oriunda do IQSC e outra sintetizada nos laboratórios indicados para o estudo de acordo com a rota de síntese patenteada no INPI. Assim, foram encarregados os laboratórios LASSBio/UFRJ, CIEnP e NPDM/EFC para esta fase do estudo, sendo solicitado por parte do MCTI amostra à USP da FOS-S produzida no IQSC.

A reunião de 03/12/2015 definiu a necessidade de caracterização da substância (a esta altura o termo molécula ainda estava sendo utilizado na redação do documento).

O último registro de reunião data de 14/12/2015 que contou com a presença do Prof. Durvanei Augusto de Maria que apresentou os dados dos estudos não clínicos realizados até então, e já publicados em periódicos da área de interesse científico, inclusive com citação por outros grupos de pesquisa internacionais. Entretanto, estes estudos não foram realizados segundo as Boas Práticas de Laboratório (BPL) conforme exigência da legislação sanitária vigente no país de acordo com a opinião dos especialistas em pesquisa.

A Deputada Federal Leandre Dal Ponte, do Partido Verde do Paraná (PV-PR) membro do GT da Câmara dos Deputados para acompanhamento do GT-FOS-S protocolou na ANVISA, sob o número 201512020267PR, os documentos contendo os resultados dos estudos sobre a FOS-S realizados em São Carlos.

A ANVISA respondeu detalhadamente com todas as recomendações em relação a necessidade de adequação, inclusive recomendando aos pesquisadores que sigam o mesmo desenho de estudos aplicados para a avaliação da "edelfosina, miltefosina, perifosina, erucilfosfocolina e erufosina, que pertecem a mesma classe de agentes tumorais estruturalmente relacionados com a fosfoetanolamina" (BRASIL, 2015a).

Com efeito, a utilização das AFLs sintéticas foi iniciada em meados da primeira década do século 21 e a FOS tem um papel fundamental para a síntese destes lipídeos uma vez que é precursora do processo. Dentre os novos medicamentos em desenvolvimento e com alteração de indicação para tratar alguns tipos de tumores malignos destacam-se: Edelfosine (Impavido®), Miltefosine, Perifosine, Eurocilfosfocolina, Erufonia e o Ilmofosine (VAN BLITTERSWIK; VERHEIJ, 2008).

O perifosine foi o primeiro AFL a obter a posição de registro acelerado[9] pelo FDA em abril de 2010, com indicação para o tratamento do câncer colo retal, e de medicamento órfão em 2010 para o tratamento do neuroblastoma. Além disso, o perifosine já vinha sendo utilizado para o tratamento do câncer de rim e outros tipos de canceres. O pedido de registro do perifosine partiu da empresa Keryx Pharmaceutical Inc., produtora do antineoplásico oral sob a licença da Aeterna Zentaris com matriz em Quebec no Canadá, que mantém a patente por 20 anos. A empresa Aeterna Zentaris Incorporation domiciliada no Canadá (Quebec) é subsidiária da Zentaris GmbH com sede na Alemanha, ambas notadas no NASDAQ. A Aeterna Zentaris é investidora na pesquisa e desenvolvimento de ALPs para o tratamento oncológico (REUTERS, 2010).

Em 10 de junho de 2010 foi concedido o registro da European Medicament Agency (EMA) para a utilização do Perifosine no tratamento do mieloma múltiplo, através do protocolo EU 3/10/740. A designação como droga órfã concedida pela EMA foi retirada em 2014, a pedido da Aeterna Zentaris (EMA, 2014).

Em nota de 11 de março de 2013, a empresa subitamente comunicou a suspensão dos estudos clínicos de fase III sobre o uso do Perifosine associado ao Bortezomibe e Dexametasona para o tratamento do Mieloma Múltiplo. A nota esclarece a suspensão dos estudos para atender às recomendações do Conselho de Monitoramento de Eficácia e Segurança de Pesquisa, de acordo com comunicado aos acionistas divulgado pelo Aeterna Zentaris (AETERNA ZENTARIS, 2013).

Entretanto, a Aeterna Zentaris fechou uma negociação com a Yakult Honsa do Japão em março de 2011 por um valor aproximado de U$ 100 milhões de dólares americanos, que inclui a permissão para desenvolvimento, comercialização e registro no Japão do perifosine para tratamento do câncer colorretal e do mieloma múltiplo. A Yakult Honsa é uma empresa farmacêutica voltada para a pesquisa de antineoplásicos inovadores. Haviam outras duas empresas interessadas na licença do Perifosine para esta indicação (QUÉBEC, 2011).

O Edelfosine é um análogo da lisfosfadilcolina desenvolvido em 1960 por Hanjörg Eibl através da adição de um éster no grupo metila do ALP. Atua como imunomodulador, inibidor da proliferação de células malignas, se configurando como um potente agente

[9] Registro Acelerado pelo FDA (em Inglês: *Accelated Approval*) corresponde à concessão de registro sanitário para medicamentos novos, ainda sem a realização dos estudos clínicos por serem medicamentos indicados para tratar doenças graves e ainda sem alternativas terapêuticas efetivas disponíveis. O registro acelerado (*fast track*) se baseia em desfechos clínicos substitutos. Quando da conclusão dos estudos clínicos, se os desfechos não forem comprovados, o registro sanitário é cancelado (FDA, 2018).

antitumoral A utilização como agente antineoplásico está frequentemente associada à cisplatina, e como estimulador da medula óssea na leucemia aguda. Destaca-se a sua baixa toxicidade (VINK *et al.*, 2007).

A patente do Edelfosine pertence a Zantaris GmBH Frankfurt Am Main (Alemanha), estando o medicamento registrado na EMA e no FDA, com indicação para tratamento do HIV, doenças parasitárias, doenças auto-imunes. A Miltefosina possui registro na EMA desde 2002 para o tratamento de leishmaniose visceral, tendo sido identificado por Eidl e Hunger no final da década de 1960 como um ALP com uma estrutura mínima para induzir uma ação antineoplásica intensa. Porém, a administração oral induz a toxicidade gastrointestinal, e quando administrado por via endovenosa provocou hemorragias. A indicação atual é para o uso tópico nas metástases cutâneas de alguns tipos de câncer, como o câncer de mama (RIOS-MARCOS *et al.*, 2017).

No Brasil, uma pesquisa realizada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas e o Instituto de Química da USP em conjunto com o Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo, se dedica a avaliação da utilização do método de nanoencapsulação como possibilidade para aumento da eficiência e redução dos efeitos adversos da miltefosina (BERNARDES, 2017).

Demais ALPs com ação antineoplásica e atualmente estudados incluem a Erucilfosfocolina, Erufonia, Ilmofosine (VAN BLITTERSWIJK; VERHEIJ, 2008).

O Documento “Relatório de Atividades do Grupo de Trabalho Fosfoetanolamina Sintética” se encerra com a resposta da ANVISA e com a conclusão de que o GT deverá acompanhar o prosseguimento dos trabalhos. Ficou sem definição o plano para a realização dos estudos de Fase I, II e III o que foi apresentado a imprensa posteriormente, e até o momento deste estudo não houve outro relatório de atividades do GT.

Durante a atuação do GT-FOS-S foram feitas duas ofertas para prosseguimento com os estudos e eventualmente para a produção da FOS-S. Em novembro de 2015, o Governador de São Paulo, Geraldo Alckmin ofereceu ao GT-FOS-S o Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) para a realização dos estudos clínicos, a Fundação para o Remédio Popular (FURP) para o encapsulamento e o Laboratório PDT Pharma para para a produção, solicitando a liberação imediata destas instituições para a esta finalidade por meio do Programa de Uso Compassivo nos termos do art. 13 da RDC n° 38/2013 .

A RDC n° 38 de 12 de agosto de 2013 regulamenta a condução de programas de uso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamentos pós-estudos no Brasil, e para cada caso a autorização prévia da ANVISA é imprescindível. No Caso da FOS-S, o artigo

5°do Capítulo 2 das Disposições Gerais que define quatro critérios, delimitou a situação para a pesquisa: I) gravidade e estágio da doença; II) ausência de alternativa terapêutica satisfatória no país; III) gravidade do quadro clínico e presença de comorbidades; IV) avaliação da relação risco benefício do uso do medicamento solicitado (ANVISA, 2013a).

O Programa de Uso Compassivo conforme regulamentado pela RDC nº 38/2013 se refere à aprovação da ANVISA para utilização de medicamentos novos ou promissores sem registro sanitário e que estejam ainda em desenvolvimento clínico e que corresponde neste momento a situação da FOS-S (ANVISA, 2013a).

Ainda em dezembro de 2015, o pesquisador Otaviano Mendonça Ribeiro também detentor da patente da FOS-S reuniu-se com o Secretário de Saúde do Estado de Minas Gerais e com o Presidente da Fundação Ezequiel Dias para discutir a possibilidade de fabricação da FOS-S naquele estado a partir de março de 2016.

De acordo com matéria publicada na Revista Fapesp (PIVETTA, 2016, p. 17), os estudos clínicos prosseguirão conforme o seguinte planejamento, após aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética em Pesquisa do CNS (Conep-CNS) e pela ANVISA:

NPDM/UFC: Fase I com testes em seres humanos, utilizando quatro diferentes dosagens de FOS-S ministrados por via oral a um grupo de 60 a 120 voluntários sadios com a finalidade de avaliar a toxicidade. Caso o estudo desta fase evidencie resultados positivos, será iniciada a fase II.

Icesp: A Fase II será coordenada pelo Diretor do Icesp, Dr. Paulo Hoff: a pílula será ministrada durante dois meses em um grupo de 10 pacientes portadores de neoplasia maligna para averiguação da toxicidade. Não havendo sinais de toxicidade o grupo será ampliado para 210 pacientes divididos em grupos de 21 pacientes portadores dos 10 tipos mais comuns de câncer: cabeça e pescoço, mama, próstata, colo de útero, cólon e reto, estômago, fígado, pulmão, pâncreas e melanoma. Havendo registro de benefícios, haveria a expansão do grupo de pacientes. O Coordenador do estudo estimou que em seis meses seria possível ter uma idéia preliminar sobre a efetividade da substância.

INCA: Será responsável pelos estudos de Fase III, quando serão testados até 200 pacientes divididos em 4 grupos de 50 pessoas portadoras de um tipo de câncer que não responda adequadamente à terapêutica de referência: melanoma, colo do útero, adenocarcinoma de pulmão sem mutação no gene *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) e de mama triplo negativo (sem tipos de biomarcadores). Inicialmente, o composto será ministrado a um grupo de 20 pacientes com cada tipo de tumor, segundo a Coordenadora

desta fase, Marisa Breitenbach. Com resultados positivos em 10% dos pacientes, o composto será ministrado no restante dos pacientes do grupo.

Os resultados dos estudos não clínicos foram apresentados em um seminário realizado no INCA em 17 de maio de 2016, com a presença de todos os participantes e transmitido pelo canal do INCA no YouTube. Em síntese, os resultados demonstraram que havia diferença na composição e peso das cápsulas denotando o desvio das Boas Práticas de Laboratório. Também ficou demonstrada ação antitumoral reduzida comparada com as alternativas terapêuticas disponíveis para os tipos de tumores analisados e ausência de citotoxidade, ou citotoxidade mínima (YOUTUBE, 2016).

2.2.3 Do relatório do GT até a CPI da Fosfoetanolamina Sintética

No intervalo de tempo durante a realização dos estudos clínicos, os acontecimentos políticos passaram a influenciar a tomada de decisão em relação à FOS-S a partir de 2016. Em 28 de dezembro de 2015, o Partido Democrático Trabalhista (PDT) levou ao Ministro Ricardo Lewandowski do STF o pedido de Súmula Vinculante (SV) nº 120, visando orientar os processos das pessoas solicitando o fornecimento da FOS-S. O advogado do Partido, Luiz Roberto Sabbato, justificou o pedido de SV baseado em uma ambiguidade encontrada na Lei 6.360/1976 (BRASIL, 1976), onde o artigo 24 menciona que os medicamentos novos com finalidade exclusiva de utilização em pesquisa sob controle médico, ficam isentos de registro sanitário. Para os autores da SV, o reconhecimento de qualquer substância em pesquisa como medicamento – conforme menciona a lei – justifica a liberação da FOS-S para o consumo dos pacientes (SABBATO, 2015).

O Deputado Estadual por São Paulo Raphael Silva foi um dos políticos empenhados pela liberação da FOS-S e a petição seguiu exatamente duas semanas após audiência pública realizada em 16 de dezembro na Assembleia Legislativa do Estado. À véspera da decisão do STF foi realizada uma vigília na Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo, demonstrando o anseio popular pela liberação da substância para prescrição médica.

Em 8 de março de 2016, o Plenário da Câmara dos Deputados aprovou o Projeto de Lei nº 4639/16, relatado pelo Deputado Marcelo Aro (Partido Humanista da Solidariedade – PHS/MG), tendo como autores entre outros, os Deputados: Adelmo Carneiro Leão (PT/MG), Arlindo Chinaglia (PT/SP), Carmen Zanotto, do Partido Popular Socialista (PPS/SC),

Eduardo Bolsonaro, do Partido da Segurança Pública e Cidadania (PSCP/SP), Jair Bolsonaro (PP/RJ), Paulo Foletto, do Partido Socialista Brasileiro (PSB/ES), Antônio Jácome, do Partido da Mobilização Nacional (PMN/RN), Diego Garcia (PHS/PR), Conceição Sampaio (PP/AM). O regime de tramitação foi de urgência e o projeto foi aprovado por 26 deputados em turno único da Sessão Deliberativa Extraordinária, remetido ao Senado Federal em 09/03/2016 através do Ofício nº 262/16/SGM-P (BRASIL, 2016c).

O Projeto de Lei nº 03, de 2016, de autoria da Câmara dos Deputados para autorização do uso da FOS-S por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna deu entrada no Senado Federal em 09/03/2016, passou a ser relatado pela Comissão de Assuntos Sociais tendo como relator o Senador Acir Gurgacz (PDT/RR), sendo aprovado e encaminhado para a Comissão de Ciência, Tecnologia, Inovação, Comunicação e Informática do Senado Federal tendo como relator o Senador Ivo Cassol (PP/RR), com parecer aprovado pela Comissão em 15/03. Em 22/03/2016, o projeto foi aprovado no Plenário do Senado Federal, sem emendas e encaminhado para publicação, solicitando urgência. No histórico da sessão está registrada a apreciação da Matéria na Ordem do Dia, extrapauta, em regime de urgência e com aquiescência das lideranças partidárias (BRASIL, 2016d).

Em 24 de março, o Presidente da ANVISA, Jarbas Barbosa, encaminhou carta à Presidente Dilma Rousself com justificativas e a solicitação de veto ao Projeto de Lei a ser assinado, que liberava a utilização da FOS-S pelos pacientes portadores de neoplasia maligna (RODRIGUES, 2016).

Enquanto o projeto de lei tramitava, o Presidente do STF, Ministro Ricardo Lewandowski autorizou a USP a suspender o fornecimento da FOS-S com anúncio da decisão em 05/04/2016. Na petição de Suspensão de Tutela Antecipada (STA) 828/SP, a USP alegou que as decisões judiciais liberando o fornecimento da substância, cuja segurança e eficácia para uso clínico não estão comprovadas, afetam diretamente as atividades de ensino com total comprometimento da atividade didática do Laboratório, que não está preparado para manipular e produzir medicamentos. Além disso, a USP alega que distribuição da FOS-S seria inviável pelo fato de a Universidade não constituir ente do SUS (BRASIL, 2016e).

Nas considerações do Ministro do STF, foi ressaltada a inexistência de evidência científica a nível internacional comprovando a afetividade da FOS-S como medicamento, e ao decidir pela suspensão do fornecimento, transcreveu o parecer do Ministério Público Federal que justificou sua decisão baseado na inviabilidade de se garantir o fornecimento sem estudos conclusivos sobre sua segurança e efetividade, violando a legislação sanitária e provando impacto na prestação de serviço público de saúde e educação, podendo a tutela antecipada

estar multiplicando os riscos advindos do uso da substância. Além disso, a substância não tem registro sanitário em nenhum outro país nem estudos comprovando seus resultados clínicos (BRASIL, 2016e).

Enquanto a Lei da FOS-S se encaminhava para a assinatura da Presidente Dilma, se formava na Câmara dos Deputados a Comissão Especial para decidir sobre a admissibilidade do processo de impedimento da Presidente Dilma Roussef, sob acusação de desrespeito à Lei Orçamentária e à Lei de Improbidade Administrativa, além das acusações de envolvimento com o processo de corrupção na Petrobrás (a Presidente havia sido Ministra de Minas e Energia e Presidente do Conselho de Administração da Petrobrás) sob investigação da Polícia Federal. Alguns juristas alegavam não haver provas de crime doloso para justificar o processo. A população dividida entre prós e contra protestava nas ruas. Em 14 de abril de 2016, a Presidente Dilma Roussef sanciona sem veto a Lei nº 13.269, de 13 de abril de 2016, autorizando o uso da FOS-S por pacientes com neoplasia maligna (BRASIL, 2016a).

Em cinco artigos, a lei específica que os pacientes poderão fazer uso da FOS-S por livre escolha, estando diagnosticados com neoplasia maligna e observando as seguintes condições, segundo o artigo 2°:

> I. Laudo médico que comprove o diagnóstico;
> II. Assinatura do termo de consentimento e responsabilidade pelo paciente ou seu representante legal.

O Parágrafo Único estabelece que a opção pelo uso voluntário da FOS-S não exclui o direito de acesso a outras alternativas terapêuticas.

Em sua quintessência este artigo formaliza a questão do empoderamento do paciente, cuja discussão em bioética – inclusive em relação à obstinação terapêutica – já é vasta e se prolonga já há algumas décadas, chamando a atenção do biodireito para o tema. Fica nesta Lei assegurada a possibilidade de opção por uma alternativa terapêutica que o paciente – enquanto recebedor do cuidado e em processo de sofrimento que é único e individual, sendo a intensidade deste sofrimento subjetiva – traz para si o direito de decidir pela adoção ou não de um tratamento. O Artigo 3° define a FOS-S como de relevância pública. O artigo 4° permite a produção, manufatura, importação distribuição prescrição, dispensação, posse ou uso da FOS-S nas condições especificadas na lei, independendentemente do Registro Sanitário – mas em caráter excepcional enquanto estiverem sendo realizados os estudos. Este artigo da Lei nº 13.269/2016 levanta a questão da capacidade produtiva nacional, que como já sinalizado em

relação aos IFAs não permitiria a produção da FOS-S em Laboratórios oficiais. De fato, os estudos clínicos neste período estavam em andamento.

A AMB entrou com a ADI (Medida Liminar nº 5501) em 15/04/2016 tendo como disposto legal questionado a Lei n° 13.269/2015 e como fundamentação constitucional os seguintes artigos da Constituição (AMB, 2016):

a) Art. 1°, III;
b) Art. 5° *caput*;
c) Art. 6°;
d) Art. 196;
e) Art. 197.

A Liminar foi julgada e deferida no Plenário do STF de 19.05.2016 tendo como Presidente o Ministro Ricardo Lewandowski, sob a seguinte linha de argumentação:

> i. O Congresso Nacional, ao permitir a distribuição de medicamentos sem o controle prévio de viabilidade sanitária pela ANVISA, não cumpriu com o dever constitucional de tutela da saúde da população: o direito à saúde não será plenamente concretizado sem que o Estado cumpra a obrigação de assegurar a qualidade dos medicamentos distribuídos aos indivíduos, garantida mediante rigoroso crivo científico, apto a afastar desenganos, charlantanismos e efeitos prejudiciais ao ser humano. Em outras palavras, pelos riscos, há lesão ao direito coletivo à saúde;
>
> ii. Houve ofensa à reserva de administração e ao princípio constitucional da separação dos Poderes (Art. 2° da CF88), uma vez que não cabe ao Congresso Nacional, substituindo o juízo técnico da ANVISA, viabilizar a distribuição de qualquer medicamento.

Um ponto de controvérsia entre os Ministros ao julgar a liminar se refere à relação entre os Poderes. Segundo alguns Ministros do STF uma atribuição do Executivo é a permissão para distribuição de substâncias químicas e esta atribuição neste caso passou para o Legislativo. O Ministro Luiz Edson Fachin abriu a controvérsia porque no seu julgamento a ANVISA enquanto uma autarquia cabe controlar a distribuição e venda de medicamentos, mas não tem competência exclusiva para autorizar a distribuição de substâncias (BRASIL, 2016e).

O Mandado de Segurança impetrado pela AMB foi arquivado pelo Ministro Celso de Mello em 20 de abril alegando a violação da Súmula 266 do STF, que reza não caber

Mandato de Segurança contra lei, e deve ser apenas aplicados para os atos destinados a aplicação concreta contidos na Lei e não para prescrições disciplinadoras (BRASIL, 2016e).

No dia 17 de abril do mesmo ano, foi aprovado o relatório para o prosseguimento com o processo de impedimento da Presidente da República na Comissão Especial de Impedimento, com 38 Deputados votando favoralmente e 27 votando contra. O processo foi imediatamente encaminhado a Câmara dos Deputados e aprovado em seguida com 367 votos favoráveis e 137 contrários. A Presidente assinou a Lei nº 13.269/2015 dois dias antes da decisão do Congresso Nacional sobre seu impedimento.

O consenso no Congresso em relação à liberação da FOS-S remete à atenção para alguns pontos, principalmente, a agilidade do andamento do processo legislativo em relação a um projeto de lei voltado para a área social e de abrangência nacional, que dividia os partidos políticos em um momento de turbulência política marcado pelo processo de impedimento da Presidente. Esta forma de atuação levanta aqui a possibilidade de evidência de um exemplo concreto de Modelo do Segredo Ineficiente (MSI), característica do Poder Legislativo na América Latina que atua como *lobbista* diante do Executivo. Os legisladores possuem um foco regionalizado na sua atuação parlamentar, não deixando claro aos eleitores no período eleitoral sua concentração em políticas públicas de abrangência nacional, o que facilita a atuação em grupos de interesse que possam reverter resultados em suas bases (AMORIM; SANTOS, 2003).

Durante o ano, os estudos de fase I e II com a FOS-S continuaram em curso até que em 31 de março de 2017, o Diretor do Icesp e Coordenador da Fase 2 realizada naquele Instituto, Dr. Paulo Hoff, comunicou em entrevista coletiva à imprensa a suspensão dos estudos desta fase. Esta suspensão significa o não prosseguimento também com as demais fases para a aprovação da FOS-S como medicamento. Segundo o médico, esta fase do estudo deveria envolver 210 pacientes com 10 tipos diferentes de neoplasias malignas, entretanto, até aquele momento 72 pacientes participaram do estudo, dentre eles 59 completaram 2 meses de estudo e apenas 1 paciente portador de melanoma apresentou redução do tumor maior que 30%, resultado estabelecido como critério de resposta-padrão no estudo. Estes testes foram acompanhados pela Equipe do IQSC (DANTAS, 2017).

A partir de março de 2017, a FOS-S passa a ser comercializada na qualidade de suplemento alimentar via e-comércio. O médico Renato Meneguelo, um dos detentores da patente da FOS-S passa a comercializar a pílula através da empresa Quality Elements, baseada na Flórida (Estados Unidos) e produzida no laboratório uruguaio Federico Diaz acreditado pelo FDA para este tipo de produção (ESCOBAR, 2017).

Em outubro de 2017 foi instalada uma Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) na Assembleia Legislativa de São Paulo, através do Ato n° 90 de 2017, Requerimento n ° 1934 de 2015 para apurar possíveis falhas na condução dos estudos clínicos com a FOS-S e emprego do investimento destinado para esta finalidade (CRUZ, 2017).

O Relatório Final da CPI foi finalizado em abril de 2018, identificando falhas na condução dos estudos clínicos. O documento foi encaminhado ao governador do estado com sugestão de retomada dos ensaios clínicos com a substância (SÃO PAULO, 2018a).

As ações judiciais ainda prosseguem: de janeiro de 2017 a janeiro de 2018, um total de 2889 pacientes entrou com ações judiciais reivindicando fornecimento da substância no estado de São Paulo (LAMBERT, 2018).

A estrutura do mercado farmacêutico no Brasil, enquanto isso, se torna mais complexa, com encerramento de plantas de produção e prosseguimento de ações judiciais por meio de liminares para disponibilização de medicamentos novos sem registro sanitário no país, acirramento do cenário orçamentário, com redução de capital para investimento em P&D públicos.

3 PRINCIPAIS MARCOS REGULATÓRIOS ENVOLVENDO REGISTRO SANITÁRIO E INCORPORAÇÃO TECNOLÓGICA NO BRASIL E SUA RELAÇÃO COM A JUDICIALIZAÇÃO NA ATENÇÃO ONCOLÓGICA

3.1 Caminhos para a regulação e registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil

O registro sanitário para Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) poderá ser solicitado pela indústria farmoquímica, que constitui a base da cadeia de comercialização, importadoras do insumo ou importadoras do medicamento contendo o insumo a ser registrado (ANVISA, 2018a).

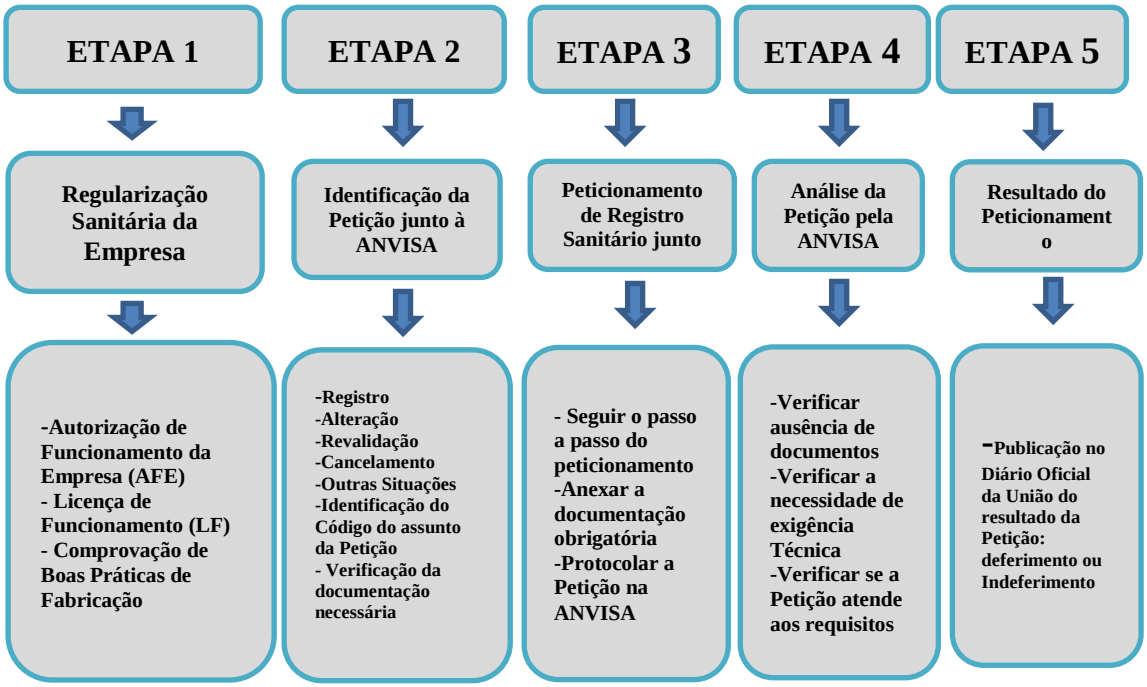
A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 30 de 15 de maio de 2008 exige que todas as empresas que atuem no país com a atividade de fabricar, importar, exportar fracionar, armazenar, expedir e distribuir Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), deverão cadastrar os IFAs com os quais trabalha junto à ANVISA (ANVISA, 2008b).

A RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009, aprova o regulamento técnico para o registro sanitário de IFA no Brasil definidos, conforme esta RDC como "Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) também denominado fármaco ou princípio ativo, como sendo o componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento" (ANVISA, 2010).

O parágrafo 2º da RDC estabelece que apenas poderá ser comercializado, industrializado ou exposto à venda, IFA sem registro sanitário quando estiver destinado a pesquisa científica e tecnológica e desenvolvimento de formulações ou ainda, de forma facultativa quando estiver destinado a exportação. Para todos os demais casos o registro sanitário é obrigatório (ANVISA, 2010).

O fluxo administrativo do processo de solicitação de registro não difere da solicitação de registro sanitário de medicamentos novos, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxo administrativo para registro sanitário de IFA



Fonte: ANVISA, 2008b. (Adapatação da autora).

A relação de documentos abaixo constitui o dossiê para a petição do Registro Sanitário junto a ANVISA (ANVISA, 2016a):

Documentação:

1) Formulários de Petição preenchidos;
2) Original do comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização sanitária ou comprovante de isenção;
3) Cópia do Alvará Sanitário;
4) Cópia da Página do Diário Oficial da União informando sobre a concessão da licença de funcionamento da empresa e autorização especial;
5) Cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle de Insumos Farmacêuticos atualizados emitido pela ANVISA ou comprovação das Condições Técnicas Operacionais emitida pela autoridade sanitária local ou protocolo solicitando a inspeção da autoridade sanitária local, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção;
6) Para IFAs importados deverá ser apresentada a cópia dos Certificados de Boas Práticas de Fabricação e de Controle Farmacêutico, atualizados e emitidos pela ANVISA ou protocolo solicitando a inspeção da ANVISA, desde que apresente situação satisfatória de acordo com a última inspeção;
7) Cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica vigente, da empresa solicitante do registro, emitido pelo Conselho Regional de Química ou Farmácia;
8) Comprovação do cadastro do IFA na ANVISA;
9) Documentação exigida em legislação vigente sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET);

10) Relatório Técnico contendo as informações técnicas sobre o IFA, que compreendem: nome respeitando a Nomenclatura Comum Brasileira ou Nomenclatura Comum Internacional, nº de cadastro na CAS, nome químico, sinonímia com referência completa, fórmula molecular e estrutural, peso molecular, fórmula física, ponto de fusão ou ebulição, solubilidade, perda por secagem, características físicas, pka e pH, cuidados de conservação, propriedades organolépticas;
11) Descrição completa e detalhada do processo de fabricação;
12) Caracterização que compreende ensaios físico-químicos que possibilitem a caracterização da estrutura do IFA;
13) Perfil de impureza;
14) Controle de qualidade.

As exigências brasileiras para a concessão de registro sanitário para IFA não se deixam diferenciar do padrão dos países da OCDE, tendo a mesma finalidade que é a garantia de produção de medicamentos eficazes e seguros. Documentos como o *Drug Master File* (DMF) e o *Common Technical Document* (CTD) correspondem ao dossiê contendo todos os documentos relacionados com as características e descrição do IFA conforme será apresentado para comercialização, e à relação dos documentos que deverão ser apresentados para a avaliação de eficácia e segurança do IFA, respectivamente. Insumos intermediários estão dispensados de registro sanitário. Tanto o DMF como o CTD estão incluídos nas exigências da ANVISA conforme a relação de documentos citada anteriormente, e que são recomendações da OMS que devem ser observadas internacionalmente (WHO, 2018).

Insumos intermediários estão dispensados de registro sanitário. O número de CAS é importante porque identifica apenas uma substância: aquela que foi registrada. Como uma substância pode ter vários sinônimos como é o caso da fosfoetanolamina, esta distinção evita transtornos na identificação dos IFAs (ACS, 2018).

Em relação ao controle de qualidade, a ANVISA lembra que a Farmacopeia Brasileira estipula especificações mínimas para IFA. Assim a qualidade pode ser determinada pelo fabricante, sendo que como as impurezas variam de acordo com a rota de síntese escolhida, a presença de impurezas que não estavam previstas na monografia deverá ser descrita (ANVISA, 2016a).

