



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Koichi Kameda de Figueiredo Carvalho

**Inovação orientada por necessidades de saúde pública e acesso: o
desenvolvimento e a produção local de bens terapêuticos para o sistema
único de saúde**

Rio de Janeiro

2017

Koichi Kameda de Figueiredo Carvalho

Inovação orientada por necessidades de saúde pública e acesso: o desenvolvimento e a produção local de bens terapêuticos para o sistema único de saúde

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marilena Cordeiro Dias Villela Correa

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

C313 Carvalho, Koichi Kameda de Figueiredo
Inovação orientada por necessidades de saúde pública e
acesso : o desenvolvimento e a produção local de bens
terapêuticos para o Sistema Único de Saúde / Koichi Kameda de
Figueiredo Carvalho. – 2017.
126 f.

Orientador: Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Biotecnologia – Indústria - Teses. 2. Biotecnologia –
Política governamental - Teses. 3. Indústria farmacêutica -
Brasil – Teses. 4. Tecnologia e Estado - Brasil – Teses. I.
Corrêa, Marilena Cordeiro Dias Villela. II. Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III.
Título.

CDU 615.012(81)

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

Assinatura

Data

Koichi Kameda de Figueiredo Carvalho

Inovação orientada por necessidades de saúde pública e acesso: o desenvolvimento e a produção local de bens terapêuticos para o sistema único de saúde

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 26 de Abril de 2017

Orientadora: Prof. Dra. Marilena Cordeiro Dias Vilella Corrêa

Instituto de Medicina Social - UERJ

Banca Examinadora:

Prof.a Dra. Maria Andréa Loyola

Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Paulo Henrique Almeida Rodrigues

Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof.a Dra. Cláudia Inês Chamas

Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dra. Jaqueline Mendes Soares

Instituto Nacional de Propriedade Industrial

Prof. Dr. Eduardo de Biase Guimarães

Colégio Pedro II

Rio de Janeiro

2017

Aos meus pais, Mario e Helena, e à minha irmã, Tie.

Ao meu Mestre, Daisaku Ikeda.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho certamente não teria sido possível sem as trocas inestimáveis e o apoio de algumas pessoas.

Agradeço, em particular, à Professora Marilena Corrêa pelo contínuo encorajamento, pela amizade e pela generosidade intelectual.

Aos Professores Maurice Cassier, Maria Andréa Loyola e Wanise Barroso pelos diálogos que me ajudaram a construir esta tese.

À Professora Heloisa Helena Barboza, com quem dei meus primeiros passos acadêmicos.

Aos colegas e amigos ao lado de quem frequentei disciplinas e com quem tive trocas valiosas: Gabriela Chaves, Jaqueline Soares, Eduardo Guimarães, Pedro Villardi e Renata Reis.

A algumas pessoas cujos comentários contribuíram para o amadurecimento desta pesquisa: Mathieu Quet, Ashveen Perbaye e Andrew McDowell.

Aos companheiros do CERMES3: Laura, Jessica, Mady, Nils, Sophia, Aila, Fanny, Adriana e Raphael.

Aos companheiros da UAEM, em especial Rachel, Kristine, Sadie, Sara e Walter.

Aos profissionais das instituições que me receberam, em particular DNDi, Farmanguinhos, Bio-Manguinhos, IBMP, Departamento de DST/Aids e Coordenação de Sangue do Ministério da Saúde. Agradeço, em especial, a Luciana Gonçalves, Eloan Pinheiro, Eric Stobbaerts, Cláudia Chamas, Samuel Goldenberg, Mario Moreira, Rodrigo Brindeiro, Marco Krieger e Ana Paula Cossenza.

Aos amigos Luiz Villarinho, Rafael Reis, Paulo Bianco, Patrícia Fiad, Ilana Zeitoune, Inês Dias, Caroline Ting, Luiza Louzada, Vinícius Siqueira, Grace Fedoce, Nazareth Solino, Rosa Koko, que também contribuíram para que este trabalho existisse.

Aos meus pais e à minha irmã pelo apoio incondicional sem o qual nada teria sido possível.

Ao Aurélien.

Ao Mestre Daisaku Ikeda, por me indicar um Caminho.

RESUMO

CARVALHO, Koiki Kameda de Figueiredo. *Inovação orientada por necessidades de saúde pública e acesso: o desenvolvimento e a produção local de bens terapêuticos para o sistema único de saúde*. 2017. 126p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2017.

O presente trabalho discute e compara duas iniciativas criadas nos anos 2000, no Brasil, para o desenvolvimento de produtos terapêuticos: o medicamento artesunato-mefloquina (ASMQ), para tratamento da malária, e o teste de ácidos nucleicos (teste NAT) para triagem de sangue doado para fins transfusionais. No caso do consórcio do ASMQ, o que o motivou foi o desinteresse do setor privado de produzir esta que é uma das combinações baseadas em artesunato, tal como recomendadas pela OMS para tratamento da malária na América Latina e no Sudeste Asiático. A seu turno, o projeto do NAT brasileiro foi concebido a partir da constatação da impossibilidade de se incorporar em todos os bancos de sangue brasileiros os testes NAT comerciais, em razão do alto preço cobrado pelos seus produtores. Assim, o objetivo do trabalho é o de entender e discutir os limites e as oportunidades da produção de tecnologias num país do Sul Global como o Brasil, diante das limitações impostas pelas assimetrias de poder do mercado farmacêutico e biotecnológico global. Os dois consórcios identificados constituem alternativas ao modelo hegemônico de desenvolvimento e lançamento de novos bens terapêuticos, modelo este orientado para os mercados e para produtos com maior potencial lucrativo. Do ponto de vista metodológico, a pesquisa se apoia em abordagens teórico-conceituais e em técnicas de investigação desenvolvidas pela sociologia da inovação e pelos estudos sócio-histórico-antropológicos da ciência e da tecnologia, somadas às análises de políticas públicas em saúde. Foram coletados dados de variadas fontes: i – material bibliográfico e técnico (artigos científicos e teses, relatórios técnicos, artigos de imprensa, documentos do governo etc.); ii – documentos de patentes pertinentes; iii – visitas e observações nos sítios de desenvolvimento tecnológico; iv – entrevistas repetidas com diversos atores do governo, da indústria e pesquisadores dos projetos que nos propomos a estudar. Espera-se como resultado ampliar a compreensão de como modelos alternativos de desenvolvimento farmacêutico e biotecnológico são constituídos no Brasil, tendo como objetivo atender demandas de saúde de sua população.

Palavras-chave: Inovação em saúde. Consórcios tecnológicos. Parcerias para desenvolvimento de produto. Nacionalização tecnológica. Artesunato-mefloquina (ASMQ). Teste de ácidos nucleicos (NAT). Malária. HIV. Hepatites virais.

ABSTRACT

CARVALHO, Koiki Kameda de Figueiredo. *Public health needs and access oriented innovation: the local development and production of therapeutic good for the Brazilian healthcare system*. 2017. 126p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2017.

This work discusses and compares two initiatives created in Brazil in the 2000s to develop therapeutic products: the antimalarial artesunate-mefloquine (ASMQ) and the nucleic acid test (NAT) for blood screening. The ASMQ consortium was established as a response to the absence of artemisinin based combination therapies in the market, despite their recommendation by WHO, whereas the ‘Brazilian NAT’ consortium intended to develop a solution to incorporate such NAT tests in the blood screening routine of the country as the available tests were very expensive. Thus the main goal of this study is to discuss the opportunities and limits to the production of healthcare technologies in a South country as Brazil, taking into consideration the power asymmetries of the global pharmaceutical and biotechnology market. The abovementioned consortia are alternatives to the hegemonic pharmaceutical development and production model, which is market and profit oriented. The methodology is based on the theoretical and conceptual approaches of the sociology of innovation and the science and technology studies, as well as public policy analysis. The following data were collected and analyzed: i – bibliographic and technical material (scientific articles, thesis, technical reports, press articles, government documents; ii – patent documents; iii – visits and ethnographic work in the technological development sites; iii – interviews with actors from government, industry and researchers involved in the consortia. As a result we expect to contribute to the comprehension on how alternative pharmaceutical development models are constituted in Brazil to address its population’s healthcare demands.

Keywords: Healthcare innovation. Technological consortia. Product development partnerships. Technological nationalization. Artesunate-mefloquina (ASMQ). Nucleic acid tests (NAT). Blood screening tests. Malária. HIV. Viral hepatitis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Mapa com as instituições envolvidas no consórcio FACT-ASMQ.....	90
Figura 2 -	Linha do tempo com as principais etapas do consórcio, de 2002 (início), a 2011.....	90
Figura 3 -	Mercado global de testes moleculares por aplicação (2010).....	99
Figura 4 -	Introdução do teste NAT por país e ano.....	99
Figura 5 -	Componentes do teste NAT brasileiro.....	109
Figura 6 -	Kit NAT HIV/HCV/HBV de Bio-Manguinhos.....	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sobre compras governamentais do ASMQ entre 2009 e 2014.....	91
Tabela 2 - Lista de entrevistas utilizadas no capítulo 3.....	91
Tabela 3 - Testes para triagem de sangue.....	98
Tabela 4 - Mercado global de testes moleculares para triagem de sangue.....	99
Tabela 5 - Lista de entrevistas utilizadas no capítulo 4.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Terapias de combinação a base artemisinina
Alfob	Associação Brasileira de Laboratórios Oficiais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	antirretroviral
ASAQ	Artesunato-amodiaquina
ASMQ	Artesunato-Mefloquina
Bio-Manguinhos	Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (FIOCRUZ)
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAME	Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais
CEIS	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CEME	Central de Medicamentos
	Grupo de Trabalho Consultivo de Especialistas em P&D:
CEWG	Financiamento e Coordenação da OMS
	Comissão de Propriedade Intelectual, Inovação e Saúde Pública
CIPIH	da OMS
CRO	Contract Research Organization
CTD	Common Technical Document
CUP	Convenção da União de Paris
DND-WG	<i>Drugs for Neglected Diseases Working Group</i>
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases Initiative</i>
FACT	<i>Fixed-dose combination therapies project</i>
Farmanguinhos	Instituto de Tecnologia em Fármacos (FIOCRUZ)
FDA	Food and Drug Administration
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GATT	General Agreement on Tariffs and Trade
Gecis	Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C

HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBMP	Instituto de Biologia Molecular do Paraná
	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICH	
IFA	Insumos Farmacêuticos Ativos
INCT	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
Interfarma	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
LPI	Lei de Propriedade Industrial (Lei n. 9.279/1996)
MS	Ministério da Saúde
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos Sem Fronteiras
NAT	Teste de amplificação de ácidos nucleicos
NIH	Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PBM	Plano Brasil Maior
PCR	Reação da Polimerase em Cadeia
PDM	Plano Diretor de Medicamentos
PDP (1)	Política de Desenvolvimento Produtivo
PDP (2)	Parceria para Desenvolvimento de Produto
PITCE	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
	Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis,
PN-DST/AIDS	AIDS e Hepatites Virais
PNCM	Programa Nacional de Controle da Malária
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SUS	Sistema Único de Saúde
	Acordos sobre Aspectos de Direitos de Propriedade Intelectual
TRIPS	Relacionados ao Comércio

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	13
1	ARQUITETURA DA PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E SEU IMPACTO NO ACESSO E NA INOVAÇÃO.....	23
1.1	O acesso a tecnologias essenciais de saúde.....	24
1.2	As etapas do desenvolvimento de medicamentos e outros produtos de saúde	26
1.3	A expansão dos direitos de propriedade intelectual sobre as tecnologias de saúde essenciais.....	29
1.4	A queda da inovação biomédica e o movimento de fusões e aquisições da indústria farmacêutica multinacional.....	36
1.5	A concentração de P&D e produção farmacêutica nos países do Norte.....	38
1.6	Alterações na arquitetura de produção de inovações terapêuticas na era da saúde global.....	41
2	A BUSCA DA AUTONOMIA EM FACE DAS ASSIMETRIAS DO MERCADO FARMACÊUTICO GLOBAL: AS INICIATIVAS PARA LOCALIZAÇÃO DE PRODUTOS TERAPÊUTICOS NO BRASIL.....	47
2.1	Iniciativas para o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional entre 1945 e 1985.....	47
2.2	A resposta brasileira à epidemia de Aids: questionar direitos de patentes e produzir localmente medicamentos antirretrovirais.....	53
2.3	Estado neo-desenvolvimentista e desafios para articulação de políticas industriais, tecnológicas e de saúde pública.....	62
3	INOVAÇÃO FARMACÊUTICA ORIENTADA POR UMA NECESSIDADE DE SAÚDE PÚBLICA: O CONSÓRCIO PARA DESENVOLVIMENTO DO ANTIMALÁRICO ARTESUNATO-MEFLOQUINA.....	68
3.1	Introdução.....	68
3.2	As terapias combinadas a base de artemisinina para combate à malária.....	71
3.3	O grupo de trabalho e a parceria para desenvolvimento de medicamentos contra doenças negligenciadas.....	75
3.4	O consórcio FACT.....	77

3.5	As etapas do desenvolvimento do ASMQ.....	79
3.6	Disponibilização do ASMQ no mercado internacional.....	83
3.7	Produzir no Sul ou produzir para o Sul ?.....	86
4	FABRICAR UM TESTE PARA TRIAGEM DE SANGUE NO BRASIL: NACIONALIZAÇÃO TECNOLÓGICA E IMPLICAÇÕES PARA O SISTEMA DE INOVAÇÃO BRASILEIRO.....	92
4.1	Introdução.....	92
4.2	Testes para triagem de sangue e economia da segurança do sangue.....	95
4.3	O consórcio “NAT brasileiro” entre política de sangue e política industrial	100
4.4	Negociar e reunir tecnologias: o desenvolvimento e a produção do NAT brasileiro.....	103
4.5	A incorporação do NAT brasileiro pelo SUS.....	110
4.6	Uma tecnologia brasileira?.....	111
4.7	Contribuições do consórcio NAT para o sistema de inovação em saúde.....	113
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	116
	REFERÊNCIAS.....	118

INTRODUÇÃO

Num período de grave crise econômica e, principalmente, política pelo qual passa o Brasil, os investimentos sociais estão entre os primeiros alvos de medidas de austeridade (Watts, 2016). Apesar de medidas controversas, como a aprovação da emenda constitucional n. 95, em 15 de dezembro de 2016, limitando a expansão dos gastos públicos durante 20 anos, com potencial impacto para o Sistema Único de Saúde (SUS), é importante lembrar do previsto na Carta que fundamenta o atual ordenamento jurídico brasileiro – a Constituição de 1988. O direito à saúde continua a ser um direito fundamental de cada cidadão e um dever do Estado (Artigo 196).

Os desafios à efetivação desse direito são muitos, sendo um dos seus aspectos a disponibilização de tecnologias para a assistência à saúde, entre as quais, medicamentos, vacinas, testes diagnósticos *in vitro* e equipamentos médicos, citando apenas alguns. Embora o limite de recursos seja um dos fatores condicionantes à disponibilização de tecnologias pelos sistemas de saúde, também os elementos que compõem a arquitetura de produção de bens terapêuticos contribuem para problemas ligados à desigualdade no acesso.

Um exemplo recente é o dos novos medicamentos para tratamento da hepatite C, como o sofosbuvir, considerado uma revolução no tratamento da doença ao oferecer uma taxa de cura de mais de 90%, bastante superior às moléculas existentes. A euforia com a entrada no mercado desses novos tratamentos foi eclipsada pela preocupação, em países do Norte e do Sul Global, com os preços exorbitantes cobrados pelo laboratório fabricante detentor do direito de exploração exclusiva do medicamento, impedindo o amplo acesso de todos os pacientes a essa opção terapêutica. Esse embate entre direitos de patentes e direitos de pacientes funcionou como uma espécie de *déjà vu* da batalha de pacientes de Aids pelo acesso a antirretrovirais (ARVs) patenteados durante os anos 1990 e 2000.

A apropriação privada de bens terapêuticos, considerada antiética até o início do século 20 (Maurice Cassier & Sinding, 2008) foi, contraditoriamente, tornada uma regra a partir da articulação entre ciência, saúde e comércio, com a edição do Acordo sobre Aspectos de Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS, 1995), da Organização Mundial do Comércio (OMC), estabelecendo patamares mínimos, a nível global, para a proteção de todos os bens intelectuais, incluindo medicamentos essenciais. Essa prática constitui um dos elementos do modelo de negócios da indústria farmacêutica multinacional, e tem como outro resultado o desestímulo à produção de inovações sem potencial lucrativo.

Fica, portanto, excluída a produção de medicamentos como os antibióticos, ou aqueles para doenças que afetam primordialmente países em desenvolvimento, entre outros.

A epidemia da Aids talvez seja o caso mais representativo tanto dos efeitos nocivos dessa arquitetura de produção farmacêutica para a justiça sanitária, quanto das possibilidades de resistência de países em desenvolvimento para a efetivação do direito à saúde de suas populações. A experiência brasileira de controle da epidemia, tornada um modelo para outros países do Sul, se baseou em estratégias como a cópia de antirretrovirais por laboratórios nacionais públicos e privados e uso, ou mesmo fabricação, de flexibilidades aos direitos de patentes, conforme estudado por nosso grupo de pesquisa (M Cassier & Correa, 2003; Maurice Cassier & Correa, 2012; Guimarães, 2013; Loyola, 2008; Barroso, 2010; Villela, 2010)¹. Uma das repercussões dessa resposta, como identificado por Cassier & Correa (2003), foi a aquisição de capacidades pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), laboratório farmacêutico ligado ao Ministério da Saúde, com a cópia de ARVs e sua utilização em outros projetos de P&D.

Tendo em vista o cenário acima descrito de uma arquitetura de produção farmacêutica dominante que gera problemas ligados ao acesso a novos produtos patenteados, mas também a falta de inovações altamente necessárias para os contextos de países em desenvolvimento, decidimos analisar duas iniciativas que fogem dessa arquitetura: o consórcio internacional FACT para desenvolver o medicamento contra a malária artesunato-mefloquina (FACT/ASMQ) e o consórcio nacional para desenvolver uma versão local do teste de ácidos nucleicos para triagem de sangue para fins transfusionais (NAT brasileiro).

O consórcio FACT/ASMQ teve como origem a falta de opções de combinações a base de derivados de artemisinina (*artemisin based combination therapies* - ACTs) no mercado internacional. Esses medicamentos tinham se tornado importantes opções de tratamento da malária, em vista da falta de novas moléculas para combater a doença e, mais gravemente, da resistência aos demais tratamentos existentes. No entanto, quando, em 2001, a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001) passou a recomendar a utilização de quatro ACTs (artesunato+mefloquina, artesunato+amodiaquina, artesunato+sulfadoxina/pyrimetamina e artemeter+lumefantrina) apenas uma dessas combinações (artemeter-lumefantrina), produzida por um laboratório multinacional, era fabricada em dose fixa.

¹ A resposta brasileira na forma da cópia de ARVs e uso de flexibilidades ao Acordo TRIPS foram exaustivamente estudadas pelo nosso grupo (Cassier & Correa 2003; Correa & Cassier 2010; Loyola 2008; GUIMARÃES & CORRÊA 2012)

A seu turno, o consórcio NAT brasileiro, segundo caso aqui abordado, teve como justificativa a incorporação no SUS de testes de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification tests* – NAT), uma tecnologia que havia se afirmado como uma ferramenta complementar relevante para o aumento da segurança do sangue para fins transfusionais. Por identificar o RNA do agente infeccioso diretamente no material coletado (sangue, líquor, etc), a tecnologia do teste NAT consegue detectar a infecção muito precocemente, bem antes da formação de resposta imunológica pelo organismo do indivíduo. Esses testes complementam os testes sorológicos, aqueles que dependem da identificação de anticorpos e antígenos produzidos ao longo do processo de resposta imunológica. Apesar de sua contribuição para o aumento da qualidade do sangue em países em desenvolvimento, reduzindo o risco de transmissão de doenças infecciosas, como HIV e hepatites virais, a OMS é hesitante em recomendar amplamente a sua adoção. Isso porque a implantação do teste exige a mobilização de recursos, entre os quais aqueles destinados à compra de testes NAT, cujos preços são bastante elevados. A incorporação do NAT para HIV e hepatite C na rotina de testagem de sangue dos bancos de sangue do país, como pretendia um decreto do MS de 2002, foi impedida pelo impacto que a importação desses testes teria sobre o orçamento da saúde.

Relevância e Justificativa

Uma das questões para reflexão proporcionada pela análise dessas duas iniciativas diz respeito às condições para a *autonomia tecnológica* do país, considerando-se a importância de se ter capacidades para incorporar e fornecer as tecnologias essenciais utilizadas pelo SUS. A participação do Estado brasileiro não apenas como provedor, mas também produtor de bens terapêuticos encontra fundamento na Constituição Federal (“Art. 200. Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei: I – (...) participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos”).

O papel do Estado na produção de tecnologias essenciais, visando ao acesso por parte da população brasileira ficou evidente na resposta à Aids. Mais recentemente, a partir dos anos 2000, essa atuação do Estado nas indústrias da saúde tem buscado uma maior abrangência, com a adoção de medidas e de investimento no desenvolvimento de uma indústria nacional voltada para a produção local e a inovação para atender as variadas

demandas do SUS. Visualiza-se, assim, um *Estado empreendedor* na participação e criação de políticas para o surgimento de indústrias inovadoras (Mazzucato, 2014).

Outra questão para reflexão envolve justamente a participação de um país em desenvolvimento, como o Brasil, na produção farmacêutica, rompendo com a noção tradicional de países do Norte como produtores e países do Sul como receptores de medicamentos essenciais (Pollock, 2014). Ambas as iniciativas – do consórcio ASMQ e do consórcio NAT brasileiro – também colocam em evidência os desafios relacionados aos outros aspectos da produção de tecnologias terapêuticas, além do desenvolvimento tecnológico, sobretudo para a sua disponibilização, seja localmente ou em outros países, como no caso do ASMQ.

A proposta de análise na área da saúde coletiva que combina o estudo de políticas públicas a análises de base sociológica aplicada aos dois casos acima identificados, permite refletir sobre as possibilidades de expansão de tais iniciativas alternativas ao modelo hegemônico de produção farmacêutica, buscando compreender quais são as estratégias adotadas pelos atores envolvidos para desenvolvimento e disponibilização dessas tecnologias e sua incorporação ao sistemas de saúde, logo disponibilizadas aos pacientes. Uma análise sociológica também possibilita a identificação de posições conflitantes sobre a evolução dessas iniciativas, como, por exemplo, sobre o papel do Estado em subsidiar a produção de tecnologias, o que acaba por afetar o próprio curso de projetos de desenvolvimento tecnológico.

Objetivos gerais e específicos

O objetivo geral da tese é aprofundar a reflexão sobre a produção de tecnologias por um país do Sul Global como o Brasil para atender demandas de seu sistema de saúde, em um contexto de dominação do mercado global farmacêutico e biotecnológico pelo conjunto de empresas multinacionais. Para isso, são discutidas as duas iniciativas acima mencionadas (consórcio ASMQ e consórcio NAT brasileiro), que constituem os dois eixos desta pesquisa.

Os objetivos específicos consistem em:

- 1) apresentar elementos do contexto histórico que prepara as iniciativas do ASMQ e do NAT brasileiro;

- 2) estudar a complexidade de atores e interesses que envolvem a produção de tecnologias em saúde num país em geral tido como receptor e não produtor de tecnologias inovadoras, a partir da análise dos dois casos;
- 3) discutir os desafios e as repercussões dessas iniciativas (ASMQ e NAT) tanto para as políticas de saúde pública (acesso a produtos de qualidade, que aumentam a segurança do uso - produto recomendado pela OMS e certificado: ASMQ e NAT) quanto para o sistema de inovação brasileiro a partir do aprendizado gerado e da criação de capacidades tecnológicas.
- 4) contribuir para a reflexão sobre as imbricações entre políticas de saúde pública, de um lado, e políticas de ciência e tecnologia e políticas industriais, de outro; em suma, um objetivo que pode ser dito como quase programático ou metodológico. Partindo do dever – no plano internacional e no plano nacional brasileiro – de realizar o direito à saúde, o Estado encontra a justificativa para atuar não apenas como fornecedor mas também como produtor de bens para a saúde (Correa & Cassier, 2010), um Estado empreendedor, produtor e indutor de iniciativas industriais e de inovação na área da saúde pública.

Metodologia de trabalho:

O estudo parte da abordagem biográfica proposta por Geest, Whyte, & Hardon (1996) para análise de medicamentos, considerando-os como fenômenos sociais e culturais, com “ciclos de vida”. As diferentes etapas desse ciclo (produção, comercialização, prescrição, distribuição, compra, consumo e eficácia) incluiriam contextos, atores e transações particulares, assim como seriam marcadas por valores e ideias. Nos utilizamos dessa concepção para abordar dois bens terapêuticos - ASMQ e NAT brasileiro -, enfocando as etapas iniciais de desenvolvimento e produção dessas tecnologias.

Ademais, medicamentos, assim como testes diagnósticos ou vacinas, são “objetos de fronteira” (*boundary objects*), que transitam entre e no âmbito de mundos heterogêneos: ciência, indústria e medicina (Gaudillière, 2005). Acreditamos que olhar para esses artefatos, considerando os diferentes aspectos de sua trajetória nos permite elucidar os desafios relacionados ao seu desenvolvimento, produção e disponibilização. Assim, a partir da análise da trajetória dessas iniciativas, traçamos a história dessas tecnologias, identificando os atores e estratégias utilizados para o desenvolvimento tecnológico e disponibilização dos produtos nos mercados alvo.

Do ponto de vista teórico, utilizamos literatura dos campos da saúde coletiva, de estudos sociais da ciência e da tecnologia, de direito da propriedade intelectual, de estudos sobre inovação e de sociologia da inovação.

Especificamente para análise do consórcio do ASMQ coletamos e analisamos: i – relatórios produzidos pela Organização Mundial da Saúde e pela DNDi, coordenadora do consórcio ASMQ, sobre modelos alternativos de inovação com foco nas necessidades das populações dos países em desenvolvimento; ii – apresentações, relatórios e outros materiais sobre o ASMQ produzidos membros do consórcio; iii – levantamento de artigos de imprensa tratando do consórcio ASMQ; e iv – dados sobre compras públicas dos medicamentos ASMQ e artemeter-lumefantrina, conforme pedido feito pela Lei de Acesso à Informação Pública, respondido em 06/03/2017; v - realização de entrevistas com gestores, pesquisadores e técnicos pertencentes a algumas das instituições membro do consórcio.

A análise do consórcio NAT brasileiro se fundamentou na análise e coleta dos seguintes materiais: i – apresentações e relatórios produzidos por Bio-Manguinhos, que coordenou o consórcio; ii – documento de patente de um dos componentes do teste NAT brasileiro (PI 0600715-5 para o vírus calibrador²); iii - dados sobre compras públicas do NAT brasileiro a partir de pedido utilizando a Lei de Acesso à Informação Pública, respondido em em 18/06/2015; iv - entrevistas com gestores, pesquisadores e técnicos pertencentes a algumas das instituições membro do consórcio, além de representantes do Ministério da Saúde; v – dados obtidos a partir de visitas a Bio-Manguinhos e ao Instituto de Biologia Molecular do Paraná, assim como durante dois estágios voluntários realizados em ambas as instituições (em julho e agosto de 2015, no IBMP; e julho de 2016, em Bio-Manguinhos).

Trajectoria do autor e motivações para a realização da pesquisa

A escolha do tema de pesquisa está intrinsecamente relacionada à experiência profissional e às convicções pessoais do autor.

O primeiro contato com o tema da propriedade intelectual e seu impacto no acesso a bens intelectuais foi em 2008, quando me tornei estagiário do Centro de Tecnologia e Sociedade, da Escola de Direito da Fundação Getulio Vargas. Ao me envolver em projetos de

² “Vírus calibrador artificial para controlar testes de carga viral de HIV por PCR em tempo real”

pesquisa como o *Access to Knowledge Brazil* e *Creative Commons Brazil*, pude me confrontar não apenas com os desafios impostos pelo atual sistema internacional de propriedade intelectual para o acesso a obras científicas, artísticas, como a propostas que visavam justamente assegurar o equilíbrio entre direitos de propriedade e direitos de acesso à cultura e ao conhecimento.

Mas rapidamente me voltei para as discussões envolvendo propriedade intelectual no âmbito da saúde e da biomedicina, tema que já suscitava meu interesse em razão da minha prévia formação técnica em biotecnologia e um estágio de seis meses no Laboratório de Biologia Molecular Aplicada do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz, sob direção do pesquisador Júlio Paixão.³ E certamente o fato de ser apresentado aos projetos sobre acesso a conhecimento, acima mencionados, estimularam meu interesse não apenas pelo impacto de direitos como os de patentes sobre o acesso a medicamentos, mas também por iniciativas alternativas a esse modelo tradicional de inovação biomédica orientado pelo mercado e apoiado na busca de monopólios de patentes. Por essa razão, já inscrito no mestrado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, um programa interinstitucional da UERJ, UFRJ, UFF e ENSP/Fiocruz, decidi desenvolver a minha dissertação sobre o consórcio FACT para desenvolvimento do medicamento artesunato-mefloquina, caso que retomo nesta tese de doutorado.

É claro, mesmo a escolha do tema da dissertação, assim como desta tese de doutorado, não foi individual, mas resultado de outras experiências, como as reuniões do grupo de pesquisa do Instituto de Medicina Social, sob orientação da Professora Marilena Corrêa, e com participação de membros do Grupo de Trabalho em Propriedade Intelectual (GTPI) da REBRIP, em particular Renata Reis, Gabriela Chaves e Eduardo Guimarães.

Além disso, narro três experiências que marcaram a minha trajetória e certamente tiveram influência na pesquisa que desenvolvi para esta tese. Primeiramente, o envolvimento no braço brasileiro da rede internacional Universidades Aliadas para Acesso a Medicamentos Essenciais (UAEM Brasil), que me permitiu ter contato com a proposta de adoção de licenças de acesso global feita pela ONG para adoção por universidades e instituições que recebem financiamento público, assim como a participação na Assembleia Mundial da Saúde, da Organização Mundial da Saúde, em 2012, durante o lançamento do relatório do grupo

³ Ao fim do qual elaborei o relatório de estágio intitulado “Análise qualitativa de amostras de BNDNA e padronização para ampliação de exons do gene BRCA1” como requisito para obtenção do grau de técnico em biotecnologia (Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ -, antiga Escola Técnica Federal de Química (posteriormente renomeada CEFET Química).

consultivo de especialistas sobre pesquisa e desenvolvimento (CEWG, na sigla em inglês), uma das referências desta tese (Capítulo 1). Em segundo lugar, me marcaram as experiências como professor assistente do módulo de Patentes da disciplina obrigatória “Propriedade Industrial”, oferecida pela Escola de Direito da FGV do Rio de Janeiro, assim como pelas atividades de pesquisador assistente no CTS/FGV, em particular na rede de acadêmicos e membros da sociedade envolvidos em discutir o impacto de direitos de propriedade intelectual e o interesse público. Com esse fim, participei entre 2011 e 2013 de três edições do “Global Congress on Intellectual Property and the Public Interest”, tendo sido um dos organizadores das sessões dedicadas a PI e saúde pública do evento de 2012, ocorrido no Rio de Janeiro. Finalmente, fui extremamente influenciado pela experiência no *Centre de Recherche, Medecine, Société, Santé, Santé Mentale* (CERMES3), laboratório de pesquisas em ciências sociais da saúde e da medicina, em particular as discussões com Maurice Cassier, Ilana Lowy e Jean-Paul Gaudilliere.

Todas essas experiências e trocas influenciaram a decisão do autor de discutir e comparar essas duas iniciativas de produ  o de tecnologias biomédicas por institui  es brasileiras.

Plano da tese

No capítulo 1, situamos o problema do acesso a medicamentos, vacinas, testes diagnósticos *in vitro* e outros produtos de saúde como decorrente do modelo de negócios adotado pela indústria farmacêutica multinacional e da arquitetura da produ  o farmacêutica global. Esse modelo envolve o recurso a monopólios de explora  o de inova  es, bem como a vincula  o entre supostos investimentos em P&D e preço do produto final, contribuindo para que os preços sejam elevados; o movimento de fusões e aquisi  es levando a forma  o de oligopólios comerciais; e a concentra  o das fases iniciais de desenvolvimento de produtos, em particular a pesquisa biomédica, nos países desenvolvidos.

Em seguida, nós descrevemos como o reconhecimento das falhas desse modelo de negócios da indústria multinacional, em um sentido inverso, levou a debates em fóruns internacionais e ao advento de novos atores, fontes de investimento e dispositivos, visando favorecer o acesso a medicamentos e a inova  o para doenças negligenciadas. Longe de pretender organizar exaustivamente o cenário diverso de iniciativas e recomenda  es, a

descrição visa a problematizar o espaço por elas criado para a produção de tecnologias nos próprios países aos quais (iniciativas e recomendações) se endereçam.

No capítulo 2, nos propomos a caracterizar o cenário brasileiro de produção de medicamentos e outros produtos de saúde, a fim de compreender como serão desenhadas e conduzidas as iniciativas estudadas nos demais capítulos. Para isso, descrevemos a situação da produção de medicamentos e outros bens terapêuticos em três momentos: antes da redemocratização, neste caso, as iniciativas que estimularam a formação de uma indústria nacional de medicamentos no país; do período de redemocratização até os anos 2000, cenário marcado pelo advento de um sistema de saúde pública universal e pelo advento da Aids, episódio fundamental que leva à formação de importantes “alianças” entre Estado, sociedade civil e laboratórios públicos, e uma resposta conectada para endereçar localmente uma necessidade de saúde pública a partir da produção local de medicamentos; num terceiro momento, a partir de 2003, o reconhecimento das dependências tecnológicas locais para atender o SUS e a criação de iniciativas para aquisição de tecnologias e produção local das mesmas.

Nos capítulos 3 e 4, apresentamos e analisamos dois consórcios tecnológicos suscitados pelo impacto da atual arquitetura das indústrias globais da saúde (Capítulo 1) sobre o acesso e a disponibilização de bens terapêuticos. Embora não seja nosso objetivo comparar esses dois projetos, o que seria difícil em razão de suas especificidades (diferentes atores envolvidos, produtos dirigidos a mercados distintos), sustentamos que ambos podem ser remetidos ao contexto que emergiu do combate à epidemia de Aids: no caso do consórcio internacional ASMQ, uma das razões para a inclusão de Farmanguinhos nessa rede foi a sua experiência com a produção de ARVs; em relação ao NAT brasileiro, inicialmente a sua incorporação tornou-se obrigatória a partir de decreto do então Ministro da Saúde, José Serra, mas por razões econômicas acabou sendo postergada e transformada, na medida em que a incorporação do kit NAT ao SUS veio a se tornar objeto de iniciativas para desenvolvimento de uma “tecnologia local”.

Descrevemos como essas iniciativas se desenvolvem em meio à arquitetura global apresentada no Capítulo 1: seja ao adotar uma política de não patenteamento (consórcio ASMQ), seja negociando a transferência de conhecimento e pela aquisição de tecnologias de empresas internacionais, para então agrupá-las (consórcio NAT). Também são discutidos, brevemente, os desafios relacionados ao desenvolvimento das tecnologias pretendidas, uma vez que as instituições implicadas em cada um dos dois casos estudados se lançam em projetos para os quais não tinham experiência prévia ou ela era incipiente. Soma-se os

enfrentamentos colocados pela disponibilização dos produtos, que é objetivo principal dessas. Para concluir os capítulos que compõem esta segunda parte da tese, discute-se a contribuição dessas iniciativas (ASMQ e NAT “brasileiro”) para o sistema de inovação em saúde como um todo, no país, tendo em vista a importância da criação local de capacidades para produção de novas tecnologias de interesse do SUS.

1 ARQUITETURA DA PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE E SEU IMPACTO NO ACESSO E NA INOVAÇÃO

Neste capítulo, nós descrevemos o contexto e os elementos que compõem a arquitetura global de produção de bens terapêuticos, assim como algumas iniciativas que surgiram a partir da identificação de lacunas nesse sistema.

O uso do termo “arquitetura”⁴ serve para identificar a estrutura complexa e os elementos essenciais que compõem o modelo de negócios atualmente em curso utilizado pelo principal ator da inovação biomédica: a indústria farmacêutica. A globalização desses produtos, em particular de medicamentos, e a sua circulação, suscitam uma série de questões políticas, econômicas e éticas. Petryna & Kleinman (2006) reúnem essas dimensões em torno do conceito de “nexo farmacêutico”, que permite discutir a arquitetura da produção farmacêutica em termos de objeto, problema e método de análise. Em termos de objeto, essenexo farmacêutico transcenderia o seu óbvio objeto – indústria farmacêutica – para incluir Estados e populações, atores governamentais e não governamentais, profissionais da saúde e grupos de pacientes, além de pessoas e suas subjetividades. Também a circulação de medicamentos altera a função de outras instituições, como o Estado, a partir de padrões, regulações e formas de distribuição, como será discutido ao longo da tese.

Assim, neste capítulo nos propomos a apresentar o problema da inovação e do acesso a bens terapêuticos, apontar o desequilíbrio entre produção tecnológica nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento; e, também, como a criação de capacidades de produção local nesses últimos pode promover, em última instância, acesso a produtos mais adaptados a suas populações. Em suma, uma discussão que se associa ao problema maior da autonomia farmacêutica e biotecnológica.