Não há necessidade de se apresentar todas as etapas da rota de síntese, mas a empresa solicitante da petição deverá demonstrar controle de todo o processo, podendo apresentar a rota anterior ao material de partida para justificar a opção pela rota usada assim como para a demonstração para o controle de impurezas (ANVISA, 2016a, 2016b).

Entretanto, durante a atuação do GT-FOS-S, a Fiocruz alertou para dois possíveis entraves imediatamente relacionados ao IFA para a produção nacional da FOS-S: o primeiro se referindo a questão patentária, que pela legislação nacional sobre a propriedade intelectual,

a Fiocruz não poderia firmar parceria com pessoas físicas como detentoras da propriedade intelectual. O segundo entrave estaria relacionado a produção farmo-química nacional: os laboratórios públicos nacionais são laboratórios farmacêuticos, portanto, não possuem habilitação nem certificação de Boas Práticas junto à ANVISA para a produção de IFA (BRASIL, 2015b).

Em relação ao primeiro entrave, além do *back log* do INPI discutido anteriormente, cumpre ressaltar a peculiaridade em relação a concessão de patentes farmacêuticas no Brasil, que além do parecer do INPI, depende de anuência prévia da ANVISA, um procedimento que após algumas discussões, foi confirmado através da RDC nº 21 de 2013, que estabelece a necessidade de anuência prévia para confirmar relevância para a saúde pública, assim como a ausência de riscos para a população. Esta RDC também inverte a sequência entre as instituições examinadoras, ou seja, a ANVISA examina o pedido de patente e estando de acordo, encaminha ao INPI para prosseguimento com o processo. Em caso contrário, o resultado desta análise é publicado no Diário Oficial da União (DOU) (ANVISA, 2013b).

O pedido de patente da FOS-S foi depositado por pessoas físicas em 2008, quanto vigorava a primeira versão de anuência prévia pela ANVISA para produtos farmacêuticos. A RDC nº 45 de 23 de junho de 2008 teve sua redação contestada pela Advogacia Geral da União (AGU) e finalmente culminou com a publicação da RDC nº 21 de 2013, mantendo a anuência prévia da ANVISA tendo a proteção da saúde pública como relevância (CHAVES; OLIVEIRA, 2016).

O segundo entrave se refere à capacidade produtiva do complexo industrial da saúde. A implementação de um sistema universal de saúde implica em uma oportunidade para o desenvolvimento da indústria do complexo de saúde nacional, geração de renda com melhoria da qualidade de vida da população e possibilidade de investimento em medidas que proporcione melhora dos determinantes de saúde.

O Brasil possui um histórico de políticas para a implementação do parque farmo-químico que remonta ao período de pós-guerra, caminhando até as políticas mais recentes, e dentre as políticas interministeriais da era pós-SUS voltadas para o incentivo do desenvolvimento do parque industrial nacional para atendimento das demandas do SUS, é possível referenciar a Portaria GMN/MS nº 374, de 28 de fevereiro de 2008, que instituiu no âmbito do SUS o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde. Esta Portaria afirma no artigo 2º, parágrafo 1º, alínea I, que o Programa terá como uma de suas metas no segmento farmacêutico, estimular a produção nacional de farmoquímicos e de medicamentos identificados como de maior impacto para o

SUS. A Portaria assinala ainda, que o Programa contará com um Comitê Gestor e uma Secretaria Executiva funcionando no contexto da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008b).

Este Programa foi instituído no mesmo ano em que o grupo de pesquisadores do IQSC/USP formalizou o pedido de registro de propriedade intelectual junto ao INPI. Em 2015 a FOS-S ainda não pode ser produzida em laboratório público e os mecanismos de acionamento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) ficou dependente dos resultados dos estudos clínicos.

3.2 **Caminho regulatório para a concessão de registro sanitário de medicamentos no Brasil**

Medicamentos estão fortemente associados com o sucesso de políticas públicas e com a avaliação que a sociedade tem de seu sistema de saúde e de seu governo. Neste contexto, o acesso a políticas farmacêuticas está cercado por vieses e assimetrias no que se refere à intersecção dos interesses dos diversos atores envolvidos com o mercado farmacêutico, com as políticas sociais e de bem-estar do Estado, e com a sociedade como ator principal e a partir da qual se constrói a demanda pela assistência farmacêutica.

A "bala mágica" como descrita por Paul Erlich, encerra em si o poder de vida e morte traduzido em sentido literal pela palavra grega *pharmakôn* – que significa tanto remédio como veneno – é agente de um processo que revoluciona o tratamento e a amplitude de vida das pessoas, e a maneira como uma sociedade decide quem terá garantido acesso ao medicamento, e quem será excluído. O acesso se restringe a alguns (OLIVEIRA; BERMUDEZ; OSORIO-DE-CASTRO, 2007).

A indústria farmacêutica passa a se diferenciar em dois principais segmentos em relação ao investimento e mercado: inovação e genéricos, cada um na disputa pelo escasso orçamento dos sistemas de saúde. Isto porque em um cenário econômico que envolve um capitalismo financeiro baseado em custos, se discute o p*harmagedom* – o apocalipse de todos saberem que existe cura para uma doença, entretanto, não existe capital disponível para absorção e disponibilização desta tecnologia para a Sociedade, com a redução das perspectivas de lucro conduzindo a indústria farmacêutica a uma crise de inovação com reflexos no panorama terapêutico (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2012).

Medicamentos constituem um ponto central na gestão terapêutica: curam, previnem e amenizam o sofrimento provocado pela doença. Por esta razão estão diretamente relacionados com o direito humano à vida. Esta relação entre humanidade, medicamento, cura e alívio representa um nicho econômico e político, criando uma relação pautada por intensa assimetria de informações entre fabricantes, prescritores, consumidores, e agentes pagadores (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006).

O mercado farmacêutico nacional se caracteriza pela presença de conglomerados internacionais e por uma concorrência caracterizada por oligopólios, monopólios e assimetrias de informações profundas, com necessidade de intervenção do Estado com o objetivo de corrigir falhas de mercado que conduzem a ineficiências alocativas com prejuízo para políticas públicas de saúde (OLIVEIRA; LABRA; BERMUDEZ, 2006).

Este mercado representa um exemplo de mercado de limões: onde a heterogeneidade do produto e a informação assimétrica são tão intensas, que não é possível diferenciar um produto de qualidade de um produto sem qualidade, tendo a elevação dos custos de transação como consequência do risco (AKERLOF, 1970).

Como consequência da existência de um mercado de limões, a intervenção no mercado farmacêutico por parte do Estado exigindo Registro Sanitário, Boas Práticas para Desenvolvimento, Produção, Armazenamento e Distribuição de medicamentos, possui um papel fundamental e indelegável na regulação deste mercado, zelando por qualidade e segurança através de barreiras de acesso, traduzida pela rigidez da legislação sanitária.

No Brasil, a primeira vez que a assistência farmacêutica se inseriu no contexto da política de saúde foi na década de 1930, com a introdução da venda de medicamentos por preços de acordo com a possibilidade de compra da época. Esta foi uma estratégia utilizada pelos Institutos de Aposentadorias e Pensões (IAP) e um marco para o início do desenvolvimento da assistência farmacêutica. Em 1971 a criação da Central de Medicamentos (CEME) significou muitos avanços para a gestão terapêutica, que passou a ter outros encaminhamentos a partir da extinção do Órgão em 1975 (OLIVEIRA; BERMUDEZ; OSORIO-DE-CASTRO, 2007).

A CEME, cujo Decreto n° 68.806/71 – marco regulatório de sua instituição – já trazia a menção sobre a assistência farmacêutica, e dentre suas finalidades estavam a aquisição, distribuição e produção de medicamentos a serem oferecidos à parcela da população que não possuisse poder de aquisição de medicamentos pelo preço praticado pelo mercado. A atuação da CEME significou ainda a implantação da Relação de Medicamentos Básicos e estímulo para a produção nacional de fármacos e medicamentos, preferencialmente por laboratórios

públicos. A sua transferência em 1975 para o então Ministério da Indústria e Comércio implicou na perda de poder político para prosseguir com sua linha de atuação, passando a enfatizar a aquisição e distribuição de medicamentos sinalizando um aumento na participação privada neste segmento da atuação pública (HASENCLEVER *et al.*, 2016).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) foi instituída pela Portaria GM/MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1988, e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) por meio da Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004, representando o direcionamento da gestão terapêutica e de medicamentos no SUS. No entanto, a assistência farmacêutica representa o principal alvo das ações judiciais voltadas para garantia de acesso, principalmente a medicamentos ainda não incluídos em protocolos clínicos adotados no SUS (CHIEFFI; BARATA, 2009).

Após a consolidação do SUS, a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 instituiu a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma autarquia federal com a finalidade de promover a saúde da população através do controle sanitário, incluindo desde o consumo e produção de bens e produtos submetidos à vigilância sanitária até agrotóxicos e cosméticos, entre muitos outros (BRASIL, 1999).

A Agência foi criada uma década após o início das pesquisas com a FOS-S no IQSC/USP, tendo como Missão:

> Proteger e Promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde (ANVISA, 2018b).

A criação da ANVISA sob a forma de uma autarquia especial no Ministério da Saúde 11 anos após a publicação da Lei Orgânica da Saúde, foi motivada pela nova relação jurídica introduzida pela Lei n° 8.080/90 (BRASIL, 1990a) que amplia a abrangência das ações de Vigilância Sanitária no País como consequência da Constituição de 1988. A Agência constitui uma unidade administrativa independente dirigida por uma Diretoria Colegiada cujo Presidente é nomeado pela Presidência da República e tem a função de coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, do qual faz parte, juntamente com a União Federal, e demais participantes. O Sistema tem na União Federal o agente com competência conforme o artigo 2°, alíneas 1 e 3, respectivamente, da Lei n° 9.782, de 26 de janeiro de 1999, para definir a política nacional de vigilância sanitária, "normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde" (BRASIL, 1999).

Segundo o texto constitucional, a definição de Vigilância Sanitária recebe uma nova nuança, incorporando o conceito de risco e as tarefas de implementar ações que possam reduzir, eliminar e prevenir consequências negativas para a saúde da população advindas da produção e circulação de bens e serviços assim como do meio ambiente. O período que marcou a promulgação da CFRB/88 impregnou a atuação da Vigilância Sanitária através da cidadania, o que se traduziu pela introdução das consultas públicas e participação da sociedade civil em órgãos colegiados. Simultaneamente, a função de vigilância sanitária se fortalece do ponto de vista jurídico. Tanto o arcabouço legal como a educação e a participação da população no reconhecimento de agravos a saúde são essenciais para garantia da saúde como direito (COSTA; ROZENFELD, 2000).

No contexto histórico, a ausência de políticas de cunho público em infraestrutura que garantisse a saúde da população favoreceu casos de epidemias históricas como a peste, a cólera e a gripe em séculos passados; ébola, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e gripe e a falsificação de medicamentos mais recentemente, o que confirma a necessidade do poder de polícia da vigilância sanitária, legitimado legalmente, o que é uma característica da atuação das agências de vigilância sanitária dos Estados modernos. No Brasil, as atividades de vigilância sanitária se deixam registrar no Império e estiveram sempre presentes, independentemente do contexto político (COSTA; ROZENFELD, 2000).

Na atualidade, o papel da ANVISA transcende a promoção e proteção da saúde – premissa dos direitos sociais também garantidos constitucionalmente – constituindo uma importante barreira tanto de entrada como de saída no mercado (pela legislação sanitária vigente no país, produtores de medicamentos e insumos médicos devem informar com antecedência estipulada em RDC a descontinuação de produção e comercialização de produtos sujeitos a vigilância sanitária) (ANVISA, 2014).

A ANVISA também controla os preços de medicamentos no Brasil, desempenhando assim um importante papel na regulação do mercado de medicamentos e na estrutura do mercado farmacêutico nacional. As informações sobre preço estão incluídas na avaliação e deliberação sobre as solicitações de registro sanitário de medicamentos (ANVISA, 2018b).

Com isto, a incorporação de tecnologias em saúde no SUS acontece após a concessão de registro sanitário pela ANVISA que por sua vez estipula o preço de comercialização, determinado pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). A metodologia para cálculo de preço de medicamentos novos considera o preço de 9 países, e o preço a ser estabelecido para o mercado nacional não pode ser maior que a tecnologia de referência e caso seja, a efetividade deverá ser comprovada para justificar a diferença de

preço, através de aplicação de ATS pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (ANVISA, 2018c).

A atuação da ANVISA para além dos aspectos regulatórios pertinentes à vigilância e controle sanitário, mas também na regulação econômica do mercado de medicamentos significa a transmissão de uma tarefa que exige domínio de regulação de preços, controle de concorrência e implementação de política industrial a uma instituição voltada para vigilância e registro sanitário, o que induz a uma dispersão na linha de atuação e que podem conduzir a conflitos de interesses (ROZENFELD, 2014).

O registro sanitário de medicamentos no Brasil, além de constituir barreira de mercado, tem a finalidade de cumprir o que reza a Constituição da República Federal Brasileira de 1988 (CRFB/88) em seu Título 8, Capítulo 2, Seção 1, artigo 196, que diz ser dever do Estado a implementação de políticas que visem garantir a redução do risco de doenças e outros agravos, e também no mesmo Capítulo, Seção 2, Artigo 200, alíneas 1 e 2, que deixam claro a participação do Estado através do SUS no controle sanitário de produtos para a saúde (BRASIL, 2012a).

Anterior à CRFB/88, o marco da regulação sanitária nacional remonta até a Lei nº 5.591/1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Posteriormente, a Lei nº 6.360/1976 passa a incluir a regulação sanitária para os produtos de higiene, cosméticos, perfumes, saneantes, dormissanitários, produtos destinados à correção estética e outros definidos na própria Lei. Todo medicamento deve possuir registro sanitário para ser fabricado e comercializado no território nacional. Esta Lei foi regulamentada pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (BRASIL, 1973, 1976, 1977, 2012a).

Estes dois marcos legais, seguem o Decreto 20.397/46. Considerando o contexto dos medicamentos, o Decreto 20.397/46 foi promulgado tendo como cenário o período pós-guerra com intenso afluxo de capital estrangeiro no País e investimento no parque farmo-químico. O Decreto não apenas regularizou controle dos produtos oferecidos a população em uma perspectiva mais ampla, como também visou a produção e distribuição de medicamentos, estimulando a obrigatoriedade de registro e atribuição de responsabilidade técnica. Propaganda e punição para fraudes e para a exposição da população a riscos, assim como a aplicação de sanções e a regulação do mercado também foram previstas pelo Decreto (COSTA; ROZENFELD, 2000).

A Lei Federal nº 5.991/73 define como medicamento “todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins

de diagnóstico" (BRASIL, 1973). A Lei Federal nº 6.360/1976, inclui a necessidade de comprovação de eficácia e segurança:

> Art. 16: O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dada as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...) II – que o produto através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias: III – tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários (BRASIL, 1976).

Esta base legal conduziu às demais formulações de legislações específicas no âmbito federal tomando por base a definição de que a comercialização de produtos industrializados com finalidade terapêutica – como medicamento – deve atender às normas sanitárias específicas.

Ao longo de sua existência a Agência regulamentou pontos importantes em relação à legislação sanitária que representam um ganho de qualidade de vida imensurável para os brasileiros. Desde 2001, o Brasil atua como membro efetivo do Programa de Farmacovigilância da OMS, o que traduz a obrigação de coletar dados e registrar e avaliar eventos adversos relacionados com medicamentos no país, o que é coordenado pelo Centro Nacional de Monitoramento de Medicamentos (CNM) da Unidade de Farmacovigilância (UNIFARM) da ANVISA (OLIVEIRA; BERMUDEZ; OSORIO-DE-CASTRO, 2007).

A Política Nacional de Medicamentos aprovada pela Portaria GM/MS nº 3.916, de 1988 preconiza entre outros, o uso racional de medicamentos, a lista de medicamentos essenciais e reorientação da lista de medicamentos essenciais, enfatizando a descentralização gradual das atividades de vigilância sanitária, no entanto, mantendo a concessão de registro sanitário de medicamentos e autorização de funcionamento de empresas sob a responsabilidade federal (BRASIL, 2001).

Atualmente, a categoria regulatória relacionadas com medicamentos inclui 13 classificações de medicamentos: fitoterápicos, medicamentos dinamizados, medicamentos genéricos, medicamentos notificados, produtos biológicos, medicamentos isentos de prescrição, gases medicinais, medicamentos específicos, medicamentos novos, medicamentos similares, radiofármacos e medicamentos de referência (ANVISA, 2018b).

A RDC da ANVISA nº 60, de 10 de outubro de 2014, estabelece o fluxo e documentação necessária para a solicitação de registro sanitário de medicamento novo. A

ANVISA define medicamento novo no sentido exato, com princíos ativos sintético ou semi-sintéticos, associados ou não. Para a concessão de registro sanitário, de acordo com a RDC 60/2014, cabe ao solicitante encaminhar a ANVISA o Dossiê de Registro e demais documentações que incluem: documentação administrativa relacionada com o funcionamento administrativo, regularidade tributária e técnica, autorizações sanitárias (autorização de funcionamento e licença sanitária), certificado de Boas Práticas de Fabricação, Relatório de Segurança e Eficácia composto por relatório de ensaio não-clínico e relatório de ensaio clínico I, II e III, Plano de Farmacovigilância de acordo com a legislação vigente. Estes últimos fazem parte do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) contendo os estudos clínicos com comprovação de eficácia e segurança do medicamento objeto do registro (ANVISA, 2014).

O DDCM obedece à RDC nº 09 de 2015 e inclui os relatórios da realização de estudos clínicos fase I, II e III e dos ensaios não clínicos. Os estudos deverão ser realizados conforme o tipo de medicamento, utilizando a classificação da ANVISA como referência na petição e atender às especificações da RDC 09/2015 neste sentido. Os Relatórios de Ensaios Não Clínicos mostram os dados dos estudos *in vitro* realizados em células animais e humanas, dados dos estudos *in vivo* (em animais). Neste contexto estão incluídos os estudos farmacodinâmicos, de Toxicidade Aguda, de Doses Repetidas, Segurança Farmacológica e Genotoxicidade. O objetivo é a avaliação da toxicidade (segurança), análise da capacidade de absorção, metabolismo e vias de eliminação, certificação da eficácia da molécula (prova de conceito) como também a farmacologia de segurança de uma nova substância candidata a medicamento. Os Relatório dos Estudos Clínicos se referem às etapas clínicas de Fase I, Fase II e Fase III. A fase I compreende os testes de segurança e toxicidade em humanos, sendo realizados em indivíduos saudáveis. Na fase II são realizados os testes em um pequeno número de pacientes para avaliação de eficácia. A fase III amplia o número de indivíduos não saudáveis nos testes no intuito de avaliar eficácia e segurança na indicação terapêutica proposta. A comprovação com garantias sobre a qualidade do produto em estudo, prazo de validade e condições de armazenamento também devem constar do dossiê (ANVISA, 2015).

Ainda, fazem parte do Dossiê:

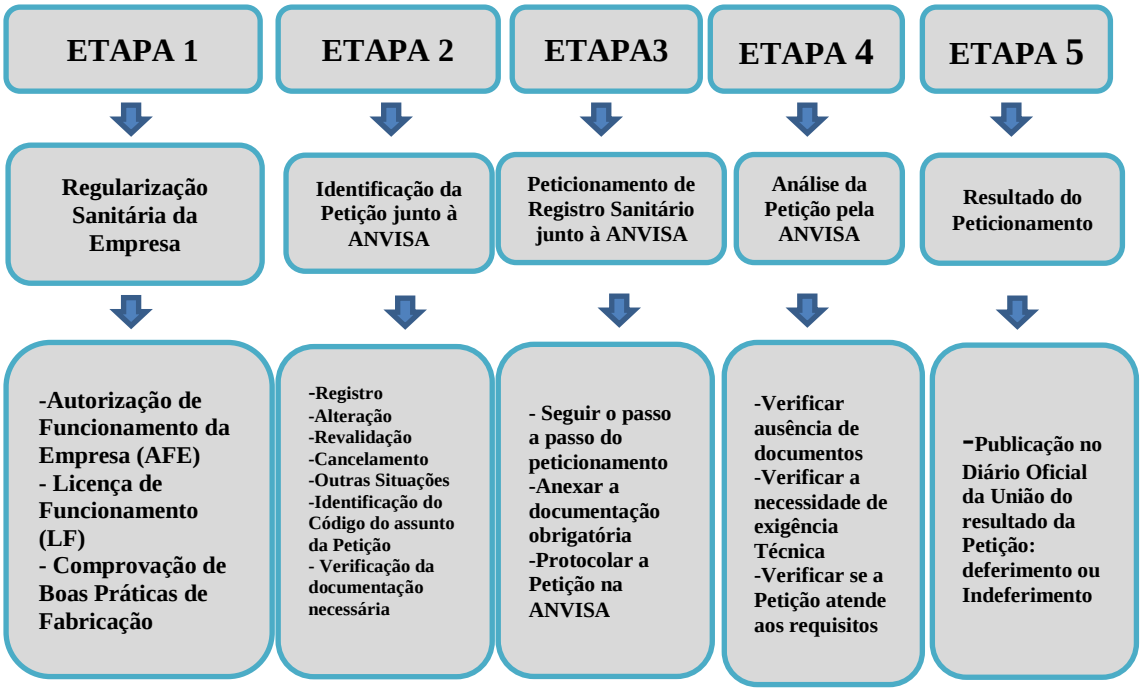
a) **Plano de Desenvolvimento do Medicamento**: onde devem constar todas as informações prestadas pelo patrocinador sobre as etapas críticas do processo de desenvolvimento, metodologias, indicadores de acompanhamento, indicação clínica, desenho dos estudos propostos para os ensaios clínicos

descrição no novo medicamento, inclusive do IFA e a Classificação da Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATCC), vias de administração mecanismo de ação, entre outras;

b) **Brochura do Investigador**: contém todos os dados clínicos e não clínicos necessários para o acompanhamento dos estudos clínicos;
c) **Dossiê de Medicamento Experimental**: este inclui entre outros, a fundamentação do tipo de estudo escolhido, caracterização dos animais selecionados para o estudo, discussão das limitações metodológicas, discussão dos achados, avaliação dos efeitos e riscos, informações sobre os locais de condução dos estudos, análise crítica dos ensaios clínicos (discussão sobre a qualidade das evidências, discussão sobre monitoramento de segurança, fundamentação sobre a escolha dos desfechos clínicos, gerenciamento do risco seguindo as recomendações do Comitê Independente de Monitoramento de Segurança);
d) **Emissão do Comunicado Especial e Documento para a Importação de Produtos sob Investigação do DDCM**: este documento contém informações sob o ensaio clínico registrado e tem a finalidade de ser utilizado em importações e exportações relacionadas com o estudo;
e) **Petições Secundárias**: se referem às solicitações de alterações na petição de registro.

O fluxo administrativo do processo de petição e concessão de registro sanitário para novos medicamentos junto à ANVISA pode ser acompanhado na Figura 2.

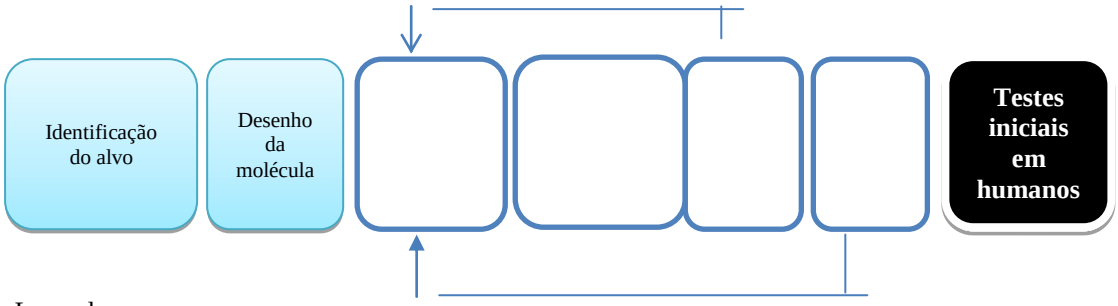
Figura 2 – Descrição das etapas para registro sanitário de medicamentos junto à ANVISA, na vigência da RDC nº 60 de 2014



Fonte: ANVISA, 2017. (Adaptação da autora).

Atualmente o registro de medicamentos novos representa não apenas um desafio em relação a normatização como também um desafio político para as agências reguladoras. Isto porque o processo de P&D tem sofrido alterações em seu desenho, fazendo com que novos medicamentos cheguem ao mercado cada vez mais rápido, com pressões por parte de pacientes, médicos e indústria para aceleração no processo de concessão de registro sanitário, tendo como consequência a inobservância de passos importantes da normativa para esta finalidade e enfraquecimento do poder regulador e político das instituições nacionais responsáveis pelo registro e vigilância de novos medicamentos. Entretanto, a tendência será a atualização deste processo, enfatizando o papel da análise de risco e benefício em detrimento dos resultados clínicos à longo prazo, e por parte das agências reguladoras, busca de mecanismos cada vez mais rígidos para a aprovação para o uso (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2007).

Figura 3 – Processo atual de desenvolvimento de novos medicamentos



Legenda:

Fase mista: computador/Laboratório

Laboratório

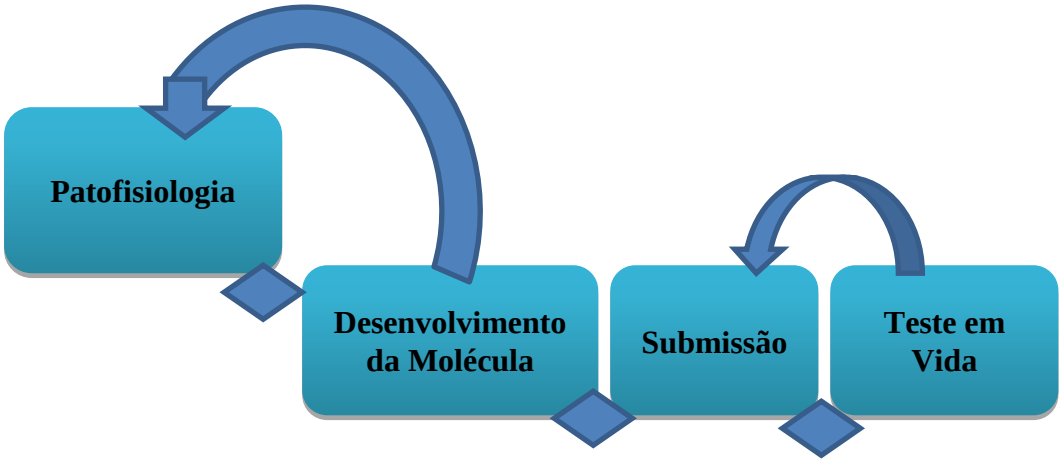
Testes em Humanos

Fonte: PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2007. (Adaptação e tradução da autora).

A triagem das moléculas identificadas como candidatas a medicamento acontece anteriormente à fase pré-clínica, revisões de segurança são realizadas na passagem da fase de testes pré-clinicos para a Fase I, que correspondem aos testes de segurança no curto prazo. As revisões de segurança também acontecem na passagem da Fase III para a comercialização, e correspondem aqui aos testes de segurança no longo prazo em animais (PAUMGARTTEN, 2016).

Na Figura 4 é possível visualizar o futuro do processo de P&D para novos medicamentos, que se torna cada vez mais despojado. Estudos multicêntricos com grande número de pacientes envolvidos aumentam o custo dos novos medicamentos além de consumir mais tempo até a obtenção do registro sanitário e incorporação, que hoje dura aproximadamente 5 anos. O orçamento restrito dos pagadores não garante o retorno do investimento das empresas, o que pode conduzir ao farmagedom, com a estagnação da pesquisa por novas tecnologias em saúde (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2012).

Figura 4 – Novo processo de desenvolvimento de medicamentos já parcialmente implantado



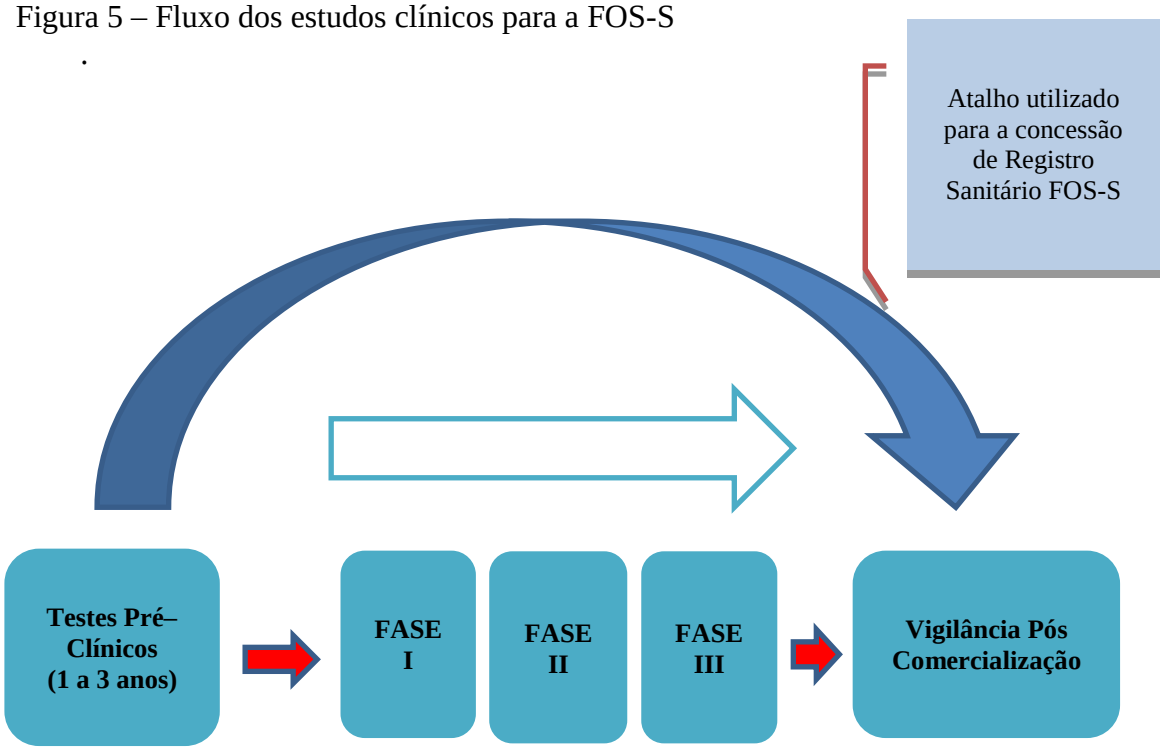
Fonte: PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2007. (Adaptação e tradução da autora).

A excepcionalidade no caminho de condução dos estudos para a liberação da distribuição da FOS-S está demonstrada na Figura 5, conforme descrito por Paumgartten. A seta azul no ponto superior da Figura 5, com ponto de partida a partir dos testes pré-clínicos interligando diretamente a Vigilância Pós-Comercialização corresponderia ao novo processo em andamento na indústria farmacêutica e institutos de pesquisa.

O desenho para o futuro tem por objetivo acelerar a oferta de tecnologias, principalmente àquelas voltadas para o tratamento de doenças do sistema imunológico, digestivo e para oncologia, nas quais a evolução da doença conduz à perda de vidas. O entendimento sobre a patofisiologia e biologia molecular associados com o emprego de modelos de computação contribuirão para o desenvolvimento de moléculas com maiores chances de sucesso e para a redução do número de pacientes envolvidos nos estudos clínicos (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2008a).

Figura 5 – Fluxo dos estudos clínicos para a FOS-S

.



Fonte: Adaptação própria a partir de esquema de Paumgartten (PAUMGARTTEN, 2016).

As fases de P&D se relacionam intimamente com as exigências de comprovação de eficácia e segurança para medicamentos. Com a aceleração deste processo visando o lançamento de novos medicamentos no mercado como também em função do progresso técnico nas fases de pesquisa e produção de novas moléculas, o processo de registro sanitário passa a estar anacrônico. As agências reguladoras estão cada vez mais restritivas, e a tendência é o desenvolvimento de mecanismos de avaliação de risco e efetividade envolvendo a utilização de dados compartilhados com os provedores de novas moléculas, para a liberação da concessão de registro sanitário em "tempo real" (PRICEWATERHOUSECOOPERS, 2009).

Esta nova situação suscita a necessidade de reflexão sobre o dilema da inovação em saúde: a primeira relacionada com a questão de quem deve se ajustar: as Agências Sanitárias aos produtores ou os produtores às normas das Agências. A segunda questão se relaciona com a validação ética de tal conduta: a ciência caminha para buscar melhores condições de vida para a humanidade e busca a inovação tecnológica para amenizar o sofrimento humano. Neste campo o risco está em relação íntima com a possibilidade de acerto e progresso.

A ANVISA foi um dos principais protagonistas no Caso FOS-S e o posicionamento da Agência na defesa da promoção e proteção da saúde – aqui também um dever do Estado

como garante o texto constitucional – representou o ponto forte da controvérsia entre a manifestação pelo direito à vida e à saúde, e a não consideração dos elementos promoção e proteção da saúde como parte deste Direito. Conforme declarado pela DPU na Audiência Pública no Senado Federal em 2015, a DPU acompanhou as ações da ANVISA direcionadas para a concessão de registro sanitário da FOS-S no contexto das ações neste sentido desencadeadas a partir da Ação Civil Pública, que culminou como consequência do processo de judicialização a nível nacional (BRASIL, 2015f).

Até a atualização do processo de concessão de registro sanitário para medicamentos novos por meio da RDC n° 60 de 2014 (ANVISA, 2014), a legislação sanitária vigente neste sentido ainda estava representada pela Lei Federal nº 5.991/73 (BRASIL, 1973) regulamentada pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (BRASIL, 1977) e atualizada pela Lei Federal nº 6.360/1976 (BRASIL, 1976). A Lei Federal n° 5.991/73 (BRASIL, 1973) orientou a Agência e os demais atores nas decisões em relação ao tratamento dado a FOS-S.

Apesar da definição de medicamento contida na Lei Federal nº 5.991/73, assim como a necessidade de comprovação de eficácia e segurança conforme a Lei Federal nº 6.360/1976, confirmadas pela RDC n° 60 de 2014, a FOS-S – diante de uma confirmação da sua indicação como medicamento – não seria precedente no que se refere à prescrição de substâncias com fins terapêuticos no território nacional sem concessão de registro sanitário. Esta condição é uma das preocupações das agências sanitárias, diante da alteração de indicação de medicamentos já registrados para uma determinada condição clínica. O Brasil não possui processo de aprovação acelerada para medicamentos novos direcionados ao tratamento de condições patológicas com elevado impacto epidemiológico na população, como é o caso das neoplasias malignas (ANVISA, 2014; BRASIL, 1973, 1976).

Entretanto, a RDC n° 38, de 12 de agosto de 2013 regulamenta os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamentos pós-estudo, que são situações nas quais é permitido acesso a medicamentos ainda sem registro sanitário no Brasil (ANVISA, 2013a).

Conforme definido na legislação sanitária vigente, o Programa de Acesso Expandido é o programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na ANVISA ou não disponível comercialmente no país, destinados a grupos de pacientes em estados graves ou que ameaçam a vida. O Programa de Uso Compassivo se refere à disponibilização de medicamento novo promissor para pacientes que não estejam participando do programa de acesso expandido nem de estudos clínicos. Medicamentos aqui considerados não possuem registro na ANVISA e encontram-se em fase de desenvolvimento destinados a

pacientes portadores de doenças graves e sem alternativas terapêuticas satisfatórias. Finalmente, o Programa de Fornecimento Gratuito de Medicamentos Pós-Estudos contempla o fornecimento sem contra pagamento aos sujeitos de pesquisa, após a conclusão dos estudos e ao término da participação (ANVISA, 2013a).

Esta RDC não foi mencionada no Relatório do GT-FOS-S. As situações descritas e regulamentadas por esta RDC já ocorriam, sendo, portanto, de conhecimento empírico em instituições que realizam pesquisa clínica, que a adesão de pacientes voluntários aos estudos advém também da necessidade de acesso ao medicamento empregado no estudo, com posterior reivindicação de continuidade de fornecimento pelo SUS por vias judiciais. Uma nota da ANVISA sem data especificada, mencionando diretamente a situação dos antineoplásicos, a Agência afirma que a não concessão de registro sanitário para medicamentos novos no Brasil e que já são registrados em outros países, não significa que estes medicamentos não poderão ser prescritos no país para pacientes brasileiros. Esta prescriçao poderá ser feita - de acordo com a nota da Agência - de duas maneiras: através da participação em estudos clínicos ou por meio do Programa de Acesso Expandido (ANVISA, [entre 2010 e 2017]).

A FOS-S conforme a RDC 38/2013 (ANVISA, 2013a) não poderia ser distribuída conforme o Programa de Acesso Expandido, uma vez que os estudos clínicos não foram formalmente conduzidos. Entretanto, a substância poderia ter sido distribuída como medicamento ao se considerar as prerrogativas do Programa de Uso Compassivo.

Entretanto, ao se buscar uma solução para a produção da FOS-S em instituições públicas visando o prosseguimento com os estudos clínicos e enquanto isso, distribuindo a FOS-S conforme determinado pela Ação Civil Pública, a FURP do Estado de São Paulo, disponibilizada para atendimento da USP e dos Pesquisadores, não possuiam as condições necessárias para produzir a substância enquanto IFA. Apenas o encapsulamento poderia ser realizado, conforme declaração pública feita pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. A solução seria recorrer a unidades de produção privadas (G1, 2015).

A produção nacional de IFA representa um nó górdico da indústria farmoquímica nacional, e a FOS-S enquanto substância desenvolvida a nível nacional e que poderia ter significado uma solução em saúde coletiva, teria seu histórico a partir deste momento concluído, diante da inviabilidade de produção a nível nacional em laboratório público, demandando outras alternativas no contexto do complexo industrial nacional.

3.3 **Caminhos para a incorporação de tecnologias em saúde no Brasil**

As reivindicações de direito, principalmente aquelas voltadas para o acesso a tecnologias medicamentosas no Brasil se referem ainda à reivindicação em duas direções: ao registro de comercialização no território nacional (hoje concedido pela ANVISA), e a incorporação pelo SUS, concedida pela CONITEC.

A primeira direção, voltada para o registro sanitário – que permite a comercialização de produtos para a saúde no Brasil – envolve um cenário bastante complexo tanto em função da preocupação com segurança e qualidade de produtos oferecidos a população brasileira, como também pela posterior pressão de incorporação tecnológica exercida principalmente através de liminares judiciais com cautela antecipada.

A segunda direção se refere à incorporação das tecnologias em saúde ao SUS e envolve mais um ator governamental: a CONITEC. Tecnologias em saúde apenas são incorporadas ao SUS após a obtenção do registro sanitário, uma vez que a incorporação está norteada pela observação de eficácia e dominância no que se refere a custo/efetividade quando comparada às tecnologias disponíveis.

Foi exatamente a escalada do processo de reivindicação de direito via ação judicial na saúde que em 2005 se expandiu de forma considerável, o que levou o MS a instituir a Comissão Nacional para Elaboração da Proposta da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PGNTS) e em seguida criação da Comissão Nacional de Incorporação Tecnológica em Saúde (CITEC) em 2006. A Comissão foi incluída no organograma do MS vinculado à SAS (GUIMARÃES, 2014).

O Comitê Gestor Nacional de Protocolos de Assistência, Diretrizes Terapêuticas e Incorporação Tecnológica em Saúde foi instituído através da Portaria GM nº 816, de 31 de maio de 2005. Entre outras atribuições, o Comitê recebeu assim a incumbência de estabelecer um GT permanente em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) a ser coordenado pelo DECIT da SCTIE (BRASIL, 2005).

As Portarias GM/MS, de 19 de janeiro de 2006, e nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006, normatizaram o fluxo de incorporação tecnológica sob a coordenação da SAS. A criação da CITEC através da Portaria GM nº 2.587, de 30 de outubro de 2008, com transferência da coordenação para a SCITIE, finalmente culminou com a instituição da CONITEC em 2011 através da Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, como instância nacional para aplicação de ATS com a finalidade de incorporação tecnológica no SUS. A Lei nº

12.401, de 28 de abril de 2011, alterou a Lei n° 8.080/1990, para introduzir diretrizes relacionadas com a assistência terapêutica e a incorporação tecnológica no âmbito do SUS (BRASIL, 1990a, 2011d).

A CONITEC atua nos moldes das Agências de ATS tradicionais, e desde a sua criação em 2011 fez um progresso rápido nesta área de conhecimento se integrando às demais Agências internacionais. As Diretrizes da CONITEC são aceitas internacionalmente e o Brasil não precisa adotar padrões internacionais para aplicação de ATS (ISPOR, 2018a).

Uma das principais características das agências de ATS é a atuação em rede. Assim, desde a década de 1970 quando a ATS estava na fase de surgimento a partir do *Office for Technology Assessment* (OTA), criado para atender à uma necessidade do governo americano e inspirando a implantação da agência sueca, as duas agências iniciaram um trabalho conjunto. Este trabalho agregou profissionais de outros países como Inglaterra, Austrália e Canadá e em meados da década de 1980 foi fundada a *International Society of Health Technology Assessment* (HTA), que a partir de 1993 passou a constituir a *International Agency of HTA* (INAHTA) na qual o Brasil é um país membro representado pela CONITEC e pela Coordenação Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CGATS), DECIT, SCITIE (BANTA; JONSSON; CHILDS, 2009).

As agências de ATS representam um ganho importante para os sistemas de saúde no que diz respeito à recomendação de incorporação de tecnologias adequadas, ou seja, com a melhor relação incremental entre custo e benefício, este último geralmente medido pelos anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, em inglês: *Quality Adjusted Life Years*). No entanto, permanece a ATS como um instrumento de priorização para investimento ou desinvestimento tecnológico em virtude da escassez de recursos nos sistemas de saúde (SCHOFFSKI; VON DEN SCHULENBURG, 2012).

O papel político para a incorporação tecnológica é decisivo, o que já foi confirmado por estudo de várias Agências internacionais de ATS. A Agência Alemã *Deutsches Institut fuer Medizinische Dokumentation und Informatik – Health Technology Assessment* (DIMDI-HTA) constatou que apesar de todas as diretrizes para aplicação de ATS na incorporação tecnológica em áreas nevrálgicas, como é o caso da oncologia, a decisão final em relação à incorporação será política. E este fato pode ser evidenciado em todas as fases do processo, que envolvem desde a pesquisa e desenvolvimento, formulação de políticas públicas, produção e distribuição, até finalmente a incorporação (DHTA; DIMDI, 2005).

A decisão política se sobrepõe à consideração econômica crucial envolvendo alocação de recursos e de justiça com equidade em saúde. Todas as diretrizes para aplicação de ATS

recomendam a consideração da prioridade social com um dos aspectos a ser considerado para a tomada de decisão em incorporações tecnológicas nos sistemas de saúde. Estas recomendações podem ser evidenciadas nas Diretrizes Brasileiras e Irlandesas para avaliação econômica em saúde, ambas aplicadas em sistemas de saúde de característica universal (BRASIL, 2014; HIQA, 2014).

Considerando a perspectiva do sistema de saúde no Brasil, poderíamos dizer que a avaliação econômica deveria ser realizada tendo a prioridade social balizada pelos conceitos de equidade e integralidade como principal objetivo e não apenas ser um dos critérios de justificativa de tomada de decisão. Tanto a análise de custo efetividade como também a análise de custo benefício usualmente empregadas na ATS apresentam como ponto crítico o objetivo de valorizar a utilidade individual de uma tecnologia em saúde, e isto impede uma avaliação sob a perspectiva social (PHELPS *et al.*, 2018).

A introdução de um valor como a equidade como fator de análise da ATS para incorporação de tecnologias em saúde demanda discussão uma vez que este critério remete à necessidade de altruísmo e solidariedade para a distribuição dos custos e do impacto da decisão de incorporação entre grupos de diferentes utentes de um sistema de saúde (LAKDAWALLA *et al.*, 2018).

O dinamismo de lançamento de novas linhas terapêuticas e a pressão para incorporação de novas tecnologias, não raro sem comprovação de sua efetividade clínica ou estimativa dos custos baseada em dados de mundo real para garantir o aporte financeiro necessário para acesso e integralidade do tratamento são desafios para a gestão terapêutica e para os sistemas de saúde no papel de pagador. A introdução de instrumentos mais amplos para auxiliar a sustentabilidade dos sistemas de saúde e também para oferecer aos utentes tecnologias seguras e efetivas contornando o mais possível as assimetrias de informação, pode ser exemplificada através do monitoramento de horizonte tecnológico (MHT), que no Brasil segue as Diretrizes da *European Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), que atua em rede e o Brasil é membro tendo a CONITEC como representante (BRASIL, 2017).

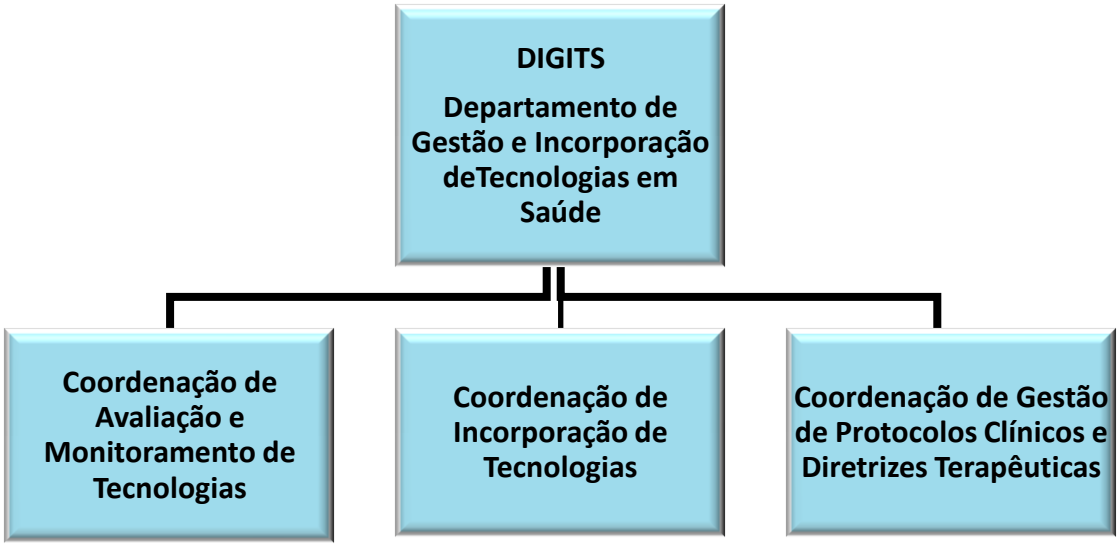
Diferente de outros países, no Brasil o registro sanitário é concedido por uma agência (ANVISA) e a incorporação por outra (CONITEC). A relação da CONITEC com a ANVISA é marcada pela presença da segunda no Plenário da CONITEC e também por um marco regulatório de fundamental importância para garantir a qualidade das tecnologias em saúde incorporadas ao SUS, que compreende o Decreto n° 8.077, de 14 de agosto de 2013, que permite a CONITEC consultar a ANVISA sobre informações a respeito de registro sanitário,

assim como solicitar a permissão para incorporação de tecnologias com indicação diferente à indicada para a obtenção do registro sanitário (*off label*) (BRASIL, 2013a).

A Portaria GM/MS nº 2.915, de 12 de dezembro de 2011, criou a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) subordinada ao DECIT/SCITIE/MS com a finalidade de integrar centros colaboradores de todo o País para a geração de evidências científica em ATS (BRASIL, 2011e).

O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) foi criado pelo Decreto nº 7.797, de 30 de agosto de 2012, e revogado pelo Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016, com a finalidade de oferecer suporte às atividades da CONITEC e sua estrutura pode ser contemplada na Figura 6. A Estrutura atual da CONITEC compreende a Secretaria Executiva representada pelo DGITS e o Plenário. O DGITS na atual formação estrutural condensa as principais atividades relacionadas com a incorporação tecnológica, incluindo o monitoramento de horizonte (BRASIL, 2016f).

Figura 6 – Organograma CONITEC



Fonte: BRASIL, 2018. (Adaptação da autora).

O Plenário, conforme demonstrado na Tabela 2, possui representantes dos Conselhos de Saúde e demais atores diretamente relacionados com a incorporação tecnológica em saúde, porém, a presença de representantes de pacientes ou de grupos de *advocacy*, não está descrita. O envolvimento de pacientes nas discussões sobre a gestão de tecnologias em saúde se faz recomendada internacionalmente. A *International Society for Pharmaeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), instituição científica de atuação global e ativa no

desenvolvimento de Boas Práticas para aplicação de ATS, possui representação de pacientes institucionalizada através da Mesa Redonda de Pacientes em ATS (*ISPOR Patients Representative Round Table*) (ISPOR, 2018b).

Tabela 2 – Membros integrantes do plenário da CONITEC

PLENÁRIO - CONITEC
Representantes de cada Secretaria do MS (em um total de 7)
Conselho Federal de Medicina
Conselho Nacional de Saúde
Conselho Nacional das Secretarias Estaduais de Saúde
Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde
Agência Nacional de Saúde Suplementar
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Fonte: BRASIL, 2018. (Adapatação da autora).

A incorporação de uma tecnologia em saúde no SUS introduz a tecnologia no contexto de reembolso para os prestadores de serviços, aqui não apenas a rede assistencial própria, mas também as instituições filantrópicas que complementam o SUS, e para os pacientes significa que não será necessário o desembolso para custeio do tratamento, ou seja, a incorporação cumpre a quintessência de um sistema de saúde com acesso universal.

Porém, a incorporação de tecnologias em saúde está inserida em um contexto de estabelecimento de prioridades no acesso, o que implica imediamente em um paradigma em relação aos princípios da equidade, igualdade e justiça. Como consequência, a noção de direito tem conduzido a onda de reivindicação judicial, não apenas no sistema brasileiro, mas também nos demais sistemas universais, como é o caso do sistema inglês. As disparidades se sobressaem quando se contempla a incorporação de tecnologias em Oncologia.

A Portaria GM/MS nº 874, de 16 de maio de 2013, instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS, atualizando a Portaria GM/MS nº 2439, de 8 de dezembro de 2005, que trata da política de atenção oncológica. O Capítulo 2 da Portaria 874/2013 inclui no artigo 4º, como Princípio para a Prevenção e Controle do Câncer, aqueles relacionados à ciência e tecnologia, situando a utilização da ATS e avaliações econômicas para a tomada de decisão no processo de incorporação, reavaliação ou exclusão de tecnologias em saúde (BRASIL, 2013b).

Como a reivindicação pela FOS-S representou uma movimentação de pressão na ANVISA para a concessão do registro sanitário, a discussão em torno da incorporação ao SUS não foi cogitada nos documentos que marcaram legalmente a liberação da FOS-S no território nacional. A incorporação tecnológica no SUS também está diretamente alinhada com a assistência farmacêutica, uma vez a elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) é de responsabilidade da CONITEC (BRASIL, 2005).

A diferença entre PCDT e DDT consiste no fato de que o segundo é exclusivo da Oncologia, em virtude do sistema diferenciado de reembolso[10], que não está baseado apenas nas tecnologias incorporadas, mas no contexto do reembolso e respeitando a autonomia dos centros de tratamento na gestão terapêutica (BRASIL, 2005).

Para o reembolso de antineoplásicos, o estabelecimento de saúde credenciado e habilitado para atenção oncológica deve preencher o formulário para fornecimento de antineoplásico como quimioterápico no subsistema eletrônico de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). O ressarcimento será realizado de acordo com o código recebido pelo sistema pela Secretaria de Saúde Gestora (Estadual, Municipal). Desta forma, as unidades de saúde credenciadas para atendimento oncológico, sejam elas Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), são os responsáveis pela livre padronização, aquisição e prescrição de antineoplásicos na Rede de Atenção Oncológica (PISCOPO; AQUINO; NOVARETTI, 2013).

Esta perspectiva, apesar de ser positiva no que tange à liberdade de escolha que envolve o relacionamento médico-paciente, está limitada pela capacidade de financiamento do centro de tratamento e pode estar envolvendo racionamento implícito. Mais adiante, agrega um componente a mais que favorece a judicialização, uma vez que pacientes portadores de um mesmo diagnóstico recebem tratamentos diferentes de acordo com a unidade assistencial que o acolhe. Este aspecto de interrupção na equidade será complementado pelas divergências constantes nas listas de medicamentos, mais especificamente, na RENAME.

---

[10] O termo utilizado tem sido financiamento, que neste estudo foi substituído intencionalmente por reembolso. O SUS nas três esferas ao repassar os valores referentes aos serviços prestados aos prestadores, sejam eles entes públicos, privados ou filantrópicos, está apenas cumprindo a obrigação de pagamento por um serviço prestado. Portanto, o termo é reembolso. Financiamento é uma operação financeira na qual um agente empresta capital a título de juros a uma outra parte (contratante) para que esta realize um investimento e retorne o valor devido ao financiador. O termo utilizado rotineiramente é financiamento, portanto, em utilização deslocada.

Ao se considerar o caminho da judicialização no Brasil, é possível inferir que posteriormente à concessão do registro sanitário para a FOS-S, haveria nova onda de ações judiciais para a incorporação tecnológica da substância. Ou ainda, que o eixo das reivindicações judiciais se mova da incorporação tecnológica para a concessão de registro sanitário para medicamentos ainda não registrados no Brasil, o que se tem percebido como tendência atual e que já motivou posicionamento de orientação aos magistrados por parte do Conselho Nacional de Justiça (CNJ) (CNJ, 2010).

Para o fortalecimento da política de incorporação de tecnologias em saúde no SUS de maneira que possa respaldar a decisão judicial e aplicar a justiça como equidade, o caminho a seguir ainda é longo: exige treinamento de pessoal técnico para aplicação e interpretação de ATS, existência de um painel de custos em saúde, a discussão em torno de um limiar de custo efetividade não se aplica em sistema universal de saúde, variáveis macro e microeconômicas precisam estar na pauta de estudo e gerencial. Este prisma obriga a uma revisão do consenso social para obtenção uma consonância que represente os interesses da sociedade no Legislativo e no Executivo visando garantir suporte orçamentário para o sistema de saúde, rígido controle de mercado neste momento de aceleração da política de P&D na indústria com efeito imediato na demanda e finalmente estabelecimento das regras de compartilhamento no SUS.

4 **JUDICIALIZAÇÃO NO SUS: O CASO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA**

4.1 **Sistema universal de saúde como bem comum**

A história dos sistemas universais de saúde, no quais o Estado oferece o acesso a serviços e produtos de saúde a todos os cidadãos remonta à reforma de Bismarck na Alemanha em 1883, com a garantia de acesso aos trabalhadores da indústria, como também aos trabalhadores mais vulneráveis socialmente, através do Seguro de Saúde. O sistema de saúde alemão se baseia nos princípios do cuidado e da necessidade que tem sua base no sistema de seguridade social, por sua vez, orientado pelos princípios da subsidiaridade e da solidariedade. O princípio da subsidiaridade preconiza que no caso de necessidade a atenção e o suporte necessário será oferecido para o restabelecimento da saúde, mantendo a perspectiva da responsabilidade individual sempre que possível. O princípio da solidariedade implica diretamente na solidariedade entre os indíviduos socialmente e economicamente melhor situados para com os indivíduos socialmente e economicamente menos favorecidos, entre saudáveis e doentes, entre jovens e idosos (KURSCHEID; HARTWEG, 2009).

Os princípios da necessidade e do cuidado de acordo com a indicação clínica também são os princípios fundamentais que impregnam a organização e funcionamento do sistema de saúde alemão, que possui a característica pública como consequência do empenho de Robert Koch através da luta para implementação de medidas de higiene a nível público para o combate às doenças contagiosas. A universalidade utilizou tanto a expansão do número de segurados como a ampliação do catálogo de serviços como medidas para inclusão, já que um dos objetivos do sistema de saúde seria a amenização dos conflitos sociais vigentes no país à época de sua instituição (KURSCHEID; HARTWEG, 2009).

Assim, o sistema alemão ofereceu inspiração para outros sistemas universais de saúde após a Segunda Guerra Mundial, principalmente o *National Health Service* (NHS) inglês, criado através do *National Health Service Act* de 1946 e cujos encaminhamentos para a universalização transcorriam desde meados do século 19. O NHS garantia a partir daquele momento, o acesso universal a todos os produtos e serviço para manutenção da saúde, avaliados como efetivos e indicados pelo Ministério da Saúde (MS) inglês (NHS, 1946).

O período de pós-guerra trouxe o estabelecimentto de instituições supranacionais, dentre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS) que se preocupou em estabelecer metas e

estratégias para promover maior equidade e melhoras dos indicadores de saúde entre os Estados membros.

Em termos de encaminhamentos para a generalização de medidas visando garantir a saúde como um direito, a criação da OMS em 1948 trouxe o impulso da responsabilidade do Estado em relação a saúde. Após um período de devastação provocado pela Segunda Guerra Mundial e abusos contra seres humanos por trás de um véu de pesquisa naquele evento histórico, a Organização traduziu na sua conceituação de saúde – apesar da crítica a este conceito por parte dos especialistas em saúde – amplitude e a evolução conceitual histórica, incluindo desde a noção hipocratiana de saúde como busca pela cura, como também o papel do meio ambiente para a promoção da saúde e prevenção do adoecimento (DALLARI, 2013).

A OMS define saúde a partir de 1948 como sendo "um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e que não consiste apenas na ausência de doenças ou enfermidades" (SÃO PAULO, [20-?]). A partir desta expansão do conceito de saúde é possível considerar que não apenas a participação ativa dos Estados na promoção do controle de externalidades negativas, mas a participação social e a atuação política na reivindicação por políticas públicas que favorecam a saúde e que garantam o acesso aos meios indispensáveis para garantir, promover e manter uma condição saudável de vida, passam a constituir ações de cidadania. A saúde passa a ser atingível a partir do coletivo social. E considerando que a noção de direito também só pode ser vivienciada e seus postulados defendidos a partir da percepção comum de sua utilidade, a saúde passa então a ser um direito que só pode ser usufruido dentro da perspectiva de um todo social, com expectativas comuns (DALLARI, 2013).

Enquanto uma das condições fundamentais para a vida, e que também representa um dos elementos para a realização humana, a saúde está indubitavelmente associada com as oportunidades de cada pessoa para alcançar uma vida saudável e assim estar completa na condição humana. Ao se partir do indivíduo para o coletivo, equidade e justiça passam a integrar a noção de saúde. Então quando se discute a equidade em uma sociedade, a pergunta latente se refere a que elemento da vida na coletividade esta equidade está sendo reivindicada, e exatamente a saúde se coloca como ponto central, o que torna a equidade em saúde um caminho para o entendimento da justiça social em uma sociedade (SEN, 2002).

A partir da conceituação de saúde, apenas a partir da 30ª Conferência Mundial da Saúde realizada em 1977, foi lançado o movimento "Saúde Para Todos no Ano 2000", cuja estratégia foi consolidada no ano seguinte na Conferência de Alma Ata. A Declaração de Alma Ata de 1978 reforçou as recomendações para que os países buscassem a melhor maneira

para garantir os cuidados primários de saúde a sua população, aqui compreendendo a saúde materno infantil, educação em saúde, água tratada, saneamento básico, nutrição, imunização contras doenças infecciosas e fornecimentos de medicamentos essenciais. Para atendimento desta demanda, todos os setores da sociedade deveriam estar angajados e atuar para corresponder às políticas de saúde dos governos (OMS, 1979).

A Carta de Otawa de 1986 que foi o documento gerado na Primeira Conferência Internacional sobre Promoção da Saúde adiantou os principais marcos para a implentação do Saúde Para Todos em 2000. O documento colocou a promoção da saúde como ponto central, cuja estratégia de atingimento está representada pela implementação de políticas públicas saudáveis com intenso compartilhamento na comunidade e do próprio indivíduo pela busca de condições de saúde favoráveis (OMS; UNICEF; OPAS, 1986).

As propostas de Otawa foram fortalecidas nas Conferências posteriores.

O Brasil conseguiu introduzir a saúde como direito social na nova Constituição promulgada em 1988 e regulamentar o SUS no ano seguinte, exatamente duas décadas após a Conferência de Alma Ata. O SUS como um sistema de saúde universal representa uma política de bem-estar social conforme as premissas do Estado Providência ou de Bem-Estar Social, , entretanto, em um momento político nacional sob orientação econômica neoliberal, o que traz consequências amplas e profundas para o suprimento do sistema, com racionamento decorrente, levando a insegurança para a população sobre a capacidade de atendimento da demanda por parte do Estado, enquanto gestor simultâneo de demanda e oferta.

Considerando o texto do Carta Magna e a institucionalização do direito à saúde, o SUS poderia ser considerado como um bem público uma vez que a saúde é um direito social e dever do Estado. Neste caso, as principais características do bem público, como a não rivalidade no consumo e a não exclusão estariam presentes, associadas ainda com falhas de mercado, dentre elas, a imprevisibilidade e inelasticidade da demanda, e externalidades negativas, que justificam o fornecimento de serviços de saúde sob a perspectiva pública. A saúde como um bem público tem então, a intenção de garantir a inclusão dos membros de uma sociedade no seu consumo considerando os custos de sua produção igual a zero, sendo a opção pela oferta da saúde pela ótica pública uma decisão coletiva considerando a eficiência da entrega em comparação com a ótica de mercado (BUCHANAN, 1999).

A introdução de um bem público vai significar para uma sociedade um aumento das oportunidades provocados pela renda extra que este bem poderá gerar, proporcionando a possiblidade em se investir esta renda extra na aquisição de bens de consumo.

Neste ponto, a racionalidade econômica, cuja quintessência compreende a maximização do benefício com a menor utilização de recursos ou esforços, e considerando um sistema universal de saúde sem coparticipação, a preferência seria para a adesão da sociedade ao SUS, cujos gerentes deveriam ter preocupações com fenômenos comportamentais na utilização, como o *efeito do spill over* e o caroneiro.

Esta questão pode ser exemplificada através da comparação da adesão aos planos da saúde suplementar no mercado brasileiro de assistência médica hospitalar. Segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), o número de brasileiros com planos de assistência suplementar em saúde cresceu 83,12% em 10 anos, de 2007 a 2017. Em dezembro de 2017, 47.304.945 milhões de brasileiros eram beneficiários de planos de saúde (ANS, 2017).

A Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) apresentou um resultado operacional no primeiro semestre de 2017 que demonstrou 2 bilhões de reais na receita operacional e um aumento no interesse por planos de saúde de 6,9 % durante o ano. A receita operacional da ABRAMGE, segundo a associação, é calculada considerando a subtração dos custos de operação dos planos: assistência médica prestada, vendas, *marketing*, administração da receita de contraprestação e outras receitas operacionais (ABRAMGE, 2017).

A assistência suplementar constitui um bem de clube, que se caracteriza pela exclusão no consumo e baixo nível de rivalidade no consumo, uma vez que diante da expansão da demanda, passa haver rivalidade no consumo. Neste caso, a existência da ANS seria supérflua, pois as regras contratuais são claras e pactuadas entre contratante e contratado. Este poderia ser chamado de paradoxo do coletivo individual: dentro de um sistema de saúde universal sem contraprestação, se contrata um plano de saúde privado no mercado, mas se exige equiparação a lógica de universalidade no momento da restrição do serviço pelo contratado, e regulação rigorosa do Estado que acontece através da atuação da ANS. O indíviduo rejeita a participação coletiva e age como *spill over* no SUS. Considerando a premissa da racionalidade econômica do *homo economicus*[11], não se encontra justificativa para a aquisição de produtos e serviços de saúde através do mercado, quando o Estado disponibiliza os mesmos serviços sem pagamentos diretos em contrapartida. A oferta de mercado está cercada por falhas que justificam a intervenção do Estado para garantir acesso e

[11] *Homo economicus*: modelo fictício utilizado por economistas para analisar as atitudes humanas em relação ao consumo e as trocas em sociedade: aqui o homem é racional e individualista em suas atitudes de consumo, maximizando o benefício. Após a decisão racional, são incorporados os valores sociais, culturais, éticos, entre outros.

evitar externalidades negativas, conforme o axioma da imprevisibilidade de Arrow (ARROW, 1963).