⁴ O dicionário Michaelis apresenta como uma das definições de “arquitetura”: “Estrutura, disposição e organização de um conjunto geralmente harmônico: *A arquitetura do corpo humano.*” (Disponível em <http://michaelis.uol.com.br/>). Por sua vez, o “English Oxford Living Dictionaries” apresenta como uma das definições para “architecture”: “The complex or carefully designed structure of something” (<https://en.oxforddictionaries.com/>), enquanto o dicionário Larousse conceitua “architecture” como “Ce qui constitue l'ossature, les éléments essentiels d'une œuvre; structure: L'architecture d'un roman.”. (<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/>)

1.1 O acesso a tecnologias essenciais de saúde

Atualmente são inúmeras as tecnologias disponíveis para a assistência à saúde: medicamentos, antibióticos, hemoderivados e vacinas terapêuticas para o tratamento de doenças; vacinas para a prevenção de doenças infecciosas; testes biológicos *in vitro* para diagnóstico de doenças, triagem de bolsas de sangue e para o acompanhamento da eficácia do tratamento em pacientes; equipamentos hospitalares para a realização de exames e procedimentos cirúrgicos. Por terem aplicação na assistência à saúde, essas tecnologias são consideradas essenciais (WHO, 2010).

O acesso a essas tecnologias nos diferentes países do globo, contudo, está longe de ser equânime. Um exemplo é o acesso a medicamentos: em 2006, apenas 16% da população mundial, vivendo em 46 países, era responsável por mais de 78% dos gastos globais com medicamentos, enquanto 71% da população, distribuída em 78 países de média e baixa renda, correspondiam a 11% dessas despesas (WHO, 2011f). Outro exemplo é o acesso a sangue e produtos dele derivados, os quais dependem da doação de sangue: mais da metade das 92 milhões de doações de sangue realizadas por ano ocorre em 15% da população mundial, que habita nos países de alta renda. Além disso, um importante fator relacionado ao uso de produtos de sangue é a realização de testes para triagem de bolsas de sangue: cerca de 39 países de baixa renda não realizam testes laboratoriais ou o fazem em laboratórios de controle de qualidade questionada (WHO, 2011a). Ademais, a questão do acesso se impõe gradualmente como uma questão global, como evidencia o aumento dos gastos, nos orçamentos de saúde de países do Sul e do Norte, com esses produtos. Bastante representativo desta tendência, é o caso dos novos tratamentos contra a hepatite C.⁵

Deve-se mencionar numa tese em saúde coletiva que o acesso a tecnologias não é o único problema ligado à efetivação do direito à saúde, existindo outros, como a pobreza, falhas no financiamento governamental de cuidados da saúde, problemas de infraestrutura (instalações inadequadas para o fornecimento de cuidados de saúde, falta de treinamento apropriado dos profissionais de saúde e deficiências no sistema de distribuição e suprimento de medicamentos), impostos e tarifas sobre medicamentos importados, oportunismo político de alguns governos e determinantes socioculturais de saúde mais amplos (Helfer & Austin,

⁵ “Sovaldi and the cost-innovation paradox”, <http://www.forbes.com/sites/natesadeghi/2014/03/27/breaking-the-bank-the-innovation-cost-paradox-of-us-healthcare/#2cc1919f93da>

2007). Contudo, tais fatores não podem ser usados como justificativas para se prevenir a expansão do acesso a medicamentos e outras tecnologias essenciais para o combate de doenças e a retomada de um estado de saúde.

Entendemos que esse problema do acesso está relacionado à atual arquitetura de produção de tecnologias para aplicação à saúde, marcada, ainda que não exclusivamente, pelos seguintes elementos: i – o recurso à propriedade intelectual para garantir o monopólio de exploração de inovações e o uso das patentes como importantes ativos de mercado; ii – a dominação dos mercados de produtos para saúde por algumas poucas empresas internacionais, que tendem, ainda, a se tornar grandes conglomerados, em razão de operações de aquisição e fusão visando à maximização de lucros; iii – e a concentração da P&D e mesmo da produção nos países desenvolvidos. Além disso, essa arquitetura global da produção de bens terapêuticos é marcada por uma “lacunas de valores” representada tanto pela falta de acesso a medicamentos essenciais por parte considerável da população mundial, quanto pelas escolhas das questões de saúde, alvo de investimento em P&D por parte da indústria (Petryna & Kleinman, 2006).

A insuficiência de pesquisa e desenvolvimento (P&D) visando à disponibilização de tecnologias destinadas às necessidades de saúde de países em desenvolvimento se relaciona a essa arquitetura, norteadas pela potencialidade do mercado e pela lucratividade da tecnologia. Esse processo decorre da relação entre investimento em P&D e a recuperação de ativos por meio do lucro advindo da cobrança de preços elevados pelos produtos colocados no mercado (CEWG, 2012). Assim, pode-se dizer que a presença de mercado é o que caracteriza o destino de toda uma população (Petryna & Kleinman, 2006). Embora na última década, essa arquitetura tenha sido alterada, com a entrada de novos atores com foco no desenvolvimento e financiamento de produtos para doenças tropicais ou ditas negligenciadas, o grau de investimento e o número de novos produtos ainda é muito inferior em comparação com outras doenças consideradas mais lucrativas (MSF & DNDi, 2012).

Ademais, a falta de inovação para questões de saúde dos países em desenvolvimento também se relaciona à concentração da produção de tecnologias nos países desenvolvidos. Como veremos ao longo da tese, a criação de capacidades nos países em desenvolvimento para desenvolver e produzir localmente tecnologias pode favorecer o acesso e a inovação para atender as necessidades de saúde dessas populações.

1.2 As etapas do desenvolvimento de medicamentos e outros produtos de saúde

Antes de discutirmos as características do modelo de negócios da indústria farmacêutica, consideramos importante apresentar as etapas que caracterizam o ciclo de desenvolvimento de novos produtos de saúde, desde sua invenção à sua comercialização.

O grupo de especialistas que compuseram a Comissão de Propriedade Intelectual, Inovação e Saúde Pública, da OMS, tratou o processo da inovação biomédica como um ciclo, o qual compreende a descoberta, o desenvolvimento e a disponibilização do produto. Por se tratar de um ciclo, retorna-se, posteriormente, à P&D de novos produtos ou a otimização dos existentes (CIPIH, 2006). Contudo, por integrar um modelo orientado pelo mercado, esse ciclo de inovação funciona melhor para os países desenvolvidos, pois a demanda por produtos de saúde seria em geral acompanhada pela capacidade de pagar por eles. Por outro lado, não haveria incentivo para fazer funcionar este ciclo no caso do desenvolvimento de produtos específicos para o combate a doenças que afetam principalmente pacientes do Sul (WHO, WIPO & WTO, 2013).

A análise do desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos permite visualizar com maior complexidade esse ciclo e compreender o papel de diferentes atores e normas, como as regulatórias, nesse processo. No caso de novos medicamentos, são considerados, em geral, quatro estágios para seu desenvolvimento: I – pesquisa para descoberta e obtenção de inovações farmacêuticas; II – a produção industrial de matérias-primas, como os insumos farmacêuticos ativos (IFAs); III – a produção de especialidades farmacêuticas ou formulação farmacêutica; IV – marketing e comercialização. Assim, uma série de atores estão envolvidos no desenvolvimento e na disponibilização de um novo produto farmacêutico: cientistas, empresas farmacêuticas, além de órgãos regulatórios (Frankel et al, 1978; Flynn, 2015)

O primeiro estágio (descoberta) envolve desde a pesquisa básica para a descoberta de novas intervenções farmacêuticas até a testagem de novas moléculas através de ensaios clínicos. A pesquisa básica tem como propósito encontrar novas entidades químicas ou biológicas que possam servir para o tratamento de doenças. Em razão das incertezas sobre o funcionamento das doenças, como câncer e doenças emergentes, e os riscos envolvendo o encontro de agentes terapêuticos efetivos e seguros, grande parte desta fase ocorre em centros de pesquisa com financiamento público, universidades ou no âmbito de parcerias público-privadas. A pesquisa básica envolve ideias, síntese, *screening* e testagem de novos compostos. Antes da testagem em seres humanos, são realizados testes em laboratório e com animais para

verificar a efetividade e a toxicidade do agente terapêutico. É após essa etapa, no período pré-clínico, que, em geral, as empresas depositam os pedidos de patentes para os compostos em estudo (Flynn, 2015).

Os ensaios clínicos com seres humanos incluem três fases, que aumentam progressivamente o número de indivíduos participantes: a fase I envolve entre 200 e 400 participantes voluntários sãos e serve para determinar doses máximas antes que o agente se torne tóxico, além de servir para compreender como o organismo absorve e metaboliza o composto; a fase II, com 400 a 600 voluntários, se destina a verificar a eficácia do medicamento, também testa a toxicidade e pode envolver um segundo grupo de participantes da pesquisa que usariam placebo ou outro esquema de comparação (grupo controle); a fase III, de larga escala, com mais de 3000 indivíduos, envolve ensaios randomizados e estudos de duplo cego (nem pacientes nem organizadores do estudo sabem quais são os grupos de controle e grupos sob tratamento), e tem como propósito confirmar a efetividade do tratamento contra placebo ou o tratamento existente. Esta fase III é considerada a mais cara de toda a P&D farmacêutica, representando 75% do total dispendido. Após o término dos ensaios clínicos⁶, a empresa desenvolvedora pode submeter um dossiê com os dados dos estudos às autoridades regulatórias para obtenção de autorização de comercialização do medicamento (Flynn, 2015).

O segundo estágio do desenvolvimento de um novo medicamento envolve a produção em massa de matérias-primas, o que inclui a combinação e a transformação de intermediários químicos para se obter IFAs. O terceiro estágio diz respeito ao processo de manufatura da formulação farmacêutica, que envolve a combinação de IFA com ingredientes inativos – excipientes – na forma de cápsulas, tabletes, xaropes, etc. Nesse estágio há importantes inovações incrementais, como a formulação pediátrica de medicamentos, ou de fácil utilização para crianças, como xaropes, ou ainda combinações em dose fixa, que conjugam mais de um IFA num só medicamento, reduzindo o número de pílulas e contribuindo para aumentar a aderência do paciente ao tratamento (Flynn, 2015).

Outras tecnologias possuem especificidades em seu ciclo de inovação. No caso dos testes *in vitro*, a realização de ensaios clínicos não é necessária, sendo, portanto, mais rápida a inserção no mercado de novos produtos (WHO, 2011e).⁷ Por outro lado, isso significa que o

⁶ Uma fase IV, com ensaios pós comercialização, pode ser feita para identificar reações adversas ao monitorar o uso em larga escala do mercado, mas não é obrigatória.

⁷ O desenvolvimento de testes *in vitro* geralmente envolvem: a definição do perfil de produto alvo; a definição dos alvos de diagnóstico e o tipo de plataforma tecnológica utilizada (microscópio, sorologia, microfluídica ou

tempo de vida desses produtos é curto, com o surgimento de novos produtos em menor tempo do que medicamentos e vacinas, tornando-se necessário às empresas investirem continuamente em P&D, o que também representa um desafio para empresas de menor porte situadas nos países em desenvolvimento.

Em geral, estima-se que os custos para desenvolvimento de novos medicamentos seja bastante elevado. O *Tufts Center for the Study of Drug Development* publicou um estudo em 2014, no qual estimou que cerca de 2,558 bilhões de dólares seriam necessários para o desenvolvimento de um novo medicamento. Esses dados representam um aumento de 145% em relação aos dados anteriores do estudo conduzido pelo mesmo centro de pesquisas em 2003, quando estimou-se que 802 milhões de dólares seriam necessários para o desenvolvimento farmacêutico (correspondente a 1,044 bilhões em 2013).⁸. Contudo, esses números vêm sendo questionados, na medida em que se apontou que as empresas farmacêuticas transnacionais superestimam suas contribuições financeiras e intelectuais no desenvolvimento farmacêutico, dado que a maior parte da pesquisa básica é financiada, na verdade, pelas universidades e com financiamento público (Pogge, 2005).

Nesse sentido, Marcia Angell, antiga editora da revista *The New England Journal of Medicine*, em seu livro-denúncia sobre as práticas da indústria farmacêutica (“A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos”), relata que P&D corresponde a uma parte relativamente pequena dos orçamentos das empresas farmacêuticas em comparação com as despesas com *marketing* e administração. Em 1990, os gastos com P&D representaram 11% sobre as vendas da indústria, enquanto despesas com *marketing* e administração chegaram a 36%. Ademais, segundo a autora, as indústrias são constantemente nutridas por pesquisas financiadas com recursos públicos e realizadas nas universidades norte-americanas. Essa relação com as universidades e institutos de pesquisa advém da década de 1980, quando o Congresso norte-americano promulgou uma série de leis com o objetivo de alavancar empresas de alta tecnologia nacionais para posições mais favoráveis no mercado mundial. A mais conhecida dessas leis é a lei *Bayh-Dole* que permitiu que universidades e pequenas empresas patenteassem descobertas decorrentes de pesquisas patrocinadas pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (*National Institutes of Health*). Desse modo, os laboratórios farmacêuticos não dependem unicamente de sua própria pesquisa para novos medicamentos. Pelo menos 1/3

nanotecnologia); em seguida, a formação de protótipos do produto; a elaboração de prova de princípio; a obtenção da autorização para colocação no mercado, além de definição dos guias para a sua utilização e, finalmente, a adoção do teste (WHO 2011a).

⁸ Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Is \$2.6 Billion. Disponível em: http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study. Último acesso em 04/03/2017.

dos produtos comercializados pelos principais laboratórios foram licenciados por universidades ou pequenas empresas de biotecnologia (Angell, 2007).

1.3 A expansão dos direitos de propriedade intelectual sobre as tecnologias de saúde essenciais

Se, de um lado, direitos de patentes e outros direitos de propriedade intelectual são peças-chave da arquitetura global de produção de bens para a saúde, de outro, a apropriação desses bens por direitos de monopólio é uma construção relativamente recente.

Até a primeira metade do século 20 os cientistas que se debruçavam sobre pesquisas conduzindo ao desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas não consideravam ético o patenteamento de suas invenções. Também no plano legal, algumas legislações não permitiam o patenteamento de produtos farmacêuticos, por razões de desenvolvimento nacional e por questões econômicas. Algumas iniciativas, sobretudo normativas, nos planos nacional e global, alteraram o estatuto de produtos terapêuticos, que passaram a ser tratados como bens privados, portanto apropriáveis por direitos de monopólio. Por outro lado, verifica-se no caso de medicamentos, vacinas e testes a ampla mobilização de diferentes atores – pacientes, governos, organizações internacionais e ONGs – que tem levado à compreensão de que esses bens, apesar de apropriáveis, possuem uma natureza especial ao se relacionarem à efetivação de um direito humano – o direito à saúde.

Cassier & Sinding (2008) relatam o debate sobre o patenteamento da insulina por pesquisadores da Universidade de Toronto (UT) envolvidos em sua descoberta; um caso que ilustra a hesitação de cientistas sobre a apropriação de bens terapêuticos até a primeira metade do século 20. A decisão sobre patentear a insulina, no início dos anos 1920, entrava em conflito tanto com as normas da universidade, que impediam a privatização dos resultados da ciência acadêmica, quanto com as normas deontológicas da profissão médica, antipáticas à monopolização e obtenção de lucros a partir de inovações biomédicas. O interesse dos pesquisadores da UT, no entanto, se fundava num paradoxo: usar o monopólio criado pela patente justamente para disciplinar o mundo industrial, organizar a distribuição, a qualidade, o uso e a acessibilidade do novo medicamento. Nesse caso, havia o interesse público relacionado ao patenteamento, embora a decisão de levar adiante a estratégia não tenha sido

unânime⁹. Além disso, já à época outros cientistas buscavam alterar as regras éticas sobre a apropriação dos resultados das pesquisas biomédicas¹⁰

Slaughter & Leslie (1997) identificam uma ruptura nas concepções das relações entre ciência e economia nos anos 1970 e 1980, período que corresponde à instauração de regimes neoliberais no mundo. O paradigma da ciência enquanto bem público, fonte de progresso e pilar do Estado de bem-estar social, construído no período pós-segunda guerra mundial, é substituído pelo paradigma da ciência como fonte de competitividade econômica. A preocupação com a competitividade industrial de países asiáticos como o Japão passou a encorajar o patenteamento dos resultados científicos (Slaughter & Rhoades, 1996).

Bonneuil & Joly (2013) apontaram três características principais da produção científica no novo regime neoliberal. Em primeiro lugar, a queda do financiamento público de pesquisa acadêmica e ascensão do financiamento privado nos Estados Unidos a partir dos anos 1980. Ao mesmo tempo, as grandes empresas acabaram externalizando suas atividades de pesquisa, buscando colaboração com universidades e *start ups*. Além disso, passou-se a assistir, progressivamente, a uma “financeirização” da inovação, com a criação de uma bolsa especializada em empresas de alta tecnologia (NASDAQ) e a constituição do setor de capital de risco, fundamental na arquitetura aqui descrita. Segundo os autores, a financeirização da inovação estimulou a formação de uma “economia de promessas científicas”, onde se avalia mais as promessas do que as realizações. Assim, estimula-se o desenvolvimento de projetos para doenças de impasse terapêutico, como o mal de Alzheimer, ou para questões desconectadas de prioridades de saúde, como projetos para o aperfeiçoamento do ser humano (*human enhancement*).

As outras duas características dessa produção são a extensão dos direitos de propriedade intelectual sobre o conhecimento científico e o uso crescente de práticas de gerenciamento advindos do mundo empresarial no sistema de produção de conhecimento. A fim de criar um mercado do conhecimento, modifica-se a concepção da ciência como bem público e encoraja-se a apropriação dos resultados de pesquisas (Bonneuil & Joly 2013).

⁹ Um dos pesquisadores, Banting, a princípio, se recusou a colocar seu nome no primeiro pedido de patente. Finalmente aceitou entrar no pedido de patente feito nos Estados Unidos a fim de evitar a invalidação da mesma naquele país, em razão de regra obrigando que os nomes de todos os inventores deveriam constar no documento. (Cassier & Sinding, 2008)

¹⁰ Era o caso de Kendall, da Universidade de Minnesota, que desenvolveu e patenteou o thyroxin. Os pesquisadores da UT trocaram correspondências com Kendall, que os encorajou a seguir adiante com o pedido da patente para insulina. Para o cientista estadunidense não haveria diferença entre o inventor de uma substância médica e inventores em outros domínios industriais. Ele buscava, então, alterar a regra, bem estabelecida à época, que proibia os médicos de terem qualquer benefício a partir do produto de suas invenções. (Cassier e Sinding, 2008).

Os direitos de propriedade industrial seriam, portanto, fundamentais em promover a integração entre as ciências da vida e os mercados. Além de permitirem aos seus detentores reservar o mercado do produtos e suas aplicações, assim como as transações entre os atores da pesquisa e da inovação (em particular, entre universidades ou *start ups* e laboratórios farmacêuticos), direitos como os de patente são utilizados para atrair os fundos das sociedades de capital risco e para introduzir as sociedades de biotecnologia no mercado financeiro. Ademais, na ausência de produtos comercializáveis, os portfólios de patente servem como garantias para os investidores e como ativos intangíveis inscritos no balanço de uma empresa para valorizá-la (Cassier, 2003).

Dois instrumentos normativos no plano internacional foram fundamentais para a alteração do estatuto de bens terapêuticos, além de terem reforçado os laços entre pesquisa e indústria. Um deles foi a já mencionada lei Bayh Dole, nos Estados Unidos, que entrou em vigor em 1980, a qual passou a permitir o patenteamento, por universidades e pesquisadores, dos resultados de pesquisas com financiamento público. Tanto as economias de países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, incluindo o Brasil, as universidades e os organismos de pesquisa públicos são fortemente estimulados a depositarem pedidos de patentes e o número desses documentos se torna um dos principais indicadores de produtividade (Bonneuil & Joly, 2013; So et al., 2008).

Outro marco normativo dessa arquitetura é o Acordo sobre Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (ADPIC ou TRIPS, sigla em inglês), que passou a estabelecer regras mínimas obrigatórias de proteção intelectual em todos os campos tecnológicos, incluindo os setores farmacêutico e de biotecnologia de aplicação em saúde. Esse acordo modificou a orientação existente globalmente, que respeitava a autonomia dos países de definirem as regras sobre proteção de bens intelectuais.¹¹ Isso ocorreu porque os direitos de propriedade intelectual, incluindo patentes de invenções, marcas e direitos de autor, para citar alguns exemplos, embora já parte de um sistema internacional, entraram

¹¹ Até o final do século 19, cada nação possuía autonomia para definir suas normas sobre a proteção de bens intelectuais. Desse modo, um invento patenteado em um país poderia ser legalmente utilizado em outro. Essa realidade veio a mudar em 1883, quando um grupo de 11 países, incluindo o Brasil, assinaram a Convenção da União de Paris (CUP). Essa foi a primeira tentativa de se criar um sistema internacional da propriedade intelectual, ao estabelecer um espaço comum de direitos entre os Estados signatários. A CUP se baseia nos princípios da “independência das patentes”; “tratamento igual para nacionais e estrangeiros”; e dos “direitos de prioridade”. A unificação do escritório que se ocupava da CUP com aquele dedicado a um outro tratado internacional sobre PI – a Convenção da União de Berna, assinado em 1886 -, dedicado aos direitos de autor, deu origem ao *Bureaux Internationaux Réunis pour la Protection de la Propriété Intellectuelle* (BIRPI). Em 1967, o BIRPI deu origem à Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), com sede em Genebra. (Kameda, 2012; Paranaguá & Reis, 2009).

definitivamente na agenda do comércio internacional. Isso se evidencia com o enfraquecimento, a partir da década de 1990, da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI)¹² em detrimento da Organização Mundial do Comércio (OMC), enquanto fórum principal para discussões sobre propriedade intelectual. (Chaves, Oliveira, Hasenclever, & Melo, 2007; Paranaguá & Reis, 2009).

A origem do Acordo TRIPS remonta à Rodada Uruguaí de outro Acordo - Acordo Geral sobre Tarifas Aduaneiras e Comércio (GATT, na sigla em inglês) -, assinado em 1947. Considerado um marco para as negociações multilaterais, o GATT teve como finalidade reduzir as barreiras ao comércio internacional. No âmbito do GATT foram realizadas uma série de rodadas de negociações comerciais multilaterais com vistas à redução de tarifas alfandegárias e minimização das práticas de concorrência desleal. (Bermudez et al., 2006)

Por pressão do governo norte-americano, que atendia aos interesses de suas indústrias de computadores, *software* e de produtos químicos, farmacêuticos e biotecnológicos, dentre outros, o tema da propriedade intelectual foi incluído nas negociações do GATT. Dada a importância das patentes para a indústria farmacêutica, tornou-se clara a justificativa para a intensa participação de empresas multinacionais através de lobby para a aprovação do Acordo TRIPS, que passou a estabelecer regras internacionais para o patenteamento (e a proteção de dados de testes clínicos para fins de registro) na área farmacêutica, até então inexistentes em mais de 50 países. Essas regras foram apresentadas pela indústria como sendo fundamentais para o estímulo ao desenvolvimento de novos medicamentos. A Rodada Uruguaí, a última e mais longa do GATT, ocorreu entre 1986 e 1994, culminando com a criação da Organização Mundial do Comércio (OMC) e a assinatura de uma série de acordos, incluindo o Acordo TRIPS (Bermudez et al., 2006).

O TRIPS não buscou apenas harmonizar as normas sobre propriedade intelectual no âmbito internacional, mas estabelecer um padrão mínimo e obrigatório de proteção. E, ao contrário da CUP, a OMC passou a contar com um sistema de solução de controvérsias capaz de definir sanções ao país considerado violador das disposições presentes no TRIPS.

Essa obrigatoriedade de conformar as legislações nacionais às regras do TRIPS significou a perda da autonomia dos países na definição do melhor regime de proteção da

¹² A OMPI havia se tornado uma agência especializada da Organização das Nações Unidas (ONU) em 1974, tendo, inicialmente, como objetivos promover, em nível mundial, a proteção da propriedade intelectual e dar apoio administrativo às uniões intergovernamentais estabelecidas por acordos internacionais. Neste contexto, e com a crescente participação de países em desenvolvimento no seio da organização, advogando por uma “agenda de desenvolvimento”, a mudança do fórum global de discussão sobre PI se torna de interesse dos países desenvolvidos e das empresas multinacionais. (Kameda, 2012; Paranaguá & Reis, 2009)

propriedade intelectual conforme seus interesses de desenvolvimento social, econômico e tecnológico (Bermudez et al., 2006). Um exemplo foi a expansão da concessão de patentes para todos os setores tecnológicos (art. 27.1), incluindo o farmacêutico, embora a maioria dos países em desenvolvimento, na época, não reconhecessem o patenteamento de medicamentos.

Por outro lado, o próprio Acordo TRIPS reconhece possíveis impactos das regras sobre propriedade intelectual em setores vitais para o desenvolvimento dos países, como a saúde pública. Para isso, permitiu que os países adotassem flexibilidades e salvaguardas necessárias para a promoção do interesse público nessas áreas (art. 8.1).

Uma dessas flexibilidades foi o estabelecimento de um período de transição para os países em desenvolvimento se adaptarem às novas regras e o uso de licença compulsória. Os prazos consideraram o nível de desenvolvimento dos países: os desenvolvidos tiveram um ano (até 1996) para modificarem suas legislações; os países em desenvolvimento, cinco anos (até 2000); e os países menos desenvolvidos, onze anos (até 2006). Um período adicional de cinco anos foi dado aos países em desenvolvimento (e menos desenvolvidos) para conferirem proteção aos campos tecnológicos não protegidos anteriormente. A “Declaração Ministerial sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública”, mais conhecida como “Declaração de Doha”, de 2001, concedeu outro período adicional para o reconhecimento de patentes farmacêuticas pelos países em desenvolvimento que não o fizessem antes. Esses países passariam a ter até 2016 para alterarem suas legislações.

Segundo Bermudez et al. (2006), o período de transição, durante o qual não se reconhece patentes farmacêuticas, poderia ter sido utilizado para a construção ou o fortalecimento da indústria farmacêutica local, o que tornaria tais países mais competitivos no mercado e favoreceria a diminuição de sua dependência externa, tanto econômica, quanto tecnológica. De fato, alguns países, como a Índia, optaram por utilizar todo o período de transição, de modo a fortalecer sua capacidade tecnológica local antes da concessão de patentes farmacêuticas, o que só veio a ocorrer a partir de 2005. Essa estratégia permitiu que a Índia desenvolvesse e consolidasse sua infraestrutura de P&D de medicamentos, assim como a sua capacidade de fabricação, adquirindo grande parcela do mercado internacional. Além disso, ao exportar medicamentos a preços mais acessíveis do que os praticados pela indústria transnacional, contribuiu para a viabilidade econômica de programas de saúde de diversos países em desenvolvimento (Bermudez *et al.*, 2006, p. 37). Embora também tivesse direito a fazer uso do período de transição, o Brasil passou a reconhecer patentes para produtos farmacêuticos já a partir de 1997, quando entrou em vigor sua nova lei de propriedade industrial (lei 9.279/96). Atribui-se como um dos fatores para essa decisão a forte pressão

exercida pelos Estados Unidos desde o final da década de 1980, inclusive sob ameaça de sanções comerciais, para que o Brasil incorporasse regras mais rígidas de propriedade intelectual (Tachinardi, 1993), como será discutido no capítulo 2.

Outra flexibilidade prevista no Acordo TRIPS é a licença compulsória de patentes. Trata-se de uma autorização governamental para a exploração de produto ou processo patenteado por um terceiro sem o consentimento do titular da patente (art. 31). Uma licença compulsória somente poderia ser emitida em circunstâncias muito específicas, tais como a falta de exploração da patente, em caso de interesse público, em situações de emergência nacional e extrema urgência, para remediar práticas anticompetitivas e de concorrência desleal e na existência de patentes dependentes. O direito à concessão de licença compulsória, bem como a liberdade de determinar os parâmetros em que ocorreria tal concessão foram afirmados pela Declaração de Doha (parágrafo 5º, “b”). Para exemplificar a importância desse dispositivo na promoção da saúde pública e do desenvolvimento tecnológico, costuma-se mencionar o caso de países desenvolvidos, como os Estados Unidos, que emitiram diversas licenças compulsórias ao longo da segunda metade do século passado: nos anos 1960 e 1970, o exército norte-americano produziu e utilizou tetraciclina e meprobamato sem autorização do titular das patentes; na década de 1980, obrigou a empresa Eli Lilly a licenciar o *know-how* e os direitos relativos às patentes existentes e futuras de produtos relacionados à insulina; e, na década de 1990, emitiu diversas licenças compulsórias com o fim de minimizar monopólios decorrentes da fusão de empresas dominantes no mercado de uma mesma classe terapêutica. Além disso, em 2001, o governo norte-americano novamente ameaçou fazer uso do mecanismo contra a empresa Bayer, para a produção do antibiótico Ciprofloxacino, em razão da emergência nacional representada pelo *Anthrax* e outros produtos utilizados por bioterroristas. (Reichman *et al.*, 2003; Chien, 2003).

Outras flexibilidades aos direitos de patentes previstas no Acordo TRIPS foram: a oposição de terceiros ao exame de patentes; o uso da patente para fins de pesquisa¹³; a exceção bolar¹⁴. Também houve autorização para a criatividade dos legisladores nacionais,

¹³ O “uso experimental” diz respeito à exploração do objeto da patente para fins de investigação científica. Pode-se afirmar que essa flexibilidade contribui para que se estabeleça o equilíbrio entre os interesses da sociedade e do inventor na concessão de uma patente, ao aproveitar o conhecimento revelado pelo titular da patente para a pesquisa, o que possibilita o desenvolvimento científico e tecnológico do país mantenedor do sistema patentário. (Chaves *et al.*, 2007)

¹⁴ “Exceção bolar”, também conhecida como “trabalho antecipado”, permite a utilização do objeto patenteado para a realização de testes a fim de se obter registro de comercialização em agências reguladoras. Essa flexibilidade possibilita que a versão genérica seja lançada no mercado assim que expire a patente do medicamento original. (Chaves *et al.*, 2007)

como é o caso da inclusão da agência de regulação sanitária no exame dos pedidos de patentes farmacêuticas, prevista na legislação brasileira.

Contudo, tais salvaguardas têm o seu uso restringido por pressões políticas e econômicas de outros países ou empresas multinacionais.¹⁵ Além disso, a própria exclusão ou restrição a essas flexibilidades são alvos de acordos bilaterais e regionais de livre comércio. Assim, a afirmação da importância dessas flexibilidades tem sido buscada por organizações não governamentais (ONGs) e governos de países em desenvolvimento em fóruns internacionais.

Por outro lado, a assinatura do Acordo TRIPS não interrompeu as tentativas de imposição de regras ainda mais rígidas de proteção da propriedade intelectual (*TRIPS-plus*), as quais enfraquecem os direitos reafirmados na Declaração de Doha. Iniciativas “maximalistas”, como tratados de livre comércio (*free trade agreements, FTAs*) e de promoção comercial (*trade promotion agreements*), tratados bilaterais de investimento (*bilateral investment treaties*) e acordos regionais, como o Acordo de Parceria do Transpacífico (*Trans-pacific partnership agreement*), atualmente em negociação, preveem regras maximalistas de PI, que ampliam consideravelmente as regras existentes e os mecanismos de execução (*enforcement*) das mesmas. Tais iniciativas significam a imposição aos países em desenvolvimento de níveis mais rígidos de proteção, em benefício dos países mais desenvolvidos, que sediam a maioria das empresas transnacionais e são os grandes detentores mundiais do conhecimento. Essas iniciativas contribuem, assim, para um desequilíbrio do sistema, ao reforçar os direitos dos titulares das patentes em detrimento dos interesses nacionais de acesso das populações a novas tecnologias capazes de salvar ou melhorar a qualidade de vida das pessoas. (Chaves et al. 2007)

Podem ser, portanto, identificados dois movimentos com rumos opostos: um orientado pelo interesse público e com o objetivo de reforçar a liberdade de os países adotarem as estratégias necessárias para a proteção da saúde pública e promover o seu desenvolvimento, de que é exemplo a Declaração de Doha, de 2001, bem como as discussões sobre propostas alternativas às patentes para incentivo às necessidades de saúde negligenciadas; e outro,

¹⁵ Um exemplo foi o “caso Merck”, que envolveu o pedido feito pelo Departamento de Comércio (USTR) do governo dos EUA, em 8 de junho de 2000, de estabelecimento de consulta na OMC contra o Brasil em relação ao artigo 68 (§1º, inciso I) da lei de propriedade industrial (9.279/1996), que permitia ao governo licenciar compulsoriamente patentes sobre itens que não eram fabricados em território nacional. Esse caso foi instaurado num momento em que o governo brasileiro ameaçava utilizar licença compulsória em negociações para redução de preços de ARVs com as multinacionais norte-americanas Merck e Roche. Sob pressão da sociedade civil local e internacional, os EUA desistiram do painel da OMS em 25 de junho de 2001, alegando que o país não havia realmente usado o art. 68. (Flynn, 2015).

movido pelos interesses dos detentores de patentes e dos defensores do atual modelo de propriedade intelectual e inovação, claramente direcionado para o enrijecimento das regras de propriedade intelectual (Kameda, 2012).

1.4 A queda da inovação biomédica e o movimento de fusões e aquisições da indústria farmacêutica multinacional

A despeito do argumento de que a adoção de regras de propriedade intelectual estimularia a inovação biomédica, além de investimentos e transferência de tecnologias para os países em desenvolvimento, o que se nota é que esse sistema contribuiu apenas para aumentar o impacto global desses direitos sobre o acesso a medicamentos e outros bens essenciais.

Na verdade, nas últimas décadas houve o declínio contínuo da inovação biomédica, sobretudo da indústria farmacêutica. Dados da agência de vigilância sanitária dos EUA (*Food and Drugs Administration - FDA*) apontaram uma queda no número de novas entidades moleculares e novos biofármacos aprovados para serem introduzidos no mercado norte-americano desde 1996 (Danzon, Epstein, & Nicholson, 2007). Os últimos declinaram de mais de 33 entre 1995 e 2001, para menos de 19 entre 2005 e 2011. Em 2011, 10 das 24 novas entidades moleculares e biofármacos aprovados pelo FDA foram classificadas como “prioritárias” e 14 como de “revisão padrão”.¹⁶ (FDA, 2012)

A queda do número de novos medicamentos introduzidos no mercado se aliou à expiração, nos últimos anos, de patentes para medicamentos de grande valor comercial (*blockbusters*), fenômeno conhecido como *patent cliff*, e a entrada no mercado de versões genéricas desses produtos. Um exemplo notável é o do medicamento Lipitor (atorvastatin), cujas vendas globais caíram de 2,6 bilhões de dólares, em 2011, quando a patente da sua fabricante, Novartis, expirou, para 749 milhões de dólares em 2012. Os demais 1,7 bilhões de dólares passaram a ser obtidos por meio da venda de versões genéricas do medicamento. Além de buscar nichos de mercado – por exemplo, desenvolver medicamentos que combatam

¹⁶ São classificadas como de “revisão prioritária” os fármacos e biofármacos que prometem ser superiores às terapias disponíveis, enquanto a “revisão padrão” se aplica aos produtos com qualidades terapêuticas similares às de medicamentos já disponíveis no mercado (CEWG, 2012; <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>)

determinados sintomas de esquizofrenia, complementando os tratamentos cujas patentes já expiraram -, as empresas passaram a adotar outras estratégias para compensar essas lacunas em seus portfólios, entre os quais acordos de licenciamento e a fusão ou aquisição de outras empresas.¹⁷

Em particular, a indústria farmacêutica multinacional tem recorrido à fusão com outras empresas com o fim de adquirir novos portfólios de novos produtos e patentes. No caso das farmacêuticas, a fusão é um mecanismo que tem sido particularmente adotado para tal. Exemplos recentes e de grande vulto podem ser lembrados, como no caso recente do medicamento para tratamento da hepatite C, sofosbuvir, lançado em 2012, originalmente desenvolvido por uma pequena empresa farmacêutica nos Estados Unidos, Pharmasset, posteriormente adquirida pela multinacional Gilead.¹⁸ Cabe lembrar igualmente da aquisição da Genzyme pela Safoni, permitindo a esta última ter acesso ao mercado de doenças raras, e obter o medicamento alemtuzumab, que completara então os ensaios clínicos de fase de III (Nature, 2013).

A expiração de patentes para produtos lucrativos e a queda na pipeline de novos medicamentos são também apontadas por Danzon et al. (2007) como algumas das principais determinantes do movimento crescente de fusões e aquisições nos setores farmacêutico e biotecnológico em relação a empresas de grande porte (com mais de 20 milhões de dólares em vendas e 1 bilhão de dólares de valor de mercado). Os autores analisaram operações de fusões e aquisições envolvendo 383 firmas da indústria farmacêutica e de biotecnologia entre 1988 e 2001. Não foram encontradas evidências de que as fusões criam um valor positivo a longo termo, sugerindo que, embora sejam fruto de problemas enfrentados pelas empresas envolvidas, não são a solução¹⁹. O resultado mais lógico dessas operações é a aumento da

¹⁷ A expiração das patentes para blockbusters e o crescimento do mercado de genéricos tem levado multinacionais a participarem do setor de genéricos, o que ocorre também pela aquisição de empresas de genéricos em países em desenvolvimento. Assim, a fronteira entre as indústrias de medicamentos ditos inovadores e de medicamentos genéricos não é mais clara. Muitas das empresas pertencentes à *big pharma* também comercializam genéricos; da mesma forma, algumas empresas de genéricos também fornecem produtos patenteados (Löfgren & Williams, 2013).