O efeito da preferência em se pagar pelo plano de saúde tendo um sistema universal de saúde à disposição poderia ser explicada pela Condição de Samuelson[12] que demonstra a agregação das preferências individuais de consumo através das taxas marginais de substituições de bens públicos por privados, ou seja, a substituição do bem público pelo bem privado ou vice-versa provoca uma redução na utilidade social.

O valor dispendido para o seguro privado de saúde é uma renda que deixa de ser empregada para atendimento de outras demandas pessoais, como férias e outros bens de consumo. A ausência de consenso social para apoiar o investimento coletivo no SUS tem custos de oportunidade na altura da apólice de plano de saúde considerando também o exemplo da ANS como custo social. Por outro lado, e ineficiência alocativa em um sistema universal de saúde provocando evasão dos participantes, eleva os custos sociais para a sociedade em sua totalidade.

A relação estabelecida com regras de mercado sob as restrições que compreendem um bem privado com direitos de propriedade reconhecido ou ainda, divisível, tem sua eficiência baseada em ganhos de troca. O dilema em torno da distribuição tem seu início a partir do momento que a capacitação e capacidade para produção de recursos necessários para a troca se diferenciam, gerando inequidades e desigualdades com custos elevados para a sociedade (BUCHANAN, 1975).

O equilíbrio competitivo do mercado depende a rigor da distribuição inicial do poder de compra (propriedade de bens e de competências para regular o mercado de preços) e este equilíbrio não acontece no segmento de saúde em função de falhas de mercado que são marcantes na saúde, como a assimetria de informações, risco moral, seleção adversa, monopólios, custos elevados de compensação de externalidades negativas. A saúde se torna não comercializável: os efeitos da não imunização contra doenças transmissíveis é indivísivel, por exemplo. Estas falhas e as circunstâncias que arriscam a existência da coletividade clamam pelo papel regulatório do Estado neste setor, buscando equidade na distribuição de cuidado e cura (ARROW, 1963).

---

[12] Condição de Samuelson: Paul Samuelson estudou entre outros temas, a produção de bens públicos e a economia do bem-estar social. A Condição de Samuelson foi um esforço para compreensão do consumo e da melhor forma para agregar preferências individuais distintas (SAMUELSON, 1947).

A saúde também não apresenta a característica da indivisibilidade que marca o bem público. A saúde – aqui abarcando o sistema universal de saúde – também é um bem compartilhado e que agrega a todos, caracterizada pela rivalidade no consumo. Esta definição tem consequências para o Direito, cuja ética para a lida com o bem comum remete à elaboração de Leis para um estado coletivo e não individual.

A definição de bem comum conforme o entendimento do Direito, remonta ao conceito aristoteliano de bem: a finalidade de todas as coisas é o bem; a finalidade do bem é a dignidade humana. O princípio do bem comum estabelece as condições para o atingimento da dignidade humana, dependendo da participação democrática para realização.

A aceitação em base democrática da cessão à coletividade de direitos ilimitados de acesso à saúde conforme o texto constitucional no Brasil, implica dizer que o indivíduo aceita e entende que o benefício de tal consenso será maior que a sua reivindicação e esforço individual para obtenção deste acesso. Para o patrocinador, a oferta através do mercado poderia conduzir a custos sociais tão elevados que a sua oferta estaria imediatamente justificada. A condição necessária para a relação de trocas envolvendo um bem comum está representada por um ganho positivo para todos os participantes, e esta relação depende das regras relacionadas com a distribuição (BUCHANAN, 1975).

O SUS, para compreensão do fenômeno social da judicialização pode ser classificado então, como um bem comum, por estar diretamente relacionado com um direito fundamental e concretizando um direito social cujo arcabouço moral está baseado na equidade, compartilhado por aproximadamente 300 milhões de pessoas, apesar de ser entendido como um sistema de saúde para brasileiros socialmente menos favorecidos, mas que não exclui nenhum residente das externalidades positivas nem do acesso.

A existência do bem comum implica na aceitação de regras para o compartilhamento que precisam ser do conhecimento de todos e aceitas por todos. Direito e liberdade passam a se relacionar estreitamente, e a definição dos limites compreende a formulação de um consenso entre todos os membros da comunidade. Aqui, as escolhas e decisões coletivas partem dos interesses individuais que são conflitantes entre si, e que, entretanto, se reconciliam porque apenas por meio do consenso coletivo conseguem a melhoria almejada (BUCHANAN; TULLOCK, 1971).

O consenso para a cooperação contesta a noção de pacto social para o compartilhamento do bem comum, questionando a teoria contratualista[13]. Considerando o cenário de introdução do SUS caracterizado pelo dinamismo de movimentos democráticos, poderia ser afirmado que o sistema de saúde foi resultado de um pacto social. Conforme Rousseau (ROUSSEAU, 2011, p. 84), um pacto social tem como consequências um nível elevado de comprometimento com as condições estabelecidas e aceitas por todos os integrantes que a partir de então passarão a usufruir dos mesmos direitos, o que estabelece e simultaneamente reivindica um nível de igualdade entre os cidadãos.

A referência ao pacto social segundo Rousseau pode, entretanto, sofrer abalos ao se considerar como elemento constituinte deste acordo, a racionalidade econômica que compreende o conceito de eficiência.

Exatamente neste ponto surge a crítica ao pensamento contratualista traduzido como institucionalismo transcendental, que tem um contrato social inicial baseado na igualdade, e que busca identificar as razões para o justo ao invés de discutir critérios para o manuseio de situações injustas advindas pelas relações no interior de sociedades reais, uma vez que as instituições estarão impregnadas pelo comportamento das pessoas e suas interações e interesses políticos (SEN, 2009).

O pensamento rousseauniano focaliza o direito institucional e não a sociedade, e exatamente a sociedade com a conduta e a interação entre as pessoas em uma mesma comunidade, influenciam o direito. É esta interação descrita por Asensi (ASENSI, 2013, p. 117) como fundo do direito, constituído pelo direito vivo que se constrói e se reconstrói no cotidiano das relações sociais e que influencia a superfície do direito, que entre outros, constitui direito institucional.

A noção de contrato social tendo como ponto de partida a igualdade entre os membros de uma comunidade ainda conforme Hobbes (HOBBES, 2012, p. 107), em que esta igualdade tem como consequência a disputa por recursos para garantir a fuga do fim conhecido por todos os indivíduos – ameaças existenciais e a desconfiança mútua – conduzindo ao embate constante para assegurar a própria sobrevivência, não poderia explicar o contrato social no momento de introdução do SUS, cuja justificativa da existência norteou a fundamentação de seus princípios operacionais: busca que equidade no acesso e integralidade no tratamento.

---

[13] Teoria Contratualista: Conjunto de teorias que explicam a necessidade de Estado e Governo a partir de um estado de natureza na sociedade no qual não haveria estrutura normativa. Segundo os contratualistas as pessoas abrem mão de direitos a favor de um Estado ou Governo para obter vantagens sociais. Hobbes, Rousseau e Locke se destacam como teóricos do contratualismo.

A igualdade na sociedade não existe e a partir deste momento de segmentação dos interesses comuns na disputa por recursos escassos é que se encaminham outras formas de contratos sociais. Os indivíduos de uma comunidade são diferentes em relação às suas capacidades e preferências: a desigualdade entre os indíviduos é a condição que irá estipular as condições iniciais dos contratos, incluindo os direitos (BUCHANAN, 1975).

O SUS então representa um consenso social entre desiguais para compartilhar o mesmo bem, entretanto, baseado nos princípios da equidade que se translada pelo tratamento igual a desiguais. Considerando a concepção da Análise Econômica do Direito[14], a constatada desigualdade socioeconômica no Brasil implicaria imediatamente na necessidade de busca de um critério de eficiência que conduzisse a compensação para motivar a adesão dos indivíduos em melhores condições para garantir o acesso àqueles em piores condições, o que poderia ser através de contribuições diretas para garantir a sustentabilidade do sistema de saúde.

Compensação voltadas para o bemestar social podem ser avaliadas conforme o teste de Hicks[15] ou teste de Kaldor[16] que são critérios que procuram realizar a eficiência de Pareto[17]. Entretanto, todos estes critérios significam a lida com perdedores e ganhadores ampliando a desigualdade. A equidade em saúde não poderá ser atenuada ou eliminada com ampliação da desigualdade (SEN, 2002).

E é a ampliação da desigualdade que acontece com as decisões judiciais, uma vez que são baseadas no aumento de bem-estar de uma das partes. Uma decisão judicial não realiza o critério de eficiência de Pareto e mesmo considerando os Critério de Kaldor-Hicks, não conduz a ganho social (BOTELHO, 2016).

A eficiência de Pareto, mesmo quando ao se considerar os testes Kaldor-Hicks não é possível de ser atinginda sem incluir uma comparação interpessoal em relação a utilidade da distribuição de recursos. Conceitualmente, a inclusão de comparações interpessoais – que constitui a base informacional da nova economia do bemestar social – é quase impossível de

---

[14] Análise Econômica do Direito consiste na aplicação do instrumental da Ciência Econômica ao Direito a partir da concepção de Ronald Coase, buscando a aplicação prática das concepções teóricas sobre justiça na distribuição de recursos escassos. Neste trabalho de pesquisa a concepção historicista alemã não está sendo contemplada.

[15] Teste de Hicks: Avalia se os ganhadores se interessam em prosseguir com mudanças e se os perdedores consideram o valor de sua perda inferior ao que teriam disposição a pagar aos ganhadores para o não prosseguimento de mudanças.

[16] Teste de Kaldor: Avalia se o valor máximo atribuído pelos ganhadores aos seus ganhos que seriam capazes de pagar aos perdedores para garantir o equilíbrio da situação.

[17] Critério de Pareto: Define a condição de alocação de recursos como ótima (eficiente), quanto a situação de um dos participantes em um movimento de troca é melhorada sem que a mesma situação para outro participante piore.

ser incluída nestas abordagens, dificultando uma tomada de decisão considerando a justiça (SUZUMURA, 1999).

A justiça consiste em um conjunto de virtudes socialmente aceitas e que impregna a resposta de uma sociedade diante de situações extremas, de forma que seja assegurado que nenhum membro tenha a sua liberdade e existência violada a favor do bem para a maioria. A premissa utilitarista viola este entendimento, principalmente quando aplicada em saúde. O princípio da utilidade também seria questionável, por considerar que pessoas iguais poderiam aceitar perdas para favorecer outras pessoas. Esta possibilidade abriria o caminho para a desigualdade e a inequidade mais uma vez. Segundo Rawls:

> Na sociedade justa as liberdades da cidadania igual são consideradas irrevogáveis: os direitos garantidos pela justiça não estão sujeitos a negociações políticas nem ao cálculo de interesses sociais (RAWLS, 1971).

Rawls define a justiça como equidade como sendo a possiblidade de escolhas de princípios que irão regular a tomada de decisões e o estabelecimento de prioridades para a cooperação na coletividade, em um momento inicial conforme as teorias originais do contrato social , a partir de uma conduta racional e em igual nível de liberdade , sob um "véu de ignorância", ou seja, considerando que todos os participantes desconhecem seus papéis, suas posições sociais e principalmente, desconhecem seu destino no compartilhamento e na cooperação. Esta noção de justiça se deixará refletir na justiça formal das instituições, entendidas como o conjunto de práticas sociais, mercado, parlamentos, sistemas de propriedade, entre outros, com capacidade de julgar e decidir de maneira eficiente, isto é, procurando as posições na curva de benefício mútuo onde nenhum indivíduo possua maior vantagem que os demais, o que corresponde ao princípio da fraternidade (RAWLS, 1971).

Esta concepção de justiça se baseia em instituições perfeitas, retornando à noção contratualista de igualdade inicial. Entretanto, considerando que Rawls introduz princípios de justiça que podem ser compartilhados politicamente e que por esta razão favorecem a cooperação mútua, que por sua vez conduz a equidade, este sentido poderia ser um marco inicial para discutir a equidade e a justiça no SUS (SEN, 2009).

As decisões coletivas sob assimetria de informações – sem o véu da ignorância – principalmente aquelas envolvendo o compartilhamento de bens coletivos, envolvem a racionalidade individual que pode estar influenciada pelo interesse de maximização dos interesses de cada indivíduo, que finalmente modificam o panorama de políticas de bem-estar social, como o SUS. Em um segundo plano, a agregação das preferências individuais acontece

a partir dos intercâmbios sociais cujo produto é a formação de valores que ao se encadear, influenciam o processo decisório coletivo (SEN, 1995).

A tomada de decisão de forma coletiva a partir do julgamento de indivíduos em um processo de discussão e participação acontece idealmente sob a democracia e se manifesta, tanto nas discussões em locais públicos, protestos, formação de redes de apoio, *advocacy*, como também por meio do voto e a formação de grupos de interesse para obtenção de simpatias junto a políticos e burocratas para garantir maioria nos espaços públicos e políticos para a votação de seus projetos ou disseminação de suas ideias (*lobbies*).

A participação social no SUS está prevista na CRFB/88, sendo as formas de participação por meio de organização colegiada descritas através da Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e consistindo nas Conferências de Saúde e Conselhos de Saúde (CS), cuja atuação não deverá prejudicar a atividade do Legislativo. Conforme o texto legal, as Conferências se reunirão a cada quatro anos com a participação dos atores sociais. Os Conselhos de Saúde representam instância deliberativas presentes nas três esferas do governo, com regimentos e normas próprias e participação paritária dos usuários em relação aos demais participantes (BRASIL, 1990b).

A participação dos Conselhos de Saúde tem um caráter fortemente deliberativo exercendo a função de controle, principalmente de gastos, ficando ausente da discussão em torno do planejamento e implementação de políticas públicas de saúde. Com isto o eixo da participação se inverte, com o Executivo formulando as políticas de saúde e apresentando aos Conselhos para aprovação. O precedente se aplica às discussões envolvendo questões relacionadas com trabalho em saúde. Uma análise das Conferências Nacionais de Saúde realizadas entre 1986 a 2000 demonstram a persistência do problema, cujos relatórios citam o não cumprimento da legislação do SUS no que se refere à participação social (GUIZARDI *et al.*, 2004).

A consulta pública também tem sido entendida como uma modalidade de participação social nas decisões, e desempenham um papel importante nas decisões da CONITEC em relação à incorporação de tecnologias em saúde.

Entretanto, a influência da mídia e da maneira de como as perguntas são formuladas e as respostas interpretadas podem enviesar a consulta pública, o que poderia a impossibilitar a consideração desta forma de participação social como decisiva nas deliberações (RAWLINS, 2005).

Dentre outras formas de participação social para a formulação de políticas e garantias dos interesses coletivos atuantes em regimes democráticos se destacam o *advocacy* e a

atuação de *lobbies.* O *lobby* se deixa diferenciar da *advocacy* pela estratégia de ação, uma vez que os *lobbies* utilizam monitoramento e pressionamento dos políticos para adesão às suas causas. A estrutura dos *lobbies* influencia intensamente a respostas dos atores alvo, entretanto a estrutura está diretamente relacionada com o sistema eleitoral. *Lobbies* que atuam de maneira centralizada conseguem exercer maior poder de pressão e controle. Os lobbistas podem apoiar ou punir os políticos de acordo com o retorno dado, através da aprovação de projetos no Legislativo, por exemplo (NAOI; KRAUSS, 2009).

Enquanto a atuação dos *lobbies* em defesa dos interesses de monopólios industriais, planos de saúde, cadeias assistenciais da rede privada e filantrópicas encontra-se estabelecida, a atuação de grupos de pacientes influenciando o Legislativo ainda é tímida. *Advocacy* tem sido uma estratégia de reivindicação de direitos em saúde e no Brasil aos poucos passa a ser fortalecida. Em Oncologia, a *advocacy* está ligada a grupos de atuação organizados com a participação de pacientes e profissionais de saúde e com frequência patrocinados pela indústria de ciências da vida.

Considerando a saúde como direito social e que, portanto, apenas se concretiza dentro da lógica coletiva, a amplitude do SUS implica em um senso de solidariedade coletivo para formulação e implementação de políticas públicas que assegurem o acesso a todos aos recursos necessários para a realização deste direito de maneira igual: operando de acordo com o critério de Pareto (TERRAZAS, 2010).

Nos sistemas universais de saúde o litígio é vivenciado de acordo com as instituições e os valores em torno de justiça e direito aceitos pela sociedade. Assim, no Brasil se destaca o processo de reivindicação via judicial por acesso a medicamentos, leitos e exames, impregnado através de ações individuais em detrimento do coletivo, trazendo implicações e complexidade para a decisão judicial, uma vez que o SUS em sua quintessência corresponde a um bem coletivo.

No Caso FOS-S, tanto a aprovação do projeto de lei na Câmara dos Deputados como no Senado Federal, assim como a agilidade na assinatura da Lei nº 13.269 (BRASIL, 2016a), liberando a produção e distribuição da FOS-S traduziram a atuação de *lobby* político entre partidos políticos de diferentes orientações ideológicas no encaminhamento da aprovação, motivados pelo cenário político que envolvia a averiguação de escândalo por corrupção e impedimento da Presidente da República. O *lobby* entre burocratas também pode ser evidenciado através da agilidade na tramitação do processo.

Tanto a participação social através de novos canais de discussão como as mídias eletrônicas, como também a atuação política na forma de grupo de interesse e de pressão

conduziram a aprovação legal da produção e distribuição da FOS-S, mesmo tendo a inviabilidade da substância como iminente.

4.2 **O câncer e os caminhos da judicialização em oncologia**

A partir de Hipócrates e de sua descrição da configuração de um tumor maligno na forma de caranguejo, muito da história do câncer se perdeu ao longo do caminhar da humanidade: talvez porque a longevidade seja um fenômeno recente e não tenha sido possível identificar a doença como um problema de saúde pública em outros séculos. Ou a exposição a agentes carcinogênicos passou a coexistir com a industrialização e com a sofisticação da vida humana.

Duas iniciativas com um intervalo de tempo de quase um século marcaram o início da luta contra o câncer: a primeira na Inglaterra em 1791, quando o médico John Howard escreveu ao Hospital de Middlessex com a sugestão de criação de um serviço para cancerosos incluindo cuidado e pesquisa. A segunda foi a tentativa de hospitalização dos doentes em 1840 na França, liderada pelo Abade Godinot. Estes marcos iniciais conduziram a Fundação da *Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer* em 1901 em Londres (BRASIL, 2007).

De acordo com o documentário sobre a luta contra o câncer no Brasil publicado pelo MS, os Drs. Álvaro Ramos e Juliano Moreira podem ser citados como os primeiros a chamar a atenção para necessidade da sensiblização e organização dos esforços para combater o câncer no Brasil (BRASIL, 2007).

Os indícios sobre a necessidade de investimentos e coordenação pública no combate ao câncer transparecem ao longo deste caminho, confirmando a experiência dos países europeus, onde as políticas de cunho público se mostraram mais efetivas (BRASIL, 2007).

O Serviço Nacional de Câncer (SNC), criado no organograma do Ministério da Educação e Saúde em 1941, foi órgão integrante do Departamento Nacional de Saúde (DNS), com a competência de organizar, orientar e controlar as companhas contra o câncer em todo o país, ressaltando as funções de pesquisa, prevenção, rastreamento, tratamento e cuidados paliativos e de fim de vida, coordenando as atividades de maneira descentralizada: municípios e estados (BRASIL, 1941).

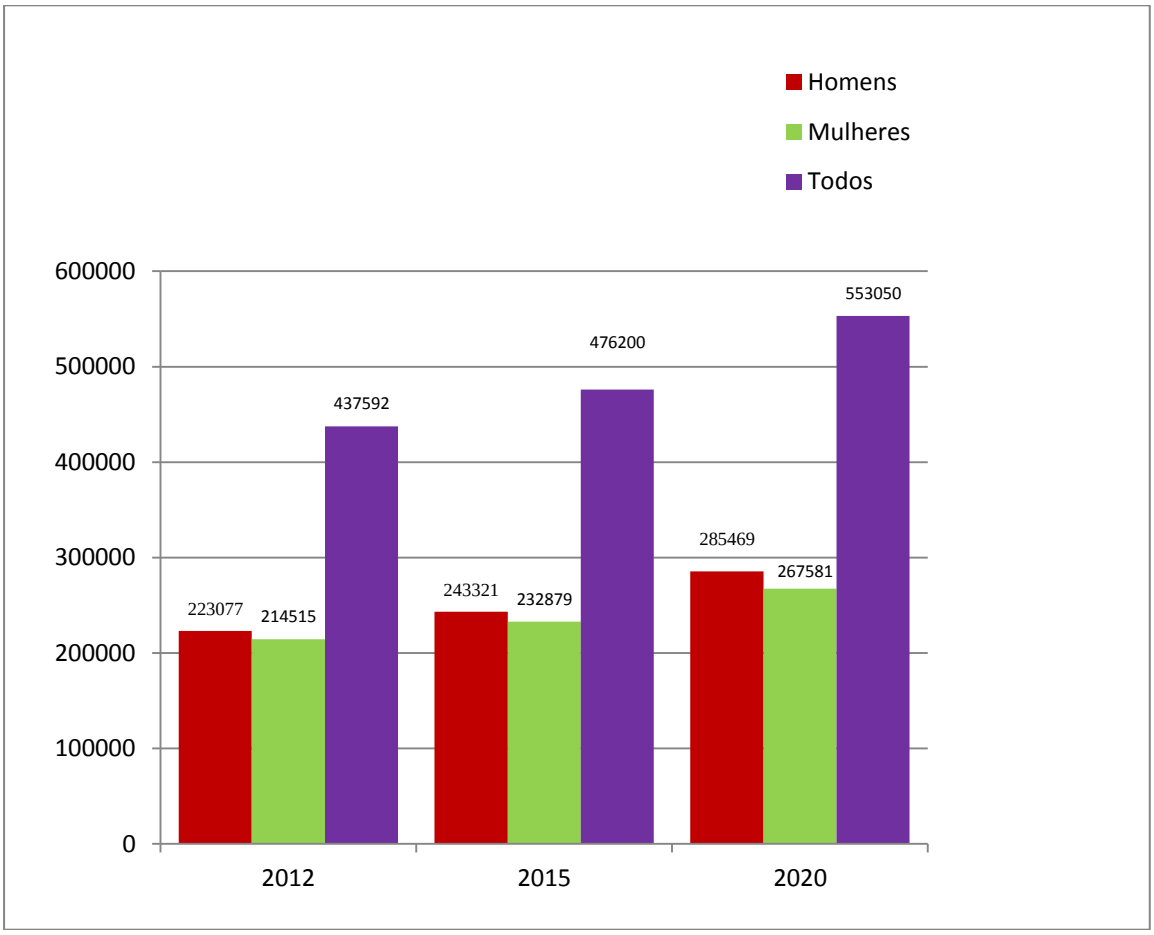
Além da importância de políticas públicas e integralidade no cuidado, outro aspecto relevante na luta contra o câncer é a ligação entre o câncer e a inovação tecnológica. Tanto a aquisição da eletrocirugia em 1937 como a bomba de cobalto em 1965, instituição da terapia celular em 1979 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, quimioterapia, introdução da cirurgia robótica no INCA em 2012, entre outros, significaram esperança e progresso para o tratamento da doença, hoje uma doença crônica não transmissível (DCNT) (BRASIL, 2007; CORGOZINHO; GOMES; GARRAFA, 2012; INCA, 2012).

Como DCNT, o câncer se inclui nas metas de controle da OMS, que totalizam nove metas e a meta 9 preconiza "80% de disponibilidade das tecnologias básicas e medicamentos essenciais, incluídos os genéricos necessários para tratar as principais DCNTs, acessíveis em centros públicos e privados" (OPAS; OMS BRASIL, 2015).

No Brasil, a taxa de mortalidade por câncer está atrás da morte por doenças cardiovasculares, e este quadro difere apenas levemente do cenário global, o que exige gestão consequente dos custos relacionados com a doença visando favorecer o acesso às estratégias de diagnóstico e tratamento disponíveis.

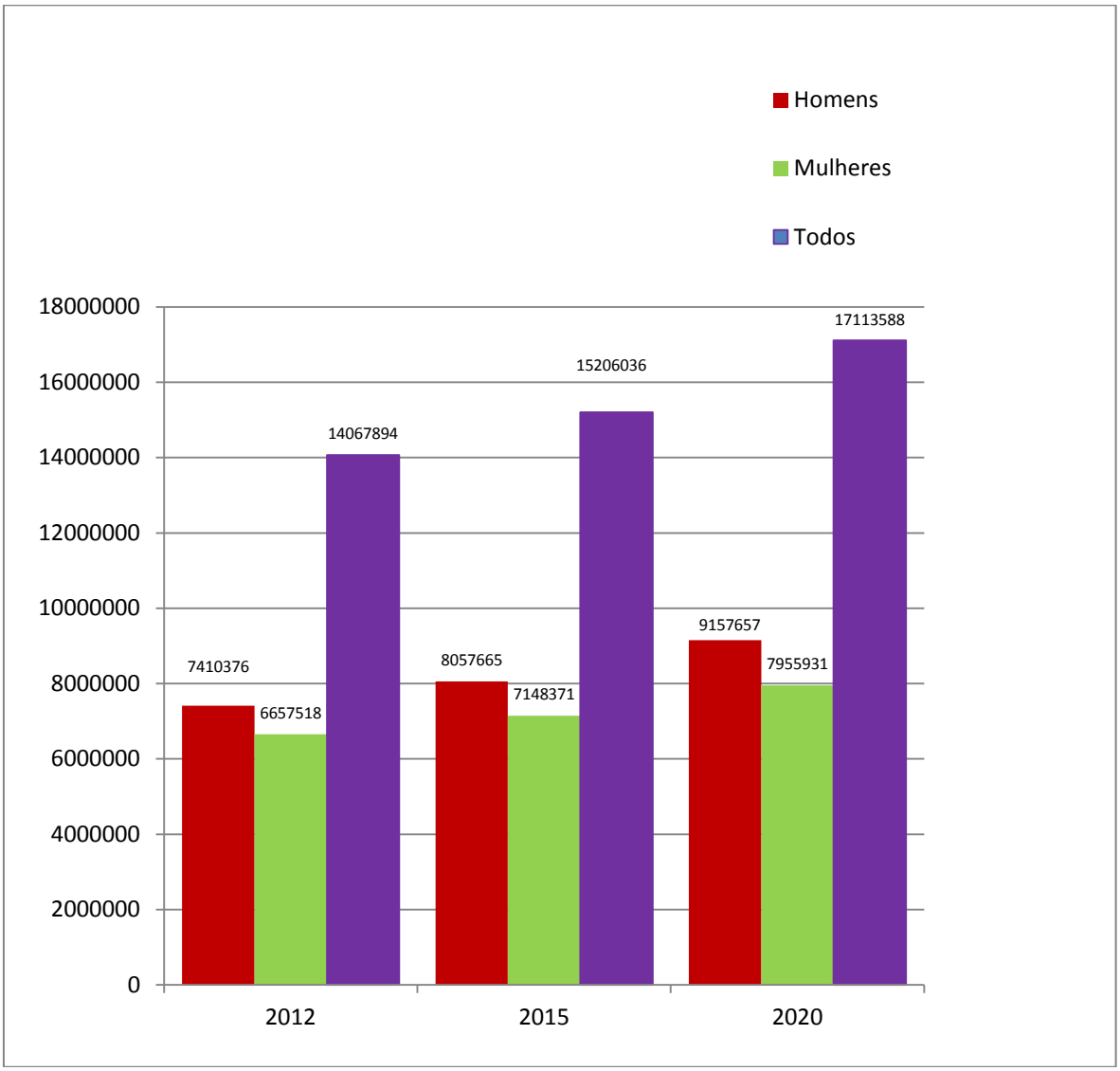
A aproximação da estimativa nacional com a estimativa global pode ser observada nos Gráficos 2 e 3, que representam a evolução epidemiológica do câncer até 2020, projetada a partir da incidência de 2012. O cálculo apresentado no Portal GLOBOCAN da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) considera a quantidade de casos novos por sexo e em todas as faixas etárias, porém, exclui o câncer de pele não melanoma. A tendência epidemiológica deverá se manter até 2020 no Brasil e a nível global (GLOBOCAN; IARC, 2012).

Gráfico 2 – Incidência de câncer no Brasil: todos os tipos de câncer exceto câncer de pele não melanoma. Estimativa para 2020 projetada a partir da incidência de 2012



Fonte: GLOBOCAN; IARC, 2012. (Adaptação da autora).

Gráfico 3 – Incidência de câncer no mundo: todos os tipos de câncer exceto câncer de pele não melanoma. Estimativa para 2020 projetada a partir da incidência de 2012



Fonte: GLOBOCAN; IARC, 2012. (Adaptação da autora).

Diante da necessidade de aporte tecnológico e da evolução epidemiológica, o câncer se transformou em um segmento de mercado significativo, responsável pela geração de empregos e aumento da arrecadação fiscal envolvendo o consumo e a produção industrial. Pacientes, sobreviventes, familiares e prescritores constituem o mercado consumidor cuja abrangência depende da incidência e da mortalidade em uma população.

O Caso FOS-S marcou um processo de reivindicação de direito por meio da atuação do judiciário associada com intensa discussão social, o que apenas é possível em uma democracia com o direito fundamental à liberdade de expressão garantido. Em um contexto amplo, pode ser considerada como justificativa a incapacidade institucional em responder a demanda social por tratamento eficaz e eficiente para uma doença de carga significativa na

população, salientando descompassos e limitações gerenciais entre as políticas públicas e sua efetivação.

Estas limitações gerenciais contemplam a identificação de novas moléculas e substâncias inseridas em uma política de prioridades em pesquisa para o SUS, e especificamente, inovação voltada para a oncologia. A implementação de políticas públicas, assim como a institucionalização de atores com a finalidade de desenvolver ações intersetoriais em inovação e gestão de tecnologias no SUS demonstraram um avanço significativo nas últimas duas décadas (COSTA *et al.*, 2017).

Entretanto, a desarmonia na interlocução entre as redes de pesquisa, cadeia produtora e utentes do sistema de saúde ficaram claras enquanto primeiro entrave em P&D no Relatório do GT-FOS-S ao se planejar a estratégia resolutiva para responder à sociedade sobre a eficácia da substância. Por se tratar de substância já conhecida, o acolhimento da FOS-S se daria a partir dos estudos de viabilidade para justificar o investimento público em seu desenvolvimento. Este passo deveria ter acontecido em São Carlos há 20 anos. Segundo o Relatório, além da questão patentária, a impossibilidade de produção de IFA nos laboratórios oficiais que não são indústrias farmoquímicas, e posteriormente, a impossibilidade de produção em larga escala poderiam inviabilizar os testes (BRASIL, 2015a).

Ao se buscar entendimento sobre o caminho da FOS-S da sintetização até o Supremo Tribunal Federal (STF) analisando e comparando as Figuras 7 e 8, que apresentam uma sugestão de fluxo de encaminhamento em inovação e os prováveis encaminhamentos dados a FOS-S, respectivamente, se percebe uma ausência de planejamento estratégico para o seguimento do Projeto de Pesquisa do IQSC/USP, iniciado em 1990. É possível perceber a ausência da atuação de um agente interlocutor entre pesquisadores, demandantes – MS, neste caso –; investidores –BNDES, por exemplo; e instituição de P&D –USP.