¹⁸ “Maker of Hep C Drugs Put Profit Before Patients, Report Says” <http://www.medscape.com/viewarticle/855280>

¹⁹ Segundo os autores, pequenas empresas recorrem à fusão como uma estratégia para sair de problemas financeiros. Em relação às grandes empresas, não houve significativa diferença em relação às empresas que não se fundiram em termos de aumento no valor da empresa, vendas, empregados ou gastos com P&D nos três anos posteriores à operação. No caso de pequenas empresas, aquelas que se fundiram experimentaram uma relativa queda no crescimento da P&D no primeiro ano comparado a empresas similares que não se fundiram, com outras, sugerindo que a atividade de integração logo após a fusão teria absorvido os recursos necessários para financiar a P&D (Danzon et al., 2007).

concentração do mercado global: dez firmas possuíam 20% das vendas globais em 1985 e passaram a ter 48% das mesmas em 2002. (Danzon et al., 2007).

Os mercados de outros produtos terapêuticos possuem evidentemente características próprias que influenciam a participação de outros atores que não as multinacionais, em particular empresas localizadas nos países em desenvolvimento. Por exemplo, no setor de vacinas, mais do que a propriedade intelectual, o *know how* serve como uma barreira relevante para a produção local nos países em desenvolvimento (WHO, 2011c). A seu turno, os testes *in vitro* possuem um ciclo de vida mais curto do que de outros produtos, em razão do menor tempo necessário para a colocação de novos produtos no mercado, exigindo contínuo investimento em P&D. Além disso, os testes *in vitro* incluem componentes biotecnológicos e mecânicos, exigindo expertise em diferentes campos tecnológicos (WHO, 2011e).

Por outro lado, verifica-se a presença de alguns atores que atuam em múltiplos segmentos. É o caso de farmacêuticas como a Roche e a Novartis, que atuam tanto na produção de medicamentos, quanto de vacinas e testes para diagnóstico. Da mesma forma, a Grifols, empresa espanhola especializada na produção de medicamentos derivados do plasma, adquiriu em 2013, a seção de testes para triagem de sangue da Novartis.²⁰ Esses exemplos ilustram o crescente entrelaçamento dos diferentes segmentos de produtos terapêuticos, assim como a tendência à globalização desses mercados.

1.5 A concentração de P&D e produção farmacêutica nos países do Norte

Pollock (2014) problematiza os papéis geralmente atribuídos aos países desenvolvidos, ditos do Norte, e países em desenvolvimento, situados no Sul, na produção de inovações biomédicas. Enquanto aos primeiros é atribuído o papel de desenvolver as inovações, caberia aos países do Sul consumi-las. Para a autora, mesmo movimentos em prol do acesso a medicamentos partem desse pressuposto.

Esse pressuposto, no entanto, não integra apenas os imaginários. Alguns dados, apesar de antigos, ilustram essa realidade. De acordo com relatório da OMS (2004), a produção farmacêutica era extremamente concentrada nos países desenvolvidos no final dos anos 1990.

²⁰ “Novartis sells blood transfusion test unit to Grifols for \$1.7 billion”, <http://www.reuters.com/article/us-novartis-grifols-idUSBRE9AA05G20131111>

Em 1999, esses países correspondiam a 92,9% da produção farmacêutica global, em termos de valor, sendo que apenas 10 países (EUA, Reino Unido, França, Alemanha, Japão, Suíça, Itália, Bélgica, Holanda e Suécia) possuíam, à época, uma indústria dita “sofisticada”, com significativa pesquisa que poderia levar ao desenvolvimento de novos produtos colocados no mercado. Além disso, apenas 16 países, sendo 6 países em desenvolvimento (Argentina, China, Índia, México, Rússia e o antigo estado formado por Sérvia e Montenegro), haviam desenvolvido e colocado no mercado ao menos uma nova entidade molecular entre 1961 e 1990. Outros 97 países possuíam alguma capacidade produtiva farmacêutica, sendo que 84 países produziam apenas produtos acabados a partir de IFAs importados e 13 produziam tanto IFA quanto produtos finais. Destes 13 países, 9 se localizavam nos países de baixa ou média renda (Bolívia, Brasil, Bulgária, Cuba, Egito, Indonésia, Polônia, Romênia e Turquia). Outros 42 países não possuíam qualquer indústria farmacêutica, sendo que a maioria se localizava em países em desenvolvimento (WHO, 2004). Assim, a maioria dos países de baixa e média renda, quando possuem indústria farmacêutica local, apenas realizam as fases finais de formulação e empacotamento de medicamentos. Poucos países possuem produção considerável de IFAs e um número ainda menor sedia atividades de P&D (WHO, 2011d).

Isso não quer dizer que as empresas farmacêuticas multinacionais não estejam instaladas nos países em desenvolvimento. Na verdade, a instalação de subsidiárias dessas empresas para a realização de funções específicas constituía parte de uma estratégia global de expansão das empresas matrizes, como descrito por Lucchesi (1991). Mas essa expansão segue uma divisão internacional do trabalho, descentralizando apenas parte das etapas produtivas. Desse modo, negligencia-se ou evita-se a instalação nos países ditos periféricos da pesquisa para a inovação de produtos, o que traz consequências para o desenvolvimento tecnológico dos países do Sul (Evans, 1982). Essa estrutura permite a concentração do conhecimento e das tecnologias nas matrizes, ou seja, nos países do Norte, perpetuando-se a dependência tecnológica de países em desenvolvimento (Lucchesi, 1991). Mantém-se essa lógica pois é justamente a capacidade de produzir inovações que representa uma importante fonte de lucro para as empresas transnacionais.

Por outro lado, tendo em vista a relevância dessa indústria, e sua relação com aspectos potencialmente antitéticos como desenvolvimento industrial e saúde pública, a produção local de bens terapêuticos, sobretudo de medicamentos, tem integrado os debates internacionais e nacionais desde a Segunda Guerra Mundial. Foi no período pós-Segunda Guerra que emergiu o debate no plano da saúde internacional sobre medicamentos essenciais (Shadlen & Fonseca, 2013).

A questão se ampliou nos anos 1970, culminando na proposição de um documento maior da história da saúde pública que foi a Lista de Medicamentos Essenciais da OMS. Publicada em 1977, dois anos após o pedido feito pela Assembleia Mundial da Saúde à OMS de auxiliar os Estados-Membros a selecionarem e adquirirem medicamentos essenciais, a lista também auxiliava na definição de quais medicamentos deveriam ser priorizados em iniciativas de produção farmacêutica local (WHO, 2011d). Também nos anos 1970, após estimativa de que os países em desenvolvimento produziam apenas 11% de todos os produtos farmacêuticos globalmente, em termos de valor, a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial (UNIDO), durante a Segunda Conferência Geral de 1975, definiu como meta atingir 25% da produção farmacêutica global nos países em desenvolvimento até o ano 2000. Essa questão se tornou então um tema de colaborações entre agências internacionais: OMS, UNIDO, United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD) e a United Nations Development Programme (UNDP).

A despeito de iniciativas dessas organizações, sobretudo da OMS e da UNIDO, em apoio ao desenvolvimento de indústrias locais de medicamentos no mundo em desenvolvimento, a questão passa a ser encarada com menos entusiasmo no âmbito internacional a partir dos anos 1980. Um exemplo dessa tendência foi o fracasso, no início dos anos 1980, no estabelecimento de um Código Internacional de Transferência de Tecnologia, que estava em negociação há vários anos e com apoio de países em desenvolvimento (Patel et al, 2001). Por outro lado, em 1986, foi lançada a Rodada de Uruguai do GATT, cujos debates conduziram, como visto, à criação do Acordo TRIPS, e o estabelecimento de padrões mínimos de proteção à propriedade intelectual. Observa-se, portanto, a instalação de um dispositivo de maximização de direitos de monopólio, que se estende a medicamentos e outros bens terapêuticos, em detrimento da transferência e produção local dessas tecnologias essenciais; ou seja, uma guinada, no plano global, da tendência oposta que se anunciara nos anos 1960 e 70 no mundo pós-guerra.

Além disso, desde a década de 1980, o apoio à produção local de medicamentos foi progressivamente substituído por um discurso contrário, que passou a apontar que a fabricação farmacêutica não seria nem rentável, nem estaria no mesmo patamar de qualidade dos produtos de países industrializados. Recentemente, críticas a essa iniciativa foram mais uma vez reforçadas por Kaplan & Laing (2005) em série publicada pelo Banco Mundial (*World Bank's Human Development World*), mencionando argumentos de custos elevados e qualidade incerta dos produtos. O risco de conflito entre políticas econômicas, como as de estímulo à indústria nacional, e as políticas de saúde pública, entre as quais as políticas de

assistência farmacêutica, foi igualmente manifestado pela OMS (WHO, 1988). Isso porque os esforços para o desenvolvimento de capacidades industriais tenderia a aumentar os preços e limitaria o acesso a medicamentos (Shadlen & Fonseca, 2013; WHO, 1988). No entanto, como aponta Moon (WHO, 2011d), efetivamente é ainda escassa a literatura sobre o impacto do TRIPS sobre a produção local de medicamentos e transferência de tecnologia.

Em razão dos preços menos elevados de produtos farmacêuticos fabricados na Índia ou na China, as autoridades governamentais de outros países em desenvolvimento não conseguem justificar a compra de produtos nacionais. Este ponto também é muito presente nos discursos de ONGs e setores governamentais dos países em desenvolvimento, que questionam o custo da produção local. Nos países africanos, por exemplo, os produtores nacionais encontram problemas em termos de concorrência com as empresas asiáticas, além de se confrontarem com exigências internacionais de boas práticas de fabricação (Abbott, 2014; Chaudhuri, Mackintosh, & Mujinja, 2010). Esse cenário vem se alterando a partir dos anos 2000 com o interesse renovado da OMS e dos governos de países em desenvolvimento pela produção local de medicamentos e outras tecnologias essenciais.

1.6 Alterações na arquitetura de produção de inovações terapêuticas na era da saúde global

Como mencionado, a progressiva expansão do capitalismo no âmbito da biomedicina tem sido acompanhada por iniciativas de resistência, que buscam, sobretudo, minimizar o impacto da atual configuração da produção farmacêutica sobre a saúde das populações mais desfavorecidas. Identificamos algumas dessas resistências na forma do reconhecimento, nos planos internacional e nacional, do acesso a medicamentos como parte do direito humano à saúde; do surgimento de iniciativas que buscam assegurar o provisãoamento de tecnologias e a desenvolver novos produtos destinados a problemas de saúde negligenciados; e da retomada do estímulo à produção farmacêutica local nos países em desenvolvimento. Apesar da importância dessas iniciativas, não se pode esquecer que elas não estão deslocadas de um cenário marcado pela globalização da saúde, no qual organizações intergovernamentais, como a OMS, perderam sua relevância em prol da participação de fundações privadas, cujo poder financeiro influencia a agenda da saúde global e limita as possibilidades de resistência.

O acesso a medicamentos, enquanto um dos componentes do direito à saúde, tem sido progressivamente reconhecido em resoluções de organizações internacionais, relatórios de especialistas e estudos acadêmicos. A sua afirmação também foi propiciada pela disseminação de pandemias globais (HIV/AIDS, tuberculose e malária), a conscientização dos efeitos adversos dessas pandemias e a introdução no mercado de novos tratamentos, em particular antirretrovirais contra HIV/AIDS (Helfer & Austin 2007).

Alguns marcos normativos foram o comentário geral n. 14, de 2000, e a resolução “Access to Medicines in the Context of Pandemics such as HIV/AIDS”, aprovada pela Comissão de Direitos Humanos da ONU, em abril de 2001. Esta última foi a primeira resolução da ONU a elencar o acesso a medicamentos como um dos elementos do direito à saúde. Além disso, em relatório de 2009, o então relator especial sobre direito humanos da ONU afirmou o impacto das regras de PI sobre preços e disponibilidade de medicamentos, comprometendo a realização do direito à saúde por parte dos países (Grover, 2009). Assim, a despeito de críticas sobre o caráter prático da abordagem do direito à saúde, esta tem sido utilizada como um importante instrumento por parte de ativistas, representantes governamentais e outros atores em prol do acesso a medicamentos (Flynn, 2015). Tal direito também tem sido utilizado como argumento para o reconhecimento de pedidos de acesso a medicamentos essenciais nos planos nacionais em decisões judiciais (Hogerzeil, Samson, Casanovas, & Rahmani-Ocora, 2006).

A questão do acesso a medicamentos também está cada vez mais conectada com a discussão sobre a falta de estímulo da arquitetura de produção para desenvolver inovações destinadas às populações de países em desenvolvimento. Essa questão, em particular, tem sido objeto de um frutífero debate no âmbito da OMS desde de 2003. Naquele ano, durante a Assembleia Mundial da Saúde, os Estados-membros concordaram em adotar uma resolução solicitando a criação de um órgão temporário para analisar dados e propostas de mecanismos de funcionamento e incentivo para a criação de produtos endereçados ao combate de doenças negligenciadas.

No ano seguinte (2004), foi constituída a Comissão sobre Direitos de Propriedade Intelectual, Inovação e Saúde Pública (CIPIH, na sigla em inglês), cujo relatório foi apresentado em abril de 2006, tendo como recomendação central a adoção pela OMS de um plano global de ação para garantir um financiamento maior e sustentável para desenvolver e tornar acessíveis produtos destinados às doenças que afetam primordialmente os países mais pobres. A Estratégia Global e Plano de Ação em Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual (GSPA, na sigla em inglês), de 2008, foi o resultado da continuidade desse

processo, sendo elaborada no seio do Grupo de Trabalho Intergovernamental em Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual (IGWG, na sigla em inglês).

Posteriormente, o Grupo de Trabalho Consultivo de Especialistas em P&D: Financiamento e Coordenação (CEWG) – publicaria, em abril de 2012, um outro relatório histórico, fruto da avaliação do sistema atual de financiamento e coordenação de P&D em saúde e da análise de propostas endereçando as necessidades de saúde dos países em desenvolvimento. Uma das principais recomendações feitas pelo CEWG foi o estabelecimento das negociações entre os países para criação de uma Convenção de P&D em saúde, reunindo mecanismos para incentivar a inovação orientadas pelas necessidades de saúde pública (Kameda, 2012).

Em paralelo aos debates e produção de documentos e normas, houve também uma considerável mudança na arquitetura de produção farmacêutica global, com o advento de iniciativas que vêm buscando favorecer o acesso a medicamentos e suprir as lacunas da indisponibilidade de produtos para doenças negligenciadas. Alguns exemplos são parcerias público-privadas como o Fundo Global de Combate ao HIV, Tuberculose e Malária, criado em 2002, para o financiamento de medidas de combate a essas três doenças em países em desenvolvimento; e a Gavi (*Global Vaccine Alliance*), estabelecida em 2000, para aumentar o acesso a vacinas nos países mais desfavorecidos. Outros exemplos de iniciativas que financiam a compra de medicamentos e outros produtos para distribuição em países em desenvolvimento são a UNITAID, uma iniciativa de 5 países, entre os quais o Brasil, com foco na prevenção, tratamento e diagnóstico de HIV, tuberculose e malária; e o *President's Emergency Plan for AIDS Relief* (PEPFAR), do governo dos EUA, endereçado exclusivamente ao HIV.

Nota-se, em particular, a disseminação de parcerias público-privadas (PPPs), definidas como “arranjos que combinam de modo inovador habilidades e recursos diferentes de instituições nos setores público e privado para atender aos problemas de saúde global persistentes.” (Meredith & Ziemba 2008). Tais parcerias são genericamente categorizadas conforme sua área de atuação: i – distribuição de produto ou programas de controle de doença, sendo as parcerias nesse âmbito desenhadas para melhorar o acesso ao tratamento em países em desenvolvimento por meio da melhoria da distribuição de medicamentos ou produtos médicos para prevenir ou tratar doenças específicas; ii – desenvolvimento de

produto (PDPs); e iii – *policy/advocacy* para questões ligadas aos sistemas de saúde.²¹ Essa categorização não é rígida, uma vez que uma mesma parceria pode combinar distribuição de produtos, desenvolvimento de produtos e *policy/advocacy* entre diversas doenças (Buse & Walt, 2000; Meredith & Ziemba, 2008).

O advento das PDPs é considerado uma das pedras angulares que possibilitou a mudança positiva no cenário global de P&D para as doenças negligenciadas na última década, sendo exemplos a *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi); *Medicines for Malaria Venture* (MMV); e a FIND, para o desenvolvimento de novos tests diagnósticos. De fato, o potencial das PDPs ficou evidente com a introdução no mercado de novos produtos: o registro do *paromomycin*, droga intramuscular para o tratamento de leishmaniose visceral, pela *Institute for One World Health* em 2006; o registro dos antimaláricos artesunato-amodiaquina e artesunato-mefloquina, em 2007 e 2008, respectivamente, pela *Drugs for Neglected Diseases Initiative*; e o *Coartem Dispersible*, antimalárico para uso pediátrico, registrado em 2009, pela *Medicines for Malaria Venture* (MMV).

Por outro lado, essas iniciativas são limitadas pela configuração da governança da saúde no plano internacional, sobretudo com a gradativa perda do papel dominante da OMS, e a emergência de fundações privadas, como a Fundação Bill & Melinda Gates (BMG), enquanto importantes financiadoras (e definidoras) de ações em saúde a nível global. Brown, Cueto, & Fee (2006) descrevem essa passagem da *saúde internacional* para *saúde global* como parte de um processo político e histórico, que teria obrigado a um reposicionamento por parte da própria OMS, a qual, desde o final dos anos 1990, sob a gestão de Gro Harlem Brundtland, passou a atuar na organização de “parcerias globais” e “fundos globais”, ou seja, de PPPs com alvos específicos.

Assim, a arquitetura global passa a ser marcada pela presença dessas iniciativas de saúde global, que, se abrem espaço para o aumento da disponibilização a tecnologias essenciais nos países em desenvolvimento, também afetam a autonomia dessas nações, uma vez que não levam em consideração, por exemplo, a produção local de medicamentos já existente. Um exemplo é que um grande número de países em desenvolvimento atualmente depende consideravelmente de auxílios atribuídos pelo Fundo Global e pela PEPFAR para a aquisição de tratamentos para HIV e malária. Por outro lado, apenas são elegíveis para compra por esses fundos aqueles produtos que obtiveram certificação de pré-qualificação da

²¹ Buse K, Walt G. Global public-private partnerships: part II – what are the health issues for global governance? Bulletin of the World Health Organization, 2000, 78(5):700.

OMS. Este mecanismo, criado em 2001, para garantir a qualidade de produtos terapêuticos para algumas doenças, acaba afetando, na prática, a compra de produtos fabricados localmente em países africanos e asiáticos, na medida em que não estão previstos mecanismos que permitam aos produtores locais a adequação a normas regulatórias internacionais²² (Brhlikova, Petra; Harper, Ian; Pollock, 2007; Lantenois & Coriat, 2014).

Um último ponto a ser mencionado é que a produção local de bens terapêuticos tem encontrado novamente um cenário favorável a partir dos anos 2000, com suporte renovado por parte da OMS e de outras organizações, como a Organização das Nações Unidas para o Desenvolvimento Industrial (UNIDO, na sigla em inglês). No seio da OMS, por exemplo, o estímulo à produção local foi previsto na GSPA (2008) e alguns relatórios recentes foram elaborados sobre o tema. Também os países em desenvolvimento têm tido um renovado interesse na adoção de políticas estimulando a localização de medicamentos e outros produtos terapêuticos, tendo em vista o impacto de importações com esses produtos sobre a balança comercial, bem como a preocupação com a adequação de fornecedores tradicionais de medicamentos genéricos, como a Índia, às regras mínimas do Acordo TRIPS.

²² Em particular da *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ditada pelos países da União Europeia, Estados Unidos e Japão ; e da *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (Lantenois & Coriat 2014).

2 A BUSCA DA AUTONOMIA EM FACE DAS ASSIMETRIAS DO MERCADO FARMACÊUTICO GLOBAL: AS INICIATIVAS PARA LOCALIZAÇÃO DE PRODUTOS TERAPÊUTICOS NO BRASIL

Neste capítulo apresentamos algumas políticas e iniciativas adotadas ao longo do século 20 e início do 21 pelo Estado brasileiro, que buscaram contribuir para a autonomia farmacêutica brasileira. Embora essas medidas não possam ser colocadas no mesmo patamar, servem para ilustrar que essas tecnologias já eram consideradas produtos estratégicos, tendo em vista o impacto de seu consumo para a economia e o desenvolvimento do país.

Autonomia farmacêutica pode ser entendida como a capacidade de um país satisfazer as necessidades farmacêuticas de sua população, incluindo as fases de pesquisa, produção e distribuição de medicamentos essenciais (Flynn, 2015). Vacinas, hemoderivados, testes *in vitro* e outras tecnologias essenciais poderiam ser facilmente incluídas nessa definição.

De início descrevemos o conflito entre tentativas nacionalistas favorecendo a substituição de importação e o desenvolvimento da indústria farmacêutica local, e as investidas da indústria multinacional contra essas medidas, assim como divergências no seio da própria burocracia estatal sobre qual postura adotar.

Em seguida, analisamos como o advento da Aids no final dos anos 1980 expôs os limites do país em implementar uma resposta à epidemia baseada no acesso universal a medicamentos essenciais, frente às assimetrias da arquitetura de produção farmacêutica global. Uma aliança de diferentes atores permitiu a constituição de resistências a essa arquitetura, com repercussão na autonomia farmacêutica do país. Esta, contudo, é ainda relativa, conforme será discutido ao longo do capítulo, dada a dependência do país em relação à compra de grande parte de tecnologias demandadas pela população brasileira.

No último item discutimos como a tentativa de redução dessa dependência motivou, a partir dos anos 2000, a adoção de uma diversidade de políticas nas esferas industriais, tecnológicas e de saúde pública. A apresentação dessas iniciativas permite que se visualize a grande produtividade de respostas, ainda que não bem concertadas, elaboradas por um *Estado empreendedor*, visando à redução de dependências e aquisição de capacidades tecnológicas para a produção de inovações biomédicas de interesse do SUS.

2.1 Iniciativas para o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional entre 1945 e 1985

Cerca de 70% da população brasileira depende exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS), enquanto os outros 30% possuem planos de saúde privados (saúde complementar), os quais, em geral, não cobrem assistência farmacêutica. Nesse contexto, grande parte da população brasileira depende da compra governamental de medicamentos, o que permite visualizar a importância do mercado público de medicamentos, hoje correspondente a 40% do total (Loyola, 2008). A análise de outros produtos terapêuticos expressa a dependência ainda maior da população em relação às compras e fornecimento governamentais (Gadelha et al, 2013).

A exemplo do que ocorre com outros sistemas de saúde mundiais baseados na cobertura universal, o orçamento do SUS é ameaçado pela atual configuração global da produção de inovações biomédicas. No caso brasileiro, a preocupação se aprofunda vis-à-vis a dependência estrutural do país em relação às indústrias de países centrais ou do Norte, tendência verificada em outros países de industrialização tardia da América Latina.

As indústrias de fármacos dos países centrais tiveram crescimento acelerado no período pós-Segunda Guerra Mundial, em particular as empresas norte-americanas. Um dos instrumentos que permitiu esse crescimento, como visto no capítulo 1, foi a exploração monopolística de inovações a partir da obtenção de direitos de patente. As altas taxas de rentabilidade do setor farmacêutico internacional levaram à concentração e oligopolização do setor por algumas empresas, além da sua expansão para outros mercados (alimentício, químico, veterinário, de cosméticos), e, finalmente, a formação de conglomerados transnacionais (Lucchesi, 1991). Essa tendência se deu de tal forma que passou a se tornar difícil caracterizar uma indústria como especificamente farmacêutica. Para isso, basta olhar a lista das empresas farmacêuticas com maior participação no mercado global (Jurney, 2016). A primeira no ranking, Johnson & Johnson, é um conglomerado de empresas que atuam nos setores de cosméticos, farmacêutico e de dispositivos médicos. Hoffman-La Roche, outra empresa presente nessa lista, atua no setor de fármacos e de testes para diagnóstico *in vitro*; enquanto a Novartis comercializa medicamentos e produtos veterinários, tendo vendido recentemente sua unidade dedicada a vacinas e testes para diagnóstico (Helfand, 2014).

A situação de dependência tecnológica do setor farmacêutico brasileiro se deve à penetração do capital estrangeiro e às tentativas frustradas feitas pelo Estado de desenvolver a

indústria farmacêutica nacional. Já no início dos anos 1900, institutos de pesquisa brasileiros realizavam avanços significativos na pesquisa para vacinas e em doenças tropicais, como febre amarela e Chagas. Na verdade, antes da Segunda Guerra Mundial, na década de 1930, as firmas farmacêuticas brasileiras eram bastante similares em termos tecnológicos às empresas farmacêuticas dos Estados Unidos e da Europa, o que foi alterado com avanços na química sintética. Com a ausência de uma indústria química forte, as empresas locais ficaram para trás em relação às estrangeiras (Bermudez, 2000; Lucchesi, 1991).

De um lado, essa configuração, que teve início no pós-Segunda Guerra, dificultou o desenvolvimento de empresas farmacêuticas nacionais. De outro, estimulou a adoção de políticas visando a diminuir a dependência tecnológica e o impacto sobre a economia do país. Assim é que, entre os anos 1940 e 1980, uma série de políticas de substituição de importação foram adotadas com o fim de se encorajar a produção local de bens e produtos importados. Essas políticas incluíram tarifas alfandegárias elevadas, linhas de crédito favoráveis e empresas estatais para induzir o desenvolvimento industrial local (Flynn, 2015).

Outra importante medida foi quando o país, em 1945, durante o governo de Getúlio Vargas, deixou de reconhecer patentes para produtos farmacêuticos como forma de estimular a produção nacional do setor. Aproveitando-se dessa exceção e buscando o registro de produtos novos de substâncias já registradas (“similaridade”), os empresários nacionais teriam conseguido formar suas linhas de medicamentos (Lucchesi, 1991).

Contudo, grande parte dos produtores nacionais não resistiu à pressão de empresas estrangeiras, atraídas pelos incentivos governamentais para acelerar a industrialização do país. Como resultado, os anos 1950 foram marcados pela intensa compra de empresas brasileiras por laboratórios internacionais. Essa desnacionalização da indústria farmacêutica promovida pelo estímulo à entrada de capital estrangeiro levou à perda de competitividade de empresas nacionais (em 1957, entre as vinte e uma firmas de maior faturamento, cinco eram brasileiras; esse número caiu para 4 em 1960 e para 1 em 1975). Nos anos 1980, cerca de 80% do mercado farmacêutico brasileiro era dominado por empresas multinacionais (Brasil, 1986). A exceção a esse processo de desnacionalização foi de laboratórios públicos ou com participação do governo. (Cordeiro, 1980; Lucchesi, 1991; Frenkel et al, 1978).

Também a partir da década de 1960, outras iniciativas importantes foram adotadas. Uma delas foi o Grupo Executivo da Indústria Farmacêutica (Geifar), que tinha como objetivos a regulação das ações de subsidiárias de empresas multinacionais, o desenvolvimento de um setor farmacêutico nacional, investimento em pesquisa químico-farmacêutica e a reforma da legislação de propriedade intelectual. O Geifar foi criado como

resultado de uma Comissão Parlamentar de Inquérito que investigou o superfaturamento de multinacionais com a importação de insumos farmacêuticos, que alcançava até 2000% e foi visto como uma estratégia de remessa de lucros para o exterior. Sob pressão da Associação Brasileira das Industrias Farmacêuticas (Abifarma), hoje denominada Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa), tradicional representante dos interesses de indústrias farmacêuticas estrangeiras, o Grupo foi abandonado após o golpe militar de 1964 (Loyola, 2008).

Mesmo durante a ditadura militar, a partir do final dos anos 1960, a indústria farmacêutica nacional voltou a ser considerada um setor estratégico a ser promovido pelo Estado. Em 1969, uma nova legislação excluiu a possibilidade de patenteamento de processos farmacêuticos, assim como de produtos, que já tinham sido abolidos da proteção patentária em 1945. Assim, a cópia de medicamentos se tornou totalmente legal no país até a entrada em vigor de uma nova lei de patentes, em 1996, que voltou a autorizar a proteção de medicamentos.

Mas a principal a principal iniciativa na área farmacêutica adotada nesse período – e, na verdade, a mais substancial dos últimos 50 anos - foi a criação da Central de Medicamentos (CEME), em julho de 1971, durante o governo militar do General G. Médici. A atuação do órgão flutuava entre duas posições diferentes: uma autonomista, apoiada na ideologia da segurança, que buscava a diminuição da dependência externa do setor farmacêutico, defendendo, com esse fim, investimentos em produção de matéria-prima e pesquisa; e a orientação, sustentada pelas empresas internacionais, que procurava restringir o papel da CEME ao de uma central de compras de medicamentos produzidos a preços mais baixos para o governo (Loyola, 2008; Cordeiro, 1980). Essa primeira orientação foi privilegiada com a edição do Plano Diretor de Medicamentos (PDM) de 1973, o qual previa a transformação da CEME em uma empresa pública, a exemplo do ocorrido em outros setores estratégicos (siderurgia, energia, telecomunicações, petroquímica, aeronáutica), o que acabou não se efetivando. O PDM mantinha um discurso basicamente dirigido à modernização dos laboratórios oficiais, estímulo à pesquisa, transferência tecnológica e incentivos aos laboratórios genuinamente nacionais. Outro instrumento de complemento a essa política foi a elaboração da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (Cordeiro, 1980).

Assim, durante os anos 1970, essas políticas, que favoreciam a substituição de importação, tinham permitido a criação de uma indústria de base química e petroquímica, assim como a produção de formas de dosagem final. Contudo, os estágios intermediários da produção farmacêutica continuavam fracos ou ausentes. As políticas governamentais

passaram então a se concentrar na atração de investimentos para desenvolver a indústria de química fina para produzir insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e outros intermediários químicos. Além disso, a CEME apoiava universidades e institutos de pesquisa para desenvolver processos para a síntese química de farmoquímicos.

No entanto, foi na década de 1980 que o governo aumentaria os seus esforços para estimular a construção de plantas de produção. Uma dessas medidas foi a Portaria Interministerial No. 4, de 1984, editada com o fim de estimular a produção local de medicamentos e matéria-prima para produção de medicamentos. Foram feitos incentivos para investimentos, aumento de tarifa sobre importações de matérias-primas e a proibição da importação de alguns itens (Bermudez, 1995). Também houve investimento no desenvolvimento de recursos humanos a partir da concessão de bolsas de pesquisa em engenharia química e outros campos relacionados. Algumas firmas que surgiram nesse período foram a Codotec e a Nortec, incubadas e em seguida fisicamente próximas às universidades e centros de pesquisa de onde se originaram, e a Microbiológica.

O PDM e a CEME foram imediatamente alvo de pressões de organizações internacionais, como a campanha liderada pela Abifarma, que levou ao descrédito progressivo dessas iniciativas. Como aponta Cordeiro (1980), embora não se possa depreender dos documentos da CEME, em seu início, nenhuma ação dirigida à nacionalização ou estatização do setor, as intenções de intervenção estatal nas esferas da produção, pesquisa, tecnologia e consumo foram bastante claras para que se somassem às pressões contra o órgão tal como se organizara.

Entre os itens destacados no PDM estão: a criação da RENAME, definindo cerca de 304 medicamentos básicos, intervindo na esfera de distribuição, na medida que a relação deveria ser adotada pelas instituições públicas e privadas com contrato ou convênio com a Previdência Social, além de orientar a política de aquisições de produtos e matérias-primas para a CEME; incentivo a P&D tecnológico, estimulando centros universitários, empresas públicas e privadas, promovendo a transferência de tecnologia e a formação de RH; apoio à iniciativa privada nacional através de financiamentos, criação de condições de importação de matérias primas por preços mais favoráveis, etc; e ampliação do mercado consumidor com a distribuição gratuita ou a preços reduzidos de medicamentos essenciais às populações de baixa renda (Cordeiro, 1980).

Também a CEME presenciou uma série de crises de abastecimento, atribuídas por críticos a essas iniciativas ao sistema de controle direto de preços pela Comissão Interministerial de Preços, em funcionamento entre 1970 e 1980. Além disso, a política não

foi aceita de modo unânime mesmo dentro do governo. Por exemplo, a CEME, inicialmente ligada à Presidência da República, foi transferida para o Ministério da Previdência e Assistência Social em maio de 1974. Em abril de 1975 o órgão teve a sua estrutura inicial desfeita, passando para a competência do Ministério da Indústria e do Comércio as atividades de promoção e coordenação das atividades de desenvolvimento tecnológico industrial do setor químico-farmacêutico. Um exemplo da redução do poder político-institucional da CEME ocorreu em 1974 com a importação pelo Ministro da Saúde de 60 milhões de vacinas contra a meningite por conta da CEME, contrariando a vontade do presidente do referido órgão. (Cordeiro, 1980).

Essas mudanças levaram a sua descaracterização e, sobretudo, à perda de atividades de coordenação interministerial que certamente contribuíram para que a política fosse enfraquecida. Enquanto a vigilância farmacológica permaneceu, pela lei 6.229, como atribuição do Ministério da Saúde, as atividades de produção, pesquisa e tecnologia permaneceram vinculadas ao Ministério da Indústria e Comércio. A análise dos dados sobre a evolução de recursos gastos pela CEME entre 1972 e 1977 aponta um sensível aumento de despesas com a aquisição e distribuição de medicamentos, em discrepância com os gastos feitos pelo governo em programas de modernização de laboratórios oficiais e de pesquisa, que ficaram estacionados ou sofreram leve aumento. As aquisições ao setor privado foram sobretudo para as firmas de capital estrangeiro, o que contribuiu para a manutenção do grau de controle do mercado por um número limitado de empresas (Cordeiro, 1980).

Assim, sofrendo essas pressões dentro e fora do governo, a partir de 1975, no governo Geisel, a CEME foi gradualmente desmantelada. Mesmo tendo sido apenas extinta em 1997, em seus últimos dias a CEME funcionava como uma mera distribuidora de medicamentos. Na mesma direção, abortou-se a estratégia de se criar um mercado institucional e se desenvolver empresas nacionais. Entre os variados fatores que levaram ao fracasso da CEME identifica-se a relevância "*dos conflitos, no interior do Estado, entre burocracia autonomista e tecnoburocracia neoliberal da área econômica, contrária aos incentivos às empresas nacionais, que deveriam, segundo esse grupo, enfrentar o mercado oligopolizado e a concorrência dura e, por vezes, desleal das multinacionais.*". (Loyola, 2008).

É importante, ainda, destacar dois outros atores que emergiram e se desenvolveram em paralelo à adoção dessas políticas. Os primeiros são os laboratórios públicos, também chamados de laboratórios oficiais, de medicamentos. Atualmente existem 21 laboratórios públicos vinculados a órgãos federais e estaduais, e aqueles pertencentes às Forças Armadas, nos diferentes Estados da federação brasileira, que constituem, desde a década de 1970, um

sistema oficial de produção com a finalidade de atender as necessidades do setor público com medicamentos, vacinas e testes. Esses laboratórios integram a Associação Brasileira de Laboratórios Oficiais (Alfob), criada em 1984. Embora, durante duas décadas, o saldo do funcionamento dos laboratórios públicos tenha sido em geral negativo, a maioria conseguiu se manter estruturado e com capacidade para se reestruturar. Um exemplo é o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz), que foi reestruturado a partir do início da década de 1990 e exerceu um papel fundamental na produção de medicamentos genéricos, um dos sustentáculos da política brasileira de combate à Aids. Igualmente importante é o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinho/Fiocruz), importante ator na produção de vacinas, testes *in vitro* e medicamentos biológicos.

Aliás, a indústria de vacinas e soros é um setor interessante para análise, por ser historicamente marcado no país pela presença do Estado enquanto produtor e fornecedor desses insumos.²³ Ao contrário do setor farmacêutico, que desde a década de 1950 era marcada pela presença de indústrias estrangeiras e pela crescente desnacionalização dos produtos nacionais, como visto, o setor de vacinas apenas tardiamente foi inserido nessa dinâmica mercantil. Embora as bases da capitalização do sistema de saúde no país estivessem postas na década de 1980 com a estruturação dos planos e seguros de saúde, na mesma época o Estado brasileiro consolidava dois importantes programas para garantir a autossuficiência na produção e oferta de vacinas: o Programa Nacional de Imunizações, criado em 1973, e o Programa Nacional de Autossuficiência em Imunobiológicos, de 1986. (Temporão, 2002).

Assim, o Estado optou por manter e aperfeiçoar a indústria pública de vacinas. Embora o segmento privado de oferta de serviços médico-hospitalares já estivesse se desenvolvendo, sobretudo num momento de crise da qualidade dos serviços públicos, o setor de vacinas se beneficiava de uma boa reputação em razão de campanhas bem-sucedidas de erradicação da varíola e que contribuíram para a redução da poliomielite e do sarampo, bem como para o enfrentamento da epidemia de meningite nos anos 1970. Ao mesmo tempo, essa imagem positiva em relação à vacina contribuiu também para o desenvolvimento de uma rede

²³ De fato, o capítulo enfoca as iniciativas relacionadas à produção de medicamentos. Uma das razões é que a maioria das políticas aqui descritas se destinam a estimular a localização da produção farmacêutica. Temporão (2002) já apontava a necessidade de outros trabalhos acadêmicos sobre os aspectos envolvendo acesso a outros produtos terapêuticos, como vacinas. A despeito do menor peso econômico de vacinas e testes diagnósticos, em comparação com medicamentos, esses mercados estão em crescente expansão, com uma taxa superior de inovação em comparação com a de medicamentos. Especificidades da produção de derivados do sangue e de testes para triagem do sangue serão brevemente abordados no capítulo 4.

de clínicas de vacinação e consultórios médicos, hospitais e empresas, que atuam de modo complementar e alternativo à rede pública. (Temporão, 2002).

Outro ator relevante para esse cenário foi a chamada reforma sanitária, um movimento social composto por médicos, outros profissionais da saúde e estudantes, que se formou durante os anos 1970, no seio de partidos políticos de esquerda e instituições científicas e universitárias. De orientação nacionalista e autonomista, esse movimento era extremamente crítico do sistema de saúde existente e pregava a sua ampliação a toda a população, independentemente de sua situação profissional. Esse grupo emergiu em meio à redemocratização do país, influenciando de forma decisiva a formulação das políticas públicas de saúde. (Loyola, 2007).

Uma das conquistas atribuídas ao movimento sanitário foi a inclusão na Constituição Federal de 1988 da saúde como direito fundamental e do acesso universal e igualitário às ações e serviços de saúde enquanto dever do Estado (art. 196). Também o movimento contribuiu para a elaboração do SUS, idealizado como uma rede nacional e serviços regionalizados, hierarquizados e descentralizados de assistência à saúde. Também do movimento sanitarista emergiram personagens que iriam contribuir para a elaboração da política nacional de medicamentos e, em particular, da política de combate à Aids a partir dos anos 1990, iniciativa que ganhou projeção internacional como modelo de resposta à epidemia que combina prevenção e tratamento da doença. (Loyola, 2007).

2.2 A resposta brasileira à epidemia de Aids: questionar direitos de patentes e produzir localmente medicamentos antirretrovirais

A década de 1990 no Brasil foi marcada, de um lado, pela adoção de medidas neoliberais e de ampla liberação do mercado; e, de outro lado, pela constituição do que viria a ser conhecida como a resposta brasileira à epidemia de Aids. Para realizar esta última, em contraposição às medidas adotadas no plano econômico, envolvendo a privatização de empresas sob domínio estatal, o Estado se apoiou na produção de antirretrovirais (ARVs) por laboratórios públicos.

A adoção de políticas neoliberais e das orientações do Consenso de Washington afetaram a produção nacional de medicamentos e anularam os investimentos realizados,

sobretudo durante os anos 1980, no setor de química fina. As políticas existentes foram substituídas pela liberalização do comércio, desregulação de preços e privatização de empresas estatais. A portaria no. 4 foi anulada e as políticas industriais, abandonadas. Essas políticas tiveram um impacto imediato sobre o setor farmacêutico brasileiro: 1.700 linhas de produção de intermediários sintéticos e insumos encerraram suas operações (Orsi et al., 2003); a importação de medicamentos e IFAs subiu de \$512 milhões em 1990 para \$2,363 bilhões em 2002, enquanto as exportações continuaram em pouco mais de \$400 milhões no mesmo período (Palmeira Filho & Pan, 2003). Também os preços de medicamentos, anteriormente sujeitos ao controle direto pelo governo federal, foram liberados até se tornaram livres em 1992. Em seguida, houve um forte aumento dos preços praticados pela indústria (Loyola, 2007).

A adoção de políticas neoliberais por países em desenvolvimento nos anos 1990 representou uma virada nas economias políticas desses países. Até então, entre a Segunda Guerra Mundial e a década de 1980, o modelo econômico prevalente se baseava na transformação industrial a partir de um conjunto de políticas de substituição de importação. Nesse sentido, os governos empregavam amplas barreiras tarifárias para proteger a indústria local, proviam subsídios e crédito público a produtores, e criavam empresas públicas em setores estratégicos para a economia. Países em desenvolvimento como o Brasil criaram laboratórios públicos ou liderados pelo Estado para produzir medicamentos necessários aos seus sistemas de saúde e encorajar o crescimento de uma indústria farmacêutica local (Flynn, 2015).

Baseado nas ideias *keneynsianas*, o modelo econômico até então prevalente enfatizava o papel ativo do Estado na economia como forma de transformar a economia e criar um mercado consumidor crescente. Ao contrário, as orientações neoliberais confiavam nas forças do mercado para estabilizar os preços e libertar os atores do setor privado para dirigirem o crescimento econômico. Tais políticas neoliberais ganharam notoriedade nos anos 1980 e 1990 em resposta a problemas macroeconômicos, entre eles hiperinflação, problemas na balança de pagamentos e débitos governamentais insustentáveis. (Flynn, 2015).

As proposições de um grupo de economistas, em especial da Universidade de Chicago, para responder a esses problemas econômicos, defendiam a redução do papel do Estado na economia e a integração econômica internacional. Esse conjunto de políticas se tornou conhecido como “Consenso de Washington” e “Consenso de Washington Expandido”. Embora a maioria desses instrumentos tenham tido como foco as finanças públicas e questões monetárias, diversos deles acabaram afetando os sistemas de saúde. Essas políticas incluíam a

disciplina fiscal a partir de limitações estritas aos orçamentos, incluindo com gastos em saúde; estabelecimento de prioridades de gastos públicos, levando ao corte de políticas industriais que privilegiam as indústrias nascentes; privatização de empresas sob controle do Estado; desregulação, como a relacionada ao controle de preço de medicamentos; a integração à Organização Mundial do Comércio, o que exigiu a adoção de regras padrões para a organização dos mercados globais, entre as quais as regras do Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (ADPIC ou TRIPS, na sigla em inglês), com impacto sobre a capacidade dos governos atenderem questões de saúde pública; e o envolvimento do Estado focado nos serviços que não podem ser obtidos através de mecanismos do mercado privado. (Flynn, 2015).

Também a progressiva acentuação dos princípios neoliberais propiciou a elaboração e a aprovação da lei de propriedade industrial, também chamada de lei de patentes, por incluir as regras sobre proteção patentária. Fernando Henrique Cardoso²⁴ (FHC) foi o presidente na época da aprovação da lei, além de ter sido um dos principais articuladores do projeto na época em que era ministro das relações exteriores. A nova lei de patentes foi inicialmente um projeto enviado ao Congresso em abril de 1991 pelo governo Collor a fim de atrair investimentos externos para o país.

Sob pressão explícita do governo brasileiro, da embaixada dos Estados Unidos e lobby da indústria internacional, sobretudo de empresas farmacêuticas norte-americanas, o projeto foi alterado até se transformar na lei 9.279, aprovada em 1996, já no governo FHC. A lei adequava as normas nacionais sobre patentes, antecipando em quase dez anos o período que o país dispunha para se adequar ao Acordo TRIPS, da Organização Mundial do Comércio. A lei passou a permitir novamente o patenteamento de produtos farmacêuticos, além de autorizar a proteção retroativa de patentes concedidas anteriormente à entrada em vigor da nova legislação, se observados os requisitos para tal (patentes *pipeline*). Essa legislação contribuiu, portanto, para a pressão contínua sobre a sustentabilidade do orçamento para compra de ARVs. Para FHC e seu grupo econômico a nova legislação era um passo necessário na liberalização econômica brasileira, para reduzir a dependência na importação de tecnologia e atrair investimento estrangeiro. Além disso, os seus defensores alegavam que os direitos de PI iriam aumentar o comércio do país com os Estados Unidos, uma vez que se tratava de uma questão sensível no plano do comércio internacional, com o país tendo sido alvo da Seção 301

²⁴ Trigésimo quarto presidente da República Federativa do Brasil, entre 1995 e 2003.

do Trade Act de 1974 para aplicação de tarifas de 100% sobre a importação pelo Brasil pelo governo Reagan, em 1988 (Flynn, 2015; Tachinardi, 1993).

Nesse contexto, as políticas industriais foram abandonadas pela equipe econômica dos anos 1990. Um frase do ministro das finanças, Pedro Malan (ministro de FHC entre 1995 e 2002), afirmou que “a melhor política industrial é a ausência de política industrial”. A decisão do governo de fechar a CEME em 1997 foi simbólica do fim dos esforços governamentais em apoiar a produção industrial local. As atividades da CEME, em seus últimos dias, revelavam, na verdade, os conflitos entre setores público e privado, em especial em relação às compras centralizadas de medicamentos. As aquisições gradualmente passaram a vir do setor privado nacional e de companhias estrangeiras em oposição aos laboratórios públicos em razão da posição hegemônica de firmas estrangeiras no mercado doméstico e alegações de corrupção na CEME; também se aventou a privatização de laboratórios públicos por governos estaduais (Bermudez, 1995; Oliveira, 2007; Flynn 2015). O impacto dessas políticas neoliberais sobre o preço dos medicamentos foi imediato, com seu aumento exponencial em curto espaço de tempo (54%, acima da inflação, entre 1989 e 1999; Ministério da Saúde, 2000). Essa crise contribuiu para a re-intervenção do Estado no mercado e em políticas para promover o acesso.

Paralelamente, foi nessa década que se consolidou a chamada resposta brasileira à epidemia de HIV/AIDS, que assolava o mundo desde a década de 1980. Essa resposta, que articulou prevenção e tratamento, foi o resultado de ações de um conjunto de atores, entre os quais antigos integrantes do movimento sanitaria, organizações não governamentais (ONGs) e personagens importantes liderando o Ministério da Saúde e instituições estatais como o laboratório público Farmanguinhos. O movimento sanitaria, como mencionado, foi integrado por personagens de diferentes setores do mundo social, que posteriormente teriam um papel importante na formulação da política de medicamentos, nos anos 1990, e na política de combate à AIDS. Frustrada a tentativa de se imiscuir em meio às bases sociais, em razão do clientelismo político existente à época, outra estratégia do movimento sanitário foi se “infiltrar” no governo (Loyola, 2008).

Assim, em 1983, foi criado o primeiro Centro de Referência e Treinamento para o combate à AIDS do país, formado e liderado por médicos ligados ao movimento sanitaria, o que antecedeu a constituição de um programa para enfrentamento dessa doença. Além dos sanitarias, outros médicos de especialidades ligadas a doenças associadas à AIDS (dermatologistas, infectologistas, cancerologistas etc.), que começavam a atender, em clínicas particulares, os pacientes de HIV, também contribuíram para o espaço que a doença passou a ter no MS. O Programa Nacional de DST/AIDS (PN-DST/AIDS) começou a ser estruturado

em 1985 no âmbito do MS, quando programas estaduais dedicados à doença já estavam estruturados em pelo menos 11 unidades federativas brasileiras (Loyola, 2008).

Loyola (2008) defende o papel decisivo que o PN-DST/AIDS teve não apenas no enfrentamento da doença, com a redução da mortalidade por AIDS, mas na própria formulação de uma política de medicamentos, a qual tornaria possível, posteriormente, a promulgação da lei de genéricos. Também o apoio do Banco Mundial, na forma de empréstimos²⁵, auxiliariam o PN-DST/AIDS a estruturar suas ações de prevenção e controle da doença, além de ter contribuído para o aumento da participação de ONGs nos esforços do programa. Apesar da posição inicial do Banco Mundial reticente em relação ao fornecimento de medicamentos aos pacientes, dados os recursos escassos disponíveis nos países do Sul, a organização não teria, por outro lado, pressionado pela adoção de uma postura neoliberal e alguns de seus representantes teriam mesmo compartilhado da visão das autoridades brasileiras (Biehl, 2007).

Outro ator importante para o sucesso desse modelo foi a participação da sociedade civil, que incluiu diferentes Igrejas, em particular a Igreja Católica, associações de profissionais e filantrópicas, intelectuais, jornalistas etc. Por outro lado, são as organizações não-governamentais (ONGs)²⁶ que, em razão de seu papel político, exercendo pressão sobre o Estado e mobilizando a sociedade, passaram a ser identificadas como representantes da sociedade civil.

Foi no início da década de 1990 que o PN-DST/AIDS, hoje um Departamento do MS²⁷, se engajou na compra para distribuição gratuita, a nível nacional, do AZT, como já ocorria, em São Paulo, desde 1991. O objetivo era forçar a notificação e o controle da doença, pois já se identificava que a doença tinha características endêmicas e universais, que não se restringiria aos homossexuais masculinos. Essa medida contrariava a posição, à época, do Banco Mundial, que não considerava a atenção médica e a distribuição de medicamentos como prioritárias por serem onerosas e pouco produtivas. Por outro lado, a compra de

²⁵ Em 1993, o Programa Nacional assinou um acordo de empréstimo de \$250 milhões, sendo \$160 milhões provenientes do Banco Mundial e \$90 milhões do governo brasileiro. Outro empréstimo foi obtido junto ao Banco Mundial em 1998, o qual possibilitou a infraestrutura necessária para o fornecimento de ARVs e o monitoramento da terapia, além de ter institucionalizado o ativismo terapêutico a partir de recursos oferecidos a ONGs (Flynn, 2015).

²⁶ Algumas das ONGs emblemáticas na resposta à epidemia foram o Grupo de Apoio à Prevenção da AIDS (Gapa), criada em 1985, em São Paulo; a Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (Abia), fundada em 1986, no Rio de Janeiro; e o Pela Vidda, que fundou a primeira assessoria jurídica para atender demandas relacionadas a AIDS, em 1989. Além disso, como a AIDS atingiu, num primeiro momento, homossexuais masculinos, grupos gays também tiveram participação importante nas primeiras reações à epidemia, como o Grupo Gay da Bahia e Somos, de São Paulo. (Loyola, 2008).

²⁷ Atualmente Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais.

medicamentos ARVs pelo MS para distribuição gratuita se tornou irreversível. O PN-DST/AIDS passou então a se confrontar com o crescimento da demanda por ARVs e a pressão sobre a sustentabilidade do programa em razão do elevado preço dos medicamentos disponíveis no mercado antes da entrada de genéricos brasileiros e indianos. Nessa época, crescia também a demanda por medicamentos no âmbito do Judiciário, o que era facilitado pelo fato de já se ter construído na esfera desse Poder a ideia de que o acesso integraria o direito à saúde (Flynn, 2015).

Os recursos orçamentários para a aquisição de ARVs passaram a ser assegurados pelo Decreto no. 9.313, de 1996, também conhecido como Lei Sarney. Essa norma assegurou a todos os pacientes com HIV o acesso gratuito aos medicamentos para tratamento da doença e determinou que os critérios para a sua definição seriam indicados pelo MS. Para esse fim, um comitê assessor, chamado de Comissão do Consenso Terapêutico, constituído por especialistas no tratamento da doença, foi formado para definir os protocolos de tratamento da Aids.

A importância dessa legislação é que, embora a saúde tenha sido prevista como direito fundamental na Constituição, não obrigava o Estado a fornecer tratamentos gratuitamente a todos os cidadãos. Ao contrário das políticas farmacêuticas do SUS, que continuavam com problema de financiamento e crescente descentralização para os Estados, a Lei Sarney resultou em um programa vertical e centralizado para fornecimento de tratamentos gratuitos para a AIDS. Estava assegurada, portanto, nos níveis jurídico e orçamentário, o apoio desse modelo de combate à AIDS baseado na farmacêuticalização, isto é, na transição de uma concepção de saúde pública baseada no cuidado e na prevenção para aquela fundada no fornecimento de medicamentos (Biehl, 2004).

A lei Sarney e sua repercussão certamente contribuíram para pressionar o orçamento do Programa de DST/Aids, ao garantir o fornecimento de ARVs a todos os pacientes, ampliando a demanda pelos mesmos; e, ao permitir a qualificação dessa demanda, o que ocorreu com a inclusão progressiva de terapias de diferentes complexidades, entre elas medicamentos de última geração, patenteados e de preço extremamente elevado, como a tripla terapia, que chegou ao mercado no mesmo ano, transformando a AIDS de uma sentença de morte em uma doença crônica. Os gastos do governo federal com ARVs, que eram de US\$ 35 milhões, em 1996, chegaram a US\$ 335 milhões, em 1999. Além disso, entre 1997 e 1998, foram instituídos os testes CD4 e de carga viral para acompanhamento de pacientes (Loyola, 2008). A inclusão desses novos medicamentos se tornou um complicador para o Programa, na medida em que, em 1996, também houve a aprovação de uma nova lei de patentes.

Diante dessas pressões, técnicos do MS e do PN-DST/AIDS retomaram a estratégia de investimento na fabricação local de medicamentos por laboratórios farmacêuticos públicos. Um desses laboratórios que se tornou fundamental foi Farmanguinhos, que, sob a direção de Eloan Pinheiro, vinha se reestruturando para poder produzir medicamentos essenciais de interesse do MS. Com a entrada de José Serra no MS, em 1998, essa estratégia passou a integrar uma política nacional de medicamentos, que levou ao aporte de recursos para os laboratórios públicos.

Aliada a essa estratégia, o MS desenvolveu uma verdadeira batalha pela aprovação de uma lei de medicamentos genéricos a partir de um projeto de lei de 1991 proposto por Eduardo Jorge. Para isso, o Ministro José Serra precisou enfrentar forte pressão da Abifarma, batalha que foi, em parte, realizada na mídia, como demonstrado por Loyola (2010). Também fundamental para a implementação dos genéricos foi a extinção da antiga Secretaria de Vigilância Sanitária, do MS, tradicionalmente sensível à pressão da indústria, e criação de um agência independente de vigilância sanitária nos moldes da FDA, a Anvisa.

Além de contribuir para a construção de um selo de garantia de qualidade de produtos terapêuticos, a Agência também passou a ter como atribuição a participação no exame de pedidos de patentes farmacêuticas (decreto presidencial, de 2001, que alterou a lei de patentes, artigo 229). Para Biehl (2004), a atuação do governo brasileiro nos planos nacional e internacional com o fim de assegurar o acesso de sua população aos tratamentos ARVs, tornando-o um “Estado ativista”, demonstra que a globalização econômica não necessariamente limita a atuação dos Estados.

Os laboratórios farmacêuticos públicos passaram a atuar no mercado de ARVs inicialmente como uma oportunidade de comercializar o produto para o governo e depois como resultado de demanda governamental. Apesar dos problemas financeiros e de gestão - nos anos 1990 esses laboratórios operavam abaixo da capacidade, tinham problemas de recursos para investimento e modernização da produção, e foram ameaçados de privatização - muitos laboratórios continuaram a exercer um papel central nos programas de saúde públicos. Como os laboratórios públicos não tinham capacidade em termos de processos químicos sintéticos para produzir IFAs, eles focaram nas formulações farmacêuticas e de produtos em estágio final.

O primeiro laboratório público a começar a produção de AZT foi o Lafepe, em 1994. Em seguida, o MS se voltou para o Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos -, seu laboratório oficial, para que este se tornasse o principal fornecedor do programa federal após a aprovação da lei Sarney, em 1996. Embora sub-financiado, o laboratório, sob liderança

de Pinheiro, conseguiu aumentar sua linha de produção de 3 para 64 produtos, sendo que os medicamentos ARVs se tornaram um componente importante do portfólio do laboratório (Cassier e Corrêa, 2003; Flynn, 2015). Ademais, a legitimidade da produção pública de medicamentos encontrava respaldo na Constituição Federal de 1988, cujo artigo 200, previa que “Ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei, compete: I - ... participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos”.

Cassier e Corrêa (2003) estudaram esse importante eixo da política brasileira de AIDS, o da cópia de medicamentos ARVs não patenteados no país. A cópia foi possível justamente em relação aos tratamentos disponíveis no mercado anteriormente a 1997, quando entrou em vigor a lei de patentes brasileira. O programa se baseou no uso de engenharia reversa das moléculas alvo, o que se mostrou necessário, uma vez que nem todas as informações necessárias para a produção de medicamentos estavam nos documentos de patente depositados no exterior. Os autores apontam como a engenharia reversa foi um método genuíno de aquisição de conhecimento e produção tecnológica. Posteriormente, as capacidades adquiridas a partir da cópia de ARVs seriam aproveitadas por Farmanguinhos no consórcio para desenvolver o antimalárico ASMQ, objeto do Capítulo 3.

Por outro lado, com a passagem da lei 9.279/1996, o laboratório enfrentaria sérios desafios para realizar a produção de novos ARVs incluídos no protocolo de tratamento da doença pelo consenso terapêutico. Ao mesmo tempo, Farmanguinhos não deixou de se engajar na produção de medicamentos sob patente, como o Efavirenz, cujo laboratório se valeu do dispositivo *pipeline* para patentear esse tratamento no país, embora já estivesse disponível no mercado antes de 1996. Para isso, Farmanguinhos recorreu ao mecanismo da exceção bolar, incluído na lei de patentes pela lei 10.196, de 14 de fevereiro de 2001, que possibilita usar patentes para preparar o registro do medicamento genérico para sua colocação no mercado logo em seguida à expiração da patente (Cassier & Correa, 2012).

Essa estratégia de colocar o Estado na produção direta de ARVs é, de fato, irônica, em comparação com o conjunto de reformas neoliberais implementadas nos anos 1990 (Flynn, 2015). Alguns desses laboratórios públicos, como o LAFEPE, estiveram sob o risco de serem privatizados, mas tiveram seu curso alterado dada a demanda crescente por ARVs e a disponibilização de recursos federais para desenvolver a produção pública (Oliveira, 2007).

Na verdade, embora existisse a produção de alguns ARVs, ainda que incipiente, por laboratórios privados nacionais, como Microbiológica e Labogen, havia desconfiança em relação ao setor farmacêutico privado. Em relação à indústria internacional, que estabelecera

preços exorbitantes, e havia se envolvido em casos de falsificação de medicamentos, mas também em relação a algumas empresas nacionais, que tinham adotado algumas estratégias visando controlar o mercado nacional de IFAs, contribuindo para o distanciamento entre o setor público e privado (Flynn, 2015).

Cabe ainda mencionar que a despeito do estímulo à localização da produção farmacêutica, esta se fundamentou basicamente na importação de IFAs de empresas estrangeiras, sobretudo indianas e chinesas. Essa decisão era favorecida pela lei de licitações (lei 8.666, de 1993), que estabeleceu normas para as licitações e os contratos da Administração Pública. Tal lei favoreceu a importação de insumos, que eram mais baratos do que aqueles produzidos nacionalmente. Todavia, essa decisão de se apoiar na importação de IFAs acabou por se tornar o ponto fraco do setor farmacêutico nacional, e seria futuramente alvo da política industrial dos anos 2000. (Flynn, 2015).

Outra estratégia para assegurar a sustentabilidade do PN-DST/AIDS foi o recurso a uma das flexibilidades aos direitos patentários previstas no Acordo TRIPS e incorporada na lei de patentes, a licença compulsória. Em 1999, embora 47% dos medicamentos ARVs fossem adquiridos de nacionais (92% de laboratórios oficiais e 7% privados) e 53% de multinacionais, os seus gastos representavam 19% e 81%, respectivamente. Com o aumento da produção de medicamentos nacionais os gastos encolheram, mas o processo foi pouco a pouco invertido com a introdução no coquetel de drogas de novos medicamentos patenteados e fundamentais para o combate a formas resistentes de infecção. O Decreto n. 3.201, de 1999, da Presidência da República, alterou a lei de patentes para tornar possível a concessão de licença compulsória nos casos de emergência nacional e de interesse público, como previsto no artigo 71. Serra ameaçou então licenciar compulsoriamente dois medicamentos - Nelfinavir, da Roche, e Efavirenz, da Merck. Essas ameaças só se tornaram credíveis em razão da demonstrada capacidade de Farmanguinhos de produzir medicamentos ARVs a partir de engenharia reversa. A licença acabou não sendo levada a cabo, pois os laboratórios preferiram reduzir o preço dos medicamentos, o que influenciou a queda do preço dos demais medicamentos. O custo do tratamento ARV caiu de US\$ 6.240, em 1997, para US\$ 2.210, em 2001. (Flynn, 2015).

Como consequência, houve uma forte reação dos EUA, que requereram à OMC um painel de arbitragem questionando a aplicação da lei de patentes brasileira, mas o qual foi retirado ainda em 2001 em razão da reação negativa de países membros. Além disso, foi aprovada, em 2001, a Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e a saúde pública, no âmbito da OMC, defendida pela delegação brasileira, e que preconizava o acesso a

medicamentos para pacientes de AIDS como uma questão de saúde pública e como um direito humano fundamental. Também deve-se mencionar a progressiva politização das ONGs em relação a questão das patentes com a criação do Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI), e sua aliança com ONGs internacionais, como Médicos Sem Fronteiras e CPTech (atualmente chamada Knowledge Ecology International) (Flynn, 2015).

Biehl (2004) aponta algumas mudanças importantes que caracterizam o programa de Aids brasileiro: de um Estado bem estar social em frangalhos a um “Estado ativista”; de um modelo de saúde pública compreendida como prevenção e cuidado clínico para aquele baseado no acesso a tratamentos; e direitos políticos para direitos biológicos.

É interessante que, a despeito da projeção nacional e internacional conquistada pelo Programa de DST/AIDS brasileiro, em especial quando o MS esteve sob liderança de José Serra, e candidato a substituto de FHC na presidência, não se impediu a eleição do principal candidato concorrente, Luiz Inácio Lula da Silva, do Partido dos Trabalhadores.

2.3 Estado neo-desenvolvimentista e desafios para articulação de políticas industriais, tecnológicas e de saúde pública

A partir de 2003, com a eleição do Partido dos Trabalhadores, ocorreu uma guinada nas políticas do país, com a retomada de uma política industrial destinada a incentivar o desenvolvimento de setores estratégicos da indústria nacional. Visualiza-se a configuração de uma política para a saúde com mobilização das esferas industriais, tecnológicas e de saúde pública. No entanto, essa configuração não se deu necessariamente de forma articulada, o que pode ter repercussão na avaliação sobre o impacto desse conjunto de políticas para a autonomia farmacêutica do país.

Neste item, nós descrevemos sucintamente o conjunto de iniciativas criadas a partir dos anos 2000 para o desenvolvimento do setor produtivo nacional destinado a atender as demandas do SUS. Essas iniciativas envolveram a edição de políticas industriais e de ciência e tecnologia, além de instrumentos jurídicos e fontes de financiamento para apoiar o desenvolvimento do chamado “complexo econômico e industrial da saúde” (CEIS). Cassier e Corrêa (2012) mencionam o caráter “neo-desenvolvimentista” dessas políticas.

O CEIS emergiu como um conceito fundamental no seio dessas políticas industriais e tecnológicas para a saúde. Tal como concebido por pesquisadores da Fiocruz, o CEIS enfatiza

a integração entre inovação, estruturas produtivas e serviços de saúde, compreendendo a relação entre o setor de serviços (a provisão de serviços hospitalares, laboratoriais, de diagnóstico e tratamento) e as atividades econômico-industriais, representadas pelas indústrias de base química e biotecnológica (medicamentos, vacinas, hemoderivados e reagentes para diagnóstico), assim como indústrias de base mecânica, eletrônica e indústria de material (equipamentos médico-hospitalares e odontológicos) (Gadelha, Quental, & Fialho, 2003; Gadelha et al, 2013). O CEIS foi integrado como um dos eixos de atuação do Programa “Mais Saúde”, de 2008, do MS, e se tornou um departamento no âmbito da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do MS, em 2009 (Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde), o qual propõe, implementa e avalia as políticas e estratégias relacionadas ao desenvolvimento do sistema produtivo e de inovação em saúde do Brasil.

Entre 2003 e 2014, três políticas industriais foram editadas pelo governo brasileiro: a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), com duração até 2007; a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP), para o período entre 2008 e 2010; e o Plano Brasil Maior (PBM), cuja duração foi de quatro anos (2011-2014). A PITCE elegeu quatro setores prioritários (fármacos e medicamentos; software; bens de capital; e semicondutores) como alvo para as medidas visando ao aumento da capacidade competitiva da indústria nacional. Embora represente um avanço relativo ao vácuo de políticas industriais nos anos 1990, com a criação de agências e instrumento jurídicos para estímulo à inovação em setores intensivos em tecnologia, faltaram estratégias e ações para mudanças estruturais nos setores alvo da política. A PDP, lançada em seguida, e de curto período, acabou funcionando principalmente para combater os efeitos da crise financeira internacional de 2008 no plano local. O PBM, buscando, segundo ele, um crescimento sustentável e inclusivo, puxado pela inovação tecnológica, adotou medidas, entre as quais, a desoneração de investimentos e das exportações, aumento de recursos para inovação, aperfeiçoamento do marco regulatório da inovação e regulamentação da lei de compras governamentais para estimular a produção e a inovação país. (Chaves, Hasenclever, & Oliveira, 2016)

Na esfera da ciência e da tecnologia (C&T), foi criado o Plano de Ciência, Tecnologia e Inovação, conhecido como PAC C,T&I, com vigência entre 2007 e 2010, pelo então Ministério da Ciência e Tecnologia, a ser articulado com outros programas do governo (Plano de Aceleração do Crescimento e Infraestrutura – PAC; Política Industrial, no caso, a PITCE; Política de Desenvolvimento da Agropecuária; Plano de Desenvolvimento da Saúde; e Plano de Desenvolvimento da Educação). O PAC C,T&I estabeleceu prioridades como expandir e

consolidar o sistema nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação e promover a inovação tecnológica nas empresas.

Mencione-se igualmente o Programa Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCTs), criado em 2008, que buscou incentivar o desenvolvimento de projetos de C&T em temas considerados de fronteira e estratégicos a serem geridos por laboratórios e grupos de pesquisa organizados em redes científico-tecnológicas. Esse programa se diferenciou de anteriores em C&T pela ênfase no modelo de organização da pesquisa em redes. Além disso, houve um grande vulto de recursos para o Programa (R\$ 900 milhões em sua primeira fase) e o número de redes criadas (125 INCTs), pesquisadores associados (6 mil), distribuídos em oito grupos temáticos (saúde, nanotecnologia, agrária, energia, engenharia e tecnologia da informação, exatas e naturais, humanas e sociais, ecologia e meio ambiente), segundo dados de 2013. Uma nova fase do Programa foi lançada a partir de um edital de junho de 2014, com recursos de R\$ 641,7 milhões para a consolidação dos grupos de pesquisa e estímulo a novas redes de cooperação (Souza-Paula & Villela, 2014).

Além das políticas industriais e tecnológicas acima mencionadas (PITCE, PDP, PBM), uma outra política – “Mais Saúde: direito de todos” ou Programa de Aceleração do Crescimento (PAC) da Saúde – incluiu medidas destinadas ao desenvolvimento do sistema produtivo e de inovação brasileiro relacionado à saúde.

Um instrumento importante no âmbito dessa política industrial da saúde é a Portaria MS 978/2008, com uma lista de produtos estratégicos para o MS e a serem fabricados no Brasil, posteriormente expandida com a Portaria 3.089/2013. Para a fabricação desses produtos foi estabelecida a estratégia das parcerias para desenvolvimento produtivo (PDPs), parcerias entre os setores público e privado, no caso, entre laboratórios públicos e empresas nacionais e estrangeiras. O estabelecimento dessas parcerias teve como objetivos, entre outros, a localização de produtos de interesse do SUS – seja de alto custo ou impacto sanitário -, a capacitação da indústria nacional, com possibilidade de verticalização da produção, transferência de tecnologia e o fortalecimento dos laboratórios públicos. Até 2014, mais de 104 projetos de PDPs haviam sido propostos, para medicamentos, produtos biológicos, hemoderivados, vacinas, testes e equipamentos médicos (Chaves et al., 2016).

Também importantes programas foram criados para o financiamento da capacitação do setor e geração de inovação, tanto por parte da Finep, quanto do BNDES. Um exemplo é o Plano Inova Empresa, da Finep, com três editais lançados até o momento, com foco em setores específicos – biofármacos, farmoquímicos e medicamentos; equipamentos médicos; e seleção pública de projetos cooperativos de C&T em equipamentos. O Plano busca elevar o

gasto de P&D nas empresas incentivando-as a implementar projetos de maior risco tecnológico, a partir de diversas modalidades de financiamento e uso do poder de compra do Estado. Em relação ao BNDES, este criou o Profarma, programa destinado a modernizar, reestruturar e expandir a capacidade produtiva nacional. O programa buscou gradualmente uma articulação maior do BNDES com o Ministério da Saúde. Ademais, a progressiva atuação do BNDES no estímulo à inovação levou à criação de instrumentos específicos, como o Fundo Tecnológico (Fundec), em, 2006; o Criatec, em 2007; e o PSI Inovação, em 2010.

As políticas públicas e instrumentos de financiamento foram progressivamente acompanhadas por mudanças no plano regulatório. Para isso, foi importante a criação do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (Gecis), com competência para desenvolver o marco regulatório para concretizar as estratégias das políticas industriais da saúde. Ademais, houve também a tentativa de integração da agência de vigilância sanitária, a ANVISA, enquanto fundamental na regulação da qualidade dos produtos para a saúde, e cujas normas deveriam também estar em sintonia com as políticas do CEIS.

Além disso, houve o envolvimento de uma diversidade de Ministérios e instituições envolvidas na operação dessa política industrial – Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC), a partir do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), do Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro) e Agência Brasileira de Promoção de Exportações e Investimentos (Apex); o MCT, com a Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), o Fundo Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FNDCT/Fundos Setoriais); Ministério da Fazenda; Ministério da Educação, com a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); o Ministério da Justiça; o Ministério das Relações Exteriores; O MS, com a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SECTIE). Embora essa amplitude de atores e Ministérios na operação dessa política possa ser vista como sinônimo de articulação de diferentes esferas afetadas pelo CEIS, não há relação hierárquica entre essas instituições, o que significou um desafio para a coordenação das ações de cada uma delas (Chaves et al, 2016).

Também visualiza-se a contínua expansão da Fundação Oswaldo Cruz e sua afirmação como uma rede de instituições que contribuem para o sistema de inovação e produção de inovações biomédicas destinadas a utilização pelo SUS. Um exemplo é a criação de novas unidades técnico-científicas da Fiocruz em outras regiões, como a Fiocruz-Paraná e a Fiocruz-Pernambuco, em 2009.

No caso da Fiocruz-Paraná, a sua origem foi a criação do Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBMP – um instituto de natureza privada formada pelo convênio entre Fiocruz, a Secretaria de Ciência e Pós-Graduação do Estado do Paraná e o Instituto de Tecnologia do Paraná, laboratório oficial do Estado do Paraná. Inicialmente o IBMP seria integrado à Fiocruz-Paraná, mas continuou, finalmente, como um instituto independente, em razão de sua natureza privada, com vantagens para atividades de inovação ligadas ao seu caráter não público. Outra iniciativa no âmbito da Fiocruz foi a criação de um Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para a Saúde (PDTIS), em 2002, que destinou recursos às unidades da Fiocruz para o desenvolvimento de produtos, processos e serviços relacionados a insumos para diagnóstico, vacinas, medicamentos e bio-inseticidas.²⁸

Além disso, também a partir de 2003, houve um grande esforço na participação do Brasil enquanto promotor de cooperação Sul-Sul. Dois exemplos envolveram participação da Fiocruz. Um deles foi a fábrica de medicamentos de Moçambique, cujos medicamentos são fruto de transferência de tecnologia do Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos). O segundo foi a sua participação na fundação da PDP internacional *Drugs for Neglected Diseases Initiative*, além de Farmanguinhos ter integrado o consórcio internacional FACT para desenvolver o antimalárico ASMQ (objeto do capítulo 3). Outros exemplos são a doação de ARVs e suporte técnico para programas de AIDS de outros países da América Latina e países da África lusófona, além de doação e exportação do ASMQ para outros países latino-americanos. Flynn (2013), ao analisar diplomacia farmacêutica brasileira, aponta que iniciativas de cooperação como as mencionadas anteriormente parecem se apoiar mais em princípios de solidariedade e ampliação do direito à saúde, do que pelo interesse na expansão da participação do país na geopolítica mundial (*soft power*).

Essa variedade de iniciativas e políticas permite a identificação de um Estado ativamente participativo da construção de um sistema de produção de inovações orientado pelas necessidades do SUS. Além de desenvolvimentista, este Estado pode também ser visto como *empreendedor*, em razão de seu papel extremamente ativo e abrangência de suas ações. Mazzucato (2013) apontou que em indústrias importantes como a farmacêutica e biotecnológica, assim como de tecnologia da informação e de nanotecnologia, houve um *Estado empreendedor*, que atuou muito além da correção das falhas do mercado. Na verdade, foi um Estado que

²⁸ <http://www.castelo.fiocruz.br/vpplr/pdtis.php>

“ousou pensar – contra todas as probabilidades – no ‘impossível’: criando oportunidades tecnológicas; fazendo os investimentos iniciais, grandes e fundamentais; permitindo que uma rede descentralizada desenvolvesse a pesquisa arriscada; e depois possibilitando que o processo de desenvolvimento e comercialização ocorresse de forma dinâmica.”

3 INOVAÇÃO FARMACÊUTICA ORIENTADA POR UMA NECESSIDADE DE SAÚDE PÚBLICA: O CONSÓRCIO PARA DESENVOLVIMENTO DO ANTIMALÁRICO ARTESUNATO-MEFLOQUINA²⁹

3.1 Introdução

Em 2007 e 2008, dois novos medicamentos para tratamento da malária foram lançados no mercado global – o artesunato-amodiaquina (ASAQ) e o artesunato-mefloquina (ASMQ), respectivamente. Os dois produtos foram fruto do consórcio FACT – *Fixed-dose Artesunate-based Combination Therapies* -, uma rede internacional de desenvolvimento farmacêutico constituída por uma variedade de instituições (acadêmicas e filantrópicas, bem como laboratórios farmacêuticos públicos e privados) localizadas em países do Norte e do Sul Global. Outra novidade do projeto foi sua coordenação por uma iniciativa igualmente inédita no cenário da saúde global dos anos 2000 (a PDP *Drugs for Neglected Diseases Initiative*).