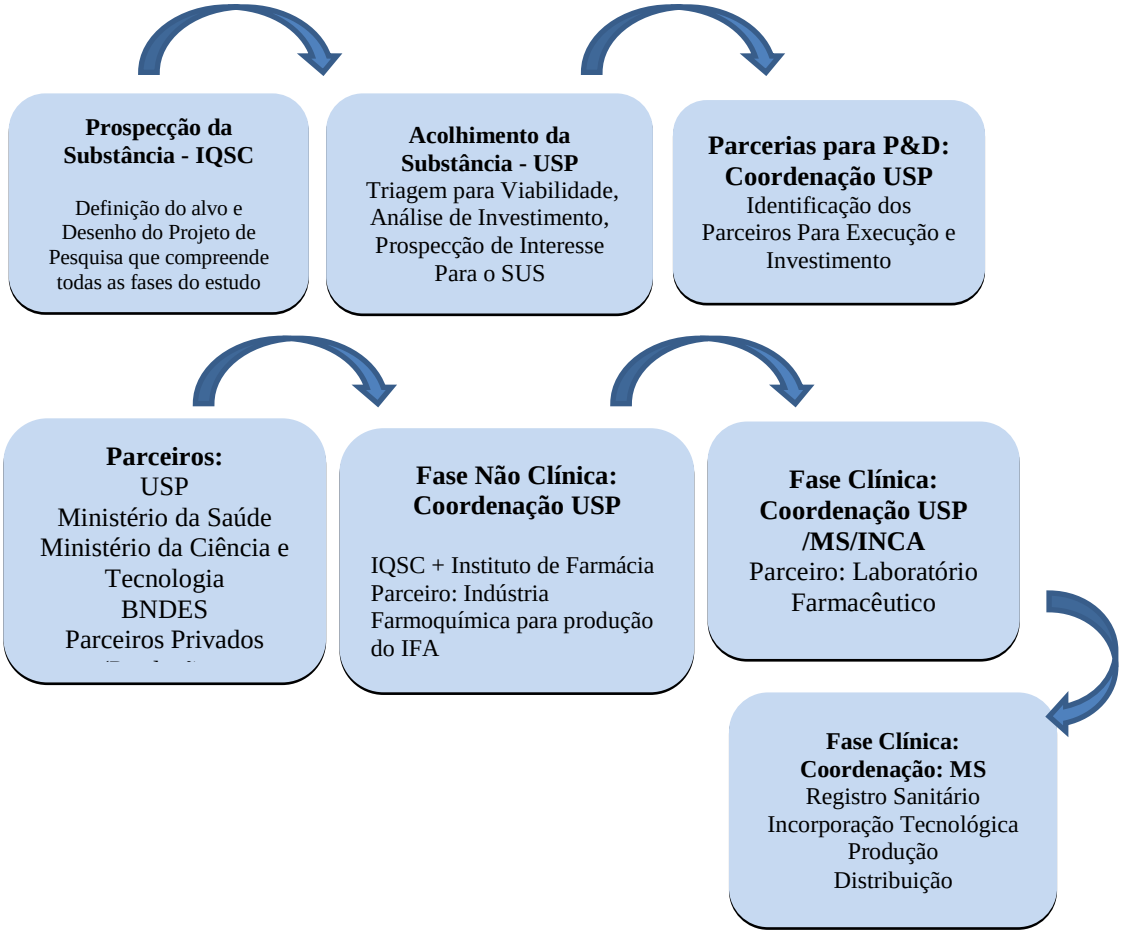
Para os encaminhamentos em relação à produção, este agente também seria responsável pela avaliação da capacidade produtiva pública e a necessidade de formalização de parcerias. Também seria papel do agente, o gerencialmento da divulgação dos resultados de pesquisa, que usualmente acontece na fase III dos estudos clínicos. Em decorrência da necessidade de proteger a população da especulação, a divulgação de novas tecnologias merece atenção especializada. As políticas públicas regulamentando pesquisa, complexo produtivo e incorporação de tecnologias no SUS foram introduzidas, porém, a substância não foi capturada, demonstrando que provavelmente nenhum dado referente a projetos de interesse público em andamento sofreu análise ou foi identificado.

No entanto, enquanto Instituto de Química, a missão de identificar uma substância relacionada com um problema de saúde pública, iniciar a pesquisa conforme os pares trabalhando com o mesmo grupo de substâncias, iniciando a fase não clínica, demonstrou capacidade de liderança e adesão a uma Agenda de Prioridade em Pesquisa que ainda não estava estabelecida formalmente naquele período.

A importância das políticas públicas no controle do câncer e os aspectos envolvendo desigualdade e injustiça social impregnam o acesso a diagnóstico e tratamento, tornando o desfecho da doença fortemente associado com as condições de justiça social de um país, traduzido em termos concretos pelo financiamento e investimento em saúde (OECD, 2013).

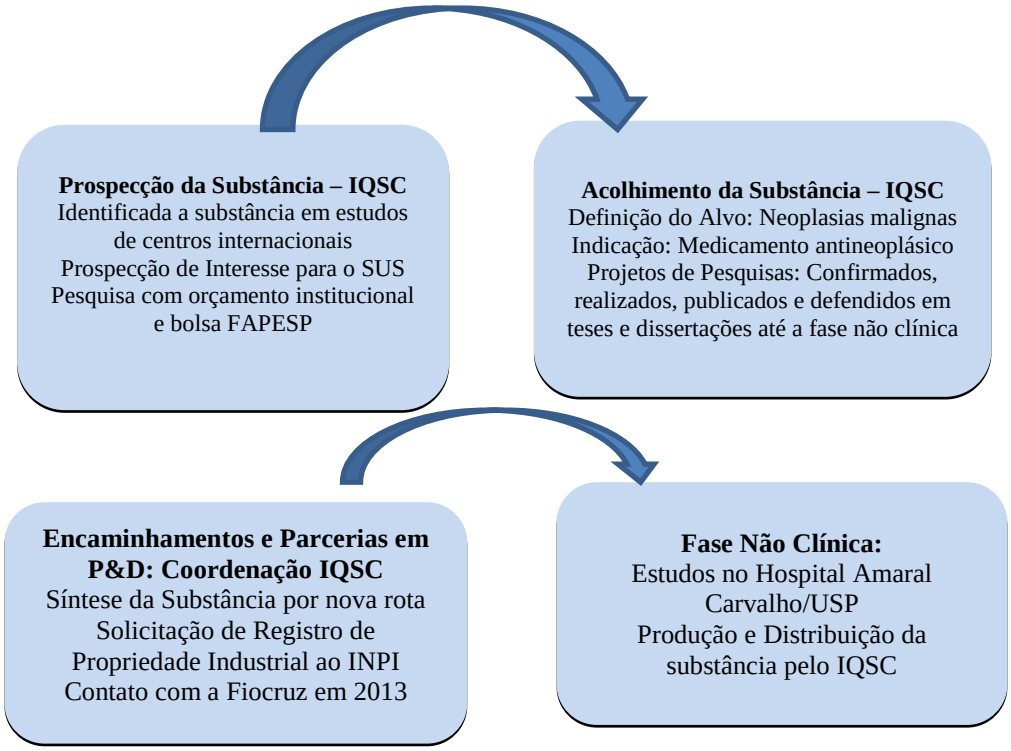
As políticas públicas intersetoriais e o desenvolvimento de uma estrutura institucional no MS para suporte e encaminhamento de inovação de interesse relevante para a saúde pública significativas, e que tiveram maior impacto para o entrelaçamento das ações foram introduzidas em paralelo aos encaminhamentos dados a FOS-S em São Carlos.

Figura 7 – Idealização de fluxo em P&D considerando liderança pública e o Caso FOS-S



Fonte: A autora, 2019.

Figura 8 – Intervalos na sinergia de ações em P&D no Caso FOS-S a partir de inferências a partir dos acontecimentos públicos



Fonte: A autora, 2019.

Reafirmando o impacto epidemiológico do câncer no contexto da saúde coletiva brasileira, a pesquisa clínica envolvendo a prevenção, diagnóstico e tramento das neoplasias malignas mais prevalentes no país possuem indicação de realização através das redes de pesquisa instituídas para esta finalidade, conforme prescrito na Agenda de Prioridades de Pesquisa em Saúde (BRASIL, 2015g).

As redes institucionais do MS voltadas para promover a sinergia entre pesquisa e necessidades da atenção oncológica, como a REDEFAC, a RNPC, RNPPC foram instituídas formalmente em 2011, três anos antes do início da revindicação pela FOS-S. A atuação das Redes poderia ter balizado a revisão dos processos de interlocução na pesquisa envolvendo a FOS-S, ligando os dois Ministérios: Saúde e Educação, já que a USP está diretamente ligada ao Ministério da Educação. Por ocasião da formação do GT-FOS-S, o MS e o MCTI, além de suas secretarias, estavam representados pelos respectivos Ministros de Estado, o que não aconteceu com o Ministério da Educação.

A RNPC entretanto, foi criada em 2005, constituindo uma iniciativa interministerial envolvendo o MS e o MCTI, com a meta de desenvolver um sistema de pesquisa direcionado para atender às necessidades do SUS. A RNPC atingiu 32 Centros em 2009 e em 2010 foram

firmadas parcerias entre o MS e setores privados da Economia, no intuito de fortalecimento do complexo industrial da saúde. Um dos objetivos da Rede reza "disponibilizar infraestrutura básica para o desenvolvimento de todas as fase de ensaios clínicos de fármacos, procedimentos, equipamentos e dispositivos para diagnósticos" (BRASIL, [2018?]).

Dentre os desafios enfrentados para a consolidação das Redes, financiamento insuficiente e dificuldades para a gestão dos centros de pesquisa, sendo ressaltado a importância do investimento privado, além do investimento público para projetos voltados para as políticas públicas (DECIT, 2010).

Este argumento chama atenção para a ausência de sinergia em relação aos objetivos: se a Rede é formada para atender prioridades da agenda pública, a mão dupla de financiamento conduzirá ao atendimento da demanda dos maiores investidores, além da necessidade intensa de controle para gerenciar problemas como aqueles relacionados com a teoria do principal-agente.[18]

No contexto de prioridades envolvendo a luta contra o câncer, as Universidades e os Institutos de Pesquisa desempenham um papel fundamental para a prospecção de novas moléculas e substâncias de interesse para o MS. O próximo entrave para a inovação em fármacos consiste na restrita capacitação e atuação de grupos de pesquisas atuando em Ciências Farmacêuticas, principalmente em Toxicologia e Química (BARREIRO; FRAGA, 2005).

Em termos de possibilidades institucionais para amparo à inovação, foi a questão patentária que constituiu a primeira iniciativa da USP na direção de criação de uma agência que pudesse encaminhar as questões de inovação na Universidade. Em 18 de maio de 1988, a USP publicou no Diário Oficial do Estado (DOE) de São Paulo a Resolução n° 3.428, que foi revogada pela Resolução n° 7.035, de 2014. A Resolução 3.428 regulamentou os privilégios de invenção no âmbito da Universidade. A patente da FOS-S poderia estar alencada nos termos da Resolução, o que provavelmente teria facilitado os encaminhamentos posteriores (USP, 1988).

Neste mesmo ano, o Grupo de Assessoramento ao Desenvolvimento de Inventos já estava atuando na USP, e o grupo representou o embrião da Agência USP de Inovação,

---

[18] Teoria do Principal Agente: Também conhecido como o Dilema da Agência, estudo os problemas surgidos a partir do conflito de interesses e assimetria de informações entre contratantes e contratados (principal e agente respectivamente), quando o agente age em nome dos próprios interesses camuflados como sendo o interesse do principal.

formalizada em 2005 através da Resolução n° 5.175, de 18 de fevereiro de 2005, cuja missão está definida no artigo 1°:

> Fica criada a Agência de Inovação – USPInovação junto ao Gabinete do Reitor, com a finalidade de estabelecer estratégias de relacionamento entre a USP, os poderes públicos e a sociedade, para suporte à criação, ao intercâmbio, à evolução e às aplicações de novas idéais em produtos e serviços, em prol do desenvolvimento sócio-econômico estadual e nacional (USP, 2005).

Entraves no fluxo de P&D e de gestão de inovação se tornam mais complexos ao se considerar a estrutura de mercado no segmento da Oncologia, caracterizado pela presença de monopólios globais cuja estratégia de atuação estrangula o desenvolvimento da indústria nacional deixando sequelas para o acesso ao tratamento e diagnóstico, uma vez que custos elevados afetam a disponibilidade de capital para um financiamento menos injusto da saúde e implementação de políticas públicas.

A argumentação de que se precisa de muito tempo para a identificação e desenvolvimento de uma substância se fragiliza no entanto, diante de desenhos modernos. O desenho de P&D está completamente alterado principalmente aqueles envolvendo os alquifosfolípideos: o que a indústria farmacêutica intenciona é reduzir o tempo de P&D e dos estudos clínicos (PRICEWATWERHOUSECOOPERS, 2008b).

Considerando o horizonte de tempo percorrido nos estudos tradicionais e prescritos pela ANVISA no Brasil, a FOS-S a partir do momento que ultrapassou o IQSC e chegou ao Hospital Amaral Carvalho até a judicialização, percorreu aproximadamente duas décadas. Este intervalo de tempo teria sido suficiente para a identificação dos possíveis alvos terapêuticos e para a condução dos estudos clínicos visando a indicação da substância como medicamento ou como marcador diagnóstico em oncologia. Ou ainda, a possibilidade de utilização como IFA. Ou ainda, aperfeiçoamento da rota de sintetização. Finalmente, o insucesso também poderia ter sido confirmado e sua distribuição interrompida, justificada e publicada cientificamente. Afinal, P&D de produtos farmacêuticos consiste em uma busca incessante pela *blockbuster*.

O trajeto da inovação envolve também o fracasso. O fracasso na prospecção de moléculas inovadoras está inserido no risco do investimento em P&D e por esta razão o portifólio de substâncias entendidas como de interesse estratégico deve ser amplo. A triagem para prosseguimento com os estudos de viabilidade para candidata a medicamento obedece a um processo hieraquizado de avaliação, constituído por fases distintas, onde as substâncias candidatas são eliminadas de acordo com o desempenho até chegar a fase pré-clínica, que

envolve os estudos *in vivo* e *in vitro* em um período de 7 a 12 anos. Isto significa que nem toda substância identificada é um sucesso ou um insucesso no momento da identificação. E ainda, sua indicação pode ser alterada ao longo das pesquisas (PAUMGARTTEN, 2016).

Para passar para a fase de estudos clínicos, o IFA deve estar disponibilizado. Esta foi a intenção primeira do IQSC: reduzir o custo de acesso ao IFA através da produção nacional. A dependência externa de IFAs e de medicamentos representa um impacto econômico e social ainda maior, dada a vulnerabilidade nacional diante de choque exógeno. Entretanto, apesar dos estudos demonstrando a importância do desenvolvimento do complexo industrial de saúde do Brasil tanto para o sistema de saúde como também para favorecer educação, amenização das distorções sociais e econômicas, além do fortalecimento do país neste setor e de progressos neste sentido, o desafio na consolidação deste complexo parece persistir (CORDEIRO, 1985; GADELHA, 2003, 2006).

Em 2008 o MS criou o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS) por meio do Decreto s/n°, de 12 de maio de 2008, e cujas atividades foram atualizadas em 2017 por meio do Decreto n° 9.245, de 2017. O GECIS tem na sua missão institucional inicial o objetivo de promover a concretização das estratégias de desenvolvimento e fortalecimento do complexo de inovação em saúde no cenário nacional (BRASIL, 2018).

Em março de 2012, a Portaria GM/MS n° 506 instituiu o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS), "com o objetivo de fortalecer os produtores públicos e a infraestrutura de produção e inovação em saúde do setor público" (BRASIL, 2012c).

Neste âmbito foram criadas as Parcerias de Desenvolvimento Produtido (PDP) por meio da Portaria GM/MS n° 837, de 18 de abril de 2012, visando a promoção de transferência de tecnologia e o desenvolvimento do mercado farmacêutico nacional. Entretanto, alguns fatores relacionados com o custo, necessidade de investimentos de alto porte no desenvolvimento da planta, distorções na repartição da receita gerada por compras realizadas por meio de alocação de risco por parte das instituições públicas – o que divide o total da aquisição entre vários fornecedores – além da fronteira tecnológica, uma vez que a indústria nacional deverá desenvolver tecnologias cujas patentes estão prestes a expirar, entravam o desenvolvimento das PDPs (TORRES, 2016).

Em 2014 – ano do início da judicialização pela FOS-S – o marco regulatório das PDPs completava 2 anos e o segmento do setor da indústria farmoquímica que a esta época permanecia vulnerável dificultando o desenvolvendo da indústria farmacêutica nacional era a produção de IFA. Enquanto se caminha com mais agilidade para a produção de medicamentos

através das PDPs, a produção nacional de IFA enfrenta barreiras, como a questão patentária e a capacidade produtiva limitada. Outro obstáculo se refere à falta de isonomia regulatória para concessão de registro sanitário na ANVISA. A inclusão de fornecedores de um IFA não depende da indústria farmoquímica e sim do comprador do insumo, e este processo dura aproximadamente 2 anos, o que mantém a vulnerabilidade da indústria farmoquímica nacional (ABIFINA, 2014).

A persistência na atrofia do desenvolvimento de uma cadeia de suprimentos de base nacional para o SUS é um dos fatores que contribuem para a dificuldade de acesso aos antineoplásicos, fato que pode ser demonstrado através da disparidade relacionada com à incorporação de novos agentes antineoplásicos lançados no período entre 2011 e 2015 no mercado global e finalmente no Brasil. Países importadores como é o caso do Brasil enfrentam desafios econômicos que se referem desde à formação de preço no país de origem até à excluvidade da propriedade intelectual.

A estratégia de comercialização agressiva envolvendo prescritores, pacientes e a formação de *lobbies* que atuam pressionando as agências de regulação e políticos no Legislativo também merece estudo no que tange ao intimidamento da pesquisa em inovação nacional (PAUMGARTTEN, 2015).

Mesmo em outros países com sistema universal de saúde, o acesso a antineoplásicos entre 2011 e 2015 não foi universal, como é o caso do Reino Unido, onde apenas 67% destes agentes foram incorporados, 15% com registro sanitário para comercialização concedido, porém, não foram incorporados e 18% permanecem sob análise. Do total de 42 novos antineoplásicos lançados neste período, mais da metade atingiram apenas 8 países desenvolvidos, revelando uma desigualdade no acesso mesmo nestes países. Países emergentes, como China e Índia, absorveram apenas 4 destes novos medicamentos (AITKEN; KLEINROCK; KUMAR, 2017).

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), o maior obstáculo para o acesso a medicamentos novos em Oncologia se refere à incorporação: após a concessão de registro sanitário pela ANVISA, o medicamento leva até quatro anos para ser incluído na RENAME, cuja a última atualização em Oncologia foi em 2012 (SBOC, 2018).

Tradicionalmente medicamentos, e exatamente medicamentos integrantes do componente especializado da RENAME e aqueles medicamentos que não estão incluídos como antineoplásicos nas listas, são os alvos mais frequentes de ações individuais com tutela antecipada, típicas do litígio contra o SUS (PEPE *et al.*, 2010a).

O elo frágil na cadeia envolvendo a judicialização se encontra na incorporação tecnológica e finalmente inclusão de medicamentos nas listas de medicamentos essencias, estratégicos e especializados. O histórico de litígio no Brasil se associa com a incorporação de medicamentos, ou seja, fornecimento pela rede pública. A reivindicação judicial no Caso FOS-S contudo, se restringiu à concessão do registro sanitário, revelando uma tendência relacionada com a reivindicação via judicial por acesso principalmente aos antineoplásicos, ainda sem registro sanitário no Brasil.

O viés duplo em relação ao litígio em saúde no Brasil, voltado para acesso a medicamentos sem comprovação de eficácia e risco, não verifica a intervenção judicial para garantir o direito à proteção da saúde, e esta proteção acontece através da atuação do Legislativo, como é o caso da Lei nº 9.055, de 1 de junho de 1995, que proíbe a comercialização e produção do amianto no Brasil, motivo de pressão contrária por parte de grupos de interesse (BRASIL, 1995).

Conforme a discussão sobre a judicialização na saúde no CNJ em 11 de dezembro de 2017, o aumento exponencial das demandas jurídicas por acesso, principalmente a medicamentos (que atingiu 1,5 milhões de processos em 2017), revelou um descompasso temporal em relação à incorporação de tecnologias inovadoras comparado com a necessidade e demanda dos utentes do SUS. O MS, entre os participantes na discussão que incluiu representantes da indústria de ciência da vida, pacientes, saúde suplementar, DPU, entre outros, defendeu o posicionamento de que se deve enfatizar a necessidade de priorizar o fornecimento de medicamentos com registro sanitário no território nacional, para que desta forma não prevaleça o atendimento de interesses de áreas específicas (MUNIZ, 2017).

Considerando a presença de atores de direitos privados no lado da oferta de bens e serviços de saúde, o fenômeno do caroneiro, referindo-se à incorporação tecnológica, fica demonstrado pela reação dos planos de assistência suplementar diante da judicialização. Anterior à evolução da judicialização no SUS, a incorporação tecnológica na assistência suplementar constituía uma estratégia de comercialização de planos. Nos dias atuais, os planos de saúde aguardam a decisão da CONITEC. Na reunião do CNJ de dezembro de 2017, a saúde suplementar informou que registrou 80 mil ações no mesmo ano e, para lidar com o problema, criou canal de resolução para atuar frente à judicialização (MUNIZ, 2017).

A incorporação de tecnologias medicamentosas no SUS se diferencia das listas de medicamentos orientadas pela OMS e diretrizes tanto na PNM como na PNAF. A incorporação não inclui obrigatoriamente um medicamento nas listas como a RENAME. Esta inclusão depende da dotação orçamentária do gestor local, seja ele estadual ou municipal, e

deve estar orientada pela necessidade coletiva traduzida pela carga da doença na população, e mais recentemente considera além dos indicadores relacionados com morbidade e mortalidade, o *Disability Adjusted Life Years* (DALY), o que inclui o peso de dias de vida perdidos pela entrada do óbito e os dias de vida limitados pela incapacidade provocados pela doença (FIGUEIREDO; SCHRAMM; PEPE, 2014).

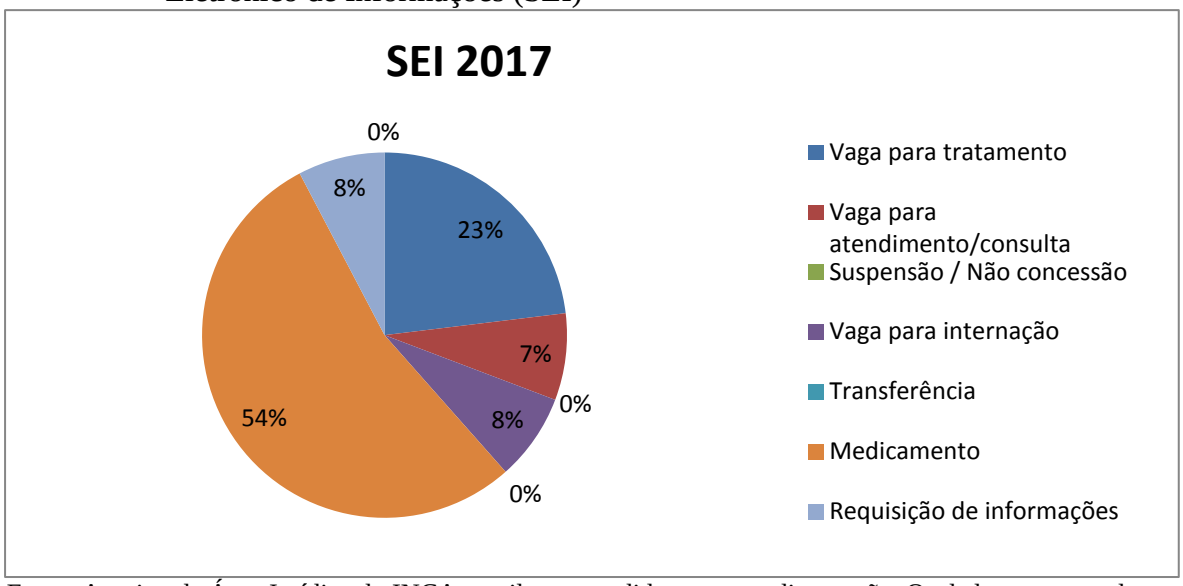
Um exemplo concreto da relação entre a disponibilidade de medicamentos pelo gestor local e a judicialização por acesso pode ser considerado a partir de uma análise breve feita pela Área Jurídica do INCA, motivado por uma discussão em um Fórum de Direitos em Saúde promovido pelo Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ). Na análise, está demonstrado que, no ano de 2013, o INCA recebeu 29 por cento das ações judiciais reivindicando vaga para atendimento (consultas médicas) e apenas 2 por cento de ações reivindicando acesso a medicamentos. Em 2017, o INCA recebeu 54 por cento das ações judiciais reivindicando acesso a medicamentos e apenas 7 por cento, acesso a atendimento (consultas médicas). É possível observar que apesar da redução no volume de demanda judicial em números absolutos, a demanda foi mantida em termos proporcionais, em grande parte devido a demanda judicial pelo medicamento trastuzumabe para o câncer de mama.

Em virtude de trocas de sistemas de informações nos períodos referidos, a análise é feita sob a consulta a dois sistemas de informações diferentes. Em 2013 utilizou o Gerenciamento Eletrônico de Documentos (GED), e em 2017 o Sistema Eletrônico de Informações (SEI) no período de janeiro a setembro de 2017 (INCA, 2018b).

Gráfico 4 – Análise a partir do sistema de Gerenciamento Eletrônico de Documentos (GED) em uso no INCA em 2013

Fonte: Arquivo da Área Jurídica do INCA gentilmente cedido para esta dissertação. Os dados apresentados estão públicos nos sistemas de informação mencionados.

Gráfico 5 – Análise da evolução das demandas judiciais no INCA em 2017 considerando o trâmite de documentos referentes ao litígio em 2017 a partir do Sistema Eletrônico de Informações (SEI)



Fonte: Arquivo da Área Jurídica do INCA gentilmente cedido para esta dissertação. Os dados apresentados estão públicos nos sistemas de informação mencionados.

Este quadro evidencia a relação demanda judicial e incorporação tecnológica, uma vez que o tratuzumabe incorporado em 2012 em 2017, não estava incluído na lista de componenente especializado da RENAME. Outro fator conduzindo ao aumento das demandas judiciais se refere às divergências e abismos entre responsabilidades e possiblidades em relação às três esferas de gestão do SUS provocadas pelas assimetrias das listas de medicamentos e a fragilidade diante de restrições orçamentárias que conduz a migração do litígio entre as esferas do poder público.

A RENAME, que orienta a PNM e também deveria balizar a produção nacional de medicamentos, passou a traduzir discrepâncias ao longo do tempo, sendo um deles a sobreposição de medicamentos direcionados para determinadas doenças epidemiologicamente bem representadas na população, enquanto outras como as neoplasias malignas, contém inclusão de medicamentos bastante restrita e em um espaço de inclusão longo que não corresponde a velocidade do avanço teconológico dedicado a estes segmentos terapêuticos, e cuja incidência e prevalência justificam a prioridade. Existe um abismo e uma inversão significativa entre as prioridades para a produção através das PDPs e a RENAME. As listas de prioridades divergem e divergem ainda na incoporação ao sistema de saúde: ao invés da prioridade de PDP partir da RENAME, a presença de medicamentos na lista de PDP é um indício de que será incorporado (OSORIO-DE-CASTRO, 2017).

Entretanto, o papel da lista é imprescindível para a filtragem de tecnologias em saúde, para que seja ofertada à população brasileira as tecnologias nas quais segurança, efetividade clínica e sustentabilidade do SUS estejam inerentes na noção de valor.

Associada à disponibilidade orçamentária do gestor local, está a recomendação de utilização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a elaboração das listas de medicamentos. Os PDCTs são orientações terapêuticas e não obrigações legais para condução de tratamento, assim como as listas. Entretanto, a alegação de uma não inclusão baseada no PDCT pode estar mascarando um racionamento implícito, o que faz com que o desfecho clínico e a sobrevida dependam da unidade assistencial a que o paciente terá acesso. Este é um sinal de injustiça e de inequidade no SUS e conduz a judicialização.

Listas de produtos e serviços a serem oferecidos em sistemas de saúde com orientação pública, conforme sugerido pela OCDE para os países deste bloco, representam medidas de racionamento e de priorização baseadas em uma relação incremental entre benefícios e custo e por esta razão, em instituições democráticas as decisões deveriam ser tomadas em conselhos com intensa participação da população, principalmente sobre os critérios – como o *QALY* e demais limiares de custo efetividade, por exemplo – aceitos e adotados para a tomada de decisão que devem acontecer sob total transparência (LANDWEHR, 2012).

Racionamento e Priorização implicam na necessidade de ampla discussão na sociedade e tomada de posição por parte das instituições voltadas para a preservação da vida, como as associações médicas. Critérios de priorização estão diretamente relacionados com racionamento, que pode ser definido como a retenção intencional de recursos médicos indispensáveis, avaliados como recomendáveis, disponíveis, mas que diante da escassez de recursos de capital não são oferecidos (MEYER, 2009).

A demora no processo de incorporação de tecnologias em saúde pode ser entendida como uma medida de racionamento e o litígio representa uma reação social contra a medida.

A decisão de incorporação tecnológica é uma decisão política cujo consenso acontece nos extremos decisórios e não nas bases. No Brasil, a decisão sobre a introdução de uma nova tecnologia no sistema de saúde adquire uma dimensão mais profunda, já que a gestão do SUS não é essencialmente técnica. A consulta pública pode não estar trazendo para a população a informação de forma clara. A participação social deveria ser incentivada para o estabelecimento de critérios de priorização aceitos com base no conjunto de valores morais da sociedade. A consulta pública não traduz para a população o impacto em termos de equidade. E esta é exatamente a discussão que deveria estar envolvendo toda a sociedade de maneira transparente, porque estes pontos conduzem ao processo judicial por acesso.

Um exemplo que fere a equidade e a integralidade no acesso é o emprego do QALY como limiar de custo efetividade, que é aceito, porém, não representa um critério justo. Alterações demográficas e de perfil epidemiológico de algumas doenças tornam a utilização de critérios de racionamento com o QALY arbitrários e podem sacrificar populações de determinada faixa etária. Outro fator se refere à determinação dos QALYS em populações sob estudos clínicos tradicionais e que não constitui, portanto, uma amostra representativa da população geral sob condições reais de manejo clínico. Populações com perfis socioeconômicos que não conduzem ao mesmo resultado clínico estarão excluídas do acesso ao tratamento, e podem estar enviesando a noção de valor associada com esta medida clínica. Por esta razão, critérios envolvendo a maximização da saúde enfrentam objeções que consideram a noção de direito, o consenso social, a voz e a noção de valores da comunidade envolvida (ANAND; WAILOO, 2000).

O conceito de QALY se choca com a noção de valor que passa a ser incluída na ATS ampliada. Neste momento, os PDCTs e a listas de medicamento representam um desafio para a noção de valor e para a gestão do fenômeno da judicialização, porque o prescrito pode não se adequar à necessidade do indivíduo. E o valor compreende a percepção do cuidado de maneira integral, onde a saúde é um direito, e por ser direito, considera o respeito a individualidade (PINHEIRO, 2007).

Considerando os procedimentos de tomada de decisão para a incorporação de tecnologias em saúde – e aqui entendendo especificamente no Caso FOS-S a incorporação como a concessão do registro sanitário no contexto brasileiro – em instituições democráticas, a ação do Judiciário deveria ser entendida como uma forma de assegurar que nenhuma instância encarregada em defender os interesses públicos excedeu seu poder no processo decisório (SYRETT, 2010).