Tanto o ASAQ quanto o ASMQ são combinações em dose fixa a base de artesunato, um dos derivados da artemisinina. A combinação de fármacos, sendo um deles um derivado de artemisinina, passou a ser chave para tratar e combater a doença e, ao mesmo tempo, prevenir a formação de resistência a essa classe de antimaláricos. Embora ainda hoje, em alguns países, se utilize combinações em blisters separados, a tecnologia da combinação desses fármacos em dose fixa é de reconhecida importância em saúde pública, ao possibilitar a simplificação do tratamento (o número de comprimidos a ser ingerido é menor), o que aumenta a adesão dos pacientes (que não poderá escolher qual dos fármacos ingerir, o que acontece, na prática, quando um dos fármacos é mais amargo, por exemplo). Contudo, quando em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar quatro dessas combinações (OMS, 2001), apenas uma delas – o artemether-lumefantrina, produzido por um laboratório multinacional – estava disponível em dose fixa no mercado internacional.

²⁹ Este capítulo é uma versão adaptada do artigo aceito para publicação no livro “Innovating from the south”, sob direção de Maurice Cassier e Marilena Corrêa, no prelo. A iniciativa também foi explorada em outro artigo publicado pelo autor: “Needs-Driven Versus Market-Driven Pharmaceutical Innovation: The Consortium for the Development of a New Medicine against Malaria in Brazil”, *Developing World Bioethics*. Aug 2014, Vol. 14 Issue 2, p101-108. 8p. DOI: 10.1111/dewb.12056.

O caso das combinações a base de artemisinina (ACTs) em dose fixa (FDC, sigla em inglês de *fixed-dose combination*) expõe as limitações do modelo tradicional de pesquisa, desenvolvimento e produção farmacêuticos, que direcionado pelo lucro e apoiado no sistema de patentes como instrumento para incentivar o investimento em inovação, não atende as demandas de saúde das populações menos favorecidas, como o desenvolvimento de tratamentos novos e adaptados às suas necessidades. Com a constatação das falhas desse sistema, uma série de propostas foram concebidas e iniciativas implementadas para suprir essas lacunas, sendo uma delas o consórcio FACT para desenvolver o ASMQ e o ASAQ.

Estudos recentes analisaram detidamente algumas questões relacionadas ao desenvolvimento do ASMQ.³⁰ Wells, Diap, & Kiechel (2013), integrantes da DNDi, abordaram principalmente o modelo colaborativo para desenvolvimento farmacêutico, utilizado tanto no consórcio FACT quanto em outros projetos coordenados pela organização, indicando as suas vantagens para suprir as demandas por inovação para doenças negligenciadas. No ano seguinte, publicamos um artigo (Kameda, 2014) no qual também discutimos a relevância histórica do modelo do ASMQ, por representar uma das primeiras respostas práticas à constatação de lacunas do modelo tradicional de P&D. Defendemos que o ASMQ poderia ser retomado como um exemplo, contribuindo para as discussões, ainda em curso no âmbito de organizações internacionais, como a OMS, sobre inovação orientada por necessidades de saúde pública. Em 2015, um estudo, elaborado pela DNDi e pelo Núcleo de Assistência Farmacêutica, da Escola Nacional de Saúde Pública, da Fiocruz, avaliou como esse projeto considerou diferentes dimensões do acesso a medicamentos (DNDi & NAF/Fiocruz, 2015). Os autores do relatório utilizaram como indicadores para a análise os elementos apontados por Frost & Reich (2008) para se avaliar o acesso (arquitetura, disponibilidade, capacidade aquisitiva e adoção).

Neste capítulo retomamos e ampliamos a discussão feita anteriormente (Kameda, 2012 e 2014³¹), na qual o ASMQ é considerado enquanto exemplo de iniciativa orientada por necessidades de saúde pública, e não pelo mercado. Insistimos na importância histórica do consórcio, que foi motivado tanto por razões pragmáticas (a falta de ACTs em dose fixa no mercado), quanto ideológicas (o problema colocado pelas patentes ao acesso a medicamentos, a concentração da produção de inovações tecnológicas no Norte), o que se reflete na escolha

³⁰ Também há estudos sobre o ASAQ, inclusive anteriores ao ASMQ (Bompart, Kiechel, Sebbag, & Pecoul, 2011; Pécoul, Sevcsik, Amuasi, Diap, & Kiechel, 2008). Outro trabalho que analisa as duas iniciativas é a dissertação de mestrado de Mignot (2010).

³¹ Utilizamos entrevistas realizadas, entre 2011 e 2012, para a pesquisa de mestrado do autor (Kameda, 2012), além de entrevistas complementares, realizadas posteriormente, e outros materiais (relatórios e apresentações).

de atores participantes e na sua política de propriedade intelectual. Assim, a análise do desenvolvimento do ASMQ enriquece esta tese ao ser ilustrativa de uma resposta ao cenário descrito no primeiro capítulo.

O nosso interesse neste capítulo é também o de situar essa iniciativa tanto no nível internacional, enquanto desenvolvimento farmacêutico alternativo realizado através de uma rede global de instituições, com ampla circulação de conhecimento e tecnologias; quanto nacional, como uma modificação de paradigma do laboratório público brasileiro (Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz) produtor e exportador de um novo medicamento, em sintonia com as mudanças que se operaram no Brasil a partir de 2003, com a retomada de iniciativas no plano industrial para a área da saúde e de autonomia farmacêutica do país (capítulo 2).

Para a elaboração do capítulo, nos baseamos em entrevistas³² com atores de instituições integrantes do consórcio; na análise de relatórios técnicos, apresentações, dados sobre produção do ASMQ obtidos a partir do sistema de acesso à informação pública; e análise de bibliografia pertencente aos domínios da saúde coletiva e dos estudos sociais da ciência e da tecnologia.

De início (3.2), nos propomos a caracterizar em que medida as terapias combinadas a base de artemisinina emergem como alternativa para o tratamento da malária, em vista da resistência aos medicamentos anteriormente utilizados para tratar a doença, e a importância da sua formulação de dose fixa. No item seguinte (3.3), são descritas as motivações e os atores envolvidos na criação do grupo de trabalho internacional sobre medicamentos para doenças negligenciadas, no seio do qual foi concebido o projeto FACT, cuja composição, governança e política de não patenteamento são alvo do item 3.4. Os itens 3.5 e 3.6 apresentam, a partir das entrevistas com os atores-chave, tanto os desafios, quanto o aprendizado envolvido no desenvolvimento e na disponibilização do novo medicamento no cenário global. Concluindo o capítulo apresenta-se as percepções dos entrevistados em sua avaliação da iniciativa.

³² No total, foram realizadas 14 entrevistas, no período de dezembro de 2011 e março de 2012, com os profissionais pertencentes às instituições envolvidas no consórcio e sediadas no Rio de Janeiro (Farmanguinhos/Fiocruz, Fundação Oswaldo Cruz e DNDi). Posteriormente, foram realizadas mais duas entrevistas, em 2013 e 2016, para obtenção de dados complementares e acompanhamento da iniciativa. Os entrevistados foram selecionados segundo critérios de posição e participação na iniciativa. Desde o início constatou-se a inviabilidade e, principalmente, a não necessidade, de se entrevistar todos os envolvidos no consórcio, em razão do interesse da pesquisa estar restrito ao caráter informativo e complementar que alguns componentes chave da equipe do projeto poderiam representar ao material recolhido.

3.2 As terapias combinadas a base de artemisinina para combate à malária

A malária ainda é um grave problema de saúde global, afetando 91 países. Em 2015, 212 milhões de novos casos de malária foram relatados e 429 mil mortes provocadas pela doença. A grande maioria das mortes (99%) foram devidas à malária do tipo *P. falciparum*. (World Malaria Report, 2016). No Brasil, que possui a maior carga da malária na América Latina, 99,8% da transmissão da doença ocorre na Amazônia Legal, formada por nove estados (Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins e parte do Maranhão) (Oliveira-Ferreira et al., 2010; Santelli et al., 2012).

A causa da malária é o parasita *Plasmodium*, transmitido para os seres humanos por meio de picadas de mosquitos *Anopheles* infectados. Existem basicamente quatro espécies do parasita que causam malária em humanos: *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale*; *P. falciparum* e *P. vivax* são os tipos encontrados mais comumente (ou os tipos mais disseminados), sendo o primeiro mais fatal (WHO, 2012). A malária não complicada é a forma mais comum de apresentação clínica da doença; se não tratada imediatamente, geralmente no caso do *P. falciparum*, pode evoluir para sua forma severa, a qual pode representar risco de morte do portador da doença. Crianças e mulheres grávidas são particularmente vulneráveis a essa apresentação da malária (Malaria Consortium, 2012).

O cenário atual de combate à doença é bastante promissor. No mesmo relatório da OMS (2016), estimou-se um declínio de 62% nas taxas de mortalidade causada pela malária em todo o mundo. Desde o final da década de 1990, a malária tem sido alvo de inúmeras iniciativas com o propósito de coordenar ações contra a doença, sendo exemplos a parceria “*Roll Back Malaria*” e o “*Global Malaria Action Plan*”, além das estratégias a nível doméstico adotadas pelos países onde a malária é endêmica. Também no âmbito de P&D farmacêutico houve avanços que se refletem em maior investimento para iniciativas que buscam atender à demanda por novos produtos biomédicos para a malária (em 2010, foram 1,8 bilhões de dólares investidos; OMS, 2011). Alguns exemplos de novos medicamentos para a malária introduzidos no mercado na última década incluem as combinações em dose fixa artesunato-amodiaquina (2007) e artesunato-mefloquina (2008), e o *Pyramax* (2012). Tudo isso se apresenta como justificativa para que especialistas não considerem mais a malária uma doença negligenciada, ainda que os desafios para a sua eliminação e erradicação persistam.

Contudo, no final dos anos 1990, quando ganhou visibilidade no mundo ocidental a crise na P&D do setor farmacêutico, os níveis de investimento ou a variedade de iniciativas para a malária não eram da mesma ordem de grandeza de hoje. Na realidade, à época havia grande preocupação com as perspectivas futuras de controle e erradicação da malária no mundo. Uma das razões é que as moléculas existentes, desenvolvidas em décadas anteriores, enfrentavam casos de resistência em diversos países. Um exemplo é a cloroquina, colocada no mercado em 1947 e amplamente utilizada como tratamento de primeira linha até recentemente.³³

O desafio provocado pela resistência aos medicamentos então disponíveis se somava ao improvável surgimento de novos tratamentos para a doença, que, em vista do estado da P&D da época, não ocorreria antes de um período inferior a uma década (Mignot, 2010). Uma última esperança passou a repousar nos derivados de artemisinina, única classe de antimaláricos para a qual não havia ainda sido identificada resistência parasitária.

A artemisinina é um composto extraído da planta de origem chinesa *Quinghao* (*blue-green herb*, na tradução para o inglês), também conhecida como *Artemisia annua* ou simplesmente Artemísia, usada para fins medicinais por herbalistas chineses há mais de dois mil anos. (Maude, Woodrow, & White, 2010; J. D. Sachs, 2005; J. Sachs & Malaney, 2002).

Pesquisas formais sobre as propriedades antimaláricas da Artemísia remontam à Guerra do Vietnã (1955-1975), quando o então presidente da República Democrática do Vietnã solicitou ao primeiro-ministro da China, Zhou Enlai, ajudou a prover novos medicamentos para o combate da malária, que vinha provocando uma alta taxa de mortalidade entre os soldados norte-vietnamitas. Em resposta, por orientação do governo chinês, um empreendimento de pesquisadores de toda a China realizou a análise sistemática das plantas indígenas utilizadas na medicina tradicional chinesa. (Maude, Woodrow e White; Sachs 2005; Sachs & Malaney 2002).

Após estudos, os cientistas chegaram a um extrato de *quinghao* com propriedades antimaláricas e conseguiram isolar o princípio ativo da planta, nomeado como *quinghaosu* (“princípio ativo de *quinghao*”), em paralelo ao termo em inglês “*artemisinine*”, posteriormente alterado para “*artemisinin*” (ou artemisinina, em português). Outros estudos foram necessários para se chegar aos derivados de artemisinina com uso industrial e para sua

³³ A cloroquina teve seus primeiros casos de resistência registrados em 1957 na Tailândia (Packard 2007). Atualmente, a resistência parasitária à cloroquina chega a 90% em algumas partes do mundo. DNDi. Tratamentos atuais. Disponível em <http://www.dndial.org/pt/doencas-negligenciadas/malaria/tratamentos-atuais.html>. Acesso em 8 jul. 2012.

produção em larga escala. Dois derivados sintéticos foram considerados interessantes, por se mostrarem mais solúveis e muito mais ativos do que artemisinina: o artemether e o artesunato (Maude et al., 2010).

A despeito dos bons resultados revelados nos testes clínicos, alguns episódios impediram que a artemisinina e seus derivados tivessem reconhecida internacionalmente a sua utilidade no tratamento da malária. Tais descobertas foram divulgadas em um periódico científico internacional (*Chinese Medical Journal*) apenas em 1979, fazendo com que o uso de artemisinina para o combate à malária chamasse a atenção do Ocidente pela primeira vez. Ao mesmo tempo, houve grande ceticismo a respeito da verdadeira efetividade de um remédio natural até então desconhecido, além do fato de os fabricantes de tais medicamentos não serem certificados com os padrões internacionais de boas práticas de fabricação. Desse modo, órgãos internacionais como a OMS não ficaram convencidos o suficiente para recomendar os derivados de artemisinina para o tratamento da malária.

Essa impressão se modificou em encontro da OMS realizado em Beijing, no ano de 1981 (Quarto Encontro do Grupo de Trabalho Científico da OMS sobre Quimioterapia da Malária), quando os resultados apresentados pelos cientistas chineses impressionaram os representantes da organização. No entanto, o governo chinês se mostrou relutante em compartilhar os detalhes da pesquisa e nenhuma colaboração foi alcançada na época. (Maude, Woodrow e White; Sachs 2005; Sachs & Malaney 2002). Tal situação veio a se alterar, mais tarde, quando da replicação desse trabalho por cientistas norte-americanos e a confirmação dos resultados de alta eficácia e baixa toxicidade da artemisinina por estudos realizados na Tailândia e no Vietnã, em 1987 e 1994 respectivamente. (Maude, Woodrow e White(Sachs 2005; Sachs & Malaney 2002)

Na década de 1990, monoterapias a base de artemisinina passaram a ser amplamente disponibilizadas na Ásia. Todavia, desde logo constatou-se a urgência de se adotar medidas para evitar o surgimento de resistência dos parasitas a essa última classe de antimaláricos eficazes. A solução encontrada foi combinar tais medicamentos com um segundo antimalárico – a chamada terapia combinada a base de artemisinina (*artemisinin-based combination therapies* – ACTs). No tratamento com ACTs, a duração do tratamento cai de 7 para 3 dias e a exposição aos parasitas da malária ao derivado da artemisinina é menor, o que reduz a probabilidade do desenvolvimento de resistência (Maude, Woodrow e White; Sachs 2005; Sachs & Malaney 2002).

Lin, Juliano, & Wongsrichanalai (2010) explicam que, a exemplo das terapias combinadas para tuberculose e HIV, a ideia por trás do ACT é alcançar uma maior barreira de

resistência através da utilização de diferentes mecanismos de ação, uma vez que o parasita será forçado a desenvolver múltiplas mutações simultâneas no caso de se tornar resistente. A combinação de drogas com modos independentes de ação é vista como uma forma de aumentar a eficácia ao mesmo tempo em que se assegura a mútua proteção contra a resistência (Olliaro & Taylor, 2003).

Na realidade, a forma mais conveniente de apresentação da terapia combinada é a associação em dose fixa dos fármacos num mesmo comprimido – também conhecida como co-formulação. A associação em dose fixa é, na prática, assim considerada, tanto para o paciente quanto para os profissionais de saúde, ao reduzir o número de comprimidos a serem ingeridos e assegurar que os medicamentos sejam administrados em conjunto e na proporção correta. Essa simplificação tem impacto na adesão do paciente ao tratamento, o que, por sua vez, também produz efeitos no desenvolvimento de farmacorresistência.

“A ideia da co-formulação era você ter menos comprimidos para os pacientes tomarem e a questão é, normalmente quem trabalhou no campo sabe... o paciente rapidamente sabe qual é o medicamento que está tomando e não está dando certo, então ele escolhe, vai tomar só aquele que é o menos chato. E com isso você sai de uma situação em que você está tomando uma combinação e você passa a estar dando um só, uma monoterapia. Então essa era a importância, a simplificação, e com isso você tem um impacto na adesão, e impacto na adesão tem impacto no potencial de gerar resistência, ampliação da rede de pacientes tratados e, ao mesmo tempo, gerar novas opções de combinações em dose-fixa no mercado.”. (Entrevista 1).

Foi exatamente a urgência de se disponibilizar novos ACTs em dose fixa no mercado que levou à elaboração do projeto FACT. Em 1998, um esforço conjunto do Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da OMS (TDR)³⁴, da Agência para o Desenvolvimento Internacional dos EUA e da fundação Wellcome Trust, buscou identificar combinações adequadas de antimaláricos existentes para controlar a resistência à malária e adequadas a cada contexto. O programa começou a trabalhar em novas associações de produtos que reunissem dois princípios ativos, mas, ao longo do percurso, percebeu as limitações de seus meios para a realização desse empreendimento. (Mignot, 2010).

Em 2001, a OMS publicou o relatório da consulta técnica sobre terapias combinadas anti-malária (“WHO Technical Consultation on Antimalarial Combination Therapy”), realizada nos dias 4 e 5 de abril. Foram recomendadas as seguintes combinações à base de

³⁴ O TDR é sediado na OMS e co-patrocinado pelo Banco Mundial, pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e pela OMS. TDR, About Us, <http://www.who.int/tdr/about/en/>.

artemisinin: artesunato+amodiaquina, artesunato+sulfadoxine/pyrimethamine, artesunato+mefloquina e artemeter+lumefantrina (WHO, 2001, 2011b)³⁵. No entanto, apenas uma delas se encontrava disponível em dose fixa no mercado. Tratava-se da combinação arthemeter-lumefantrina, produto de uma parceira entre o governo chinês e o laboratório suíço Novartis.

O artemether-lumefantrina foi desenvolvido por uma equipe da *Beijing Academy of Military Medical Sciences* durante os anos 1980. Por meio do acordo, a Novartis (na época chamada Ciba-Geigy) auxiliou os parceiros chineses a redesenharem as instalações de produção local, a melhorar os sistemas de controle de qualidade e construir novas fábricas para atender às exigências referentes aos padrões de boas práticas de fabricação (BPF). Em contrapartida, a Novartis adquiriu os direitos de comercializar a terapia fora da China, em 1994, embora companhias chinesas tenham continuado a prover a matéria-prima para os medicamentos da Novartis e a China, resguardada a patente doméstica para a terapia. Atualmente, o Coartem®, marca do produto comercializado e produzido pela Novartis, é o ACT mais utilizado em todo o mundo. O registro na *Food and Drug Administration* (FDA), agência norte-americana de vigilância sanitária, foi obtido em abril de 2009 e está na lista de medicamentos pré-qualificados da OMS (Maude, Woodrow e White; Sachs 2005; Sachs & Malaney 2002).

A falta de outras opções de ACTs no mercado e o desinteresse de outras firmas em desenvolverem essas combinações foram as justificativas para a proposição do projeto FACT.

3.3 O grupo de trabalho e a parceria para desenvolvimento de medicamentos contra doenças negligenciadas

A ONG internacional *Médecins Sans Frontières* (MSF) passou a se confrontar com a emergência de parasitas resistentes à malária durante a sua atuação em campo na Tailândia, durante os anos 1980. Na década seguinte, começou a utilizar terapias combinadas a base de artemisinina nos campos tailandeses (Vidal & Pinel, 2011).

³⁵ World Health Organization. Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation. Geneva: WHO; 2001; Global supply of artemether-lumefantrine before, during, and after the Memorandum of Understanding between WHO and Novartis. 2011.

A constatação por MSF, da falta de tratamento adequado às populações de países em desenvolvimento para as doenças negligenciadas, na Tailândia e em diversos outros países onde atuou, a levou a conceber sua Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais (CAME), em 1999. Essa Campanha, criada por MSF como um dos satélites³⁶ para auxiliar em suas frentes de atuação, contribuiu para colocar, na última década, o acesso a medicamentos na agenda internacional, com intensa participação na implementação e utilização de flexibilidades do Acordo TRIPS e nas discussões no âmbito da OMS sobre propriedade intelectual e inovação (Vidal & Pinel, 2011).

Como um dos seus ângulos de ataque, em 1999, foi criado o Grupo de Trabalho sobre Medicamentos para Doenças Negligenciadas (*Drugs for Neglected Diseases Working Group* – DND-WG). Mais acadêmico e multidisciplinar do que a CAME, este grupo de trabalho teve como objetivo explorar, de cada doença, as necessidades, o estado da pesquisa e as competências em matéria de P&D presentes nos países do Sul (Mignot, 2010).

O DND-WG foi constituído como resultado de um colóquio organizado por MSF, OMS e a Fundação Rockefeller (“*Drugs for communicable diseases: stimulating development and securing availability*”, 14 e 15 de outubro de 1999, Paris), reunindo representantes de ONGs, da indústria farmacêutica, dos governos de países em desenvolvimento e de organizações internacionais. Dois foram os temas tratados pelo colóquio: o incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas e a garantia de sua disponibilidade (MSF & DND-WG, 2001). Embora constituído no âmbito do MSF, o grupo era independente e pluridisciplinar, contando com cerca de 30 membros.

Especialistas de países em desenvolvimento foram imediatamente incorporados ao grupo de trabalho, entre os quais, representantes da Universidade Mahidol, da Tailândia, da Universidade Sains, da Malásia, e da Fundação Oswaldo Cruz, do Brasil, ao lado de *experts* da OMS, da Epicentre/MSF, da Escola de Saúde Pública de Harvard e do Instituto de Pesquisa Walter Reed do Exército norte-americano.

O grupo de trabalho foi dividido em quatro sub-grupos – regulação e legislação; acesso ao mercado e financiamento; *advocacy* e agenda de P&D; capacitação (*capacity*

³⁶ A CAME é um dos satélites criados pelo MSF para responder a demandas específicas decorrentes de suas atuações. Ao todo foram criados quatro satélites: a MSF-Logistique (1986), a Epicentre (1987), a CAME (1999) e DNDi (2003). A MSF-Logistique e a Epicentre são consideradas a primeira geração de satélites do MSF, com foco em aspectos internos de suas operações visando à qualidade de sua atuação; já a segunda geração, composta por CAME e DNDi, foi criada com o objetivo de transformar o ambiente externo, a partir do momento em que o MSF identificou que os produtos médicos necessários para a sua atuação não eram acessíveis por razões econômicas, legais e políticas (Vidal & Pinel 2011).

building) e transferência de competências -, tendo os seus participantes sido distribuídos conforme a sua especialidade. Como nenhum dos países representados possuía todas as qualificações exigidas para o desenvolvimento completo de um novo tratamento desde a pesquisa básica até a colocação do produto no mercado, uma solução aventada foi o estabelecimento de uma rede para o desenvolvimento de medicamentos. Nessa rede, cada etapa seria desempenhada pelas instituições indicadas pelo grupo de trabalho.

Desde a sua origem, o DND-WG se mostrou disposto a lançar ou financiar os projetos piloto de desenvolvimento de medicamentos, disponibilizando a soma econômica obtida do Prêmio Nobel, recebido pelo MSF em 1999. Os primeiros projetos tiveram como foco a malária, a tripanossomíase humana africana (HAT) e a leishmaniose visceral. (Mignot, 2010).

O relatório de 2001, elaborado pela CAME/MSF e pelo DND-WG (“*Fatal Imbalance...*”), incluiu entre as suas recomendações a criação de uma iniciativa sem fins lucrativos com foco em projetos para desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas. Essa recomendação foi cumprida dois anos depois, com o estabelecimento da DNDi, cujos membros fundadores foram quatro instituições do setor público do Sul Global – o Indian Council of Medical Research; o Kenya Medical Research Institute; o Ministério da Saúde da Malásia; a Fundação Oswaldo Cruz –, e duas entidades sem fins lucrativos – MSF e Instituto Pasteur. O TDR/OMS, que não poderia participar como fundador, foi colocado como instituição observadora. A escolha dos membros se apoiou na tese de que a saúde das populações pobres é uma responsabilidade pública, e, também no princípio adotado por vontade de MSF de envolver os governos dos países onde as doenças alvo são endêmicas.

Num primeiro momento, a nova iniciativa incorporou os projetos gestados no interior do DND-WG. Nesse sentido, é acertado afirmar ser o FACT um projeto estruturantes da nova PDP *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi).

3.4 O consórcio FACT

Com a perspectiva de criação da DNDi, o projeto FACT foi lançado em 2002, tendo uma primeira subvenção da Comunidade Europeia (INCO-DEV - *International Cooperation with Developing Countries-program*). O FACT tinha como alvo a disponibilização das combinações em dose fixa artesunato-mefloquina (ASMQ), para a América Latina e o Sudeste Asiático; o artesunato-amodiaquina (ASAQ), destinado ao continente africano.

Para esse empreendimento, foi constituído um consórcio de instituições do Sul e do Norte Global, organizadas numa rede virtual de desenvolvimento farmacêutico. Foram colocados como parceiros centrais do consórcio: o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz); a Universidade de Bordeaux II (Segalen); *Universiti Sains Malaysia*; a Universidade de Mahidol e *Shoklo Malaria Institute*, na Tailândia; o *Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme* (CNRFP), de Burkina Faso; e a Universidade de Oxford. A participação de cada parceiro foi definida conforme as suas competências: a Universidade Sains (USM) ficou encarregada da transferência dos métodos analíticos e bio-analíticos para uso em controle de qualidade e estudos farmacológicos clínicos; a Universidade de Bordeaux Ségalen ficou responsável pela formulação e desenvolvimento do ASAQ; Farmanguinhos, com a formulação e o desenvolvimento do ASMQ; o *Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme* (CNRFP), de Burkina Faso, e a universidade Mahidol, da Tailândia, com a condução dos ensaios clínicos; e a Universidade de Oxford, no Reino Unido, com os testes *in vitro* e os estudos moleculares. A *Shoklo Malaria Research Unit*, da Tailândia, participou do desenvolvimento e do desenvolvimento clínico do ASMQ. Além disso, duas *start-up* brasileiras (Unitox e Genotox) desempenharam os estudos toxicológicos e de genotoxicidade, com financiamento da Universidade de Bordeaux (Wells et al., 2013).

Embora ambos tenham sido coordenados pela DNDi e se beneficiado da participação de alguns parceiros em comum, algumas diferenças caracterizam o desenvolvimento das duas combinações medicamentosas; podendo quase serem vistos como projetos completamente independentes. O ASAQ foi primordialmente desenvolvido na França, numa parceria universidade-empresa. O desenvolvimento foi confiado a um trio composto por laboratórios públicos universitários e uma empresa farmacêutica incubada na universidade: Tropival, uma sociedade de gestão de projetos de desenvolvimento farmacêutico incubada na universidade de Bordeaux; o laboratório de farmácia galênica e biofarmácia da mesma universidade; e *Ellipse Pharmaceuticals*, *start-up* criada por um professor da universidade em associação com um grande grupo francês de engenharia (Mignot, 2010).

O consórcio do ASMQ, embora tenha envolvido a importante contribuição de instituições de países do Norte, é caracterizado pela participação estratégica de instituições de países do Sul e o aproveitamento de suas capacidades locais para o desenvolvimento da inovação visada. Desde o início, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) foi

colocado como o parceiro industrial que, além de desenvolver o ASMQ, o produziria e o disponibilizaria no mercado latino-americano³⁷.

Farmanguinhos, criado em 1976 como um dos institutos que compunham a Fundação Oswaldo Cruz, é um dos vinte e três laboratórios farmacêuticos oficiais atualmente ativos do Brasil (Magalhães, Antunes e Boechat, 2011). O laboratório passou por uma importante reestruturação nos anos 1990, sob a direção de Eloan Pinheiro (1994-2001), quando se tornou peça-chave na produção de ARVs para atender o programa nacional de HIV/Aids. A projeção internacional da resposta brasileira à epidemia contribuiu para que Farmanguinhos fosse convidado a integrar o consórcio. A confiança também se apoiou no engajamento de atores chave, como a diretora do laboratório público que integrou também desde seu início o DND-WG (Entrevistas 2 e 3).

"A nossa realidade da DNDi começa de maneira um pouco estranha: por um lado existia uma relação de *liason* institucional Fiocruz/DNDi, uma relação institucional, o board, coisas de governança... e existe uma relação operacional que é feita diretamente com FAR. E isto é importante no sentido de que não são decisões apenas institucionais, são decisões de pessoas, de homens/mulheres. Aqui a gente tinha toda uma turma da MSF/DNDi, e você tinha também Eloan Pinheiro, que era então diretora de Farmanguinhos, que acolheu esse projeto no centro de FAR (...). Isto é importante por que explica por que a gente fez as coisas, não foi ... por uma reflexão necessariamente dogmática ou teórica, havia oportunidade de pessoas, e a Eloan estando na direção de FAR,... era uma grande aliada na luta contra o HIV". (Entrevista 2)

3.5 As etapas do desenvolvimento do ASMQ

Os entrevistados relataram o desenvolvimento tecnológico do ASMQ como sendo marcado por desafios técnicos, mas também administrativos e mercadológicos. Jorge Mendonça, que coordenou o projeto em Farmanguinhos, descreveu a colaboração importante de duas áreas envolvidas na fase do desenvolvimento da combinação (desenvolvimento analítico e desenvolvimento farmacotécnico):

“Na parte de desenvolvimento de medicamento, você tem a parte que vai te levar ao produto mesmo, que seria o medicamento fechado, mas aquilo lá vem de vários estudos prévios para saber qual a melhor

³⁷ Ao contrário, o projeto do ASMQ não possuía um parceiro industrial, o que foi solucionado com a inclusão da multinacional Sanofi-Aventis.

composição, a mais estável, a mais resistente. E para você comprovar isso você tem que ter uma parte analítica, para comprovar se tudo aquilo que se predispõe ali, de fato, se mantém ao longo dos anos. E é na parte analítica que você faz estudos de degradação, estudo de estabilidade, tanto acelerada, que é um estudo [em] que a gente coloca o medicamento à condição mais agressiva e vê como ele se comporta ao longo de 6 meses, e depois faz o estudo que a gente chama de estudo de prateleira, que é um estudo também em condição acelerada, mas muito mais suaves, que você estende até dois anos. No caso do FACT, conseguiu uma coisa, que é o único medicamento a base de artemisinina que você tem 3 anos de validade, os outros não, tem no máximo 2 anos, outros até 18, 12 meses, esse não, vai até 3 anos, o que é uma novidade.” (Entrevista 4).

O desenvolvimento tecnológico do ASMQ teve como objetivo associar em dose fixa o artesunato e a mefloquina, dois medicamentos já amplamente utilizados para combater a malária, inclusive de forma combinada, embora não em dose fixa. Assim, os efeitos colaterais para cada um dos medicamentos já eram conhecidos, além de o consórcio ter conduzido, em 2003, testes de genotoxicidade e mutagenicidade, para verificar a segurança do medicamento (Entrevista 4).

Também no desenvolvimento do medicamento houve a participação da Universiti Sains Malaysia, da Malásia, que transferiu para Farmanguinhos seu método de análise de artemisinina. A utilização do método desenvolvido pela USM foi decidida em razão da larga experiência de seus pesquisadores na análise de medicamentos a base de artesunato. Uma pessoa de Farmanguinhos (Entrevista 5) foi então enviada à USM para aprender a metodologia e utilizá-la no âmbito do projeto.

Embora seja uma associação de duas moléculas já amplamente conhecidas, os atores participantes da rede apontaram a relevância da combinação em dose fixa, vista como uma inovação incremental para a saúde pública

“por que fazer uma *fixed dose combination* é uma coisa inovadora? É inovadora, porque na hora que que você junta uma, duas, três moléculas, você tem que pensar tecnicamente como as possíveis interações que elas possam ter, porque elas podem pelo seu contato químico gerar outros, outras impurezas, outros problemas do que quando você faz ela isoladamente. Também foi uma busca inovadora, na medida que (sic) quando você junta também a possibilidade de você diminuir o preço é maior, porque você vai usar tudo aquilo que você com mão-de-obra usava (...) de equipamento, mão-de-obra, o conjunto de trabalhadores pra fazer 1 produto com 3 componentes. Quer dizer, vocês diminuí determinados custos operacionais, determinados custos indiretos, você não vai diminuir o custo de cada droga, da matéria-prima, que a gente chama de IFA, mas você vai diminuir alguns custos, possibilitando as empresas terem uma atitude mais humanitária e baixar[em] o preço.” (Entrevista 6)

"na verdade, as *fixed-dose combinations* são um novo medicamento, elas têm que ser aprovadas pelas agências de vigilância sanitária como um novo medicamento, você tem que mostrar que naquela combinação os 2 ou 3 medicamentos são liberados na forma adequada, que vai haver absorção pelo organismos, os mesmo testes que você faz com a droga individual você tem que fazer com os “n” testes juntos... não é fácil, o pessoal daqui veio dizer que foi a combinação mais difícil que fizeram: um porque é amorfo, o outro porque é cristalino, em forma de agulha, o ASMQ... isso, às vezes, o pessoal não vê, porque você tem algumas combinações que são proibidas, porque uma combinação interfere

com a outra, um coquetel que explode... então você tem que testar do zero as combinações de medicamentos... é uma combinação promissora, mas você tem que testar.” (Entrevista 7)

Apesar das dificuldades de se associar as moléculas, a possibilidade de se patentear a combinação em dose fixa é considerada discutível, em razão de sua capacidade de atender os requisitos necessários para se obter uma patente de invenção, estabelecendo um monopólio de proteção de 20 anos, uma vez que são combinadas duas moléculas em domínio público. Isso não impediu que a política fosse questionada durante as atividades do consórcio, como ocorreu no caso do ASAQ³⁸.

"Eu, particularmente, considero que nenhuma combinação tenha direito a ter patente, porque na verdade todas as técnicas que eu vou utilizar pra fazer essas combinações sejam as técnicas tradicionais, é fazendo comprimidos, granulando, misturando, eu vou fazer com coisas muito conhecidas. Mesmo que eu faça uma nanopartícula, que eu mude até um pouco a estrutura dos componentes da minha mistura, continuarei eu fazendo coisas tecnicamente muito conhecidas. É inovadora, mas não é inventiva. É um caminho inovador, é um caminho que as premissas são inovadoras: maior adesão, diminuição de custo (...), técnicas que você vai estudar como você vai separar os componentes que estão juntos pra analisá-los, como você vai desenvolver uma metodologia analítica pra você atender eles individualmente, então é bastante inovador o caminho, até tecnologicamente pode dar publicações científicas, que você tem que mexer nos componentes da sua análise, mas não é inventivo, você vai de qualquer maneira usar técnicas analíticas que são necessárias pra você analisar o seu produto, mas não tem nada de invenção, criação nova, etc.” (Entrevista 6)

Por outro lado, o patenteamento dos resultados do projeto (produto e processos) foi descartado desde o início, pois o projeto era conduzido pelo interesse público de atender a demandas negligenciadas de saúde. É provável que a política tenha resultado da posição do grupo onde o projeto foi gestado – DND-WG e MSF -, que apontara as falhas do sistema patentário em incentivar o desenvolvimento de novos produtos contra as doenças negligenciadas (Entrevista 3)

³⁸ A equipe responsável pelo ASAQ também encontrou dificuldade para associar os dois fármacos, pois, enquanto o artesunato é sensível à água, a amodiaquina é uma molécula hidratada. O agravante era que a associação deveria ser feita de modo a garantir que o produto final fosse acessível, considerando-se a região para a qual se destinava. Após diversas tentativas, a solução encontrada foi o desenvolvimento do comprimido com uma bicamada (Mignot, 2010). Como revelou Mignot (2010), as dificuldades relacionadas à compatibilização das moléculas e a solução inovadora encontrada levaram a equipe participante do consórcio a questionar a política de não patenteamento do FACT. Foi compreendido que a tecnologia da bicamada seria original e poderia ter sido objeto de patente, a ser aplicada para financiar outros projetos ou mesmo para controlar a utilização e a qualidade da tecnologia.