Diante das falhas de mercado no segmento oncológico, não basta a formulação de políticas públicas, mas o controle da concorrência, exigindo quiçá, uma agência regulatória para a área de ciências da vida no segmento Oncologia.

Novos modelos de atuação gerencial do Estado, com o nível gerencial recrutado em universidades extremamente qualificadas, plano de carreira meritrocrático, estabilidade garantida, salários competitivos, foco nos interesses do Estado que representam e na defesa do desenvolvimento nacional, de modo a oferecer a melhoria da qualidade de vida à população, é o que poderia reduzir as discrepâncias gerenciais que conduzem à judicialização. Modelos de atuação estatais como os demonstrados por países asiáticos poderiam ser exemplos de papel gerencial do Estado (EVANS, 1993).

O cenário de judicialização em um bem comum não justifica a imobilização do Estado para desenvolver mecanismos de controle de mercado e ajustes no processo de concessão de registro sanitário e de incorporação tecnológica que, de maneira racional, atendam à demanda social.

5 **DISCUSSÃO**

Com a inclusão da saúde como um direito social na Constituição da República Federal Brasileira de 1988 (CRFB/88) acoplado a um direito fundamental – direito à vida – e simultaneamente como um dever do Estado, a exigência do cumprimento deste direito constitui um exercício de cidadania para a sociedade e para o próprio Estado, na sua responsabilidade de zelar por este direito, uma vez a constituição de bens comuns envolve diretamente a solidariedade, incluindo também os entes institucionais.

O direito à saúde não está sujeito a emendas constitucionais a partir da CRFB/88, uma vez que este direito se inclui entre os direitos e garantias individuais. O direito à saúde constitui, portanto, cláusula pétrea (ASENSI, 2010).

A condição de *cláusula pétrea* concebe um ganho social que protege o direito a saúde – de agora em diante um bem comum – diante de manipulações de interesses políticos, porém, exige uma noção de solidariedade e de cidadania bem constituídos e capazes de desenvolver regras de participação e compartilhamento que limite atuações predatórias, como por exemplo, atuação de cartéis de preços de medicamentos, incitação da demanda judicial por medicamentos sem registro sanitário no país, pressionando a aquisição governamental fora de possibilidades de negociação de preço. Diante de um direito social apenas a reivindicação coletiva poderá conduzir a um consenso com ganho para o todo.

Entretanto, a contraposição do custo com a demanda por financiamento do Sistema Único de Saúde (SUS), implica diretamente na necessidade de implementação de políticas fiscais voltadas para a garantia da saúde como direito, o que se confronta com as aspirações políticas. A escassez de recursos resulta em restrições na oferta, estabelecimento de prioridades no acesso, e consequente distanciamento dos princípios de equidade integralidade, que associados com a direção única e a descentralização, constituem os princípios norteadores do SUS.

Mais adiante, o Estado passa a se munir de instrumentos para controlar o acesso a tecnologias de alto custo, dentre os quais, a medicina baseada em evidências. Como reação, pacientes e familiares buscam o amparo judicial. A ação individual por acesso, baseada na individualidade da necessidade consegue ultrapassar as barreiras impostas por avaliadores especializados em mecanismo coletivos para limitar o acesso às tecnologias em saúde custo intensivas (BIEHL; PETRYNA, 2016).

A busca de garantia de acesso a intervenções terapêuticas no SUS através de ações no Judiciário conduz a indícios em um primeiro plano, de distorções na distribuição de recursos e em um segundo momento, na noção de justiça e direito no âmbito da sociedade a partir da exclusão do processo de consenso democrático em relação às decisões e prioridades envolvendo o compartilhamento do sistema de saúde.

A judicialização não representa um disputa entre o cidadão reivindicando o direito individual à saúde e os interesses econômicos do Estado, mas entre os cidadãos com necessidades diferenciadas na busca de garantir o recurso escasso do Estado, uma vez que o direito à saúde não se restringe a disponibilidade de produtos e serviços assistenciais, mas se refere também a medidas protetivas que incluem saneamento, habitação, redução da violência, e demais determinantes de saúde (WANG, 2013).

Este fato se deixa confirmar pelo volume de ações individuais, conforme demonstrado por Pepe *et al.*, que ao caracterizar as demandas judiciais no Estado do Rio de Janeiro, constatou que 98, 9% das ações eram individuais, ou seja, partiam de autor único (PEPE *et al.*, 2010b).

A expressão "Judicialização na Saúde" foi introduzida no vocabulário da gestão em saúde no Brasil, a partir do momento que a saúde coletiva no contexto de um sistema universal de saúde passou a existir formalmente para cumprimento de um direito social e de um dever governamental: a partir do SUS. Ao ser incluída como direito social, a saúde se torna alvo de reivindicação (BITTENCOURT, 2016).

Dentre as condições que contribuem para a atuação do poder judiciário, cumpre ressaltar o Estado democrático, direitos políticos que estão reconhecidos pela Carta Magna, grupos de interesses atuantes no litígio (o que se tem tornado claro quando se contempla os processos envolvendo medicamentos novos sem registro sanitário no Brasil e a atuação da indústria farmacêutica junto aos pacientes) e a incapacidade de atendimento das demandas sociais por parte de instituições majoritárias (BITTENCOURT, 2016).

Asensi (2010, p. 191) explica a procura do Judiciário para concretização do direito no caso brasileiro do litígio na saúde como o seguimento de um curso histórico de fortalecimento deste Poder enquanto instância de efetivação de direito no século 20 – século da implementação do SUS – marcado por acontecimentos históricos e sociais, que trouxeram para a senda do judiciário encaminhamentos de conflitos e de reivindicação de direitos.

O litígio nos demais sistemas universais de saúde apresentam nuanças diferentes no seu histórico quando comparado ao Brasil. Nos países europeus com sistema universal de saúde os direitos legais dos pacientes não menciona direito à tratamento, o litígio se aplica

tradicionalmente na maior parte dos casos a solicitação de indenizações por lesões provocadas por iatrogenia, sem se referir portanto, a questão da equidade e justiça relacionadas com o acesso (BOSCHECK, 2004).

Entretanto, mesmo nos países europeus com sistema universal de saúde este panorama tem se alterado. Atualmente, a maioria das ações judiciais partem da restrição ao acesso a tecnologias em saúde, ou seja, representam uma reação à imposição de limites ao consumo como consequência de escassez orçamentária, e a reivindicação pode partir de associações de pacientes ou da própria indústria ao não aceitar o resultado da ATS visando incorporação e posterior reembolso (SYRETT, 2010).

O litígio se direciona também a reivindicações para o cumprimento de padrões considerados como fundamentais para uma boa assistência em saúde, como é o caso do sistema inglês, cuja Autoridade Judicial em Saúde acompanha a evolução gerencial das ações judiciais contra o sistema. O acompanhamento gerencial pode contribuir para a sinalização de necessidades de revisão na gestão e estrutura, como também para desencadear a discussão em sociedade sobre os elementos que estejam conduzindo ao litígio, sobre os quais a discussão envolvendo a sociedade na tomada de decisão é imperativo (NHS RESOLUTION, 2017).

Considerando os procedimentos de tomada de decisão para a incorporação de tecnologias em saúde – e aqui entendendo especificamente no Caso da FOS-S a incorporação como a concessão do registro sanitário no contexto brasileiro – em instituições democráticas, a ação do Judiciário deveria ser entendida como uma forma de assegurar que nenhuma instância encarregada em defender os interesses públicos excedeu seu poder no processo decisório (SYRETT, 2010).

Situações envolvendo racionamento, priorização e limitação da oferta em sistemas de saúde com componente público traduz um agravo aos interesses das pessoas envolvidas e só se justifica quando os critérios de justiça e a noção do que vem a ser justo e suas implicações éticas na medicina são amplamente discutidas na sociedade, uma vez a redução na oferta não pode ir de encontro ao princípio da equidade, que rege sistemas públicos de saúde e a distribuição de recursos escassos respeitando valores da humanidade. Critérios de priorização devem estar orientados pelos princípios da ética médica para o atendimento das necessidades de saúde (SCHONE-SEIFERT, 2010).

A sistemática da incorporação de tecnologias em saúde por meio da aplicação da ATS apresenta limitações que envolvem o estabelecimento de restrição da oferta, principalmente de inovação. A inovação entendida como um processo completo, que compreende desde a descoberta até a disponibilidade para a difusão de um produto, idealmente não poderia

acontecer de forma linear, mas por meio da interação de atores diversos atuando em um mesmo setor com o sistema de saúde, se influenciando mutuamente, o que favorece o potencial inovador. Esta evolução de P&D, denominada evolução compartilhada, representa uma relação entre a tecnologia e a sociedade. Dentro desta relação, a incorporação pelo sistema de saúde, que reflete a capacidade em reembolsar os prestadores de serviços e fornecer as tecnologias em saúde inovadoras em um sistema público de saúde por meio da aplicação da ATS pode desfavorecer o investimento de sistemas públicos em tecnologias promissoras e que dependem de suporte governamental na fase anterior a difusão, como consequência da estrutura metodológica da ATS que se traduz por uma comparação incremental entre um cenário de referência e a tecnologia inovadora, com as informações de custos no denominador. Com isso, tecnologias inovadoras com custo mais elevado na fase de introdução podem não ser incorporada, contribuindo para o litígio como uma das consequências, movido por populações de pacientes excluídos dos benefícios trazidos pela inovação.

As justificativas para o litígio por acesso aos medicamentos oncológicos estão baseadas na CRFB/88 (artigo 196), Lei n° 8.080, de 19/09/1990, Lei n° 8.142, de 28/12/1990, Portaria GM/MS n° 1.820, de 13/08/2009, Recomendação Conselho Nacional de Justiça (CNJ) n° 31, de 10/10/2010, conforme orientado pelas Organizações Não Governamentais (ONGs) de apoio aos pacientes portadores de neoplasias malignas (ONCOGUIA, 2018).

Pacientes portadores de neoplasia maligna enfrentam uma luta contra o tempo, que implica tanto no diagnóstico em estágios iniciais como também início do plano terapêutico de maneira imediata, com manutenção da adesão ao tratamento e alteração do protocolo de conduta terapêutica de acordo com a necessidade clínica definida entre outros, pela evolução das fases da doença. A promessa trazida pela FOS-S provocou intensa comoção na população, provavelmente por ter sido entendida como uma solução simples, sem efeitos adversos que envolvem sofrimento e risco, conforme a experiência dos pacientes com os quimioterápicos tradicionais.

O debate social acompanhando os pedidos de liminares poderia ser definido como um movimento social, uma vez que movimentos sociais acompanham o desenrolar de uma situação e a estratégia utilizada é a que melhor se adequa. No Caso FOS-S foi a ação judicial e a alimentação do debate que caracterizou um movimento de pressão política, mesmo considerando que não houve ação coletiva de confronto político, e que de um lado também havia um movimento de resistência, ligado aos órgãos de proteção à saúde e à Academia (MCADAM; TARROW; TILLY, 2009).

Para Habermas (2001, p. 54), a nova configuração dos panoramas nacionais a partir da segunda metade do século 20, reforçando aqui os acontecimentos marcantes, principalmente a consolidação da União Europeia, final da Guerra Fria e avanço da globalização, modificou a maneira como as massas se mobilizam, deixando o coletivo físico para a forma agregada de consciência de rede nos meios de comunicação contemporâneos. A mobilização pela FOS-S foi reforçada pela discussão intensa nas mídias sociais eletrônicas.

A sociedade civil, aqui na compreensão de Bobbio (2017, p. 44) como sendo o espaço onde os conflitos de todas as ordens, sejam eles políticos, econômicos, ideológicos, religiosos, sociais entre outros e cuja resolução é dever do Estado, uma vez que os sujeitos representam a contraposição a este Estado: as classes sociais, ou seja, os representantes ou grupos de interesse, associações e organizações com finalidade social sejam elas defesa de grupos étnicos ou de defesa de direitos civis. Foi esta sociedade civil que reagiu diante da interrupção de fornecimento da FOS-S. E que também reagiu diante das ações judiciais.

Esta reação – aqui a reação traduzida pelos impetrantes de ações judiciais – enfrentou o desafio de se construir o caminho de uma concepção de direito construído a partir do anseio social e não determinado pelo Estado, aqui representado pela força da Legislação Sanitária. Mesmo indo de encontro ao pilar do direito à saúde que envolve a prevenção de risco. A sociedade se movimentou obrigando o Estado a responder à pergunta que diretamente se relaciona com o não se ter ainda caminhos nacionais, acessíveis e favorecedores da equidade diante de uma doença tão assombrosa e tão presente na população, e cujo impacto orçamentário conduz a rivalidade no acesso a diagnóstico e tratamento.

A sociedade civil que reagiu em favor das instuições vigentes e alvo do litígio não questionou nem apresentou prospostas transparentes voltadas para a garantia do direito, afinal um direito coletivo.

A reação da União Federal à Ação Civil Pública encadeada pela DPU do Estado do Rio de Janeiro, foi representada pela formalização do GT-FOS-S e por um pedido de recurso, que explicou o silêncio da União diante do movimento de judicialização desde 2014.

Conforme Relatório da 5ª Turma Especializada da Procuradoria Regional da República da 2ª Região onde se dá parecer sobre o pedido de recurso por parte do agravante, a União Federal, no que concerne à Ação Civil desencadeada por aquela Procuradoria, que entre outros, incumbe à União Federal a obrigação de realização dos estudos clínicos para a comprovação de efetividade clínica da FOS-S em um prazo de 60 dias, sob pena de multa diária no valor de R$ 100.000,00 (cem mil reais). No pedido de recurso, a União reivindicou o processamento da demanda na Seção Judiciária Paulista, já o que o polo passivo da ação se

refere à União Federal e ao Estado de São Paulo. A União também alegou que seu papel na concretização do direito à saúde está limitado à coordenação e ao fornecimento do capital necessário a outros entes da federação não tendo "atribuição de fornecimento específico de medicamentos", conforme consta na folha 15 do pedido de recurso. A União alegou ainda baseada no princípio da legalidade, que "não há lei que obrigue a União a promover a execução do ato determinado pelo Exmo. Juízo", conforme a folha 19. Mais adiante, a União ainda alega se referindo ao 273 do Código de Processo Civil e à Constituição Federal a impossibilidade de:

> O Judiciário impor a obrigação de fornecer medicamentos/tratamentos em desconformidade com essas diretrizes e, tampouco, assumir o protagonismo da organização de políticas públicas, sob pena de ofensa à separação de poderes delineada no art. 2º da Carta Magna (BRASIL, 2015c).

Este último pleito por parte da União Federal foi respondido de acordo com o Código de Defesa do Consumidor baseado na abrangência nacional das reivindicações e eventuais efeitos, Lei nº .8.078/90, artigo 93, inciso 2:

> os danos decorrentes da suposta omissão da União Federal e demais em réus em "empreender as pesquisas necessárias ao desenvolvimento e criação de medicamentos a partir da substância fosfoetanolamina sintética "(fls.674/675) certamente recaem não apenas sobre o Estado de São Paulo, mas sobre a totalidade do território nacional (BRASIL, 2015c).

Em relação ao primeiro pleito que se refere à atribuição de fornecimento de medicamentos por parte do agravante, que alega ser esta uma competência do Estado do Rio de Janeiro e do Município do Rio de Janeiro, ou seja, da esfera estadual.

A resposta da Procuradoria Regional da República da 2ª Região, 5ª Turma se baseou na Lei nº 8.080/90 e no artigo 196 da CFRB/88, onde a primeira estabelece as competências de cada esfera da administração pública em relação ao SUS, e o segundo não isola estes entes na garantia do direito à saúde (BRASIL, 1990a, 2012a, 2015c).

A separação entre os poderes é *clausula pétrea* conforme o artigo 60, parágrafo 4º, inciso 3 da CRFB/88, que além da separação, formaliza a harmonia entre Poder Executivo, Legislativo e Judiciário, esta última imprescindível para a fluidez na condução de bens coletivos (BRASIL, 2012a).

O histórico da separação entre os poderes remonta ao período histórico da Revolução Francesa e absorvido pelas constituições modernas, incluindo a brasileira desde a Constituição do Império de 1824 (BRASIL, 1824).

Por a lei ser fonte do direito e devido ao papel do jurídico na resolução de conflitos, o Judiciário possui um lugar destacado no Estado e na Sociedade. A separação entre os poderes se apoia no propósito de separar a política do direito e ao mesmo tempo legitimar a influência política no Legislativo e no Executivo, onde é desejável. De acordo com a Teoria Clássica da Separação dos Poderes conforme Montesquieu, a separação entre os poderes não tem função organizacional, mas de limitar o poder do soberano, contendo a tirania (FERRAZ JR., 1994).

No processo de judicialização da FOS-S foi possível constatar a participação dos três poderes e a interferência do Legislativo no Executivo na aprovação da Lei nº 13.269/2016, que autorizava o uso da substância por pacientes portadores de neoplasia maligna, e em seguida, pela cessação da eficácia da mesma lei, a partir da ADI nº 5.501 movida pela AMB (AMB, 2016) (BRASIL, 2016a).

A aprovação da Lei nº 13.269/2016 também demonstrou a interferência do Legislativo no Executivo, quando a aprovação desta Lei substituiu um arcabouço jurídico existente: a legislação sanitária, que define o trâmite de aprovação de medicamentos, com avaliação dos riscos para a população. (BRASIL, 2016a)

No segundo momento, desencadeado a partir da ADI nº 5.501 (AMB, 2016) pela a suspensão da eficácia da lei, conforme o Relator, Ministro Marco Aurélio Mello, que argumentou que ausência de registro sanitário presume a inadequação da substância para uso terapêutico, e inconstitucionalidade em virtude da quebra do postulado de separação entre os poderes, uma vez que apenas a ANVISA dispõe de recurso técnico para avaliar a possibilidade de liberação de um medicamento para consumo no Brasil (CONJUR , 2016).

A argumentação do Relator gerou divergências entre os Ministros cabendo ressaltar o posicionamento do Ministro Gilmar Mendes contra a suspensão da eficácia da Lei, apesar de haver se posicionado contra o Agravo Regimental de Suspensão de Tutela Antecipada nº 175/Ceará em 2009, no qual o Ministro argumentou que os juízes não devem obrigar ao poder público o fornecimento de medicamentos em pesquisa ou sem registro sanitário no país. A atuação do Judiciário nas questões relacionadas com a intervenção jurídica na saúde acontece mediante o desatendimento por parte da Administração Pública de políticas de saúde existentes e direcionadas para a proteção do direito à saúde. A decisão em plenário rezou que "ato do Poder Legislativo não poderia substituir ato típico do poder Executivo" (ZEBULUM, 2016/2017).

Entretanto, a proteção abarca além da formulação e políticas regulando a produção e oferta de bens de consumo nocivos à saúde, também a proteção diante de ofertas de teccnologias em saúde cuja efetividade clínica e o risco não podem ser avaliados no momento

de sua difusão, proteção contra estratégias mercadológicas que conduzam a um consumo sem indicação clínica. A proteção também constitui a garantia de acesso a tecnologias inovadoras que possam resgatar vidas, reduzir incapacidades e assegurar uma vida saudável, o que implica ainda em acesso equitativo e igualitário (VENTURA *et al.*, 2010).

A expansão das ações judiciais por uma substância cuja efetividade parte da experiência do próprio paciente, e cuja produção e distribuição ao se considerar os marcos regulatórios para produção de medicamentos, transformou o que poderia ser aclamado como dano à saúde coletiva, na exigência de um direito, e que pode ter sido motivado pela desconfiança da sociedade na capacidade política e gerencial do Executivo no atendimento das demandas em saúde, ameaçando a própria existência do indivíduo, frustrando o dever do Estado na garantia de direitos.

O Caso FOS-S revelou que a demanda – aqui demanda por parte dos pacientes portadores de neoplasia malignas e de suas famílias – agregada na saúde não consiste isoladamente no volume em números absolutos da necessidade, mas reflete o valor dado às necessidades, associado à noção de cidadania, que envolve a liberdade da crítica e da modificação de normas instituídas. Reafirmando Pinheiro *et al.* (PINHEIRO *et al.*, 2013, p. 50), a demanda é uma construção social do direito. Esta construção oferece a oportunidade de se discutir o que é justo e os encaminhamentos formais necessários para atendimento, com aceitação pelo coletivo.

O Relatório do GT-FOS-S representou um produto da ação do Judiciário motivando uma reação por parte do Estado, movido pelo consenso popular. Entretanto, o dilema consiste na própria independência do Judiciário e seu papel como garantia do Direito e no sentido histórico de defender a sociedade, o direito e a liberdade, diante de divergências de poder e de capacidade para o atendimento das necessidades em saúde, demonstrados tanto pelo Governo como pelo Estado. O Relatório não teria existido sem a atuação do Judiciário na sua função constitucional e histórica em resguardar o direito. A controvérsia reside no encontro da linha tênue entre o como garantir o direito a saúde que também engloba a proteção à saúde. Outro contraponto se refere à necessidade de atuação do Judiciário para garantir um direito social, o que sinaliza fragilidade no processo democrático

O Estado na garantia de direitos relacionados com um direito social o que remete a noção de sujeito cidadão, ou seja, atendendo ao interesse público, ao contrário do sujeito burguês que se volta ao interesse individual , cria um elo irrevogável com o cidadão segundo a noção ciceroniana de *res publica:* a utilidade compartilhada pelos integrantes do grupo social é o que motiva e justifica a integração social (BOBBIO, 2017).

A noção de utilidade compartilhada é pilar da construção e sustentabilidade de um bem comum e não deveria depender de um Estado protetor para a garantia destes direitos, uma vez que um Estado protetor não consegue produzir bens, entre eles bens comuns e bens públicos, que se relacionam com justiça e direitos. O Estado protetor se desvia da atuação do poder legislativo para a legitimação de decisões democráticas, utilizando o instrumental do Judiciário para interferir na legislação e assim garantir direitos que deveriam ser encaminhados pelos mecanismos de escolhas sociais (BUCHANAN, 1975).

Assim, a judicialização representa um paradoxo da noção de justiça e direitos em um bem comum, uma vez que as escolhas sociais legítimizadas pelo Legislativo passam a ser substituídas pela atuação do Judiciário.

O desafio para a sociedade está na participação política no contexto democrático e na solidariedade para a garantia de atendimentos dos princípios aceitos como justo para ordenar a distribuição de recursos. Para tal, a discussão sobre o que poderá ser incluído no catálogo de serviços, meios para gestão de arrecadação e financiamento para garantia do aporte tecnológico necessário para o atendimento da demanda social, além de intenso controle e prestação de contas transparentes vai depender da escolha social, que por sua vez implica em uma estrutura de solidariedade fortalecida na sociedade, motivadora de um Estado produtor.

A atuação da DPU atenuou a disparidade de acesso à Justiça: no Caso FOS-S foi a DPU que consolidou o montante de ações e alinhou a argumentação para a Ação Civil Pública. Com isso, o acesso não se permaneceu centralizado na faixa de litigantes com possibilidades em custear advogados particulares. A DPU agregou a demanda da sociedade em uma única ação.

No entanto, considerando o padrão de litígio no SUS, os custos de oportunidade decorrentes a partir da necessidade de atendimento da demanda judicial e a exclusão provocada pela consideração do atendimento da demanda individual mediante escassez não poderiam ser argumentos para enfraquecer a atuação do Judiciário na garantia do Direito, mas deveria fortalecer a necessidade de melhorias dos processos gerenciais para atenuar os efeitos de tais intervenções e seus reflexos no cumprimento do papel social do Estado perante a sociedade, na qualidade não de protetor, mas de produtor de um bem comum cujas características são desenhadas pela sociedade. A reivindicação do direito à saúde por meio do litígio sob a justificativa da existência de um processo democrático que permite a reivindicação constitui um paradoxo, uma vez que sinaliza que o processo democrático

apresenta falhas relacionadas com a produção do Legislativo para atendimento das demandas sociais, e talvez mais profundamente, na realização da escolha social[19] e da escolha pública[20], principalmente na utilização do voto, como mecanismo de busca do equilíbrio entre demanda e oferta por um bem comum. A democracia e a garantia de direitos sociais acontecem tendo o poder legislativo no epicentro da vontade social.

[19] Escolha Social: Teoria da Escolha Social se ocupa com as possibildades de agregação das preferências individuais em um coletivo, formulando axiomas para a escolha social visando a construção de um afunção de bemestar social.

[20] Escolha Pública: Teoria da Escolha Pública: Campo de estudo da Ciência Econômica que se ocupa com a aplicação dos conceitos de economia de mercado para análise da conduta política, explicando que a atuação do político não é altruísta. A Teoria da Escolha Pública também se preocupa com as falhas de governo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil o acesso ao sistema de saúde é universal conforme a Constituição da República Federal Brasileira de 1988 (CRFB/88), no intento de concretizar o direito social à saúde que está diretamente acoplado a um direito fundamental: o direito à vida. No entanto, acesso e integralidade no cuidado permanecem como pontos para aperfeiçoamento ao Sistema Único de Saúde (SUS), cuja fragilidade tem conduzido a judicialização, estando diretamente relacionados com a disponibilidade de produtos e serviços e com os aspectos políticos que envolvem tanto a influencia da demanda social no Legislativo e no Executivo, como também na maneira como a sociedade se organiza em termos de compartilhamento e solidariedade.

Apesar da intensa formulação de políticas públicas visando a vitalização e a formação de sinergias no complexo industrial da saúde e da participação social garantida constitucionalmente, a escalada do litígio pela disponibilização da fosfoetanolamina sintética (FOS-S) ano período entre 2014 e 2016 evidenciou uma sequência de pontos críticos em relação à disponibilidade do sistema de saúde para atender à demanda social em áreas que constituem agenda prioritária em relação à doenças com carga elevada na população, como as neoplasias malignas. O Caso também sinalizou impasses na atuação política com reflexos na gestão do SUS e distorções nos encaminhamentos das principais ações em atenção oncológica.

O Caso FOS-S poderia desta forma ser entendido como um indutor de aperfeiçoamentos possíveis e que demandam atuação social, política e do Estado visando garantir a saúde como direito, contribuindo também para uma reflexão do SUS como um bem comum.

Os eventos relacionados com a judicialização por acesso a FOS-S incluíram a discussão em sociedade, a utilização maciça das mídias eletrônicas e do Judiciário por meio de liminares com tutela antecipada, disparadas individualmente e em todo o território nacional.

Considerando a característica de bem comum do SUS, os argumentos consolidados os quais atribuem ao litígio um papel desencadeador de inequidade e desigualdade torna possível a discussão imprescindível para a gestão do sistema de saúde sobre equidade, direito e justiça, e também sobre o ponto de partida das situação de inequidade e desigualdade no Sistema, que em uma reação em cadeia, conduz ao litígio.

A solidariedade no compartilhamento do SUS demonstrou fragilidade no Caso FOS-S com a concentração da reivindicação pela concessão de registro sanitário. A concessão do registro sanitário é condição inicial para comercialização de produtos para a saúde e medicamentos no SUS e não implica em incorporação tecnológica no SUS. Entretanto, a DPU ressaltou na Ação Cível Pública (que convocou as Instituições envolvidas com a disponibilização de medicamento no Brasil para um plano de resposta à população a respeito da efetividade clínica da FOS-S) orientações para o fornecimento da substância a preços acessíveis à parcela da população sem possibilidades financeiras para arcar com o tratamento. Considerando as premissas comportamentais em relação a participação em bens comuns, a consequência seria a adesão a distribuição a preços acessíveis por parte da sociedade, uma vez que os custos de oportunidade do controle e classificação da população entre carentes e não carentes não justificaria o investimento no sentido de desenvolvimento de medidas de compensação ou punição aos caroneiros.

Esta fragilidade na solidariedade também se deixa demonstrar nas reivindicações judiciais para atendimento de demanda por medicamentos sem registro sanitário no Brasil. Medicamentos novos sem registro sanitário, não serão incorporados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e consequentemente não serão ofertados pelo SUS, o que restrige o acesso àqueles pacientes dispostos a pagar. Assim, a pressão na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para concessão de registro sanitário a tecnologias inovadoras no SUS, cuja avaliação posterior visando incorporação poderá inviabilizar a tecnologia no SUS, rompe a noção de equidade a partir deste momento.

O movimento judicial, caracterizado ao longo do tempo de existência do SUS maciçamente por ações de litígio individuais e pouca mobilização coletiva para motivação de revisão dos processos de suprimento do SUS e consequente capacitação do sistema atendimento da demanda, demonstram ser características do processo reivindicatório que impregnam a relação da sociedade com o sistema de saúde: uma relação de insolidariedade.

Os movimentos para acesso aos antirretrovirais confirmam a importância das ações e movimentos coletivos a partir da identificação da demanda até a implementação das políticas públicas, passando pelo caminho do controle de mercado demonstrado pelo licenciamento compulsório e produção nacional de medicamentos.

Considerando a racionalidade econômica, o litígio pela FOS-S deveria ter sido encaminhado tendo como objetivo a incorporação tecnológica da substância para que todos os pacientes portadores de neoplasia maligna tivessem acesso por meio da disponibilização pelo SUS. A interposição de ações litigiosas reivindicando acesso constituem quebra da equidade,

entretanto, estas ações comprovam também, que a inequidade está presente anterior ao processo de litígio, com racionamento latente tanto na forma implícita e explícita entre os tensores do processo de reivindicação. A não disponibilização da tecnologia em saúde na sua fase de difusão conduz a atuação individual baseada na necessidade individual do paciente.

A judicialização conforme confirmado pelos acontecimentos provocados pela FOS-S possui dois tensores, cada um apresentando covariantes gerenciais e político-social, respectivamente.

No aspecto gerencial, a barreira de acesso é traduzida principalmente pelo atraso na incorporação tecnológica no SUS motivados por relação de não dominância por parte de tecnologias inovadoras. Outro fator vem a ser as divergências na inclusão nas listas de medicamentos – RENAME – e aderência à incorporação pelos diferentes níveis de gestão, o que motiva a desconfiança por parte dos utentes do SUS e leva ao litígio muitas vezes na esfera equivocada. Estas situações são demonstradas na atenção oncológica no SUS e puderam ser confirmadas pelo desenrolar do Caso FOS-S. Estes tensores relacionados com a gestão do sistema estão presentes no histórico de judicialização em Oncologia no SUS.

A base de uma política de inovação é uma demanda social, e esta demanda em Oncologia está bem delineada no cenário epidemiológico nacional. Neste contexto, o desenvolvimento de novas tecnologias em saúde incluindo a prospecção de novas moléculas, assim como a concessão de registro sanitário e incorporação de tecnologias representa respostas para o atendimento da demanda. Todos os processos envolvendo o fluxo de desenvolvimento e de disponibilização, assim como as políticas públicas cuja finalidade é legitimar os caminhos a serem seguidos na viabilização do atendimento desta demanda social estão estabelecidos no SUS.

Não obstante, o Caso FOS-S confirmou a desarmonia existente entre as políticas públicas voltadas para Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) e fortalecimento do segmento industrial de saúde. Entre os principais pontos de risco para a capacidade nacional de suprimento do SUS se destaca a produção e concessão de registro sanitário para Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). A partir do reconhecimento da substância FOS como de interesse para pesquisa e do desenvolvimento da nova rota de síntese, a análise de viabilidade técnica e comercial para prosseguimento com os estudos clínicos ficou dissociado das políticas regulamentadores e de incentivo, ressaltando a ausência de atuação de uma gerência de inovação. Apesar da presença da Agência USP de Inovação, os pesquisadores do Instituto de Química de São Carlos (IQSC) e do Hospital Universitário Amaral Carvalho ou não perceberam a Agência, ou a Agência são percebeu seu público alvo.