“Lá no início, em 1999, quando se cria, o que fazemos com o dinheiro e tal... a aposta de criar uma organização, MSF e as instituições que constituíram a DNDi apostavam pela questão pública, então havia uma noção de que iríamos preencher um *gap* e a aposta da DNDi que se queremos preencher as ausências da dinâmica de mercado que existe nas doenças negligenciadas, a ideia seria entrar com um modelo diferente, porque o anterior não funcionava depois de décadas observando isso... então teríamos que entrar numa lógica de conhecimento aberto, de uma ética que permitisse um resultado que fosse disponibilizado no mercado, não uma coisa artificial baseada na caridade, na doação... (...) além disso, você pega as raízes filosóficas da DNDi foi toda a campanha de acesso da MSF, então havia por trás uma preocupação com as patentes que eram barreiras claras ao acesso mas também à inovação...” (Entrevista 2)

Como mencionado, a fase do desenvolvimento não envolveu apenas desafios de natureza técnica, mas também administrativa. Já em 2002, no início do projeto, a direção de Farmanguinhos foi mudada, com a saída de Eloan Pinheiro, e a eleição de uma nova diretoria. A mudança da direção que havia articulado diretamente a participação de Farmanguinhos no consórcio teve impacto na priorização do projeto no âmbito do laboratório, como um todo. Além disso, é também importante considerar as mudanças que ocorreram em Farmanguinhos a partir de 2002, com a redução da sua centralidade em endereçar as demandas de produção de medicamentos para o Ministério da Saúde, em prol da maior participação de outros laboratórios públicos brasileiros (Flynn, 2015). Com essa mudança de orientação por parte do Ministério da Saúde, que se apoiava quase que exclusivamente na compra de ARVs de Farmanguinhos, o laboratório teve uma queda de recursos, o que se refletiu na redução de investimento em P&D e registro de novos medicamentos ARVs por parte do laboratório federal. Nesse contexto, o ASMQ, enquanto um projeto de P&D de um novo medicamento para a malária, e cuja compra não era garantida pelo Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), perdera sua prioridade, tornando-se um projeto mais importante para a DNDi, do que para Farmanguinhos.

Também do ponto de vista administrativo, os entrevistados relataram uma grande rotatividade dos funcionários envolvidos no desenvolvimento do ASMQ, o que teria comprometido a própria aquisição de capacidades por parte do laboratório brasileiro. A rotatividade foi acentuada pelo fato de um grande número dos funcionários de Farmanguinhos ser, à época, composto por funcionários terceirizados. Ademais, alguns dos profissionais que participaram do desenvolvimento em Farmanguinhos tiveram o seu contrato financiado pela DNDi.

Formulado para ser uma combinação simples e fácil de ser produzida, a tecnologia desenvolvida por Farmanguinhos, no entanto, acabou dependendo de insumos farmacêuticos com características específicas. Essa dependência teve um forte impacto no cronograma do

projeto quando o fornecedor da mefloquina utilizada pelo consórcio, a multinacional Abbott, interrompeu a sua produção, sem avisar com antecedência o laboratório.

“Eles simplesmente pararam de produzir. Quando a gente foi fazer a aquisição para ter o produto, para distribuir (...) só veio a carta dizendo que eles tinham descontinuado aquele IFA.. E aí [precisamos] correr atrás de um segundo, porque não podia ser só um, a gente foi atrás de dois, três... Mefloquina não é muito... não o tipo de Mefloquina que a gente precisava, então era muito comum.”

"O Artesunato era da Knoll [Pharmaceutical Co.], que é uma outra empresa, que a própria Abbott depois comprou, mas ela fez uma coisa diferente... antes de descontinuar a linha, ela (...) repassou para uma outra empresa, para a Sanofi-Aventis, que a gente obtém dela até hoje. No caso da Mefloquina, não, eles simplesmente pararam completamente. (...) muita empresa grande quando vai parar ela diz com 1 ou 2 anos de antecedência o que ela faz é dizer o que vai fazer no futuro, então você se prepara, compra com antecedência, procura outros fornecedores... nesse caso não, eles pararam e comunicaram em cima. Foi uma tragédia... E, no nosso caso, como era uma via única, a gente precisava do produto com uma determinada especificação, foi muito difícil a gente conseguir.” (Entrevista 4)

Os entrevistados relatam que esses imprevistos tiveram um impacto no cronograma de desenvolvimento, previsto para durar 3 anos, e que levou finalmente 5 anos e meio (Entrevista 4).

3.6 Disponibilização do ASMQ no mercado internacional

O ASMQ FDC (sigla para ASMQ *fixed-dose combination*) foi registrado em março de 2008 pela ANVISA, tendo sido o primeiro registro sanitário para o medicamento justamente ocorrido, conforme decisão do consórcio, no Brasil.

Contudo, como o ASMQ se destinava a um público mais amplo como as populações de outros países endêmicos da América Latina e do Sudeste Asiático, fazia-se necessário obter o registro sanitário em outros países. Além disso, a exportação de ACTs para os países de baixa e média renda, a partir dos anos 2000, passou também a fazer parte de uma nova dinâmica, constituída por atores e alavancada por mecanismos que visavam aumentar a disponibilização de tratamentos para malária, conjuntamente com o de outras doenças prevalentes (o HIV e a tuberculose), como o Fundo Global de Luta contra a Malária, HIV e tuberculose (*Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*), criado em 2002.

Ao mesmo tempo, o acesso a novas formas de financiamento e compras de medicamentos se relaciona à capacidade dos laboratórios produtores de demonstrarem sua capacidade de se adequarem às regras de regulação internacionais, em particular aquelas estabelecidas pelo *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* a qual observa um conjunto de especificações estabelecidas pelas agências regulatórias dos Estados Unidos, Europa e Japão. O atendimento dessas regulações é fundamental para a obtenção da pré-qualificação do medicamento pela Organização Mundial da Saúde, um outro mecanismo implementado nos anos 2000, que funciona como a atribuição de um selo de qualidade, uma exigência para que seja elegível para obter financiamento do Fundo Global, da UNITAID e de fundações privadas, como a Bill e Melinda Gates.

Farmanguinhos, reestruturado nos anos 1990 com a entrada de Eloan Pinheiro em sua direção, e tendo sua importância reestabelecida com o programa HIV/Aids, como laboratório oficial tinha vocação primordial atender as demandas do Ministério da Saúde. Assim, a exportação de medicamentos não estava entre os seus planos, nem o laboratório tinha experiência em atender as exigências regulatórias internacionais. Farmanguinhos precisou elaborar um dossiê de registro do tipo *Common Technical Document (CTD)*, seguindo a ICH, sendo fundamental para a obtenção da pré-qualificação do produto junto à OMS.

O processo de pré-qualificação inclui a avaliação de dossiê submetido pelo interessado comprovando qualidade, segurança e eficácia do medicamento e a inspeção aos locais de fabricação do produto final e dos ingredientes farmacêuticos ativos (IFA), conforme as regras de boas práticas de fabricação da OMS. Atualmente, podem ser alvo de pré-qualificação os medicamentos, contra HIV/AIDS, tuberculose e malária, além de vacinas, testes para diagnóstico e produtos para saúde reprodutiva e do zinco para o tratamento de diarreia aguda em crianças (OMS 2010). Para auxiliar o laboratório público a realizar tal adequação, a DNDi contratou uma *contract research organization (CRO)* chamada Catalent (posteriormente renomeada Cardinal Health). Um dos entrevistados narrou o aprendizado possibilitado pela elaboração do dossiê para se adequar ao ICH e dar entrada no pedido de pré-qualificação da OMS (Entrevista 5). Algumas simulações de inspeção do sítio de Farmanguinhos no âmbito do processo para obter a pré-qualificação foram realizados em agosto de 2005 e julho de 2008 (Figura 2).

No entanto, em dezembro de 2006, Farmanguinhos enfrentou um processo de mudança do sítio de sua planta industrial. Até então o laboratório farmacêutico e todas as suas subunidades se encontravam em prédios contíguos em Manguinhos, no mesmo local onde se

encontram também outras unidades técnico-científicas da Fiocruz. Ocorre que em 2004, a Fiocruz adquirira uma planta industrial, antes pertencente à Glaxo Smith Kline, em Jacarepaguá, por um preço considerado baixo. As proporções da nova planta eram muito superiores às anteriores (de 7 mil m² a 40 mil m²) (Instituto de Tecnologia em Fármacos, 2014). A mudança para a nova planta implicou a adaptação de toda a estrutura e equipamentos do laboratório, assim como a necessidade de obter novamente o certificado de boas práticas de fabricação (BPF) da ANVISA. O certificado de BPF é fundamental para se requerer a inspeção da planta por parte da OMS. A BPF foi finalmente obtida pela ANVISA em 2012.

Os ensaios clínicos tiveram lugar no Sudeste Asiático, sendo conduzidos pela Universidade de Mahidol. Esses dados foram utilizados para registro do medicamento no Brasil. Testes de genotoxicidade e mutagenicidade já haviam sido feitos no país. Posteriormente, foi realizado um estudo de intervenção no Acre, que mostraram dados positivos e serviram de base para adoção do ASMQ pelo PNCM (Santelli et al., 2012).

Além disso, Farmanguinhos realizou a transferência da tecnologia do ASMQ para o laboratório privado de genéricos indiano Cipla, entre 2008 e 2009. Essa etapa de transferência já estava prevista desde o início, pois o ASMQ se destinava também ao mercado do sudeste asiático. Havia, portanto, dois mercados, o latino-americano, a ser suprido pelo laboratório brasileiro; e o asiático, cujo fornecedor seria posteriormente definido, como o foi, no caso a firma indiana Cipla Lta. Além da transferência de tecnologia inédita – envolvendo um laboratório de genéricos público brasileiro e um laboratório de genéricos privado indiano -, possibilitou-se também o desenvolvimento de um processo otimizado por parte do laboratório indiano a partir das necessidades de mudança e adaptação da tecnologia transferida (Entrevista 5).

Com Farmanguinhos impossibilitado de se submeter à inspeção da OMS, a Cipla, já com tecnologia adquirida, submeteu, por sua vez, o pedido de pré-qualificação de seu produto, e o obteve em setembro de 2012.

Já Farmanguinhos obteve novo certificado de BPF da ANVISA, certificação suficiente para, além do lançamento do produto no mercado brasileiro, incluir seu produto na lista do Fundo Rotatório de medicamentos da OPAS (Organização Panamericana de Saúde). Isso ocorreu em abril de 2013. Paralelamente, o laboratório brasileiro nunca abriu mão de dar continuidade ao processo para obter a pré-qualificação de seu produto, em padrão ICH, da OMS.

Segundo uma outra lógica, de saúde pública, que precisa adiantar-se aos termos regulatórios mesmo antes de obter a BPF da Anvisa, Farmanguinhos realizou a doação de tratamentos para Peru, Bolívia e Venezuela (Entrevistas 2 e 4).

3.7 Produzir no Sul ou produzir para o Sul ?

Lançado oficialmente em 2008, o ASMQ foi posteriormente registrado em outros países da América Latina, da Ásia e da África (Índia, em 2011; Malásia e Mianmar, em 2012; Tanzânia, em 2013; Vietnã, Níger e Burkina Faso, em 2014; Tailândia e Camboja, em 2015; Camarões, em 2016. Em 2013, o ASMQ foi incluído na lista de medicamentos essenciais e na lista de medicamentos essenciais para crianças, da OMS.³⁹

Todavia, não pude deixar de notar o questionamento recorrente em algumas das entrevistas que realizei em 2011, 2012 e 2013 sobre o sucesso da iniciativa.

“... é engraçado, achávamos que uma vez disponibilizado o medicamento, registrado o medicamento, já estava conseguido o sucesso da inovação. Hoje em dia, depois de 7 anos, já com 5 produtos disponibilizados, a gente sabe que o grande desafio não acaba no momento do registro, do lançamento do medicamento. Começa outra luta, que é a questão do acesso prático, do desenvolvimento do medicamento no âmbito de saúde pública, um preço baixo, não patenteado e tal...” (Entrevista 2)

Em geral, os entrevistados enalteceram o consórcio, como uma iniciativa orientada por uma necessidade, e não pelo mercado. Alguns dos entrevistados também relataram a importância do projeto em termos de aquisição de capacidades, sobretudo para os envolvidos no desenvolvimento e na adequação do medicamento às regras regulatórias internacionais. A integração a um consórcio internacional e a necessidade de seguir as demandas de outros colaboradores do projeto, a observação de outros padrões regulatórios, o envio de amostras para ensaios clínicos em países do sudeste asiático, a obtenção de tecnologia de uma universidade na Malásia e transferência de tecnologia para um laboratório privado indiano, a doação de medicamentos para outros países latino-americanos e a possibilidade de

³⁹ Mais informações no site www.dndi.org/achievements/asmq/

exportação, caracterizaram a participação de Farmanguinhos, em contraste com as experiências prévias do laboratório público em atender demandas locais de ARVs para o Ministério da Saúde. Essas diferenças, que caracterizaram a rotina da equipe participante do desenvolvimento e da produção do ASMQ em Farmanguinhos, as levaram a vislumbrar “quase uma fábrica dentro de outra fábrica”, como mencionado por uma entrevistada.

Por outro lado, alguns entrevistados, sobretudo do lado da DNDi, manifestaram uma certa frustração com os atrasos no cronograma do projeto, com o lançamento do ASMQ em 2008, atrás do consórcio do ASAQ, embora estivesse, inicialmente, mais adiantado do que este último. Alguns entrevistados mencionaram mudanças em Farmanguinhos, como a de sua planta industrial, com necessidade de obter novamente a certificação de BPF, a reduzida prioridade do projeto no seio do laboratório, em comparação com a DNDi, a falta de vocação em atender mercados internacionais e a ausência de experiência prévia com a obtenção da pré-qualificação da OMS, como fatores que afetaram negativamente a participação do ASMQ no mercado latino-americano, cujo suprimento fora atribuído ao laboratório brasileiro.

Mas talvez a maior frustração do consórcio seja a baixa utilização do ASMQ dentro do próprio país onde foi desenvolvido. Com o atraso do lançamento do ASMQ, o Coartem (artemeter-lumefantrina), da Novartis, se tornou o primeiro ACT em dose fixa utilizado pelo governo brasileiro, com a sua adoção como tratamento de primeira linha para a malária *P. falciparum*, em 2006⁴⁰. O ASMQ conseguiu assegurar uma parte do mercado brasileiro em razão dos ensaios clínicos realizados com o medicamento de Farmanguinhos no Vale do Juruá, no Acre, entre 2006 e 2008 (Santelli et al, 2012).

Em 2010, com a alteração do protocolo nacional, o ASMQ foi incluído, junto com a primaquina, como mais uma opção de escolha de primeira linha para tratar *P. falciparum*, ao lado de artemeter-lumefantrina. Contudo, em 2012, o consórcio foi surpreendido com a decisão do governo de adotar o artemeter-lumefantrina como tratamento de primeira linha para toda a região amazônica, a responsável pela maior parte dos casos de malária (mais de 99%), deixando o ASMQ como primeira linha apenas para a região extra-amazônica. Essa foi uma recomendação do Comitê Técnico Científico Assessor do PNMC. Como consequência, houve uma queda brusca na demanda governamental pela produção de ASMQ. Os dados da tabela 1 mostram essa queda: enquanto o governo adquirira 212.010 cartelas de ASMQ, em

⁴⁰ Em 2006, um documento do MS (“Ações de controle para malária – manual para profissionais de saúde da atenção básica”), embora não substituindo o protocolo nacional de tratamento para a doença, de 2001, incorporou como recomendação a adoção de esquemas envolvendo o artemeter+lumefantrina em dose fixa (Coartem).

2009; 141.630, em 2010; 83.010, em 2011; e 96.690, em 2012; em 2013, não houve aquisição. A mesma foi retomada em 2014, com a aquisição bastante inferior, de 4.500 cartelas naquele ano, e de 4.000 cartelas em 2015, conforme dados fornecidos pela lei de acesso à informação pública. O relatório da DNDi e do NAF sobre o ASMQ (2015) criticou a falta de transparência do PNMC na decisão sobre os tratamentos indicados como primeira linha, cuja justificativa teria sido a existência de estudos de resistência à mefloquina. No entanto, documentação com a discussão para a decisão não teria sido divulgada (DNDi & NAF/Fiocruz, 2015). Outra consequência é que Farmanguinhos, sem ter clareza sobre a demanda governamental pelo ASMQ, encontra dificuldades para programar sua produção.

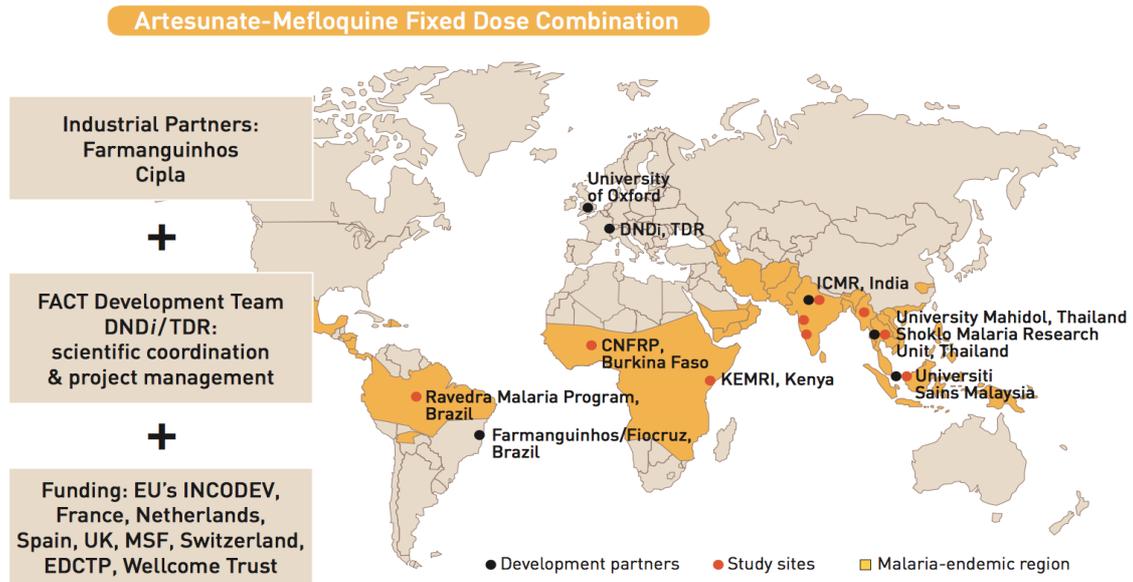
Outro impacto sobre a capacidade de disponibilização do ASMQ por Farmanguinhos está relacionado a sua dependência da importação dos componentes - artesunato e mefloquina. A mefloquina é particularmente problemática, em razão das poucas alternativas de produtor do IFA com as especificações necessárias para a metodologia de Farmanguinhos. Ademais, o preço da mefloquina é relativamente alto, tornando o preço do ASMQ de Farmanguinhos pouco competitivo em relação ao arthemeter-lumefantrina, seja aquele produzido pela Novartis, ou o produto da Cipla, que é atualmente adquirido pelo Ministério da Saúde. Em 2013, a Venezuela fez um pedido de medicamento a Farmanguinhos, mas a necessidade de importar matéria-prima e então produzir o medicamento significariam demora em atender a demanda do país vizinho. Alternativamente, coube à Cipla suprir o mercado desse país, contrariando o previsto no acordo do consórcio. Por outro lado, o fato de existirem dois produtores do ASMQ assegura a existência de uma alternativa caso algum problema impossibilite o suprimento do medicamento por parte de um dos produtores. (DNDi e NAF/Fiocruz, 2015)

Contudo, é importante também olhar para uma outra perspectiva, a de aprendizado também para uma PDP internacional, como a DNDi, em atuar não apenas junto a Farmanguinhos, mas ao governo brasileiro. O consórcio FACT foi um projeto estruturante para a nascente PDP e as etapas posteriores ao registro do medicamento não foram necessariamente previstas, nem negociadas. O caso do ASMQ permite visualizar a importância de se negociar previamente o mercado para os produtos destinados a doenças tropicais negligenciadas, como a sua incorporação como primeira linha pelo protocolo de tratamento do país, uma vez que tais doenças dependem, em geral, de compras públicas e de financiadores internacionais, implicando também seguir normas regulatórias internacionais. Outro fato, reconhecido pela própria organização (DNDi e NAF/Fiocruz, 2015), se relaciona à mudança do mercado global de ACTs entre 2001 e os dias de hoje, com a disponibilização de

um número considerável de combinações em dose fixa para tratar a malária. (Relatório DNDi & NAF/Fiocruz, 2015). Alternativamente, os estudos atualmente em curso para uso do ASMQ para tratar a malária *P. vivax*, que atinge uma população muito superior, e para comprovar a sua utilidade no continente africano, podem expandir o mercado para o produto de Farmanguinhos. (Entrevistas 2 e 8)

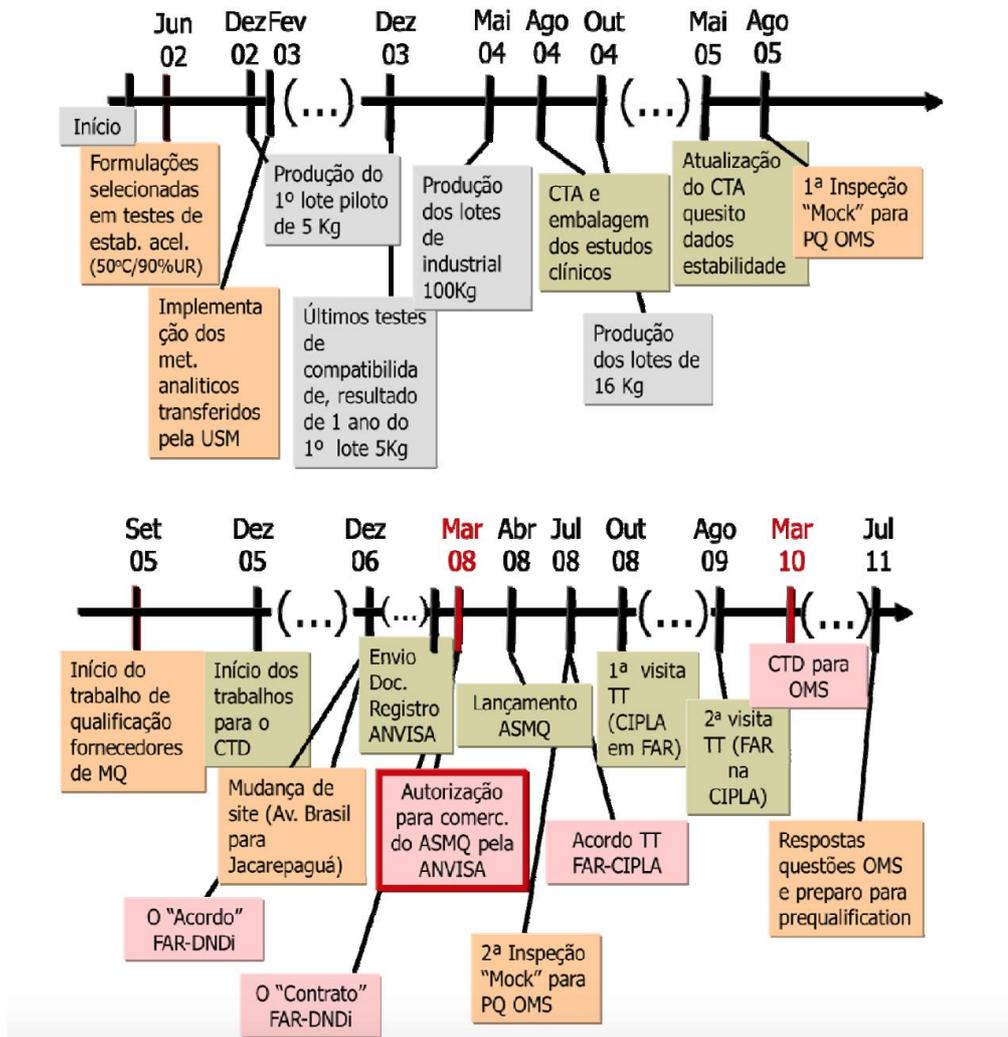
Um outro elemento importante a se considerar é que, se o modelo das PDPs internacionais para colocar novos produtos para doenças negligenciadas, tem sido apontado como bem-sucedido, sendo a DNDi geralmente apontado como um exemplo (CEWG, 2012), a organização nasceu apenas em 2003, quando o consórcio FACT já tinha sido criado. Embora o governo brasileiro, através da Fiocruz, tenha integrado a organização, esta precisou também se afirmar enquanto um modelo viável, o que ocorreu ao colocar no mercado novos produtos, entre eles o ASMQ. Também o governo brasileiro, a partir dos anos 2000, vem adotando importantes iniciativas relacionadas ao combate da pobreza, o que incluiu as doenças ligadas à pobreza. Isso significou também um maior investimento em P&D para doenças negligenciadas (DECIT, 2010).

Assim, um dos legados do consórcio pode ser visto na forma da integração de Farmanguinhos em uma rede de desenvolvimento, produção e disponibilização global de um medicamento contra a malária e o prolongamento da discussão sobre o atendimento, no plano do desenvolvimento de novas drogas, às doenças da pobreza. Ainda que tardiamente, a obtenção por Farmanguinhos do certificado de pré-qualificação do ASMQ por ele fabricado pode exceder o aspecto simbólico da produção no Sul para, de fato, estimular o seu engajamento em outras iniciativas visando não apenas o mercado público brasileiro, mas o de outros países em desenvolvimento.



Fonte: site da DNDi

Figura 2 - Linha do tempo com as principais etapas do consórcio, de 2002 (início), a 2011.



Fonte: Gonçalves et al, 2011.

Tabela 1 - Dados sobre compras governamentais do ASMQ entre 2009 e 2014.

Tabela 3. Total de cartelas, preço por tratamento e valor total da compra e fornecedor de artesunato + melfloquina pelo Ministério da Saúde, Brasil, 2009-2014

ARTESUNATO +MEFLOQUINA (blister)	2009 FIOCRUZ			2010 FIOCRUZ			2011 FIOCRUZ			2012 FIOCRUZ			2014 FIOCRUZ		
	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	31,590	0.79	25,046.21	4,830	0.75	3,615.78	5,030	2.11	10,607.06	20,560	1.99	40,963.80	1,000	1.77	1,767.90
100+220MG C/06	126,420	0.79	100,232.37	34,800	0.75	26,051.61	31,590	4.22	133,231.40	36,180	3.98	144,170.24	1,500	3.54	5,303.70
25+55MG C/03	18,000	0.20	3,526.06	30,000	0.18	5,548.83	23,020	0.52	11,993.82	20,230	0.49	9,958.59	1,000	0.44	435.00
25+55MG C/06	36,000	0.20	7,052.12	72,000	0.18	13,317.19	23,370	1.04	24,352.33	19,720	0.98	19,415.08	1,000	0.87	873.60
Total	212,010	-	135,856.76	141,630	-	48,533.42	83,010	-	180,184.61	96,690	-	214,507.71	4,500	-	8,380.20

Fonte: calculado a partir de dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, corrigidos pelo IPCA

Fonte: DNDi & NAF, 2015.

Tabela 2 - Entrevistas utilizadas no capítulo 3 (por ordem de utilização)

Entrevistas utilizadas no capítulo 3 (por ordem de utilização)			
	Instituição	Cargo⁴¹	Data da entrevista
1	DNDi	Ex-coordenadora de Projeto ASMQ	22/12/2011
2	DNDi	Diretor do Escritório América Latina	20/12/2011
3	DNDi	Presidente	04/2012
4	Farmanguinhos	Ex-coordenador do projeto ASMQ	24/01/2012
5	DNDi/Farmanguinhos	Consultora para o projeto ASMQ	20/12/2011
6	Farmanguinhos	Diretora (1994-2002)	15/12/2011
7	Fiocruz	Membro do Conselho de Diretores da DNDi	13/01/2012
8	Farmanguinhos	Coordenador Pesquisa Clínica	22/12/2011

Fonte: O autor, 2017.

⁴¹ Cargo à época da realização da entrevista.

4 FABRICAR UM TESTE PARA TRIAGEM DE SANGUE NO BRASIL: NACIONALIZAÇÃO TECNOLÓGICA E IMPLICAÇÕES PARA O SISTEMA DE INOVAÇÃO BRASILEIRO⁴²

4.1 Introdução

O sangue total e os produtos dele derivados são vitais em procedimentos médicos, sendo, por isso, considerados tecnologias de saúde essenciais (WHO, 2015). Ainda assim, o acesso a produtos derivados do sangue é uma questão não equacionada para a maior parte dos países em desenvolvimento, uma vez que metade das 92 milhões de doações de sangue realizadas por ano ocorre em países de alta renda, embora estes representem apenas 15% da população mundial (WHO, 2011a).

Igualmente problemático é o acesso aos testes para triagem de bolsas de sangue para a identificação de sua contaminação por doenças infecciosas, como HIV, hepatites virais, sífilis, e doenças emergentes, como zika. Tecnologias para triagem de sangue são ferramentas importantes para o aumento da segurança do sangue, o que ficou evidente após os casos de transmissão de HIV e de hepatites virais por meio de sangue contaminado nos anos 1980 (Santos, Moraes, & Coelho, 1991). No entanto, a implementação de testes para triagem nos bancos de sangue não é uma realidade em todos os países. De acordo com as estimativas da OMS, ao menos 39 países não realizam testes laboratoriais no sangue doado, e 47% das doações em países de baixa renda são testadas em laboratórios sem controle de qualidade (WHO, 2011a).

Atualmente dois são os tipos de testes laboratoriais realizados para a garantia da qualidade do sangue e hemoderivados: sorológicos, que buscam anticorpos e antígenos dos agentes infecciosos; e testes de ácidos nucleicos, sendo estes complementares aos primeiros, na medida em que permitem a identificação da infecção em período anterior aos testes sorológicos, contribuindo, portanto, para aumentar a segurança do sangue.

Em 2010, reportou-se que 33 países já tinham adotado ou estavam em vias de adotar o teste NAT para HCV e HIV-1, e 27 países tinham adotado ou estavam em vias de utilizar o teste NAT para HBV. A maioria dos países que já implementou o teste é de alta renda, e o

⁴² Este capítulo é uma versão adaptada do artigo aceito para ser publicado no livro “Innovating from the South”, sob coordenação de Maurice Cassier e Marilena Corrêa, no prelo. A pesquisa que originou este capítulo teve apoio da *Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hepatites Virales*.

mercado segue em expansão nos países emergentes. (Roth et al., 2012). A OMS, no entanto, ainda é hesitante em recomendar a sua adoção por todos os países, orientando-os, antes, a pesar benefícios e custos relacionados ao preço dos testes e com a infraestrutura necessária, e o realizarem apenas quando já possuam a triagem sorológica bem-estabelecida (WHO, 2009).

No entanto, a testagem de sangue com NAT se revelou benéfica em países onde a soroprevalência⁴³ da transmissão de doenças infecciosas por meio de transfusão sanguínea é alta, como é o caso da maioria dos países em desenvolvimento. Apesar da grande contribuição que representaria, a incorporação, nesses países, depende principalmente da disponibilidade de recursos, uma vez que exige a mobilização de infraestrutura, equipamentos, consumíveis, expertise técnica e o fornecimento de kits, cujos produtos disponíveis no mercado possuem preços elevados (Hans, Rekha; Marwaha, 2014).

O Brasil escolheu um caminho alternativo para incorporar a tecnologia de testes para triagem de bolsas de sangue, que se tornou obrigatória a partir da publicação da portaria no. 262/GM pelo Ministério da Saúde, em 5 de fevereiro de 2002, quando o ministro ainda era José Serra. Serra havia se tornado célebre nacional e internacionalmente com a política brasileira de combate ao HIV, baseada na articulação entre fornecimento de tratamento e políticas de prevenção da doença. Como visto no capítulo 2, essa resposta teve como uma das estratégias a produção de medicamentos ARVs por laboratórios públicos, sobretudo por Farmanguinhos. Essa estratégia funcionou para os medicamentos em domínio público, mas encontrou como limites uma nova lei de patentes, para os ARVs de última geração, os quais puderam ser patenteados no país a partir de 1997, quando entrou em vigor a nova legislação.

Apesar da portaria do MS obrigando a imediata incorporação do teste NAT por todos os bancos de sangue, sua adoção foi impossibilitada pela falta de registro dos testes à época, mas, em particular, pelo alto preço dos testes comerciais (Petry, 2013), o que nos remete à arquitetura discutida no capítulo 1. Como solução, estabelecida pelo novo governo, eleito no final de 2002, um consórcio tecnológico foi estabelecido em 2005 para desenvolver uma versão local do teste, projeto denominado “NAT brasileiro”. (Krieger et al, 2013)

Identificamos dois trabalhos que analisaram o desenvolvimento tecnológico do NAT brasileiro. Petry (2013) escreveu uma tese de doutorado em saúde coletiva, na qual descreve a tecnologia do NAT nacional. Krieger *et al* (2013) descreveram o consórcio tecnológico, apontando a contribuição dessa iniciativa para a criação de capacidades tecnológicas e

⁴³ A soroprevalência diz respeito ao número de indivíduos que têm resultado positivo para anticorpos contra um determinado agente infeccioso. Fonte: <http://dicionario.sensagent.com/soroprevalencia/pt-pt/>

infraestrutura (planta industrial, recursos humanos, aquisição de know-how e tecnologias) que vem sendo atualmente mobilizada em projetos de P&D para testes *in vitro* de interesse do SUS. Este último artigo, escrito por membros do consórcio, descreve, portanto, uma iniciativa de desenvolvimento e produção local de uma tecnologia demandada pelo sistema de saúde público brasileiro, e suas implicações para o sistema de inovação brasileiro ligado ao SUS.

Neste capítulo, oferecemos uma análise do desenvolvimento do NAT brasileiro que também se interessa pelo estudo da articulação entre políticas industriais, de ciência e tecnologia e políticas de saúde pública. Por outro lado, visamos a esmiuçar os detalhes do desenvolvimento e fabricação do teste, processo chamado de “nacionalização” também pelos membros do projeto. Descrevemos, assim, como o consórcio compreende o kit, entendido como um conjunto de diferentes componentes, e como cada uma dessas tecnologias são obtidas e reunidas. A importância dessa análise é identificar quais os desafios e os limites à produção de testes *in vitro* no Brasil. Também buscamos identificar e interpretar algumas controvérsias relacionadas a este consórcio, que colocam em discussão a produção de tecnologias avançadas, como o kit NAT, por instituições públicas e a pedido do Estado brasileiro.

Para essa etapa do estudo, foram utilizados métodos e técnicas da pesquisa dos estudos sociais da inovação e da prática científica. Ela foi realizada entre 2014 e 2016, e incluiu: a) entrevistas⁴⁴ com pesquisadores e técnicos envolvidos no consórcio NAT (Bio-Manguinhos, Fiocruz-Paraná e a Universidade Federal do Rio de Janeiro), representantes da Coordenação de Sangue do MS e do setor de produtos para saúde da ANVISA; com pesquisadores e técnicos de dois bancos de sangue (do Hemorio e da Fundação Pró-Sangue, em São Paulo); entrevistas com representantes de uma empresa multinacional produtora de um teste NAT comercial; e observação e documentação por meio da redação de diário de campo, durante os estágios voluntários de curta duração realizados nos departamentos de propriedade intelectual e transferência de tecnologia de Bio-Manguinhos e Fiocruz-Paraná.

Para compreender o contexto que justificou a criação de uma tal iniciativa, começaremos por abordar a importância dos testes para triagem de bolsas de sangue nas políticas de segurança do sangue e como o acesso a essas ferramentas pode afetar o próprio acesso ao sangue de qualidade. Em seguida, analisamos a iniciativa de produção de uma

⁴⁴ Ao todo foram entrevistadas 31 pessoas pertencentes a instituições envolvidas no consórcio, à Coordenação de Sangue do Ministério da Saúde, à ANVISA e ao setor privado produtor de teste NAT. É preciso mencionar que, em algumas situações, como aquelas envolvendo laboratório público e empresa privada, tenhamos preferido ocultar o nome desta última, a fim de evitar prejuízos a futuras colaborações entre as instituições.

versão brasileira de um teste molecular de ácidos nucleicos para triagem do sangue. Identificaremos os atores e suas estratégias para desenvolver e produzir essa tecnologia, assim como as heranças desses investimentos em termos de criação de capacidades no campo dos testes para diagnóstico no Brasil. Nos lançaremos também em uma reflexão sobre o que constitui “nacionalizar” uma tecnologia em um país do Sul e num contexto de dominação do mercado global de produtos terapêuticos por empresas multinacionais baseadas nos países do Norte. Finalmente analisaremos o processo híbrido que caracterizou a nacionalização desses testes para triagem do sangue no Brasil entre 2005 e 2012, as controvérsias suscitadas pela iniciativa, assim como as suas contribuições para o sistema de inovação em saúde do país.

4.2 Testes para triagem de sangue e economia da segurança do sangue

Para fins de transfusão de sangue total ou para a produção de hemoderivados, a principal fonte de obtenção do sangue humano é a doação voluntária individual. Assim, o sangue está amplamente associado ao altruísmo, princípio que influenciou as políticas públicas neste campo. No entanto, como apontado por Busby, Kent, & Farrell (2014), isso não quer dizer que o sangue esteja distante do mercado: pelo contrário, há uma conexão entre doação de tecidos corporais, como sangue e células reprodutivas, e o mercado, o que caracteriza uma “economia de tecidos corporais”. Isso fica evidente com o mercado global acentuado envolvendo os produtos de sangue.

A evolução das técnicas de processamento do sangue como matéria prima em biomedicina levou a sua divisão em duas categorias: componentes sanguíneos (hemocomponentes) e produtos de plasma (hemoderivados). Esta categorização é relevante também, na medida em que em determinados países onde é admitida compensação monetária ao indivíduo fornecedor, existe uma diferença entre “doadores” de sangue total e doadores de plasma: enquanto a remuneração dos primeiros é vedada, a dos segundos é autorizada em países como os Estados Unidos; os principais fornecedores de produtos de sangue no cenário global. Desse modo, as regras que proibiram a comercialização do sangue total, não evitaram necessariamente a criação de um valor de troca a partir de partes do sangue. (Busby, Kent, & Farrell, 2014).

Embora a doação voluntária e não remunerada seja considerada a pedra angular da segurança do sangue desde a década de 1970 e recomendada pela OMS, pela Cruz Vermelha

Internacional e por outras organizações internacionais, avanços tecnológicos na triagem de sangue e inativação viral acrescentaram maior complexidade à caracterização da segurança do sangue (Busby et al., 2014; Jersild & Hafner, 2008).

Em acréscimo à testagem de grupo sanguíneo ABO e determinação do fator Rh, testes para detecção de doenças transmitidas pelo sangue foram incorporados à triagem do sangue nas últimas décadas, alterando bastante o cenário da transfusão e do uso do sangue como produto essencial. Atualmente dois tipos de testes são realizados na rotina dos serviços de hemoterapia em diversos países: testes sorológicos e testes de ácidos nucléicos. Os testes sorológicos podem identificar anticorpos ou antígenos para HIV, hepatites B e C, sífilis e outras doenças, de acordo com a relevância epidemiológica para o país (HTLV1-2, doença de Chagas e malária, por exemplo, podem ser objeto de triagem) (Tabela 2).

Os testes de ácidos nucléicos (NAT) são baseados em técnicas de amplificação de ácidos nucléicos que permitem a identificação muito mais rápida do agente infeccioso, antes da formação da resposta imunológica. O grande objetivo aqui é reduzir a chamada janela imunológica, definida como o tempo exigido para a formação de anticorpos pelo corpo humano que são, por sua vez, os alvos dos testes sorológicos.

O teste NAT foi inicialmente utilizado pela indústria europeia de fracionamento de plasma para a triagem de material a ser empregado na produção de hemoderivados. A aplicação dessa tecnologia teve como motivadores os casos de transmissão de doenças infecciosas por meio do uso de produtos contaminados. São relatados, por exemplos, os episódios de transmissão de hepatite C em pacientes de dez países em razão da utilização do hemoderivado *Gammagard*, uma preparação de imunoglobulina intravenosa (derivada do plasma). Esse evento indesejado levou à retirada do produto do mercado mundial pela empresa produtora *Baxter Healthcare Corporation* (Petry, 2013).

O primeiro serviço de hemoterapia a implementar o NAT situava-se na Alemanha e suas atividades tiveram início em 1997 (Roth, 2002). Com a confirmação da viabilidade da implementação do NAT na rotina da triagem de sangue em 1998/1999, o teste foi rapidamente disseminado, em particular nos países de maior renda.

Essa disseminação, no entanto, não ocorreu sem uma discussão sobre custo-efetividade, principalmente em razão dos custos para sua incorporação (Roth et al., 2012). Alguns países em desenvolvimento, como a África do Sul (2000), Tailândia (2006) e Malásia (2007), também adotaram o teste. Contudo, a OMS (2009) sugere que os países pesem o

benefício de implementar tal tecnologia com o alto custo e complexidade de sua realização, incluindo a infraestrutura necessária⁴⁵.

Neste contexto, os produtos de sangue passam a ser vistos não apenas como bens essenciais à saúde e à manutenção da vida, mas também como fonte de contaminação. O *biovalor* do sangue passou, portanto, a se relacionar com capacidade de os países gerenciarem a qualidade desse bem essencial (Busby et al., 2014). Um dos desafios da segurança do sangue está, portanto, diretamente relacionado aos custos dos crescentes requisitos de segurança e ao progresso tecnológico na triagem do sangue. O desafio é ainda maior para nos países com recursos limitados (Jersild & Hafner, 2008).

Esse trabalho busca contribuir para a reflexão sobre a *economia do sangue* a partir da análise do acesso aos testes de triagem usados para aumentar a segurança do sangue; em outras palavras, uma *economia da segurança do sangue*. Testes de sangue representam um mercado global próprio, dominado por algumas poucas empresas multinacionais. Como será discutido, no caso do testes de ácidos nucleicos (NAT), a entrada neste mercado requer expertise em biologia molecular e automação, as quais representam barreiras importantes para as empresas de menor porte e laboratórios públicos

O segmento de testes moleculares (NAT) para triagem de sangue representa a divisão mais ampla do mercado de diagnósticos moleculares, com uma taxa de crescimento anual de dois dígitos⁴⁶ (Constance, 2010). Duas são as principais tecnologias NAT disponíveis no mercado global: o teste produzido pela parceria entre Chiron Corporation e Gen-Probe, atualmente propriedade de outras duas empresas, Grifols e Horlogic, respectivamente; e a tecnologia fabricada e comercializada por Roche. A Grifols passou a integrar este mercado com a aquisição do segmento de testes de triagem de sangue da Novartis, em 2013, a qual, por sua vez, havia adquirido a Chiron, em 2006⁴⁷. A Horlogic começou a operar neste mercado em 2012, após a sua fusão com a Gen-Probe.

Em 2010, antes dessas mudanças de mercado, a parceria Chiron/Gen-Probe possuía a maior parte do segmento de testes de triagem de sangue, acompanhada pela Roche e Abbot, sendo que esta última comercializava imunoensaios e não teste NAT. (Constance, 2010)

⁴⁵ A OMS também recomenda que a introdução do NAT seja considerada apenas quando uma testagem sorológica (anticorpos e antígenos) eficiente e efetiva já esteja implementada, e se houver um benefício adicional claro e evidente.

⁴⁶ Este segmento representa 24% do mercado global de testes moleculares, com uma taxa anual de 15% de crescimento. (Constance, 2010)

⁴⁷ As unidades de vacina e diagnósticos foram combinados para formar a Novartis Vaccines and Diagnostics.

Antes da aquisição da unidade de diagnósticos da Novartis pela Grifols, em 2012, a comercialização do NAT era apontada como estratégica pela unidade de transfusão de sangue da Novartis, por representar mais da metade dos negócios dessa divisão. O segmento de imunoenaios, por outro lado, era considerado menos atraente por ter alto volume e baixo custo de mercado, comparativamente ao NAT. Este último, NAT, que exige uma manutenção relativamente alta, apoio no treinamento dos operadores/técnicos e instalação de máquinas, era um mercado em expansão, em especial na China, Indonésia e Índia (“Q&A,” 2012).

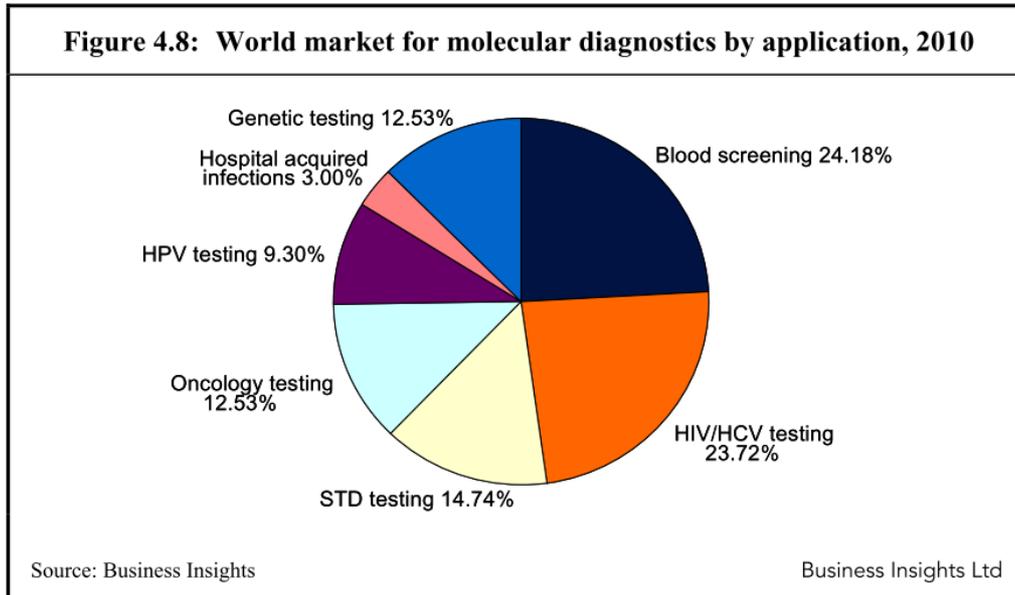
Considerando o cenário de países que incorporaram o teste NAT na rotina da testagem de sangue (Figura 4), a grande maioria implementou os produtos Chiron/Gen-Probe e Roche. Em 2008, 22 países usavam testes Chiron/Gen-Probe e 18 os testes da Roche; em 7 desses países, ambos os testes eram usados. Na época apenas 4 países (Alemanha, Áustria, Holanda e Escócia) possuíam testes *in house* (caseiros), mas um deles, a Holanda, já estava discutindo a aquisição de teste comercial (Roth et al., 2012). A maioria dos países que tinham NAT estavam situados na Europa, o que reforça a expansão das fronteiras dessa tecnologia em direção aos mercados das economias emergentes.

Tabela 3 - Testes para triagem de sangue

	Testes sorológicos	Teste de ácidos nucleicos (NAT)
Alvo	Anticorpos e antígenos	Ácidos nucleicos
Doenças	HIV Hepatites B e C Sífilis Outras doenças Segundo importância epidemiológica (HTLV 1/2, Chagas, malária, zika etc.)	HIV Hepatites B e C

Fonte: O autor, 2017.

Figura 3 - Mercado global de testes moleculares por aplicação (2010).



Fonte: Constance, 2010.

Tabela 4 - Mercado global de testes moleculares para triagem de sangue.

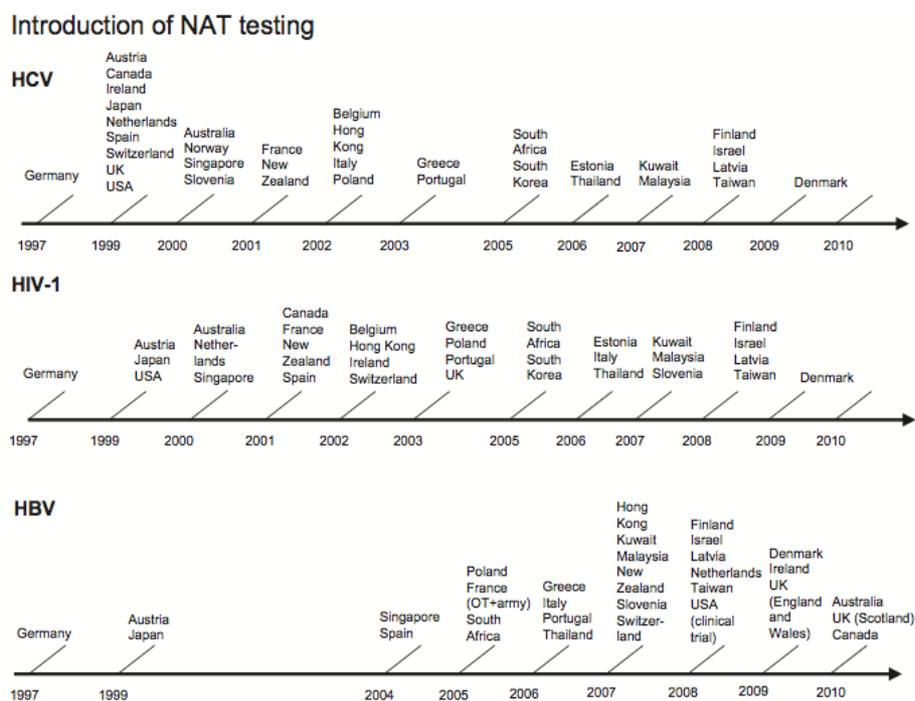
Table 4.5: Global molecular diagnostics blood screening market, (\$m)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Procrelix assay (Gen-Probe)	208.4	239.6	293.9	306.3	352.3	405.1	465.9
Cobas (Roche)	187.5	199.7	211.3	242.9	279.4	321.3	369.5
m2000 (Abbott)	173.6	199.7	220.4	253.5	291.5	335.3	385.5
Others	125.0	160.0	193.0	254.0	292.0	335.0	386.0
Total	694.5	799.0	918.6	1,056.7	1,215.2	1,396.7	1,606.9

Source: Business Insights
Business Insights Ltd

Fonte: Constance, 2010.

Figura 4 - Introdução do teste NAT por país e ano.



Fonte: Roth, 2012

4.3 O consórcio “NAT brasileiro” entre política de sangue e política industrial

No Brasil, até o final dos anos 1980, a “doação” de sangue poderia envolver uma contrapartida pecuniária. Essa realidade foi alterada com a redemocratização do país e a edição da Constituição Federal de 1988, que proibiu a comercialização do sangue e de seus derivados. Uma política nacional de sangue foi posteriormente promulgada em 2001 (Lei 10.205/2001 e Decreto 3.990). A política de sangue proclamou princípios como o da doação voluntária não remunerada, estimulada como ato de solidariedade e engajamento social, e reafirmou a proibição da comercialização de qualquer etapa do processamento do sangue. Um sistema nacional de sangue foi também criado visando, entre outros, assegurar a autossuficiência dos produtos de sangue. Como o sistema de saúde público convive com um setor privado complementar, o sangue doado pode ser encontrado tanto em serviços públicos, quanto serviços privados que atendem o SUS, assim como em serviços exclusivamente privados.

A autossuficiência em sangue e produtos de sangue é uma questão presente também na Política nacional do sangue. Dados recentes apontam que em torno de 3.657.756 amostras de sangue foram coletadas no Brasil anualmente em média, entre 2012 e 2014, com 90.94% do sangue nos serviços de sangue servindo o SUS (e o restante em serviços exclusivamente privados) (Brasil. Ministério da Saúde, 2015). Esta quantidade não é considerada suficiente para satisfazer todas as necessidades relacionadas a produtos de sangue. Ao mesmo tempo, há uma quantidade extra de plasma de 400.000 litros que poderia ser processada para gerar produtos derivados do plasma (Gadelha et al., 2013).

Em razão do déficit com a importação de componentes de sangue e derivados do plasma, desde o final dos anos 1990 o debate sobre a criação de uma fábrica para produzir hemoderivados começou a maturar. Sua natureza jurídica foi uma questão importante, pois os produtos de sangue são totalmente excluídos da comercialização. Nesse contexto, uma empresa pública, a “Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia” (Hemobrás) foi criada em 2004 e uma planta industrial começou a ser construída no Estado de Pernambuco.

A política nacional de sangue, de 2001, também menciona a importância da testagem como um princípio. Esta medida é importante para fazer face à desconfiança generalizada da população nos serviços de sangue após diversos casos de transmissão de Chagas, Aids e hepatites por sangue contaminado durante os anos 1980. Ainda em 1980, durante o governo militar, o país foi o primeiro a adotar uma política nacional de sangue. Contudo, foi a epidemia da AIDS, vista como fatal à época, que foi decisiva para o real impacto dessa política. O impacto da AIDS nas práticas de terapia de sangue no Brasil coincidiram com a redemocratização do país em 1985, quando importantes questões, como a natureza pública/privada dos serviços de saúde estavam na agenda de saúde. Foi também quando uma comissão elaborou a nova Constituição Federal, que seria aprovada em 1988 e que está em vigor até hoje. Medidas relacionadas à segurança do sangue, como a proibição de doação de sangue paga e a implementação de testes de anticorpos anti-HIV pelos bancos de sangue, foram adotadas nesse período. (Santos, Moraes, & Coelho, 1991).⁴⁸

Se a total ausência de riscos de transmissão de doenças por meio de transfusão sanguínea não foi ainda alcançada, avanços na pesquisa biomédica levaram ao desenvolvimento de novas ferramentas para aumentar a segurança do sangue, como os testes NAT, aqui estudados. No entanto, sua incorporação pelos países não se deu sem considerações de custo-benefício. Na Alemanha, a incorporação do NAT na rotina de

⁴⁸ É obrigatória a realização de testes imunobiológicos para hepatites B e C; sífilis; HTLV 1/2; e Chagas.

testagem do sangue ocorreu por meio do desenvolvimento de uma versão caseira (*in house*), estratégia também usada por alguns hospitais privados no Estado de São Paulo, no final dos anos 1990, a fim de incorporar o teste NAT para HIV e HCV (Wendel et al., 2007).

Em 5 de fevereiro de 2002, o Ministério da Saúde publicou o decreto MS/GM no. 262 exigindo que todos os bancos de sangue no Brasil adotassem o NAT para HIV e hepatite C na rotina de testagem de sangue, num prazo de seis meses. Menciona-se que o impacto de casos judiciais contra autoridades de saúde pública e políticos em países como a França em razão da transmissão de HIV e hepatite C através de transfusão durante os anos 1980 e 1990 foi uma das justificativas para o decreto. (Krieger et al, 2013).

O mesmo ano (2002) foi marcado pelo final do segundo mandato de Fernando Henrique Cardoso e a saída de seu ministro, José Serra, para concorrer à eleição presidencial. Serra tinha se tornado célebre em razão da resposta brasileira à epidemia de HIV, agregando tratamento e prevenção, com a produção local de ARVs genéricos. Apesar do reconhecimento nacional e internacional de seu trabalho no MS, ele não foi eleito, sendo derrotado pelo candidato da oposição, Luiz Inácio Lula da Silva. Além disso, seu decreto não pode ser imediatamente implementado, por questões de disponibilidade e acessibilidade: os únicos dois produtos disponíveis no mercado internacional não estavam registrados no Brasil, e ainda que estivessem registrados seu preço (em torno de 30 dólares por bolsa testada) era considerado, pelo governo brasileiro, muito elevado para importação e distribuição aos bancos de sangue vinculados ao sistema de saúde público (Petry, 2013). A portaria 262 foi revogada pela portaria MS/GM no. 1407, de 01 de agosto de 2002, postergando a inclusão do NAT pelos bancos de sangue do país por mais seis meses, período novamente ampliado para mais 12 meses, a partir da portaria 79, de 31 de janeiro de 2003. Finalmente, a portaria no. 112, de 29 de janeiro de 2004 estabeleceu que a implantação do NAT deveria ocorrer em etapas e de forma gradativa, não definindo mais um prazo para a sua adoção por todos os serviços de hemoterapia.⁴⁹

Essa decisão do Ministério da Saúde se deu de forma associada a uma consulta ao laboratório de biotecnologia oficial do MS - o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos,

⁴⁹ Apenas em 2012, quando o NAT brasileiro já tinha sido produzido, que um novo decreto sobre o NAT foi publicado, neste caso para consultar a sociedade civil sobre a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para incluir o teste. Sua incorporação pelo SUS ocorreu em 2013, e é restrita ao teste desenvolvido pelo consórcio. No mesmo ano, um decreto estabeleceu como obrigatória a utilização de triagem de bolsas de sangue com NAT em todos os bancos de sangue.

Bio-Manguinhos, ligado à Fiocruz⁵⁰ - para verificar se o país seria capaz de produzir uma versão local do NAT em escala industrial. A estratégia era produzir localmente o teste molecular, um projeto chamado “NAT brasileiro”.

Um consórcio tecnológico foi estabelecido por Bio-Manguinhos, com a inclusão de um grupo de virologistas do Instituto de Biologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), e do Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), os três a cargo do desenvolvimento tecnológico do kit. Também integraram a iniciativa a recém-criada Hemobrás, a qual apoiou financeiramente o projeto, e a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável pelo registro de produtos de saúde no Brasil. O IBMP e a UFRJ já estavam colaborando com Bio-Manguinhos no desenvolvimento de um teste de carga viral de HIV.

Esta iniciativa está na intersecção entre uma política pública de saúde na área do sangue e uma política industrial. A primeira enxerga a produção local do NAT como uma forma de incorporar um teste que aumentará a qualidade do sangue no Brasil. O consórcio também está conectado a uma política industrial no setor saúde que floresceu no país durante os anos 2000 e estimulou o desenvolvimento da produção por laboratórios nacionais públicos e privados de várias tecnologias de saúde usadas no SUS, como visto no capítulo 2. Neste contexto, uma planta industrial para produzir componentes de biologia molecular para o NAT brasileiro foi inaugurada em agosto de 2009, após três anos de construção, no Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP). Posteriormente, a mesma instituição, junto com Bio-Manguinhos, se engajou em outros projetos de P&D de diagnósticos. Pode-se então dizer que a iniciativa do NAT brasileiro e a complexa evolução de suas políticas contribuíram para os cenários industrial e de C&T do país.

4.4 Negociar e reunir tecnologias: o desenvolvimento e a produção do NAT brasileiro

⁵⁰ A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) é uma instituição de C&T conectada ao Ministério da Saúde. A Fiocruz possui 21 unidades técnico-científicas, sendo 11 no Rio de Janeiro e 10 em outros Estados. Entre elas, um laboratório farmacêutico (Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos) e o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos.

Iniciado em 2005, o consórcio NAT brasileiro incluiu o desenvolvimento tecnológico, a produção do kit, a implantação dos equipamentos nos laboratórios que realizam o teste, a formação de técnicos e a criação de um serviço de assistência técnica.

Nesta seção do capítulo, nos interessamos, em particular, pelas estratégias utilizadas pelo consórcio para o desenvolvimento e a produção do teste, envolvendo a “montagem” do kit NAT. Para isso, propomos a sua “desmontagem”, a fim de compreender as diferentes tecnologias que o compõem, assim como as possibilidades e os limites para o desenvolvimento e a fabricação do teste pelos atores participantes do consórcio. Como identificado, a presença de capacidades (planta industrial, recursos humanos, know-how para desenvolvimento e produção de insumos para testes moleculares e equipamentos necessários para a realização de testes) podem ser barreiras mais importantes para a produção local de testes diagnósticos *in vitro* do que direitos de propriedade intelectual; como ocorre com as patentes farmacêuticas no caso de cópia e produção de genéricos de medicamentos sintéticos (Maurice Cassier & Correa, 2003; Maskus & Reichman, 2004). Essa constatação se torna clara também em vista das diferentes estratégias adotadas pelo consórcio, tal como relatado em entrevistas, para adquirir cada um dos componentes tecnológicos que integram o kit NAT e a sua utilização na rotina de triagem de bolsas de sangue (Entrevista 1).

Olhando o kit “desmontado”, o teste NAT pode ser encarado como uma ferramenta tecnológica modular constituída por três tipos de componentes tecnológicos: componentes de biologia molecular (o kit); elementos mecânicos, representados pelos equipamentos utilizados para a realização das reações do kit; e os softwares utilizados para organizar os dados relativos às bolsas de sangue testadas. Além desses três módulos, o kit também é formado por acessórios (desinfetante amônia quaternária 50%, etanol, garrafa plástica para etanol, rack de ponteiros do pipetador, rack de ponteiros do extrator do RNA, tubo primário e tubo secundário; com exceção do desinfetante, todos os itens são importados)⁵¹. A decomposição do teste permite visualizar a complexidade do kit, os mercados que cada componente representa, assim como as diferentes decisões em termos de aquisição de componentes para o teste brasileiro (Ong & Collier, 2005).

Os componentes de biologia molecular do Kit podem, ainda ser decompostos em três blocos ou módulos, segundo uma organização criada pelos atores membros deste consórcio: um módulo de extração de ácidos nucleicos do sangue; um módulo de controle das reações; e um módulo de amplificação dos ácidos nucleicos extraídos (Entrevista 4)

⁵¹ Informações obtidas a partir do sistema e-SIC, pedidas em 2015.

O teste funciona como descrito a seguir: um *pool* (conjunto) de 6 amostras é preparado, ao qual se acrescenta um vírus geneticamente modificado que servirá como controle durante o ensaio (módulo de controle); em seguida, os ácidos nucleicos serão extraídos (módulo de extração) e amplificados pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real⁵² (o módulo de amplificação).

Cada sub-módulo é formado por itens de biologia molecular, como enzimas (Taq DNA polimerase e RT), sondas e tampão, que compõem o *master mix*⁵³, para a reação de amplificação; e um vírus geneticamente modificado para fazer o controle das reações.

Além do teste, é importante visualizar toda a logística envolvida na testagem, desde a coleta de sangue, transporte para o laboratório NAT e a realização do teste.

Três equipamentos⁵⁴ são utilizados para preparar o pool de amostras; fazer a extração dos ácidos nucleicos; para montar a reação de amplificação de ácidos nucleicos; e, finalmente, para amplificar os ácidos nucleicos e para a detecção da infecção.

A divisão do teste em componentes (biotecnológicos, mecânicos e de software) e do kit em módulos (módulo de extração; módulo de calibração; módulo de amplificação) permite visualizar diferentes estratégias utilizadas pelo consórcio para adquirir cada um desses componentes.

No componente biotecnológico, cada módulo tem uma origem distinta: o módulo de extração de ácidos nucleicos é inteiramente importado da empresa alemã Qiagen; enquanto o módulo de amplificação - o cerne da técnica de PCR - é resultado de transferência de *know-how* da mesma empresa (Qiagen) para o IBMP. O módulo de controle, composto principalmente por um vírus geneticamente modificado (HIV, HCV ou HBV, modificado para se tornar bioseguro e atuar calibrando as reações do kit), foi um desenvolvimento dos virologistas da UFRJ, sendo atualmente produzido por Bio-Manguinhos. Esse vírus foi mencionado pelos entrevistados como o fator inovador do kit, alvo de um pedido de patente⁵⁵, servindo também para distingui-lo de outros testes comerciais.

⁵² A técnica é chamada de PCR em tempo real, uma vez que o progresso do PCR é monitorado enquanto está acontecendo através da leitura da intensidade da fluorescência por ciclo. (Petry, 2013).

⁵³ O master mix de PCR é uma solução pré-misturada e pronta para uso composta por enzimas, primers, sondas e tampão de reação em concentrações ótimas, e outros componentes necessários para a amplificação de ácidos nucleicos por PCR.

⁵⁴ Equipamentos utilizados: a) preparação dos pools de amostras: Janus® (Perkin Elmer) ; b) extração e purificação de ácidos: Biorobot MDX ® (Qiagen); c) preparação e pipetagem da reação de: Janus® (Perkin Elmer) ; d) amplificação e detecção: termociclador ABI 7500® (Life Technologies) ; e) Processamento de dados e resultados: Janus® (Perkin Elmer). (Petry, 2013).

⁵⁵ O documento de patente inclui tanto a detecção do HIV, quanto a quantificação de carga viral, cobrindo, portanto, o diagnóstico e o monitoramento de HIV. O pedido, depositado no INPI em marco de 2006 pela

“(...) esse era um desenvolvimento que já estava sendo feito pro [teste de] carga viral [de HIV] e a ideia era que todos os testes naquela época moleculares já eram feitos em duplicata ou triplicata porque você tinha q validar todas as etapas e tinha variação. A ideia foi trabalhar com uma molécula sintética, o *virus-like particle*, que a gente conseguisse quantificar exatamente a quantidade dessa contaminação que a gente fazia nas amostras. Porque daí eu teria uma faixa de aceitação do resultado do teste, então o teste ele depende de você ter uma extração adequada, uma conversão do ácido nucleico do vírus que, num primeiro momento, é RNA pra DNA e amplificação. Então são 3 etapas onde a gente pode ter uma série de variações técnicas. Mas se eu coloco uma quantidade conhecida de um alvo complementar eu posso determinar uma faixa onde eu vou aceitar aquela reação. Então se sair dessa faixa eu não vou saber se tinha um problema na extração, na conversão do cDNA e na amplificação. Mas eu posso validar todas as reações principalmente as negativas, que vão ser a grande maioria dos casos, mas, vamos dizer, “olha essa reação negativa, eu não tive nenhum interferente na minha partícula calibradora interna”, então eu valido o resultado positivo e valido os resultados negativos também, então, com isso, a gente não precisa fazer duplicata. Então cortou pela metade os custos do projeto e garante a rastreabilidade total do processo e da reação.” (Entrevista 2)

A história do desenvolvimento do vírus calibrador (*virus-like particle*) pelos pesquisadores da UFRJ é bastante peculiar. Esse componente foi originalmente concebido para uma outra iniciativa de teste *in vitro* a ser produzido por Bio-Manguinhos, mas, neste caso, um teste para determinação de carga viral de HIV. O teste a ser fabricado seria fruto de uma transferência de tecnologia por parte de uma empresa multinacional norte-americana. Finalmente, segundo os entrevistados, após um ano de negociações e investimentos na produção do teste, a empresa proprietária do teste desistiu do acordo.⁵⁶ Na época, o Brasil não possuía uma planta industrial para produção de itens de biologia molecular, impossibilitando o uso de licença compulsória de patentes relacionadas ao teste ou mesmo a engenharia reversa, em contraste com a experiência de Farmanguinhos e outros laboratórios farmacêuticos brasileiros com a cópia de ARVs⁵⁷:

Fiocruz (PI0600715-5A), incluiu pesquisadores e inventores de Bio-Manguinhos e da UFRJ. A patente não foi ainda analisada pelo INPI e foi concedida na África do Sul, após uma análise formal (o país não possui um sistema de exame técnico de patentes). A Fiocruz desistiu dos pedidos de patente depositados nos Estados Unidos.

⁵⁶ Especula-se que a empresa multinacional norte-americana detentora da tecnologia tenha desistido da transferência de tecnologia em razão de seu vínculo comercial com a Abbott, que estava interessada no mercado brasileiro de testes de monitoramento de HIV. Também se mencionou a existência de litígio entre a companhia e o governo brasileiro em razão de um medicamento patenteado pela Abbott, o Kaletra. A dificuldade de negociação para redução de preço do medicamento levou o governo brasileiro a indicar a sua intenção de usar pela primeira vez uma licença compulsória para uma patente farmacêutica, o que acabou não ocorrendo para o Kaletra, com a decisão da empresa de reduzir o preço do medicamento posteriormente.

⁵⁷ Não temos a informação sobre a presença de pedidos de patentes relacionadas ao teste de carga viral, o que inviabilizaria a cópia do teste, salvo por meio de uso de licenciamento compulsório. No entanto, os comentários são válidos mesmo para a cópia a partir de engenharia reversa, a qual também dependeria de capacidades locais para produção de componentes do kit.

“(...) o licenciamento compulsório só funciona se você tiver capacidade produtiva, senão, não adianta, porque com protocolo, com os procedimentos operacionais, documentos, isso não é conhecimento codificado, é codificado, mas muito mais conhecimento tácito, então não adianta, não tinha planta, não tinha quem conhecesse de produção de biologia molecular e tal... Esse foi uma discussão que teve quando a gente começou a discutir licenciamento compulsório, que foi levado a cabo depois já no [Ministério da Saúde com o José] Temporão. eu participei por acaso dessa discussão... e eu falei ‘gente, tem que tomar cuidado porque não basta só você fazer o licenciamento compulsório, você tem que ter a capacidade produtiva instalada, né... produtiva no sentido lato da palavra, pessoas treinadas que sabem trabalhar com antirretroviral, condição fabril adequados e tudo mais.., senão, não adianta, vai bater na trave. Porque alguns documentos, por experiência própria, são muito flexíveis, você pode botar no caso da vacina, por exemplo, eu me lembro que o nosso procedimento era assim ‘ah, o auto-clave entre 70 e 80 graus...’, mas o cara sabe que é 77,3... Então tem várias coisas que, se você não souber, você vai bater na trave só com documento.” (Entrevista 3)

Ao contrário dos vários exemplos de conflitos entre empresas multinacionais e o Ministério da Saúde, a respeito do fornecimento de ARVs, tanto sob a égide de José Serra, ainda no governo FHC, quanto, posteriormente, com Humberto Costa e José Temporão, já no governo Lula, a estratégia do consórcio para desenvolver o kit se baseou principalmente na negociação com empresas internacionais para obtenção de tecnologias necessárias para o teste. Uma explicação possível é o fato de Bio-Manguinhos ter uma vasta experiência com a produção de vacinas, cujas tecnologias foram justamente obtidas a partir de transferência de laboratórios internacionais. Embora o recurso ao uso de licença compulsória, como aventado no caso de ARVs, possa ter afetado a negociação da transferência do teste de carga viral, como especulado, a estratégia do consórcio, liderado por Bio-Manguinhos, continua a repousar na colaboração com as empresas internacionais.

Um dos entrevistados mencionou, assim, a contribuição da Qiagen e da Applied Biosystems (agora chamada de Life Technologies, parte da Thermo Fisher Scientific) ao consórcio, transferindo know-how para a produção de componentes de biologia molecular, como a que envolveu a transferência, pela Qiagen, da enzima DNA Taq polimerase. Da mesma forma, no desenvolvimento de tampões para as reações e o próprio master mix, na testagem do vírus calibrador e no uso da tecnologia de PCR em tempo real os entrevistados nos falaram da colaboração. Sem dúvidas, a participação dessas empresas esteve sempre ligada a acordos comerciais relacionados à transferência de know-how, o que envolveu o pagamento de royalties para a parceira (Qiagen). Além disso, a empresa Qiagen é a mesma que fornece o módulo de extração, junto com o equipamento para a sua realização. Um dos entrevistados mencionou que, embora seja um item importante, outros fornecedores de produtos similares existem no mercado, não comprometendo, portanto, a “nacionalização” do teste NAT, uma vez que o país estaria menos vulnerável à empresa caso esta desistisse de

fornecer o módulo para o consórcio. Ademais, o número de extrações, considerado reduzido, uma vez que o teste é realizado em *pools* de 6 amostras (e não individual), não justificaria o investimento na produção desse módulo. (Entrevista 4).

Assim, quando se fala em nacionalização do NAT isso não significa que todos os componentes são produzidos localmente. Com efeito, a nacionalização é condicionada às decisões estratégicas para negociar a aquisição das tecnologias, assim como em razão das prioridades e os limites à fabricação local de todos os componentes do teste. O módulo de extração e os equipamentos são importados. A respeito dos equipamentos, componentes mecânicos, o país não possui as capacidades neste setor, o que torna difícil mesmo encorajar a sua produção local.

Assim, os equipamentos para o teste são itens especialmente delicados no contexto da nacionalização de testes *in vitro*. O Brasil não possui a capacidade tecnológica para a produção local desses equipamentos para a realização de testes moleculares. Embora de alto preço, uma vez que a implementação dos kits foi centralizada em 14 bancos de sangue para a testagem de sangue em todo o país, o número de equipamentos adquiridos (28 equipamentos) não justificaria investimentos na produção local de tais equipamentos apenas para o projeto NAT (Entrevista 4).

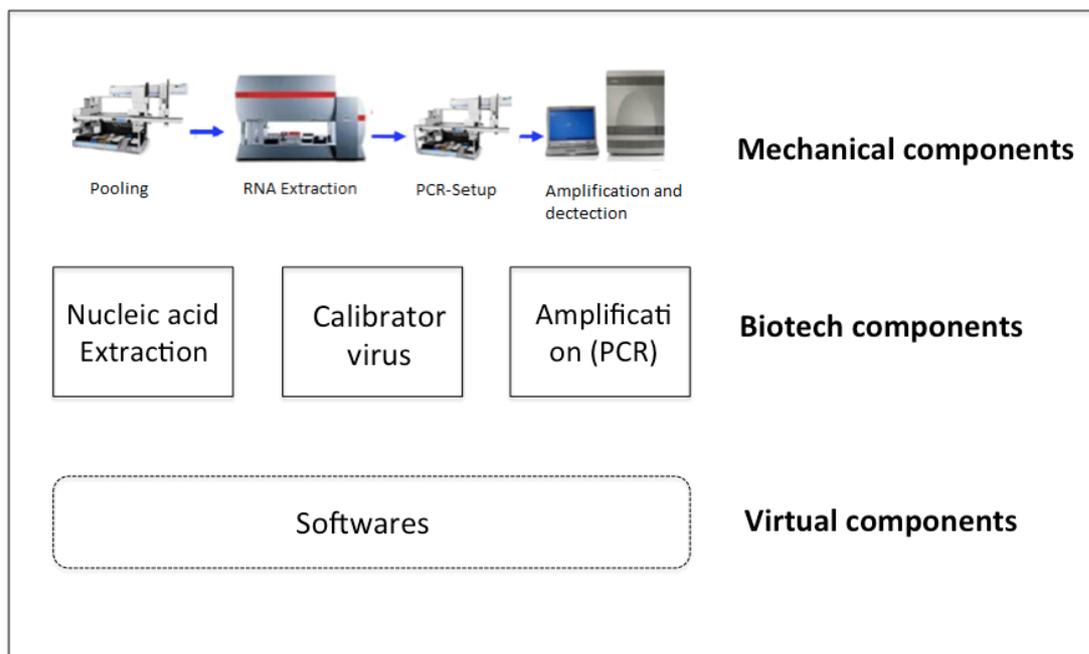
“Nós não temos um parque industrial para desenvolvimento verdadeiro (...) de engenharia robótica, fluídica, óptica, ligada à área de biomedicina no Brasil. É um dos grandes gaps pro desenvolvimento tecnológico de biotecnologia no Brasil. (...) por isso que a gente fez a opção de não esperar isso acontecer porque ia ser totalmente extemporâneo pro desenvolvimento do NAT.” (Entrevista 5)

Finalmente, componentes importantes como os softwares foram desenvolvidos por Bio-Manguinhos. É também o laboratório de biotecnologia oficial que reúne os três módulos e fornece o kit (produto final) aos laboratórios que testam as bolsas de sangue com a tecnologia NAT.

O NAT brasileiro foi registrado na ANVISA em 2010, e colocado no mercado público em 2012. Durante sete anos, o consórcio foi fortemente apoiado pela Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, que assegura a compra de testes e fez investimentos na construção de uma planta industrial para a produção de componentes de testes moleculares no próprio IBMP, em Curitiba, onde se produzia o módulo de amplificação

do kit.⁵⁸ A partir da construção dessa nova planta industrial no IBMP, o Instituto passou a participar da produção industrial de testes moleculares no país.

Figura 5 - Componentes do teste NAT brasileiro



Fonte : Elaboração a partir de Entrevista #1 e Petry, 2013.

Figura 6 - Kit NAT HIV/HCV/HBV de Bio-Manguinhos



Fonte: O autor, 2017.