Demais possibilidades de emprego da substância em oncologia ou o seguimento da pesquisa após ajustes técnicos, quando confirmada a necessidade, não foram discutidas, o que denota mais uma vez a ausência de atuação em prospecção de mercado. A ausência de uma revisão bibliográfica mais extensa por ocasião do Grupo de Trabalho Fosfoetanolamina Sintética (GT-FOS-S) no sentido de prospecção para confirmação do interesse em oncologia e em que direção de diagnóstico ou terapêutica as pesquisas estão se direcionando. O estudo das patentes também teria sido elucidativo para redirecionar as pesquisas do IQSC ou ainda para esclarecer a população de profissionais que prescreveram e de utentes que reivindicaram a substância. Como consequência mercadológica nenhum posicionamento por parte da indústria de Ciências da Vida foi percebido como decisivo ou de relevância para os encaminhamentos do GT-FOS-S.

O fato marcante em relação a concessão do registro sanitário e o direito à saúde, que durante o processo de reivindicação pela FOS-S e que também se deixa reportar para outras substâncias e medicamentos, confirmando uma tendência global, particularmente por ser a saúde um direito social e dever do Estado um desafio a mais para a ANVISA no Brasil é a ambiguidade deste direito: o direito a prescrição da substância conforme reivindicado, não reivindicou também o direito a segurança e proteção da saúde, que no caso de medicamentos sem comprovação de eficácia e segurança representam para a ANVISA um viés duplo. A FOS-S provavelmente não demonstrou efeitos adversos, ou estes efeitos não puderam ser identificados e comprovados. Diante desta possibilidade, permanece o desafio do esclarecimento jurídico sobre eventuais responsabilidades pelo agravo à saúde pública.

Considerando os encaminhamentos, do Caso se faz necessário ressaltar que a descrição dos procedimentos de concessão de registro sanitário de IFA e de medicamentos novos estão voltados para a petição realizada por empresas, o que não favorece o registro de substâncias desenvolvidas no âmbito da pesquisa acadêmica, mais precisamente das universidades e institutos públicos, como o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

Outro ponto sensível pertinente ao desenvolvimento de moléculas de interesse público nacional é a questão patentária. Argumento e definição sustentados pela indústria referencia a propriedade intelectual como um incentivo e uma premiação para o desenvolvimento da inovação. O ponto de discussão consiste no imperativo de uma patente desenvolvida em universidade pública brasileira ser repassada para entidade de direito privado e posterior comercialização com ganho extra de mercado garantido pelo monopólio da patente. A reversão deste quadro por meio da licença compulsória nos casos de interesse público

representa custo judicial extra ao Estado, que poderia ser minimizado pelo incentivo a P&D dentros de instituições públicas de pesquisa, que existem para tal finalidade. Aspectos divergentes entre o Direito à propriedade e o bem comum invocam maiores discussões.

O caso da FOS-S sinalizou também a necessidade do fortalecimento das Redes de Pesquisa já existentes, como a Rede Nacional de Inovação de Fármacos Anticâncer (REDEFAC), a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC), Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC). As Redes em conjunto com as Agências de Inovação e Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) poderiam desempenhar um papel importante na prospecção de novas moléculas e seu direcionamento para P&D. Para esta finalidade, o desenvolvimento de uma agenda conjunta de trabalho que defina os alvos, membros para a formação de *clusters* voltados para P&D em alvos específicos, e finalmente o montante de financiamento.

Este contexto, complementaria o incentivo a formação de pesquisadores, assim como sua retenção no cenário do parque de inovação nacional também se salienta como uma meta para garantir a expansão em P&D em ciência da vida. A concorrência no mercado de trabalho pelos profissionais formados em universidades públicas consideradas de excelência é acirrada. O aquecimento pela busca de *blockbusters* em oncologia leva o jovem pesquisador para as *Bigs Pharmas*.

A participação da indústria de Ciência da Vida nacional pertence a cadeia de sinergia com as universidades e centros de pesquisas, por absorver a capacidade de produção e comercialização fechando o ciclo que induziria ao desenvolvimento econômico, ampliação de renda e arrecadação e ofertas de soluções para o SUS.

Considerando a presença de conglomerados internacionais no segmento oncológico, a estrutura do mercado merece tratamento intenso, com atenção ao preço como mecanismo de regulação. No contexto de gestão do mercado, a negociação de preços de medicamentos e mais amiúde de antineoplásicos, deveria estar em área específica do Governo para regulação do mercado de saúde, uma vez que o Brasil com um sistema público representa um mercado significativo para a indústria de medicamentos e insumos médicos. O desenvolvimento do parque farmoquímico nacional aliado ao volume da demanda, além de representar um mecanismo de controle da concorrência, são instrumentos para redução de preço de medicamentos, e neste ponto o segmento oncológico nacional, dada a evolução contínua dos custos com tratamento oncológica sinaliza uma agenda prioritária. Além disso, o parque petroquímico nacional como base para a indústria farmoquímica é um aliado para o desenvolvimento e produção nacional de IFA e medicamentos.

O planejamento envolvendo P&D nacional também seria favorável à movimentação do mercado de antineoplásicos, que diante da intensa segmentação e o risco de perda de investimento devido ao colapso na capacidade de financiamento e de pagamento por parte dos pagadores poderá conduzir a desinvestimento por parte das empresas. Este aspecto do farmagedon se deixa identificar por meio da mudança de eixo da pressão por acesso ao mercado: as Agências de incorporação de tecnologias desenvolveram mecanismos rígidos para Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e tomada de decisão e por esta razão, a entrada no mercado sem registro sanitário constitui alternativa para recuperação do investimento.

A ATS como critério para a incorporação de tecnologias em saúde e instrumento de restrição ao acesso deixa reflexos importantes na equidade, integralidade e ainda, no estímulo da judicialização em oncologia, como consequência dos critérios de utilidade empregados. A demora na incorporação no SUS, a desafagem em relação a outros países, distorções no reembolso e dificuldade de ajuste dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) às tecnologias inovadoras direcionadas para grupos específicos de pacientes contribuem para a deflagração do litígio. Em oncologia, investimentos em detecção precoce se perdem quando não conseguem estar associados com o tratamento integral.

O aspecto relacionado com a incorporação tecnológica se amplifica quando associado com as divergências entre as várias listas de medicamentos e a sua adoção integral ou parcial de acordo com a disponibilidade de recursos da unidade de tratamento oncológico, que por sua vez estará influenciada pelo contexto do reembolso. A padronização das listas e instituição de mecanismos de nivelamento de reembolso entre as esferas de gestão do SUS, além de revisão do sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) são cruciais para a contenção do litígio por acesso. Neste aspecto seria recomendável uma análise dos custos sociais provocados pelo litígio e pelas consequências do racionamento. Atrasar a incorporação de antineoplásicos como medida de racionamento implícito como consequência de restrição orçamentária, além de ferir o direito à saúde, se demonstra como uma medida inefetiva dada a escalada da judicialização com custos de oportunidade elevados e incrementação também das consequências econômicas e financeiras do câncer na sociedade.

A medida de racionamento existente em um contrato entre entidades privadas (pessoa privada/plano de saúde) pode induzir a reação dos planos na tentativa de pressionar a CONITEC para adoção de medidas de contenção dentre as quais a implementação de limiar de custo efetividade, que traria efeitos imediatos para a equidade no SUS e para a perda de qualidade de vida para o paciente oncológico brasileiro.

As diferenças de listas de medicamentos e a dependência de orçamentos localizados poderá conduzir a uma judicialização contínua, porque um gestor político com orçamento que concorre em várias direções, poderá decidir por investir em medidas de impacto político e deixando a atualização das tecnologias em saúde para decisão posterior. A descentralização é princípio que rege o SUS, entretanto, à União Federal cabe a a formulação de políticas que favorecam o acesso e a integralidade no sistema.

A mudança de orientação nos Conselhos de Saúde, deixando um papel de controle e passando a atuar no planejamento e formulação de políticas públicas, seria primordial na contenção da judicialização. Este espaço poderia também movimentar a discussão na sociedade sobre a necessidade de transparência nos critérios decisórios utilizados para a incorporação tecnológica, no reembolso e na capilaridade da Política de Atenção Oncológica baseada na integralidade. Os Conselhos atuantes possibilitariam também a formação de grupo de interesse para atuação na pressão política na defesa do sistema de saúde, inclusive porque a Lei Orçamentária é votada no Legislativo para a realização pelo Poder Executivo.

Outra atuação de relevo se refere ao papel do INCA enquanto formulador de políticas públicas é decisivo e deveria ser fortalecido, inclusive na discussão sobre a dotação orçamentária para garantir acesso e integralidade na rede de atenção oncológica, e ainda no que tange a efetivação da coordenação de pesquisa direcionada para oncologia. Cabe ao INCA liderar e coordenar o fluxo na rede de atenção oncológica e relacionar as os parâmetros em ATS em oncologia que garantam a equidade e a integralidade para o tratamento de pacientes oncológicos.

O fenômeno da judicialização em expansão acelerada não constitui motivo para redução do direito a saúde, mas sinaliza um nível maior de complexidade que obriga a um estudo urgente. A oferta de saúde considerando as regras de mercado representa um custo maior para o Estado e por esta razão, mecanismos de ajustes na gestão e participação social no SUS fundamentados no ideal democrático precisam ser desenvolvidos.

A sobreposição das ações reivindicatórias individuais e a fraca atuação de grupos e associações civis na defesa dos interesses relativos ao direito social à saúde na arena governamental, e a relação de paroquialismo entre os poderes confirmadas nos eventos políticos como aconteceu no Caso FOS-S, demonstra que a cultura de transação desempenha um papel importante nas decisões, favorecendo a dominância nos processos decisórios por grupos com atuação conciliatória. A atuação de *lobbies* a favor do SUS é tímida ou inexistente.

O Judiciário cumpre seu papel, no entanto, cabe a sociedade sinalizar as correções necessárias para que o suprimento da demanda se volte para o coletivo. A sociedade aqui entendida como o conjunto de cidadãos em um território, uma vez que nenhuma pessoa presente no território nacional está excluída das ações do SUS.

A discussão social sobre a amplitude do direito a saúde, equidade, justiça e direito solicita a saída do ambiente técnico, seguindo para a população, utilizando o termo duro racionamento, e o que significa escolhas e tomada de decisão sob restrição.

O Caso FOS-S ainda não está concluído, e pode ser considerado como um movimento importante na sinalização da demanda social por uma alternativa terapêutica eficaz contra as neoplasia malignas, confirmando que políticas direcionadas para o suprimento do SUS nesta área não estão consolidadas, deixando uma lacuna que envolve a vulnerabilidade da população com risco para o direito à saúde sob a perspectiva da proteção deste direito, que também é um dever do Estado.

A formação de *lobby* político para encaminhamento do Projeto de Lei para aprovação da substância e ainda, o paroquialismo entre o Executivo e o Legislativo para aprovação da Lei de interesse do Executivo demonstra a fragilidade no processo democrático. A fragilidade na democracia também é demonstrada pela atuação do Judiciário e não pelo fortalecimento de grupos de apoio ao SUS e pela postura do Executivo para a gestão do sistema, que orçamento e demanda legislativa concorre com outros projetos políticos.

O contexto envolvendo a reivindicação pela substância movimentou a atualização de aspectos importantes na legislação sanitária, entretando, monitoramento tecnológico e avaliação dos procedimentos de incorporação de novas tecnologias em oncologia de maneira mais dinâmica associados com revisões constantes da lista de antineoplásicos, com padronização na rede de atenção oncológica possivelmente poderiam amenizar a luta judicial contra o câncer.

A alteração do paradigma na lida com o SUS, reforçando a tomada de decisões coletivas relacionadas com o compartilhamento, o que envolve a discussão sobre os limites de atendimento da demanda, assim como equidade, justiça, justo e direitos são elementos que asseguram sustentabilidade a um bem comum, tendo a conduta democrática um efeito em atenuar a necessidade de busca do Judiciário como garantia de direito. Este aspecto ainda é pouco discutido, entretanto, constitui o ponto de partida da estruração do sistema de saúde e de sua capacidade produtiva.

A judicialização motiva a um estudo ampliado do SUS considerando a Teoria da Escolha Social e da Teoria da Escolha Pública, o que foi sinalizado neste trabalho para

analisar a classificação do SUS como bem comum e as consequências da insolidariedade, o que determina o tratamento jurídico, econômico e sócio-político das motivações, implementações e controle dos resultados de políticas públicas.

REFERÊNCIAS

ABC. **Manifestação da Academia Brasileira de Ciências sobre o uso da fosfoetanolamina sintética no tratamento do câncer**. Rio de Janeiro, 2011.

ABIFINA. Insumos ativos e intermediários químicos: o elo frágil das cadeias produtivas da química fina. **Rev. Facto**, São Paulo, ed. 40, abr./maio/jun. 2014. Disponível em: http://www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=528. Acesso em: 06 dez. 2018.

ABRAMGE. **Cenário saúde**: 2017. São Paulo, 2017. Disponível em: https://www.abramge.com.br/portal/files/cenario-saude/cenario_da_saude_ed10.pdf. Acesso em: 12 fev. 2018.

ACS. **Chemical abstract service**: national history chemical landmark. Washington, DF, 2018. Disponível em: https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/cas.html#the-cas-registry. Acesso em: 20 abr. 2018.

AETERNA ZENTARIS. **Aeterna Zentaris (Online)**. [s. l.], 11 mar. 2013. Disponível em: http://www.aezsinc.com/. Acesso em: 29 abr. 2017.

AFONSO, P. *et al*. Maintaining momentum in brazil's pharmaceutical market. **MC KINSEY COMPANY**, [s. l.], Apr. 2015. Disponível em: https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/maintaining-momentum-in-brazils-pharmaceutical-market. Acesso em: 20 mar. 2018.

AITKEN, M.; KLEINROCK, M.; KUMAR, S. **Global oncology trends 2017**. [s. l.]: Quintiles IMS Institute, 2017. 47 p.

AKERLOF, G. A. The markets of lemons. **The Quartely J. of Economics**, [s. l.], v. 84, n. 3, p. 488-500, Aug. 1970. Disponível em: http://links.jstor.org. Acesso em: 29 abr. 2017.

ALLEMANI, C. *et al*. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one pf 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, p. 1023-1075, 17 Mar. 2018.

AMB. **Ação Direta de Inconstitucionalidade 5.501**, com Pedido de Tutela Provisória de Urgência. São Paulo, 2016.

AMORIM, O. N.; SANTOS, F. O segredo ineficiente revisto: o que propõem e o que aprovam os deputados brasileiros. **Rev. de Ciências Sociais**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 4, p. 661-698, 2003.

AMUCC. **Mobilização pela liberação da fosfoetanolamina sintética continua**. Florianópolis, 9 mar. 2016. Disponível em: http://www.amucc.org.br/portal/mobilizacao-peloa-libracao-da-fosfoetanolamina-sintetica-continua. Acesso em: 3 fev. 2018.

ANAND, P.; WAILOO, A. Utilities versus rights to publicly provided goods: arguments and evidence from health care rationing. **Economica**, [s. l.], n. 67, p. 543-577, 2000.

ANIBAL, T. A. P.; SILVA, J. B. Fosfoetanolamina sintética: análise de um caso controverso de judicialização do fornecimento de medicamento sem comprovação científica. *In*: ENCONTRO NACIONAL DO COPENDI, 25., 2016, Brasília. **Anais [...]** Brasília: Processo, Jurisdição e Efetividade da Justiça, 2016, p. 25.

ANS. **18 anos**: dados gerais: 2017. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais. Acesso em: 12 fev. 2018.

ANVISA. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos**. Brasília, DF, 2018c. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/cmed. Acesso em: 19 abr. 2018.

ANVISA. **Consolidação de normas e orientações sobre registros de insumos farmacêuticos ativos**. Brasília, DF, 2016b. p. 50.

ANVISA. **Esclarecimentos sobre a posição da ANVISA quanto ao registro de antineoplásicos novos**. Brasília, DF, [entre 2010 e 2017]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br. Acesso em: 14 out. 2018.

ANVISA. **Perguntas e respostas**: insumos farmacêuticos ativos. Brasília, DF, 2016a. p. 13.

ANVISA. **RDC nº 9**, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília, DF, 2015.

ANVISA. **RDC nº 21**, de 10 de abril de 2013. Altera a Resolução - RDC nº 45, de 23 de junho de 2008, que dispõe sobre o procedimento administrativo relativo à prévia anuência da Anvisa para a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos. Brasília, DF, 2013b.

ANVISA. **RDC nº 30**, de 15 de maio de 2008. Cria o Programa de Insumos Farmacêuticos Ativos. Brasília, DF, 2008b.

ANVISA. **RDC nº 38**, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Brasília, DF, 2013a.

ANVISA. **RDC nº 39**, de 5 de junho de 2008. Aprova o Regulamento para a Realização de Pesquisa Clínica e dá outras providências. Brasília, DF, 2008a.

ANVISA. **RDC nº 57**, de 17 de dezembro de 2010. Determina o regulamento sanitário para serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. Brasília, DF, 2010.

ANVISA. **RDC nº 60**, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para concessão de renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semi-sintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília, DF, 2014.

ANVISA. **Regularização de produtos**: insumos farmacêuticos. Brasília, DF, 2018a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/insumos-farmaceuticos/empresas/cadastro. Acesso em: 17 fev. 2018.

ANVISA. **Regularização de produtos**: medicamentos
registro de medicamentos novos. Brasília, DF, 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-novos/registro. Acesso em: 10 out. 2017.

ANVISA. **Site da Instituição**. Brasília, DF, 2018b. Disponível em: https://brasilescola.uol.com.br/curiosidades/agencia-nacional-vigilancia-sanitaria-anvisa.htm. Acesso em: 12 out. 2018.

ARROW, K. J. Uncertainity and the welfare economics of medical care. **The Amercian Economic Review**, [s. l.], v. 53, n. 5, p. 941-973, Dec. 1963.

ASENSI, F. D. **Direito à saúde**: práticas sociais reivindicatórias e sua efetivação. 1. ed. Curitiba: Juruá, 2013. 370 p.

ASENSI, F. D. Judicialização ou juridicialização: as instituições jurídicas e suas estratégias na saúde. **Physis Rev. de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 33-55, 2010.

BAKOVIK, M.; FUELLERTON, M. D.; MICHELL, V. Metabolic and molecular aspects of ethanolamine phospholipid biosynthesis: the role of CTP: **Phosphoethanolamine CytidylTransferase (Pcyt2)**, [s. l.], p. 283-300, 1 Jun. 2007.

BANTA, D.; JONSSON, E.; CHILDS, P. History of the international societies in health technology assessment in health care and health technology assessment international. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, [s. l.], n. 25, supl. 1, p. 19-23, 2009.

BAPTISTA, T. W. D. F. **Caminhos percalços da política de saúde no Brasil**: vinte anos da Reforma Sanitária. Ministério da Saúde. Projeto Nordeste II. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) de 1996 a 1997. Brasília, DF, 1996.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta do Programa Nacional de Fármacos. **Pronfar**, v. 28, n. p. 56-S63, 2005.

BARRETO, E. M. T. Acontecimentos que fizeram a história da oncologia no Brasil: Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Rev. Bras. de Oncologia**, Rio de Janeiro, v. 51, p. 267-275, 2005.

BERMUDEZ, J. Desafios contemporâneos no acesso a medicamentos: para além do painel de alto nível do Secretário Geral das Nações Unidas. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2435-2439, 2017.

BERNARDES, J. Técnica pode reduzir efeitos adversos de fármaco contra câncer. **J. da USP**, São Paulo, 22 fev. 2017. Disponível em: http://jornal.usp.br/?s=nanoencapsula%C3%A7%C3%A3o+da+miltelfosina. Acesso em: 13 fev. 2018.

BIEHL, J.; PETRYNA, A. Tratamentos jurídicos: os mercados terapêuticos e a judicialização do direito à saúde. **Rev. Fontes**, [s. l.], v. 23, n.1, p.173-192, jan./mar. 2016.

BITTENCOURT, G. B. O "estado da arte" da produção acadêmica sobre o fenômeno da judicialização da saúde no Brasil. **Cad. Íbero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, DF, v. 5, n. 1, p. 102-121, jan./mar. 2016.

BLANCO, M.; TEIXEIRA, P. **Protestos no Brasil**: artigo 19: aborda o direito de protesto no sistema internacional e no Brasil. [s. l.], p. 80, 2013.

BOBBIO, N. **Estado, governo, sociedade**: fragmentos de um dicionário político. Tradução de Marco Aurélio Nogueira. 20. ed. Rio de Janeiro/São Paulo: Paz e Terra, 2017. 255 p.

BOSCHECK, R. Health rationing and patient rights. **Intereconomics**, Lausanne (Suíça), v. 39, n. 6, p. 310-313, nov./dez. 2004.

BOTELHO, M. M. A Eficiência e o efeito de Kaldor-Hicks: a questão da compensação social. **Rev. de Direito**, **Economia e Desenvolvimento Sustentável**, Brasília, DF, v. 2, n. 1, p. 27-45, jan./jun. 2016.

BOTELHO, R. G.; OLIVEIRA, C. D. C. Literatura branca e cinzenta: uma revisão conceitual. **Rev. Ciência da Informação**, Brasília, DF, v. 44, n. 3, p. 501-513, set./dez. 2015.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. 35. ed. Brasília, DF: Câmara do Senado Federal, 2012a. 446 p. Disponível em: http://bd.camara.br. Acesso em: 3 nov. 2017.

BRASIL. **Constituição Politica do Imperio do Brazil**, de 25 de março de 1824. Constituição Política do Império do Brasil, elaborada por um Conselho de Estado e outorgada pelo Imperador D. Pedro I, em 25.03.1824. Secretaria de Estado dos Negocios do Imperio do Brazil, fls. 17, livro 4. Rio de Janeiro, 22 abr. 1824. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao24.htm. Acesso em: 10 mar. 2018.

BRASIL. **Decreto nº 8.077**, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília, DF, 2013a.

BRASIL. **Decreto nº 8.901**, de 10 de novembro de 2016. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções gratificadas e substitui cargos em comissão do Grupo Direção e Assessoramento Superiores - DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo - FCPE. Brasília, DF, 2016f.

BRASIL. **Decreto nº 79.094** de 5 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneamento e outros. Brasília, DF, 1977.

BRASIL. **Decreto-Lei nº 3.643**, de 23 de setembro de 1941. Institue, no Departamento Nacional de Saúde o Ministério da Educação e Saúde, o Serviço Nacional do Câncer e dá outras providências. Rio de Janeiro, 1941.

BRASIL. **Lei nº 5.991**, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília, DF, 1973.

BRASIL. **Lei nº 6.360**, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos e dá outras providências. Brasília, DF, 1976.

BRASIL. **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF, 1990a.

BRASIL. **Lei nº 8.142**, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS} e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Brasília, DF, 1990b.

BRASIL. **Lei nº 9055**, de 1º de junho de 1995. Disciplina a extração, a industrialização, a comercialização e transport do asbesto/aminato e dos produtos que o contenham bem como das fibras naturais artificais, de qualquer origem utilizados. Brasília, DF, 1995.

BRASIL. **Lei nº 9.782**, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Presidência da República. Brasília, DF, 1999.

BRASIL. **Lei nº 12.401**, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei n. 8090, de 19 de setembro de 1990 para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF, 2011d.

BRASIL. **Lei nº 13.269**, de 13 de abril de 2016. Autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. Brasília, DF, 2016a.

BRASIL. Ministério Público Federal. Procuradoria Regional da República. **Processo nº 0013917-69.2015.4.02.0000**. 2. Região, 5. Turma Especializada. Rio de Janeiro, 2015c.

BRASIL. Ministério Público Federal. Procuradoria-Geral da República. **Agravo Regimental na Suspensão de Tutela Antecipada 828-SP**. Brasília, DF, 26 abr. 2016e.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: diretriz de avaliação econômica. Brasília, DF, 2014. p. 134.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde**: GECIS. Brasília, DF, 2018. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/ciencia-e-tecnologia-e-complexo-industrial/complexo-industrial/grupo-executivo-do-complexo-industrial-da-saude-gecis. Acesso em: 01 dez. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Intervenção judicial na saúde pública**: panorama no âmbito da justiça federal e apontamentos na seara das justiças estaduais: consultoria jurídica. Brasília, 2012b. 21 p.

BRASIL. Ministério de Saúde. **Política Nacional de Medicamentos**. Brasília, DF, 2001. Projetos e Relatórios, série c., n. 25. 39 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM nº 10**, de 17 de outubro de 2011. Institui a Rede Nacional de Desenvolvimento e Inovação de Fármacos Anticâncer (REDEFAC) e cria seu Comitê Gestor. Brasília, DF, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 12**, de 13 dezembro de 2011. Institui a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Câncer (RNPCC) e cria seu Comitê Gestor. Brasília, DF, 2011c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 816**, de 16 de maio de 2005. Constitui o Comitê Gestor Nacional de Protocolos de Assistência, Diretrizes Terapêuticas e Incorporação Tecnológica em Saúde, e dá outras providências. Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 874**, de 13 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.559**, de 1 de agosto de 2008. Institui a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília, DF, 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.915**, de 12 de dezembro de 2011. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Brasília, DF, 2011e.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 374**, de 28 de fevereiro de 2008. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde. Brasília, DF, 2008b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 506**, de 21 de março de 2012. Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) e seu Comitê Gestor. Brasília, DF, 2012c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 794**, de 13 de abril de 2011. Institui a Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) em Hospitais de Ensino. Brasília, DF, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 1.767**, de 29 de outubro de 2015. Institui Grupo de Trabalho para apoiar as etapas necessárias ao desenvolvimento clínico da fosfoetanolamina. Brasília, DF, 2015e.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino**. Brasília, DF: BVSMS, [2018?]. Folder. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/rede_nacional_pesquisa_clinica.pdf. Acesso em: 22 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Atividades do Grupo de Trabalho sobre a Fosfoetanolamina**. Brasília, DF, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resenha da luta contra o câncer no Brasil**: documentário do Serviço Nacional de Câncer. 2. ed. Brasília, DF, 2007. Série História da Saúde no Brasil, v. série 1. 435 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde**. Brasília, DF, 2015g.

BRASIL. **Monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil**: avanços e desafios. Brasília: Ministério Da Saúde; São Paulo: Hospital Alemão Oswaldo Cruz, 2017.

BRASIL. Notícias Defensoria Pública da União. **Ação individual para obtenção da fosfoetanolamina depende de receita médica**. Brasília, DF, 4 nov. 2015b. Disponível em: http://www.dpu.def.br/noticias-defensoria-publica-da-uniao/28581-acao-individual-para-obtencao-da-fosfoetanolamina-depende-de-receita-medica. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRASIL. Notícias Defensoria Pública da União. **Ajuizada ação em prol de pacientes que precisam de fosfoetanolamina sintética**. Brasília, DF, 22 out. 2015d. Disponível em: http://www.dpu.def.br/noticias-defensoria-publica-da-uniao/28397-dpu-ajuiza-acao-em-prol-de-pacientes-que-necessitam-de-fosfoetanolamina-sintetica. Acesso em: 22 abr. 2018.

BRASIL. Notícias Defensoria Pública da União. **Anvisa será monitorada para não dificultar produção de fosfoetanolamina**. Brasília, DF, 12 nov. 2015f. Disponível em: http://www.dpu.def.br/noticias-institucional/28690-anvisa-sera-monitorada-para-nao-dificultar-producao-de-fosfoetanolamina. Acesso em: 23 abr. 2018.

BRASIL. **Projeto de Lei nº 4639**, de 8 de março de 2016. Autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. Brasília, DF, 2016c. Disponível em: http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2078864. Acesso em: 14 fev. 2018.

BRASIL. Senado Federal. **Projeto de Lei da Câmara nº 3**, de 2016 (nº 4.639/2016, na Câmara dos Deputados). Autoriza o uso da fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. Brasília, DF, 2016d. Disponível em: https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=3738796&ts=1543011312461&disposition=inline. Acesso em: 10 fev. 2018.

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. **Arquivado MS impetrado contra a lei que autorizou o uso da "pílula do câncer"**. Brasília, DF, 16 abr. 2016b. Disponível em: http://www.stf.jus.br/portal/cms/verNoticiaDetalhe.asp?idConteudo=317011. Acesso em: 01 maio 2018.

BUCHANAN, J. M. The demand and supply of public goods. *In*: MC NALLY, R. **The collected work of James M. Buchanan**. 2nd. ed. Indianapolis: Liberty Fund. Inc., 1999. v. 5, cap. 1, p. 224.

BUCHANAN, J. M. **The limits of liberty**: between anarchy and Leviathan. 1st. ed. Chicago: The University of Chicago Press, 1975. 210 p.
BUCHANAN, J. M.; TULLOCK, G. **The calculus of consent**: logical foundations of constitutional democracy. Ann Arbor: University of Michigan, 1971.

CHAVES, G.; OLIVEIRA, M. A. Direitos de propriedade industrial e as interfaces com as políticas de acesso e produção local de medicamentos no Brasil (período 2003 a 2013). *In*: HASENCLEVER, L. *et al*. **Desafios de operação e desenvolvimento do complexo industrial da saúde**. Rio de Janeiro: E-papers, 2016. cap. 6, p. 362.

CHIEFFI, A. L.; BARATA, B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 8, p. 1839-1849, ago. 2009.

CHIERICE, G. O. *et al.* **Fosfoetanolamina como precursor de fosfolipídios para correção de disfunções celulares e metabólicas**. 944, 28 fev. 2008b.

CHIERICE, G. O. *et al.* **Nova metodologia de síntese da fosfoetanolamina na forma sólida com cálcio, magnésio e zinco e na forma de solução com monoetanolamina**. 28 fev. 2008a.

CIOMS. **International ethical guidelines for health-related research involving humans**. Geneva, 2016. p. 119.

CNJ. Atos normativos. **Recomendação nº 31**, de 30 de março de 2010. Recomenda aos Tribunais a adoção de medidas visando a melhor subsidiar os magistrados e demais operadores do direito, para assegurar maior eficiência na solução das demandas judiciais envolvendo a assistência à saúde. Brasília, DF, 2010.

CNS. **Resolução nº 1**, de 1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. Brasília, DF, 1988.

CNS. **Resolução nº 510**, de abril de 2016. Ética na pesquisa na área de ciências humanas e sociais. Brasília, DF, 2016.

CONJUR. **STF suspende lei que autoriza distribuição de fosfoetanolamina, a "pílula do câncer"**. São Paulo, 15 maio 2016. Disponível em: www.conjur.com.br/2016-mai-19/supremo-suspende-lei-autoriza-distribuicao-pilula-cancer. Acesso em: 22 abr. 2017.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA DE SÃO PAULO. **Aos farmacêuticos paulistas**. São Paulo, 3 nov. 2015. Disponível em: http://portal.crfsp.org.br/index.php/noticias/6996-aos-farmaceuticos-paulistas.html. Acesso em: 11 fev. 2018.
CORDEIRO, H. **A indústria da saúde no Brasil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Graal, 1985.

CORGOZINHO, M. M.; GOMES, J. R. A. A.; GARRAFA, V. Transplante de medula óssea no Brasil: dimensão biotética. **Rev. Latinoamericana Biotética**, v. 12, n. 1, p. 36-45, 2012.

COSTA, E. A.; ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. *In:* ROZENFELD, S. **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000. p. 15-40.

COSTA, R. S. *et al*. Estratégias políticas que norteiam a incorporação de tecnologias em saúde em oncologia. **J. Brasileiro de Economia da Saúde**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 30-38, abr. 2017.

CRUZ, E. P. CPI investigará falhas no teste clínico para liberação da pílula do câncer. **Agência Brasil**, [s. l.], 07 nov. 2017. Disponível em: http://agenciabrasil.ebc.com.br/politica/noticia/2017-11/cpi-investigara-falhas-no-teste-clinico-para-liberação-da-pilula-do-cancer. Acesso em: 06 dez. 2017.