⁵⁸ Esse módulo é produzido em uma planta de componentes de biologia molecular, inicialmente concebida para produzir itens para o teste de carga viral de HIV. A planta de 2.400 m² foi construída em um plano terreno de propriedade do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR), onde se situa o IBMP.

4.5 A incorporação do NAT brasileiro pelo SUS

Além de desenvolver as reações e a plataforma integrada, coube ao consórcio, em particular a Bio-Manguinhos, implantar a estrutura necessária para realização do teste nos hemocentros, etapa considerada como mais um desafio por gestores e pesquisadores entrevistados. Com o objetivo de economizar recursos e evitar desperdício dos kits (cada kit comporta a detecção de até 552 amostras), decidiu-se pela centralização do serviço de testagem por NAT em 14 sítios testadores (SIT-NAT), que foram escolhidos entre os hemocentros estrategicamente definidos nas cidades e capitais, conforme o número de amostras testadas/ dia. A escolha desses bancos de sangue como sítios testadores considerou os seguintes critérios: quantidade expressiva de amostras testadas em sua rede de serviços de hemoterapia; maior estrutura da rede de serviços públicos no Estado; e melhor logística e organização (Petry, 2013).

Os 14 sítios testadores são compostos pelos hemocentros de Florianópolis, Brasília, Recife, Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte, Manaus, Belém, Campinas, Ribeirão Preto, Curitiba, Cuiabá e Salvador. No total, cerca de R\$ 35.500.000,00 foram investidos até o ano de 2012 na implantação de plataformas, no desenvolvimento do projeto e na testagem das amostras (Petry, 2013).

O kit nacional obteve finalmente o registro da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 27 de dezembro de 2010⁵⁹. Dois anos mais tarde, um novo registro foi obtido, em 03 de novembro de 2014, pela inclusão do HBV, novo alvo do kit. Desde então, 28 plataformas foram testadas em 14 hemocentros eleitos como “sítio testador NAT”, que centralizam a testagem com NAT. Mais de 3 milhões de amostras foram triadas com a tecnologia nacional entre 2011 e o final do primeiro semestre de 2013, tendo sido identificadas 16 janelas imunológicas para HIV e 3 para o HCV. (Petry, 2013).

A partir de pedido de informações sobre o preço do kit NAT pago pelo MS, feito ao sistema e-SIC em maio de 2015, o custo direto do Kit NAT HIV/HCV/HBV Bio-Manguinhos para realização de 552 amostras (considerando uma placa com 92 poços e todos os insumos para realização do teste) era de R\$ 6.243,48. Isso significa que o preço da testagem de cada

⁵⁹ O kit passou por um estudo piloto em 2008 no Hemocentro de Santa Catarina, com 5 mil amostras; e, entre 2009 e 2010, por um estudo multicêntrico em oito hemocentros para testagem de 220 mil amostras. (Petry, 2013).

bolsa é de R\$ 11,31. Não obtivemos o preço dos testes comerciais, comprados pelos bancos de sangue exclusivamente privados e hospitais privados. Em pergunta à Roche, eles não informaram o preço do teste, indicando ser necessário questionar diretamente o hospital que o utiliza (Entrevista 8).

O Ministério da Saúde publicou, finalmente, em novembro de 2013, a Portaria 2.712, que redefiniu o regulamento técnico dos procedimentos hemoterápicos, tornando obrigatório a realização do NAT para HIV e HCV na triagem de todas as amostras de sangue coletadas no país, tanto em serviços públicos como privados. (Brasil, 2013).

4.6 Uma tecnologia brasileira?

Essas estratégias acima descritas, adotadas pelo consórcio para adquirir as tecnologias e know-how relacionados aos diferentes componentes que juntos constituem o teste final não podem ser deslocadas do contexto externo, ou seja, dos aspectos do mercado global de testes *in vitro*.

Kleinman (1998), ao refletir sobre um laboratório universitário que trabalhava na interface entre pesquisa básica e pesquisa aplicada, apontou as influências de estruturas já construídas na conformação das práticas de pesquisa em laboratório. Um exemplo mencionado pelo autor diz respeito à influência da lei de propriedade intelectual nas atividades de laboratórios universitários: a ideia de produzir uma versão caseira (*in house*) de uma enzima usada em um projeto de pesquisa, mesmo que houvesse uma boa razão (o produto existente no mercado não era compatível com as necessidades do laboratório) e o fato de a solução estar prevista na própria legislação norte-americana (cláusula de “uso experimental” de um objeto patenteado), foi logo descartada pelo laboratório a fim de evitar que o laboratório universitário viesse a ser listado como um “violador de direitos patentários” pela empresa proprietária das patentes da enzima nos Estados Unidos.

Da mesma forma, Bio-Manguinhos e o IBMP, ao decidirem atuar em um mercado monopolizado por algumas grandes companhias, detentoras de patentes sobre componentes passíveis de interesse ou eventualmente necessários ao kit brasileiro, buscaram antes estabelecer acordos comerciais de colaboração com o setor privado. Este foi o caso da obtenção de know-how sobre a enzima DNA Taq polimerase usada no kit Nat brasileiro; tendo este uso envolvido o pagamento de royalties para a outra parte, a empresa Qiagen. A

fim de obter tecnologias e know-how que poderiam posteriormente vir a ser aplicados a outros projetos de P&D, foram dados, em troca, mercados à empresa (no caso, a Qiagen), que passa a fornecer ao consórcio o equipamento e os insumos para a realização da etapa de extração de ácidos nucleicos.

Também o consórcio NAT se insere na cultura de patenteamento de tecnologias, uma tendência crescente no âmbito das instituições de pesquisa brasileiras. Assim, as instituições do consórcio brasileiro integram esse sistema ao aceitarem a crença geral da eficácia dos direitos de PI como promotores de inovação, que podem atrair interesse comercial para o seu trabalho (Kleinman, 1998). Outra justificativa para a busca de patentes é o possível uso defensivo do mesmo contra a apropriação de tecnologias por multinacionais.

A Coordenação do Sangue e de Hemoderivados do Ministério da Saúde apoiou fortemente a iniciativa, garantindo o mercado público, formado pelas bolsas de sangue dos bancos que atendem o SUS, os quais representam mais de 90% do que se coleta em todo o país. Por outro lado, isso significou aguardar a disponibilização da tecnologia nacional, o que não foi compartilhado por setores nacionais, como a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (atual Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular), que advogava pela imediata implementação dos kits comerciais pelo setor público.⁶⁰

Ademais, como fomos capazes de testemunhar em nosso trabalho de campo, a política de nacionalização também não é unanimemente aceita nem totalmente compreendida dentro do próprio Governo, principal apoiador dessa política. A iniciativa é, de fato, complexa, por envolver um kit composto por uma variedade de componentes e diferentes estratégias para adquirir cada uma das tecnologias que o compõem. Logo, o consórcio se insere entre dois discursos: um oficial, que exalta a produção de “tecnologias nacionais”; e outro mais cético, questionador da capacidade de instituições locais de produzir e inventar tecnologias de alta capacidade.⁶¹ Esse caso parece ressonar as reflexões de Pollock (2014) sobre o papel implicitamente atribuído aos países do Norte enquanto os principais lugares para produção de conhecimento e de inovações, que serão utilizadas nos países do Sul.

⁶⁰ Em editorial da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, aprovado em 07/08/2008, a diretoria da SBHH em que criticava os adiamentos na introdução do NAT rotina de triagem sorológica de todas as transfusões do país: “Sabemos que não há segurança total no sangue transfundido, mas prescindir de testes que aumentem a segurança das transfusões por razões de caráter econômico ou qualquer outro que o científico é um erro que não podemos aceitar.”

⁶¹ Nos confrontamos com essa divergência de posições durante uma visita a dois diferentes departamentos do Ministério da Saúde, em 2015.

4.7 Contribuições do consórcio NAT para o sistema de inovação em saúde

Esta iniciativa também tem uma implicação para a criação de capacidades locais para o sistema de inovação em saúde, em termos de infraestrutura e recursos humanos. Ela tem permitido a emergência de novos atores no campo da produção de IVDs no Brasil, com a participação do IBMP e de Bio-Manguinhos na produção de itens de biologia molecular, e a inclusão de universidades na invenção de testes para diagnóstico. Nós vemos o estabelecimento de uma rede de laboratórios públicos, universidades e empresas brasileiras colaborando para produzir e inventar itens para compor testes *in vitro*. Um programa criado pelo antigo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, em 2008, chamado “Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia” ajudou a formalizar uma rede que já estava em construção. Essa rede desenvolveu um multiteste baseado na tecnologia de microarranjos líquidos para substituir por um único teste em multiplex os testes sorológicos realizados nos bancos de sangue. Se por um lado, o multiteste se baseia na tecnologia e no equipamento desenvolvido e patenteado pela empresa norte-americana Luminex, por outro, utilizam-se microesferas de poliestireno desenvolvidas pelos físicos da Universidade Federal do Paraná (UFPR), um insumo fundamental para a realização do teste. (Entrevistas 6 e 7). Visualiza-se aqui a reverberação da racionalidade do projeto NAT: incorporar uma nova tecnologia pode obrigatoriamente envolver a importação de alguns itens. Porém, se a dependência tecnológica de certos itens se apresenta como contínua, ela é relativa uma vez que a ela se associa ao desenvolvimento local de outros componentes.

Um outro exemplo de aproveitamento de capacidades tecnológicas e de infraestrutura criadas localmente pelo Consórcio foi o desenvolvimento, em colaboração, de um teste NAT para diagnóstico de zika, dengue e chikungunya por Bio-Manguinhos e o IBMP, anunciado em janeiro de 2016 pelo MS e registrado em 2017. Assim, podemos visualizar que as capacidades criadas durante os trabalhos de pesquisa e desenvolvimento do consórcio NAT são usadas nesses novos projetos; bem como a formação de um sistema de inovação no campo dos IVDs no Brasil, com forte apoio do Estado e orientado para atender as necessidades de saúde pública locais.

Além disso, a análise do consórcio NAT possibilita refletir sobre as razões para o encorajamento governamental à fabricação local de tecnologias de saúde por empresas nacionais privadas e públicas. Atores envolvidos na iniciativa “NAT brasileiro” a qualificam

como “nacionalização”, uma palavra polissêmica que, em geral, significa “trazer para a propriedade e controle do governo recursos e atividades anteriormente operadas por negócios privados e organizações locais” (Oxford Dictionary). Esse significado é apropriado uma vez que o consórcio era uma iniciativa do Estado brasileiro e o produto final teve seu uso restrito ao sistema de saúde público. Mas, além das razões econômicas seguindo o argumento central da substituição de importação, há razões de saúde pública para a nacionalização, já que a tecnologia pode ser usada para endereçar necessidades do país, por exemplo, incluindo a testagem de dengue, malária e zika. Finalmente, há razões simbólicas para a *nacionalização tecnológica*, na medida em que esta afirma a capacidade nacional oferecer a tecnologia demandada.

Ao mesmo tempo, a nacionalização tecnológica envolveu uma série de negociações para adquirir conhecimento e tecnologias, e a classificação das tecnologias para serem alvo da fabricação local e aquisição de conhecimento. Algumas dependências tecnológicas foram superadas, enquanto outras foram mantidas. Nacionalização também envolveu a reunião de tecnologias e oferecer o produto final com todos serviços relacionados (mesmo se nesses casos o laboratório nacional Bio-Manguinhos ainda continue como intermediário). O processo de nacionalização foi altamente influenciado por configurações globais e dependente de negociações com atores globais.

Tabela 5 - Entrevistas utilizadas no capítulo 4

Entrevistas utilizadas no capítulo 4			
	Instituição	Cargo⁶²	Data da entrevista
1	IBMP	Vice-diretor de desenvolvimento tecnológico	04/09/2014
2	IBMP	Vice-diretor de desenvolvimento tecnológico	26/07/2015
3	IBMP	Vice-diretor de desenvolvimento institucional	22/07/2015
4	Bio-Manguinhos	Gerente do Programa de Desenvolvimento de Reativos para Testes Diagnósticos	07/2016
5	UFRJ	Diretor do Instituto de Biologia	25/08/2015
6	ICC/Fiocruz-Paraná	Diretor	04/09/2014
7	UFPR	Professor do Departamento de Física	04/09/2014
8	Roche Brasil	Gerente de Assuntos Científicos	01/08/2016

Fonte: O autor, 2017.

⁶² Cargo à época da realização da entrevista.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa de doutorado buscou contribuir para uma reflexão sobre as possibilidades de instauração de um *modelo alternativo de produção de tecnologias orientado primordialmente por necessidades de saúde pública*, no caso, ligadas a demandas do Sistema Único de Saúde. Para isso analisamos duas iniciativas surgidas como resposta a uma arquitetura hegemônica de produção farmacêutica, cujo apoio no modelo de negócios da indústria farmacêutica multinacional gera distorções no acesso a tecnologias essenciais.

A análise desses dois casos permitiu identificar aspectos históricos, atores, instituições e políticas públicas que se encontravam na origem dessas iniciativas, assim como a sua repercussão para a, ainda que relativa, *autonomia farmacêutica e biotecnológica* do país. Nesse sentido, na formação dos dois consórcios analisados, identifica-se a presença de instituições públicas de ciência e tecnologia e inovação em saúde como Farmanguinhos, Bio-Manguinhos, assim como universidades, que puderam ser mobilizadas. Do ponto de vista histórico, um evento anterior, a experiência relacionada à resposta brasileira para combate à epidemia de HIV/Aids, evidenciou a relevância dessas capacidades prévias para a formação de estratégias, como negociação de preços e uso de flexibilidades a monopólios de patentes, visando a assegurar o acesso da população a tecnologias essenciais. No segmento de vacinas, a produção pública desses bens essenciais já havia se mostrado fundamental para assegurar a sua disponibilização.

Ademais, a partir de 2003, instaurou-se no Brasil um contexto favorável à conexão entre políticas de saúde pública e políticas de desenvolvimento econômico e tecnológico do país. Neste contexto, o Estado brasileiro é um ator fundamental, como já havia se mostrado enquanto “Estado ativista”, atuando nos planos nacional e internacional para assegurar o acesso de sua população a tratamentos contra HIV/Aids (Biehl, 2004). A busca por autonomia farmacêutica, ainda que talvez nunca completamente absoluta, tem levado o Estado a se afirmar como coordenador, partícipe e mesmo empreendedor da produção de tecnologias para o SUS.

Assim, uma das repercussões dessas políticas de localização de tecnologias tem sido a criação de capacidades locais na forma de infraestrutura, capacidades tecnológicas e formação de pessoal. No caso específico dos testes *in vitro*, a partir do consórcio NAT visualiza-se a formação de uma rede de instituições brasileiras para desenvolver tecnologias para uso em

programas do SUS (multiteste de microarranjos líquidos para triagem sorológica na rede de bancos de sangue, multiteste rápido para triagem pré-natal no Programa Rede Cegonha, teste molecular para diagnóstico simultâneo de zika, dengue e chikungunya).

O estudo de dois casos também teve o propósito de oferecer um olhar sobre as múltiplas questões envolvidas no “ciclo de vida” de medicamentos, testes diagnósticos e outras tecnologias essenciais. Esses “objetos de fronteira” (Gaudillière, 2005), circulam entre diferentes domínios (ciência, saúde, indústria), mobilizando uma variedade de atores e transações, além de serem marcados por valores e ideias específicos (Geest et al., 1996).

Embora nosso foco maior tenha sido na criação de consórcios enquanto modelos para desenvolvimento de tecnologias para o SUS, assim como os atores e as estratégias envolvidas para captura de tecnologias, e repercussão de aquisição de capacidades em outros projetos de P&D, não se pode desconsiderar uma etapa importante no ciclo de vida dessas tecnologias essenciais: o acesso dos pacientes e a sua utilização pelo sistema de saúde. O estudo dessas iniciativas revela a importância de se considerar etapas posteriores ao registro da tecnologia, como a sua adoção pelos programas específicos (Programa Nacional de Malária, Coordenação de Sangue) ou a pré-qualificação da OMS, que envolve a observação de normas regulatórias internacionais, para a ampliação da disponibilização de produtos em outros países do Sul. O consórcio do NAT brasileiro, por exemplo, apontou como a conexão entre política de localização de tecnologia e política de saúde pública pode atuar para viabilizar iniciativas alternativas de produção de tecnologias.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, F. M. *Local Production of Pharmaceutical Products in Africa: the WHO approach*. FSU College of Law, Public Law Research Paper No. 695. Disponível em <<https://ssrn.com/abstract=2468258>>. Último acesso em 10/02/2017.

ANGELL, M. *A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos - como somos enganados e o que podemos fazer a respeito*. São Paulo: Editora Record, 2007.

BERMUDEZ, J. Medicamentos: uma questão polêmica. *Revista Ciência Hoje*, 27(161), 60–62, 2000.

BERMUDEZ, J. *et al.* La propiedad intelectual en el contexto del Acuerdo de la OMC sobre los ADPIC: qué está en juego? In: BERMUDEZ, J.; OLIVEIRA, M.A. (Ed.). *La Propiedad Intelectual En El Contexto Del Acuerdo de La OMC Sobre Los ADPIC: Desafíos Para La Salud Pública*. ENSP/OMS: 2006.

BIEHL, J. *Will to live : AIDS therapies and the politics of survival*. Princeton University Press, 2007.

BOMPART, F. *et al.* Innovative public-private partnerships to maximize the delivery of anti-malarial medicines: lessons learned from the ASAQ Winthrop experience. *Malaria Journal*, 10(1), 143, 2011. Disponível em <<http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-10-143>>. Último acesso em 20/02/2017.

BONNEUIL, C.; JOLY, P. B. *Sciences, techniques et société*. Paris: Editions La Découverte, 2013.

BRASIL. I Plano Nacional de Desenvolvimento da Nova República : 1986-89 (1986). Disponível em <<http://bibspi.planejamento.gov.br/handle/iditem/491>>. Último acesso em 15/01/2017.

BRHLIKOVA, PETRA; HARPER, IAN; POLLOCK, A. *Good manufacturing practice in the pharmaceutical industry*. Disponível em <http://www.csas.ed.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0011/38828/GMPinPharmaIndustry.pdf>. Último acesso em: 14/02/2017.

BROWN, T. M., CUETO, M., & FEE, E. The World Health Organization and the transition from international to global public health. *American Journal of Public Health*, 96(1), 62–72, 2006. Disponível em <<https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.050831>>. Último acesso em: 14/02/2017.

BUSBY, H.; KENT, J.; FARRELL, A.-M. *Revaluating donor and recipient bodies in the globalised blood economy: Transitions in public policy on blood safety in the United Kingdom Introduction: perspectives on blood and tissue economies*. *Health*, 18(181), 79–94. 2014. Disponível em <<https://doi.org/10.1177/1363459313476966>>. Último acesso em

15/02/2017.

BUSE, K.; Walt, G. Policy and Practice Global public-private partnerships : part II - what are the health issues for global governance ? *Bulletin of the World Health Organization*, 78(99), 2000. Disponível em <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/57296/1/bu0241.pdf>>. Último acesso em 15/01/2017.

CASSIER, M. L'expansion du capitalisme dans le domaine du vivant : droits de propriété intellectuelle et marchés de la science, de la matière biologique et de la santé. *Actuel Marx*, 34(2), 63, 2003. Disponível em <<https://doi.org/10.3917/amx.034.0063>>. Último acesso em 15/01/2017.

CASSIER, M.; CORREA, M. Patents, innovation and public health: Brazilian public-sector laboratories' experience in copying AIDS drugs. In: MOATTI *et al.* *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries, Issues and Challenges*. Paris: Agence Nationale de Recherches Sur Le SIDA et Les Hépatites Virales, 2003.

CASSIER, M.; CORREA, M. Aids e saúde pública: contribuições a reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: Editora UERJ, 2010.

CASSIER, M.; CORREA, M. Nationaliser l'efavirenz : licence obligatoire, invention collective et néo-développementisme au Brésil (2001-2012). *Autrepart*, 63(4), 107, 2012. Disponível em <<https://doi.org/10.3917/autr.063.0107>>. Último acesso em 15/01/2017.

CASSIER, M.; SINDING, C. Patenting in the public interest: administration of insulin patents by the University of Toronto. *History and Technology*, 24(2), 153–171, 2008. <https://doi.org/10.1080/07341510701810948>. Último acesso em 20/01/2017.

CEWG. *Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination (CEWG)*. Geneva: WHO. Retrieved from http://www.who.int/phi/news/cewg_2011/en/. Último acesso em 15/01/2017.

CHAUDHURI, S., MACKINTOSH, M., & MUJINJA, P. G. M. (2010). Indian generics producers, access to essential medicines and local production in Africa: an argument with reference to Tanzania. *European Journal of Development Research*, 22(4), 451–468, 2010. Disponível em <<https://doi.org/10.1057/ejdr.2010.27>>. Último acesso em 15/01/2017.

CHAVES, G. C., HASENCLEVER, L., & OLIVEIRA, M. A. (2016). Conexões entre as políticas de desenvolvimento industrial no setor farmacêutico e a política de saúde no Brasil: um percurso da década de 1930 a 2000. In L. Hasenclever, M. A. Oliveira, J. Paranhos, & G. C. Chaves (Eds.), *Desafios de operação e desenvolvimento do complexo industrial da saúde*. Rio de Janeiro: E-papers.

CHAVES, G. C. *et al.* Evolution of the international intellectual property rights system: patent protection for the pharmaceutical industry and access to medicines. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(2), 257–267, 2007. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000200002>>. Último acesso em 15/01/2017.

CIPIH. *Public Health, Innovation and Intellectual Property Rights: Report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health*. Geneva: World Health Organization, 2006.

CONSTANCE, J. A. *The future of molecular diagnostics: Innovative technologies driving market opportunities in personalized medicine*. 2010.

CORDEIRO, H. *A indústria da saúde no Brasil*. Rio de Janeiro, Graal, 1980.

DANZON, P.; EPSTEIN, A.; NICHOLSON, S. Mergers and Acquisitions in the Pharmaceutical and Biotech Industries. *Managerial and Decision Economics*, 28, 307–328, 2007. Disponível em <<https://doi.org/10.1002/mde>>. Último acesso em 15/01/2017.

DECIT. Doenças negligenciadas : estratégias do Ministério da Saúde. *Revista de Saúde Pública*, 44(1), 200–202, 2010. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n1/23.pdf>>. Último acesso em 15/01/2017.

DNDi; NÚCLEO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. *Parceria Para O Combinação Antimalárica No Brasil*. 2015.

FLYNN, M. Brazilian pharmaceutical diplomacy: social democratic principles versus soft power interests. *International Journal of Health Services*, 43(1), 67–89, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527455>>. Último acesso em 07/02/2017.

FLYNN, M. *Pharmaceutical autonomy and public health in Latin America : state, society, and industry in Brazil's AIDS program*. New York: Routledge Studies in Latin America, 2015.

FROST, L. J., & REICH, M. *Access: how do good health technologies get to poor people in poor countries?* Cambridge, Mass.: Harvard Center for Population and Development Studies, 2008.

GADELHA, C. A. G., QUENTAL, C., & DE CASTRO FIALHO, B. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cad. Saúde Pública*, 19(1), 47–59, 2003. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v19n1/14904.pdf>>. Último acesso em: 06/03/2017.

GADELHA, C. A. *et al.* The health care economic-industrial complex: Concepts and general characteristics. *Health*, 5(10), 1607–1621, 2013. Disponível em <<https://doi.org/10.4236/health.2013.510217>>. Último acesso em: 06/03/2017.

GAUDILLIERE, J. P. Introduction: Drug trajectories. *Studies in History and Philosophy of Science Part C :Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36(4), 603–611, 2005. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2005.09.005>>. Último acesso em: 06/03/2017.

GEEST, S. VAN DER, WHYTE, S. R., & HARDON, A. THE ANTHROPOLOGY OF PHARMACEUTICALS: A Biographical Approach. *Annual Review of Anthropology*, 25(1), 153–178, 1996. Disponível em <<https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.25.1.153>>. Último acesso em: 06/03/2017.

GUIMARÃES, E., & CORRÊA, M. Propriedade intelectual de medicamentos e o direito à saúde no Brasil. RECIIS. Disponível em

<<https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/497>>. Último acesso em: 04/03/2017.

HANS, REKHA; MARWAHA, N. Nucleic acid testing-benefits and constraints. *Asian Journal of Transfusion Science*, 8(1), 2–3. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943139/>>. Último acesso em: 05/02/2017.

HELFAND, C. Novartis bids farewell to vaccines with \$7.1B sale to GSK. *FiercePharma*. Disponível em <<http://www.fiercepharma.com/vaccines/novartis-bids-farewell-to-vaccines-7-1b-sale-to-gsk>>. Último acesso em: 05/02/2017.

HELPER, L.R.; AUSTIN, G. W. *Human Rights and Intellectual Property: Mapping the Global Interface*. New York: Cambridge University Press, 2007.

HOGERZEIL, H. V. *et al.* Is access to essential medicines as part of the fulfilment of the right to health enforceable through the courts? *Lancet*, 368(9532), 305–311, 2006. Disponível em <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69076-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69076-4)>. Último acesso em: 05/03/2017.

JERSILD, C., & HAFNER, V. Blood Transfusion Services. In *International Encyclopedia of Public Health* (pp. 325–329), 2008. Academic Press.

JURNEY, C. 2016 Global 2000: The World's Largest Drug And Biotech Companies. 2016. Disponível em <<https://www.forbes.com/sites/corinnejourney/2016/05/27/2016-global-2000-the-worlds-largest-drug-and-biotech-companies/#1e1ac194cf19>>. Último acesso em: 05/03/2017.

KAMEDA, K. *Saúde pública, inovação farmacêutica e propriedade intelectual: o desenvolvimento de um novo medicamento contra a malária no Brasil*. 2012. Dissertação (Mestrado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

KAMEDA, K. Needs-driven versus market-driven pharmaceutical innovation: The consortium for the development of a new medicine against malaria in Brazil. *Developing World Bioethics*, 14(2), 101–108, 2014. Disponível em <<https://doi.org/10.1111/dewb.12056>>. Último acesso em: 01/01/2017.

KAPLAN, W., & LAING, R. *Local production of pharmaceuticals: industrial policy and access to medicines - an overview of key concepts, issues and opportunities for future research*. 2005. Disponível em <http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2005/04/14/000090341_20050414083224/Rendered/PDF/320360KaplanLocalProductionFinal.pdf>. Último acesso em: 02/02/2017.

KLEINMAN, D. L. Untangling Context : Understanding in the a University World Commercial. *Science, Technology, & Human Values*, 23(3), 285–314, 1998. Disponível em <<https://doi.org/10.1177/016224399802300302>>. Último acesso em: 03/03/2017.

KRIEGER, M. *et al.* Cooperação técnico–científica entre instituições públicas e privadas para incorporação tecnológica: impacto da nacionalização do teste NAT HIV e HCV na ampliação do acesso e na formação de base tecnológica no âmbito do Sistema Único de . *Revista*

Divulgação Em Saúde Para Debate, (50), 2013.

LANTENOIS, C., & CORIAT, B. La «préqualification» OMS: origines, déploiement et impacts sur la disponibilité des antirétroviraux dans les pays du Sud. *Sciences Sociales et Santé*, 32, 2014. Disponível em <<http://www.cairn.info/revue-sciences-sociales-et-sante-2014-1-page-71.htm>>. Último acesso em: 04/01/2017.

LIN, J. T., JULIANO, J. J., & WONGSRICHANALAI, C. Drug-Resistant Malaria: The Era of ACT. *Current Infectious Disease Reports*, 12(3), 165–173, 2010. Disponível em <<https://doi.org/10.1007/s11908-010-0099-y>>. Último acesso em: 04/01/2017.

LÖFGREN, H., & WILLIAMS, O. D. *The New Political Economy of Pharmaceuticals: Production, Innovation and TRIPS in the Global South*. Palgrave Macmillan, 2013.

LOYOLA, M. A. Medicamentos e saúde pública em tempos de AIDS: metamorfoses de uma política dependente. *Cien Saude Colet*, 13(Supl), 2008. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v13s0/a27v13s0.pdf>>. Último acesso em: 01/02/2017.

LUCCHESI, G. *Dependência e autonomia no setor farmacêutico: um estudo da CEME*. 1991. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1991.

MASKUS, K. E.; REICHMAN, J. H. The globalization of private knowledge goods and the privatization of global public goods. *Journal of International Economic Law*, 7(2), 279–320, 2004. Disponível em <<http://jiel.oxfordjournals.org/content/7/2/279.short>>. Último acesso em: 04/01/2017.

MAUDE, R. J., WOODROW, C. J., & WHITE, L. J. Artemisinin Antimalarials: Preserving the “Magic Bullet.” *Drug Development Research*, 71(1), 12–19, 2010. Disponível em <<https://doi.org/10.1002/ddr.20344>>. Último acesso em: 04/02/2017.

MAZZUCATO, M. *O Estado Empreendedor: desmascarando o mito do setor público vs. setor privado*. Portfolio/Penguin Ed., 2014.

MEREDITH, S., & ZIEMBA, E. The new landscape of product development partnerships (PDPs). *Health Partnerships Review*, 1(2), 11, 2008. Disponível em <http://se1.isn.ch/serviceengine/Files/ISN/55826/ipublicationdocument_singledocument/A912843D-8B37-486F-B925-4AF90041C6FA/en/2008_HealthPartnershipsReview.pdf#page=13>. Último acesso em: 04/01/2017.

MIGNOT, S. *Le consortium FACT et le traitement du paludisme: Exploration d'un nouveau modèle d'innovation thérapeutique, ou comment l'implication d'institutions du Sud et la coopération ONG/public/privé ont permis de mettre sur le marché deux nouveaux traitements*. Dissertação (Mestrado em Sociologia). EHESS, Paris, 2010.

MINISTÉRIO DA SAUDE. *A dor dos remédios*. Brasília, 2000. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dor_remedios.pdf>. Último acesso em 10/02/2017.

MSF, & DND-WG. *Fatal imbalance: the crisis in research and development for drugs for neglected diseases*. Geneva, 2001.

MSF, & DNDi. *Medical Innovation for Neglected Patients*. Geneva, 2012.

OLIVEIRA-FERREIRA, J. *et al.* Malaria in Brazil: an overview. *Malaria Journal*, 9(1), 115, 2010. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-115>. Último acesso em: 05/02/2017.

OLLIARO, P. L.; TAYLOR, W. R. J. (2003). Antimalarial compounds: from bench to bedside. *Journal of Experimental Biology*, 206(21), 2003. Disponível em <<https://doi.org/10.1242/jeb.00653>>. Último acesso em: 04/02/2017.

ONG, A.; COLLIER, S. J. *Global assemblages : technology, politics, and ethics as anthropological problems*. Blackwell Publishing, 2005.

ORSI, F. *et al.* Intellectual property rights, anti-AIDS policy and generic drugs. In: MOATTI *et al.* *Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries, Issues and Challenges*. Paris: Agence Nationale de Recherches Sur Le SIDA et Les Hépatites Virales, 2003.

PALMEIRA FILHO, P. L., & PAN, S. S. K. (2003). Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. Disponível em <<https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/3077>>. Último acesso em: 04/01/2017.

PARANAGUA, P.; REIS, R. *Patentes e Criações Industriais*. Rio de Janeiro: Editora FGV, 2009.

PECOUL, B. *et al.* The story of ASAQ: the first antimalarial product development partnership success. *Health Partnerships Review*, 77, 2008. Disponível em <http://kms1.isn.ethz.ch/serviceengine/Files/ISN/55826/ipublicationdocument_singledocument/a912843d-8b37-486f-b925-4af90041c6fa/en/2008_HealthPartnershipsReview.pdf#page=79>. Último acesso em: 04/01/2017.

PETRY, A. *Implantação dos testes de amplificação de ácidos nucléicos hiv/hcv bio-manguinhos® na triagem de doadores de sangue: questões epidemiológicas e logísticas*. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2013.

PETRYNA, A.; KLEINMAN, A. The Pharmaceutical Nexus. In: A. PETRYNA, A.; KLEINMAN; LAKOFF, A. (Ed.), *Global Pharmaceuticals: Ethics, Markets, Practices* Duke University Press, 2006.

POGGE, T. W. Human rights and global health: a research program. *Metaphilosophy*, 36(1–2), 182–209, 2005. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-9973.2005.00362.x/abstract>>. Último acesso em: 04/01/2017.

POLLOCK, A. Places of pharmaceutical knowledge-making : Global health, postcolonial science, and hope in South African drug discovery. *Social Studies of Science*. 2014. Disponível em <<https://doi.org/10.1177/0306312714543285>>. Último acesso em: 04/01/2017.

Q&A: *New Novartis Dx President Discusses Nucleic Acid Testing, Blood Screening Business*. 2012. Disponível em <<https://www.genomeweb.com/pcrsample-prep/qa-new-novartis-dx-president-discusses-nucleic-acid-testing-blood-screening-busi>>. Último acesso em: 08/02/2017.

ROTH, W. K. *et al.* International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009: International Forum. *Vox Sanguinis*, 102(1), 82–90, 2012. Disponível em <<https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01506.x>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SACHS, J. D. *O fim da pobreza*. Rio de Janeiro: Companhia das Letras, 2005.

SACHS, J.; MALANEY, P. The economic and social burden of malaria. *Nature*, 415(6872), 680–685, 2002. Disponível em <<https://doi.org/10.1038/415680a>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SANTELLI, A. C. *et al.* Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in amazon basin communities. *Malaria Journal*, 11(1), 286, 2012. Disponível em <<https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-286>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SANTOS, L. A. de C.; MORAES, C.; COELHO, V. S. P. Os Anos 80 : A Politização do Sangue, 2(1), 161–181, 1992. *Revista Physis*. Disponível em <<http://www.scielo.org/pdf/physis/v2n1/05.pdf>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SHADLEN, K. C., & FONSECA, E. M. Health Policy as Industrial Policy Brazil in Comparative Perspective. *Politics & Society*, 41(4), 561–587, 2013. Disponível em <<https://doi.org/10.1177/0032329213507552>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SLAUGHTER, S.; LESLIE, L. *Academic capitalism : politics, policies, and the entrepreneurial university*. Johns Hopkins University Press, 1997.

SLAUGHTER, S., & RHOADES, G. The Emergence of a Competitiveness Research and Development Policy Coalition and the Commercialization of Academic Science and Technology. *Science, Technology & Human Values*, 21(3), 303–339, 1996. Disponível em <<https://doi.org/10.1177/016224399602100303>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SO, A. *et al.* Is Bayh-Dole Good for Developing Countries? Lessons from the US Experience. *PLoS Biology*, 6(10), 7, 2008. Disponível em <<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060262>>. Último acesso em: 04/01/2017.

SOUZA-PAULA, M. C. DE, & VILLELA, A. B. DE C. Programas nacionais de ciência e tecnologia : dos indivíduos às redes. *Parcerias Estratégicas*, 19(39), 143–159, 2014.

TACHINARDI, M. H. *A guerra das patentes*. Rio de Janeiro: Editora Paz E Terra, 1993.

VIDAL, C., & PINEL, J. MSF “Satellites”: A Strategy Underlying Different Medical Practices. In: J.-H. Bradol & C. Vidal (Eds.), *Medical Innovations in Humanitarian Situations*. MSF, 2011.

WATTS, J. Brazil’ s health system woes worsen in economic crisis Budget cuts and political

instability are exacerbating existing problems in Brazil ' s public health. *The Lancet*, 387(10028), 1603–1604, 2016. Disponível em <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30249-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30249-5)>. Último acesso em: 04/01/2017.

WELLS, S., DIAP, G., & KIECHEL, J.-R. The story of artesunate–mefloquine (ASMQ), innovative partnerships in drug development: case study. *Malaria Journal*, 12(1), 68, 2013. Disponível em <<https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-68>>. Último acesso em: 04/01/2017.

WENDEL, S. *et al.* Primary screening of blood donors by nat testing for HCV-RNA: development of an“ in-house” method and results. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 49(3), 177–185, 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652007000300008&script=sci_arttext>. Último acesso em: 04/01/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The World Drug Situation*. Geneva: WHO, 1988.
WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Antimalarial drug combination therapy: Report of a WHO Technical Consultation*. Geneva: WHO, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The World Medicines Situation*. Geneva: WHO, 2004. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/>>. Último acesso em 05/03/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections Recommendations*. Geneva: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Innovative Technologies That Address Global Health Concerns Innovative Technologies That Address Global*. Geneva: WHO, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Database on Blood Safety, Summary Report 2011*. Geneva: WHO, 2011a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global supply of artemether-lumefantrine before , during , and after the Memorandum of Understanding between WHO and Novartis*. 1–6, 2011b. Disponível em <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/MoU_termination_report_may2011.pdf>. Último acesso em 01/02/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Increasing Access to Vaccines Through Technology Transfer and Local Production. WHO Department of Public Health, Innovation and Intellectual Property*, 2011c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Pharmaceutical production and related technology transfer*. Geneva: WHO, 2011d.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Increasing Access to Diagnostics Through Technology Transfer and Local Production*. Geneva: WHO, 2011e. Disponível em <<http://www.who.int/phi/en/>>. Último acesso em 02/02/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The World Medicines Situation 2011 - Medicine Expenditures*. Geneva: WHO, 2011f.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World Malaria Report*. Geneva: WHO, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION; WORLD TRADE ORGANIZATION. *Promoting access to medical technologies and innovation: intersections between public health, intellectual property, and trade*. Geneva: WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 19th WHO Model List of Essential Medicines. Geneva: WHO, 2015. Disponível em <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>>. Último acesso em 02/02/2017.