DALLARI, S. G. Poderes republicanos e a defesa do direito à saúde: Evolução da proteção do direito à saúde nas Constituições do Brasil. *In*: BRASIL. **Direito sanitário em perspectiva**. Brasília, DF: Ministério Público Federal / Ministério da Saúde (Fiocruz Brasília), 2013. v. 2, p. 340.

DANIEL. **Phosphoethanolamine & meclizine**: inhibiting an enzyme required to form the building blocks of membranes. [s. l.], 2015. Disponível em: https://www.cancertreatmentsresearch.com/?s=PHOPHOETHANOLAMINE. Acesso em: 09 jan. 2018.

DANTAS, C. Fosfoetanolamina sintética: instituto do câncer suspende novos testes devido à "ausência de benefício clínico significativo. **G1**, [s. l.], 31 mar. 2017. Disponível em: https://g1.globo.com/bemestar/noticia/fosfoetanolamina-instituto-do-cancer-suspende-testes-devido-a-ausencia-de-beneficio-clinico-significativo.ghtml. Acesso em: 18 dez. 2018.

DECIT. Rede Nacional de Pesquisa Clínica. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 3, p. 575-578, 2010.

DHAKSHINAMOORTHY, S. *et al.* Metabolomics identifies the intersection of phosphoethanolamine with menaquinone-triggered apoptosis in an in vitro model of luekemia. **Molecular Biosystems**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 2406-2416, Sep. 2015.

DHTA; DIMDI. DIMDI Deutsche Institut fur Medizinisches Dokumentation und Information. **Der einflusse von hta:** berichten auf die gesubdheitspolitische entscheidungsfindung: eine systematische ubsersichtibarkeit. Köln, 2005. 111 p. Disponível em: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta031_bericht_de.pdf. Acesso em: 10 dez. 2018.

EMA. EU/3/10/740. London, 7 Feb. 2014. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2010/06/human_orphan_000766.jsp&mid=WC0b01ac058001d12. Acesso em: 19 maio 2017.

ESCOBAR, H. Fosfoetanolamina será vendida como suplemento alimentar. **Estadão**, São Paulo, 10 fev. 2017. Disponível em: http://ciencia.estadao.com.br/blogs/herton-escobar/fosfoetanolamina-sera-vendida-como-suplemento-alimentar/. Acesso em: 19 mar. 2018.

EUA. Bureau of Labor Statistics. **The economics daily medical care prices rise 4 percent over the year ending November 2016**. Washington, DC, Nov. 2016. Disponível em: http://www.bls.gov/opub/ted/2016/medical-care-prices-rise-4-percent-over-the-year-ending-november-2016.htm. Acesso em: 12 nov. 2017.

EVANS, P. O Estado como problema e solução. **Rev. de Cultura e Política**, São Paulo, n. 28-29, p. 1-25, abr. 1993.
FAHRMANN, J. *et al.* Serum Phosphatidylethanolamine level distinguish bening from malignant solitary pulmonary nodules and represent a potential diagnostic biomarker for lung cancer. **eSCHOLARSHIP**, [s. l.], p. 608-617, 13 Apr. 2016.

FAPESP. **Doutor Esperança**: hematologista paranaense Ricardo Pasquini foi o pioneiro dos transplantes de medula óssea no Brasil. São Paulo: FAPESP, 2009. p. 28-30.

FDA. **Accelerated approval**. Silver Spring, 2018. Disponível em: https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405447.htm. Acesso em: 10 dez. 2018.

FERRAZ JR., T. S. O judiciário frente à divisão dos poderes: um princípio em decadência? **Rev. USP**, São Paulo, n. 21, p. 12-21, mar./maio 1994.

FERREIRA, A. K. **Alquilfosfato sintético precursor dos fosfolipídeos de membrana celular com potencial efeito antitumoral e apoptótico em modelos de tumores experimentais**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2013.

FERREIRA, A. K. *et al.* Synthetic phosphoethanolamine: a precursor of membrane phospholipids reduce tumour growth in mice bearing melanoma B16-F-10 and in vitro induce apoptosis and arrest in G2/M phase. **Biomedicine and Phamacotherapy**, [s. l.], v. 66, n. 7, p. 541-548, 2012.

FERREIRA, A. K. *et al.* Synthetic phosphoethanolamine has in vitro and in vivo anti-leukemia effect. **British J. of Cancer**, [s. l.], v. 109, p. 2819-2828, 2013. Disponível em: 10.1038/bjc.2013.510. Acesso em: 3 dez. 2018.

FERREIRA, A. K. *et al.* Synthetic phosphosethanolamine induces apoptosis through caspase: 3 pathway by decreasing expression of bax/bad protein and changes in cell cycle in melanoma. **J. Cancer Science and Therapy**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 53-59, 2011.

FIGUEIREDO, T. A.; SCHRAMM, J. M. D. A.; PEPE, V. L. E. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 30, n. 11, p. 2344-2356, 2014.

FIOCRUZ. Fiocruz esclarece dúvidas sobre suposto medicamento contra o câncer. **Portal Fiocruz (Online)**, Rio de Janeiro, 2 set. 2015. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fiocruz-esclarece-duvidas-sobre-suposto-medicamento-contra-o-cancer. Acesso em: 13 ago. 2017.

GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 8, n. 2, p. 521-535, 2003.

GADELHA, C. A. G. Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, p. 11-23, 2006.

GIBELLINI, F.; SMITH, T. K. The Kennedy pathway: de Novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. **Life**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 414-428, Jun. 2010.

GINZBURG, C. **Mitos, emblemas e sinais**: morfologia e história. Tradução de Fernando Pio de Almeida Fleck. 1. ed. São Paulo: Companhia das Letras, 1989. 62 p.

GLOBOCAN; IARC. **International Agency for Research on Cancer**. Lyon, 2012. Disponível em: www.globocan.iarc.fr. Acesso em: 11 maio 2017.

GUIMARÃES, R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 12, p. 4899-4908, dez. 2014.

GUIZARDI, F. L. *et al*. Participação da comunidade em espaços públicos de saúde: uma análise das conferências nacionais de saúde. **PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 15-39, 2004.

G1. **Sem produção de princípios ativos, FURP deverá encapsular fosfoetanolamina**. [s. l.], 21 dez. 2015. Disponível em: http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia. Acesso em: 14 out. 2018.

HABERMAS, J. **A constelação pós-nacional**. Tradução de MÁRCIO SELIGMANN-SILVA. [s. l.]: Littera Mundi, 2001. 220 p.

HASENCLEVER, L. *et al.* Políticas de saúde e as interfaces com as iniciativas governamentais de desenvolvimento industrial: de 1970 a 1990. *In:* HASENCLEVER, L. *et al*. **Desafios de operação e desenvolvimento do complexo industrial da saúde**. Rio de Janeiro: 2016. cap. 2, p. 362.

HOBBES, T. **Leviatã, ou matéria, forma e poder de um estado eclesiástico e civil.** Traduzido por Rosina D' Angina. 2. ed. São Paulo: Martin Claret, 2012.

HOWARD, D. H. *et al*. Princing in the market for anticancer drugs. **J. Economics Perspectives**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 139-162, 2015.

HUGHES, J. *et al*. Principle of early drug discovery. **British J. Pharmacology**, [s. l.], n. 162, p. 1239-1249, Nov. 2011.

IBGE. **Estatísticas do século XX**. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://seculoxx.ibge.gov.br/economicas/rendimentos-e-precos/tabelas-de-rendimentos. Acesso em: 09 fev. 2018.

IBGE. **PNAD 2015**: rendimentos tem queda e desigualdade mantém trajetória de redução. Rio de Janeiro, 25 nov. 2016. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/2013-agencia-de-noticias/releases/9461-pnad-2015-rendimentos-tem-queda-e-desigualdade-mantem-trajetoria-de-reducao.html. Acesso em: 5 abr. 2018.

IMS. **Global Oncology Trend Report**: a review of 2015 and outlook to 2020. New Jersey, 2016. p. 45.

INCA. **Dados sobre a gestão da judicialização no instituto**. Rio de Janeiro, 7 dez. 2018b. Informação ainda não incluída nos sistemas públicos por estar em planejamento de sistema para acompanhamento da reposta do INCA às demandas judiciais.

INCA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil: 2018. Rio de Janeiro, 2018a. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp. Acesso em: 04 mar. 2018.

INCA. INCA começa a utilizar robô nas cirurgias oncológicas de cabeça e pescoço. **Agência de Notícias (Online)**, Rio de Janeiro, 19 mar. 2012. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2012. Acesso em: 19 abr. 2018.

INCA. **Relatório do seminário sobre estudos preliminares da fosfoetanolamina sintética (FOS-S)**. Rio de Janeiro: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Rio de Janeiro, 2016. p. 7.

IQSC. **Portaria nº 1.389**, de 10 de junho de 2014. Determina procedimentos administrativos quanto à produção, manipulação e distribuição de medicamentos e outros compostos no IQSC. São Paulo, 2014.

HIQA. **Guidelines for evaluation of health technologies in Ireland**. Dublin, p. 83, 2014. Disponível em: https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/guidelines-economic-evaluation-health. Acesso em: 10 mar. 2018.

ISPOR. **ISPOR Patients Tool.** [s. l.], 2018b. Disponível em: https://www.ispor.org/Patients/ToolsIndex.asp. Acesso em: 07 mar. 2018.

ISPOR. **Pharmaeconomics Guidelines Around the World.** [s. l.], 2018a. Disponível em: https://www.ispor.org/PEguidelines/country. Acesso em: 21 abr. 2018.

KESHARI, K. *et al.* Correlation of phospholipid metabolites with prostate cancer pathologic grade. proliferative status and surgical stage: impact of issue environment. **NMR Biomedicine**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 1-17, Jul. 2011.

KURSCHEID, C.; HARTWEG, H.R. Gesundheistversorgung in Deutchsland unter besonderer berucksichtigung neuer versorgungsformen. *In*: HELLMAN, W. **Gesundheitsnetzwerke managern**. Berlin: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin (MWV, Dr. Hopfe), 2009.

LAKDAWALLA, D. N. *et al*. Defining elements of value in health care: a health economics approach: an ISPOR special task force report (3). **Value in Health**, [s. l.], n. 21, 131-139, 2018.

LAMBERT, N. “Pílula do Câncer” ainda gera milhares de ações judiciais no Brasil. **Uai**, [s. l.], 21 jan. 2018. Disponível em: https://www.uai.com.br/app/noticia/saude/2018/01/21/noticias-saude,220334. Acesso em: 22 abr. 2018.

LANDWEHR, C. Demokratisches institutionendesign in der priorisierung und rationierung von gesundheitsleistungen. **Evidenz, Fortibildung und Qualitat im Gesundheitswesen**, [s. l.], n. 106, p. 407-411, 2012.

MARUTHAPPU, M. *et al*. Economic downturns, universal coverage and cancer mortality in high- income and middle-income countries, 1990-2010: a longitudinal analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 338, n. 1045, p. 684-695, 25 May 2016.

MCADAM, D.; TARROW, S.; TILLY, C. Para mapear o confronto político. **Lua Nova**, São Paulo, n. 76, p. 231-237, 2009.

MC CLELLAN, K. A. *et al*. Personalized medicine and access to health care: potential for inequitable access? **European J. Human Genetics**, [s. l.], n. 21, 143-147, 2013.

MEDICI, A. C. Cobertura universal de saúde: direito ou aspiração? **FIESP**, São Paulo, 19 mar. 2018. Disponível em: http://www.fiesp.com.br/indices-pesquisa-e-publicações/artigo-andre-medici/. Acesso em: 22 maio 2018.

MELLO, A. F. D. *et al*. Uma abordagem econômica de processos judiciais de medicamentos impetrados contra um município do sul do Brasil. **J. Bras. de Economia da Saúde**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 39-46, 2016.

MENEGUELO, R. **Efeitos antiproliferativos e apoptóticos da fosfoetanolamina sintéticano melanoma B16F10**. 2007. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) – Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Inistituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, Campus São Carlos, São Carlsos, 2007.

MERCKGROUP. **Science and technology company**. Darmstadt, 2017. Disponível em: https://www.merckgroup.com/en/company/who-we-are.html. Acesso em: 25 nov. 2017.

MEYER, T. Zusammenhang zwischen priorisierung und raiotnierung: zwei modelle. **Evi. Fortbild.Qual.Gesundh. Wesen (ZEFQ)**, [s. l.], n. 103, p. 80-84, 2009.

MITIDIERI, T. L. *et al*. Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? reflexões e propostas para políticas públicas. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 41, p. 43-78, 2014.

MUNIZ, M. Judicialização da saúde resultou em 1,5 milhão de processos em 2017: dado foi apresentado em audiência pública sobre o tema no CNJ. **Jota Info**, [s. l.], 12 dez. 2017. Disponível em: https://www.jota.info/?pagename=paywall&redirect_to=//www.jota.info/justica/processos-sobre-judicializacao-da-saude-chegam-15-milhao-em-2017-12122017. Acesso em: 05 jan. 2018.

NAOI, M.; KRAUSS, E. Who lobbies whom?: special interest politics under alternatives electoral systems. **American J. Political Science**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 874-892, 2009.
NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Pubchem Compound**. Bethesda, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound. Acesso em: 20 nov. 2018.

NHS. **National Health Service Act**. London, 6 Nov. 1946. p. 98. Disponível em: http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1946/81/pdfs/ukpga_19460081_en.pdf. Acesso em: 05 dez. 2018.

NHS RESOLUTION. **Annual reports and accounts 2016/17**. London: National Health Service, 2017. 154 p.

OECD. Cancer care: assuring quality to improve survival. **Focus on Health**, Bruxelas, v. 1, n. 6, Nov. 2013.

OECD. **OECD Income Distribution Database (IDD)**: gini, poverty, income, methodsand concept. [s. l.], 2018. Disponível em: http://www.oecd.org/social/income-distribution-database.htm. Acesso em: 10 fev. 2018.

OLIVEIRA, E. A. D.; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A Produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 11, p. 2379-2389, nov. 2006.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Assistência farmacêutica: campo conceitual e de prática. *In*: OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S. **Assistência farmacêutica e acesso a medicamento**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2007. p. 13-32.

OMS. **Alma Ata 1978**: cuidados primários de saúde: relatório da Conferência Internacional sobre Cuidados Primários em Saúde Alma Ata, URSS, 6-12 de setembro de 1978. Brasília: UNICEF Brasil, 1979. p. 60.

OMS; UNICEF; OPAS. **Carta de Otawa**. *In*: CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE A PROMOÇÃO DA SAÚDE, 1., 1986, Ottawa: Promoção da Saúde, 1986.

ONCOGUIA, I. Direito dos pacientes: medicamentos gratuitos: como obtê-los. [s. l.], 2018. Disponível em: http://www.oncoguia.org.br/direitos-dos-pacientes. Acesso em: 26 nov. 2018.

OPAS; OMS BRASIL. **Doenças transmissíveis e não transmissíveis**: conceito. Brasília, DF, 2015.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Rumos nebulosos para os medicamentos essenciais no sistema. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 33, n. 9, p. 1-3, 2017.

OUTHOUSE, E. L. Amino ethyl phosphoric ester from tumours. **Biochemical J.**, [s. l.], v. 30, p. 197-201, 1936.

PACHIONI, J. D. A. *et al*. Alkylphospholipids- a promising class of chemotherapeutic class of chemotherapeutic agents with a broad pharmacological spectrum. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 742-759, 2013.

PATEL, D.; WITT, S. N. Ethanolamina and phosphatidylethanolamina: partners in health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2, n. 18,12 Jul. 2017.

PATEL, N. *et al*. A novel three serum phospholipid panel differentiates normal individuals from those with prostata cancer. **Plos One**, [s. l.], v. 9, n. 3, Mar. 2014.

PAUMGARTTEN, F. J. R. Pharmaceutical lobbying in Brazil: a missing topic in the public health research agenda. **Rev. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 70, p. 1-6, 2015.

PAUMGARTTEN, F. J. R. Sobre a alegada eficácia anticâncer da pílula de fosfoetanolamina, fragilidade da evidência científica e preocupações éticas. **Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p. 4-12, 2016.

PAUWELS, K. *et al*. Market access of cancer drugs in european countries: improving ressource allocation. **Target Oncol.**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 95-110, Jun. 2014.

PEPE, L. E. *et al*. Caracterização de demandas judiciais de fornecimento de medicamentos "essenciais" no estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 26, n. 3, p. 461-471, mar. 2010b.

PEPE, V. L. E. *et al*. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência e Sáude Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 5, p. 2405-2414, 2010a.

PHELPS, C. E. *et al*. Approaches to aggregation and decision making: a health economics approach: an ispor special task force report (5). **Value in Health**, [s. l.], n. 21, p. 146-154, 2018.

PHRMA. **2015 Profile**: biopharmaceutical research industry. Washignton, DC, 2015. p. 67. Disponível em: http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/2015_phrma_profile.pdf. Acesso em: 30 ago. 2017.

PIMENTEL, L. O. **Proposta de Norma para Redução de Back Logs de Patentes**. INPI/DIREX/AECON, 2017. p. 19.

PINHEIRO, R. Cuidado como um valor: um ensaio sobre o (re)pensar a ação na construção de práticas eficazes de integralidade em saúde. *In*: PINHEIRO, R.; MATTOS, R. A. D. **Razões públicas para a integralidade em saúde**: o cuidado como um valor. 1. ed. Rio de Janeiro: CEPESC; IMS/UERJ; ABRASCO, 2007. p. 404.

PINHEIRO, R. *et al*. Demanda em saúde e direito à saúde: liberdade ou necessidade?: algumas considerações sobre os nexos constituintes das práticas de integralidades. *In*: PINHEIRO, R. *et al*. **Construção social da demanda por cuidado**: revisitando o direito à saúde, o trabalho em equipe, os espaços públicos e a participação Rio de Janeiro: CEPESC; IMS-UERJ; ABRASCO, 2013. cap. parte 1. p. 304.

PISCOPO, M. R.; AQUINO, S.; NOVARETTI; M. C. Z. Medicamentos antineoplásicos e a anvisa: o caso lenalidomida. **Rev. Adm. Hospitalar e Inovação em Saúde**, [s. l.], v. 10, n. 3, 2013.

PIVETTA, M. A prova final da fosfoetanolamina. **Rev. Pesquisa FAPESP**, São Paulo, n. 243, p. 16-23, maio 2016.

PRICEWATERHOUSECOOPERS. Pharma 2020: from vision to decision: marketing the future: which path you will take? **PriceWaterhouseCoopers**, [s. l.], p. 56, 2009.

PRICEWATERHOUSECOOPERS. Pharma 2020: from vision to decision: success strategies. **PricewaterhouseCoopers**, [s. l.], p. 56, 2012.

PRICEWATWERHOUSECOOPERS. Pharma 2020: virtual R&D: which path you will take? **PricewaterhouseCoopers/Pharma**, [s. l.], p. 24, 2008b.

PRICEWATERHOUSECOOPERS. Pharma 2020: virtual research and development: which path you will take? **Pharma**, [s. l.], p. 24, 2008a.

PRICEWATERHOUSECOOPERS. Pharma 2020: the vision: which path you will take? **Pricewaterhouscoopers**, [s. l.], p. 52, 2007.

PUBCHEM. **Phosphoethanolamine substance**. [s. l.], 2018a. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance. Acesso em: 27 jan. 2018.

PUBCHEM. **PUBCHEM substance**. [s. l.], 2018b. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/349975099. Acesso em: 08 jan. 2018.

QUACKWATCH. **Alert issued on nieper therapies**. [s. l.], 1997. Disponível em: https//www.quackwatch.org/01QuackeryRelatedTopics/nieper.html. Acesso em: 15 nov. 2017.

QUÉBEC. **La biopharmaceutique québécoise aeterna zantaris conclude une utente de partinariat au Japon**. [s. l.], 9 mar. 2011. Disponível em: http://www.international.gouv.qc.ca/fr/tokyo/actualites/8805. Acesso em: 20 maio 2017.

QUINTILES IMS INSTITUTE. **Global Oncology Trends 2017**: advances, complexity, cost. New Jersey: Quintiles IMS Institute, 2017. p. 47.

RAWLINS, M. D. Pharmacopolitics and deliberative democracy. **Clin Med**, [s. l.], v. 5, n. 5, p. 471-475, 2005.

RAWLS, J. **Uma teoria de justiça**. Tradução de Jussara Simões. 4. ed. ed. São Paulo: Harvard University Press, 1971. 764 p.

RESENDE, A. D. S. Representação de interesses na Câmara dos Deputados: estratégias, atores e agenda política. **Rev. Bras. Ciência Política**, Brasília, DF, n. 23, p. 217-258, maio/ago. 2017.

REUTERS. Update 2: AETERNA/KERYX soar on perifosine. **Orphan Drug Status**, [s. l.], 14 Jul. 2010. Disponível em: https://www.reuters.com/article/keryx-aeterna. Acesso em: 4 abr. 2018.

RIGHETTI, S.; ALVES, G.; CANCIAN, N. Associação de pacientes não recomendam uso da "Pílula do Câncer". **Folha (Online)**, São Paulo, 14 abr. 2016. Disponível em: http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2016/04/1760998-associacoes-de-pacientes-nao-recomendam-uso-da-pilua-do-cancer.shtml. Acesso em: 2 fev. 2018.

RIOS-MARCOS, P. *et al*. Alkyphospholipids: an update on molecular mechanisms and clinical relevance, **Biomembranes**, [s. l.], v. 2, n. 42, 21 Feb. 2017.

RODRIGUES, A. H. ANVISA pedirá para Dilma vetar lei que libera fosfoetanolamina. **Época (Online)**, [s. l.], 23 mar. 2016. Disponível em: https://epoca.globo.com/vida/noticia/2016/03/anvisa-pedira-para-dilma-vetar-lei-que-libera-fosfoetanolamina.html. Acesso em: 24 abr. 2018.

ROUSSEAU, J. J. **Do contrato social ou princípios do direito político.** Tradução de Eduardo Brandão. 2. ed. São Paulo: Companhia das Letras, 2011. 200 p.

ROZENFELD, S. Regulação sanitária: inclusão e proteção à saúde. **Visa em Debate**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 2-6, 2014.

SABBATO, L. R. **Pedido de Súmula Vinculante**. Rodrigues Farias Advogados. São Paulo, 2015.

SAMUELSON, P. **Foundation of economics analysis**. Harvard Economics Studies, Cambridge, n. 80, 1. ed., 1947.

SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY. **Institutional website.** [s. l.], 2017. Disponível em: https://www.scbt.com. Acesso em: 03 dez. 2017.

SÃO PAULO (SP). Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo. **CPI da fosfoetanolamina aprova resultado final**. São Paulo, 04 abr. 2018a. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/noticia/?id=390474. Acesso em: 13 dez. 2018.

SÃO PAULO. Assembleia Legislativa do Estado de São Paulo. **Ato nº 90 de 2017**. Instaura a Comissão Parlamentar de Inquérito. São Paulo, 2017. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/alesp/cpi/?idLegislatura=18&idComissao=1000000187. Acesso em: 28 nov. 2018.

SÃO PAULO. **Comissão Parlamentar de Inquérito:** CPI Fosfoetanolamina. São Paulo, 2017. Disponível em: https://www.al.sp.gov.br/alesp/cpi/?idComissao=1000000187. Acesso em: 14 dez. 2017.

SÃO PAULO (SP). **Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)**: 1046. São Paulo, [20-?]. Disponível em: http://www.direitoshumanos.usp.br/index.php/OMS-Organiza%C3%A7%C3%A3o-Mundial-da-Sa%C3%BAde/constituicao-da-organizacao-mundial-da-saude-omswho.html. Acesso em: 23 nov. 2018.

SÃO PAULO (SP). Tribunal de Justiça Comarca da Capital. **Protocolo nº 2018/00043513**. São Paulo, 2018b. Consulta solicitada pelo pesquisador.

SÃO PAULO (SP). Tribunal de Justiça de São Paulo. Presidente do TJSP reconsidera suspensão da fosfoetanolamina. **TJ (Online)**, São Paulo, 9 out. 2015. Disponível em: https://www.tjsp.jus.br/Noticias/Noticia?codigoNoticia=28335. Acesso em: 11 fev. 2018.

SAXENA, R. *et al*. Preclinical development of a non-toxic oral formulation of monoethanolamine, a lipid precursor, for prostate cancer treatment. **Clinical Cancer Research**, Atlanta, v. 23, n. 14, p. 3781-3793, Jul. 2017.

SBOC. **De 60 medicamentos oncológicos aprovados pelo FDA, nenhum chegou ao SUS**. [s. l.], 10 jul. 2018. Disponível em: www.sboc.org.br/noticias/item/1358-de-60-medicamentos-oncologicos-aprovados-pelo-fda-nenhum-chegou-ao-sus. Acesso em: 26 nov. 2018.

SCHEIBLE, H. *et al*. Metabolism of the MEK 1/2 inhibitor pimasertib involves a novel conjugation with phosphoethanolamine in patients with solid tumours. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], p. 174-182, Feb. 2017.

SCHOFFSKI, O.; VON DEN SCHULENBURG, M. J. G. **Gesundheitsonomische evaluationen**. Heildeberg: Springer Verlag, 2012.

SCHONE-SEIFERT, B. Engpasse medizinischer Versorgung – Ethische Aspekte. **Rev. Evidenz**, **Fortbildung und Qualitat im gesundheitswesen,** v. 104, p. 360 -370, 2010.

SEN, A. **A ideia de justiça**. Tradução de Ricardo Doninelli Mendes e Denise Bottman. São Paulo: Schwarcz, 2009.

SEN, A. Por qué la equidad en salud? **Rev. Panam Salud Pública**, Washington, DC, v. 11, n. 5-6, mayo/jun. 2002.

SEN, A. The possibility of social choice. **The American Economic Review**, [s. l.], n. 89, p. 178-215, Jul.1999.

SEN, A. Rationality and social choice. **The American Economic Review**, [s. l.], 85, n. 1, p. 1-24, Mar. 1995.

SENADO NOTÍCIAS. **Fosfoetanolamina**: liberação de droga contra o câncer será debatido por especialistas. Brasília, DF, 29 out. 2015a. Disponível em: https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2015/10/25/fosfoetanolamina-liberacao-de-droga-contra-o-cancer-sera-debatida-por-especialistas. Acesso em: 22 abr. 2018.

SENADO NOTÍCIAS. **Ivo Cassol relata audiência sobre o uso da fosfoetanolamina no tratamento do câncer**. Brasília, DF, 29 out. 2015b. Disponível em: https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2015/10/29/ivo-cassol-relata-audiencia-sobre-o-uso-da-fosfoetanolamina-no-tratamento-do-cancer. Acesso em: 22 abr. 2018.

SIGMA-ALDRICH. **Catalog (Online)**. [s. l.], 2018. Disponível em: https://www.sigmaladrich.com/catalog/search?term=phosphoethanolamine&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=pt&region=B. Acesso em: 06 fev. 2018.

SIGMA-ALDRICH. **Website Homepage**. [s. l.], 24 Nov. 2017. Disponível em: http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=phosphoethanolamine&interface=All&N=O&mode=partialmax&lang=pt&region=BR&focus=. Acesso em: 24 nov. 2017.

SILVA, F. M. E.; CUNHA, E. S. M. Process tracing e a produção de inferência causal. **Rev. Teoria e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 22, p. 104, jul./dez. 2014.

STAFFORD, J. H.; THORPE, P. E. Increased exposure of phosphatidylethanolamine on the surface of tumor vascular endothelium. **Neoplasia**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 299-308, Apr. 2011.

SUMED; ANVISA. **Nota Técnica nº 56**. Esclarecimentos sobre a fosfoetanolamina. Brasília, DF, 2015.

SUZUMURA, K. Paretian welfare judgements and Bergsonian social choice. **The Economic Journal**, [s. l.], n. 109, 204-220, Apr. 1999.

SYRETT, K. Health technology appraisal and the courts: accountability for reasonebleness and the judicial model of procedural justice. **Health Economics, Policy and Law**, [s. l.], n. 6, p. 469-488, 12 Ago. 2010.

TEODORO, C. R. D. S. *et al*. Federal procurement of unlisensed medicines in brazil: findingsd, outcomes and implications. **Expert Review of Pharmaeconomics and Outcomes Research**, [s. l.], p. 1-8, 13 Apr. 2017.

TERRAZAS, F. V. O poder judiciário como voz institucional dos pobres: o caso das demandas judiciais de medicamentos. **Rev. Direito Administrativo**, Rio de Janeiro, v. 253, p. 79 -115, jan. 2010.

TORRES, R. L. Estratégias de aprendizado tecnológico na indústria farmacêutica brasileira. *In*: HASENCLEVER, L. *et al*. **Desafios de operação e desenvolvimento do complexo industrial da saúde**. Rio de Janeiro: E-papers, 2016. cap. 8, p. 362.

USP. **Resolução nº 3.428**, de 12 de maio de 1988. Dispõe sobre propriedade intelectual no âmbito da Universidade. São Paulo, 1988.

USP. **Resolução nº 5.175**, de 18 de fevereiro de 2008. Formalização da Agência USP de Inovação. São Paulo, 2005.

VAN BLITTERSWIK, W. J.; VERHEIJ, M. Anticancer alkylphospholipids: mechanisms of action, cellular sensitivity and resistance and clinical prospects. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 14, n. 21, p. 2061-2074, 2008.

VAN DER VEEN, J. *et al*. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. **Biochemica et Biophysica Acta**, [s. l.], n. 1859, p. 1558 -1572, 2017.

VEJA. Farmacêutica Merck compra Sigma-Aldrich por US$ 17 bi. **Rev. Veja (Online)**, [s. l.], 22 set. 2014. Disponível em: https://veja.abril.com.br/economia/farmaceutica-merck-compra-a-sigma-aldrich-por-us-17-bi/. Acesso em: 17 maio 2017.

VENTURA, M. *et al*. Judicialização da saúde, acesso à justiça e efetividade do direito à saúde. **Physis: Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 77-100, 2010.

VILLELA, W. V. Das interfaces entre os níveis governamentais e a sociedade civil. *In*: PARKER, R.; GALVÃO, J.; BESSA, M. S. **Saúde, desenvolvimento e política**: respostas frente à AIDS no Brasil. São Paulo: 34, 1999. p. 177-226.

VINK, S. R. *et al*. Rationale and clinical application of alkylphospholipidis analogues in combination with radiotherapy. **Cancer Treatment Review**, [s. l.], v. 33, p. 191-202, 2007.

WANG, D. L. Courts and health care rationing: the case of the Brazilian Federal Supreme Court. **Health Economics, Policy and Law**, [s. l.], p. 75-93, 2013.

WHO. **Essential medicines and health products information portal**: a World Health Organization resource. Geneva, 2018. Disponível em: https://www.who.int/medicines/en/. Acesso em: 08 set. 2017.

WHO. **Institutional Website**. Geneva, 2017. Disponível em: http://www.who.int/cancer/media/news/cancer-prevention-resolution/en/. Acesso em: 07 set. 2017.

WIKIPEDIA.ORG. **List of unproven and disproven cancer treatments**. [s. l.], 2013. Disponível em: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=List_of_unproven_and_disproven_cancer_treatments&offset=&limit=500&action=history. Acesso em: 15 jan. 2018.

WMA. Declaração de Helsinque. **Medical Ethics**, [s. l.], 2013. Tradução: Dr. Miguel Roberto Jorge.

YIN, R. K. **Estudo de caso**: planejamento e métodos. Tradução de Christian Matheus Herrera. 5. ed. Porto Alegre: Denise Weber Nowaczyk, 2014. 290 p.

YOUTUBE. **Ministério da Saúde**: Instituto Nacional de Câncer. [s. l.], 2016. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=fIP_cesJlnY. Acesso em: 10 jul. 2017.

ZEBULUM, J. C. O julgamento do caso da fosfoetanolamina e a jurisprudência do Supremo Tribunal Federal. **Rev. Direito Sanitário**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 212-223, nov. 2016/fev. 2017.