

Estudo de Caso:

Produção de Medicamentos para o tratamento da tuberculose no Brasil.

Recomendações visando ao aprimoramento da capacidade nacional de produção de medicamentos para a tuberculose.

André Luis Gemal
Professor
Instituto de Química
UFRJ

Rio de Janeiro
Julho de 2011

Sumário

<i>Agradecimentos</i>	3
<i>Lista de Abreviaturas</i>	4
<i>1. Resumo</i>	6
<i>2. Apresentação</i>	6
<i>3. Introdução</i>	7
<i>4. Contexto atual da produção pública nacional de medicamentos</i>	9
4.1. Histórico	9
4.2. Aspectos regulatórios sanitários	13
4.3. Aspectos tecnológicos	14
4.4. Política pública de acesso: a escolha entre o déficit comercial e as prioridades sanitárias ...	14
<i>5. Contexto da produção e uso de medicamentos para a TB no Brasil</i>	15
5.1. Medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose	15
5.2. Demanda e custos atuais do 4:1	17
5.3. Política de acesso aos medicamentos na TB	17
5.4. Produção nacional de medicamentos para a TB	18
5.5. A aquisição do 4:1 no mercado internacional	19
5.6. Produção nacional de matéria-prima	21
<i>6. Contexto internacional da produção de medicamentos para TB</i>	22
<i>7. Principais oportunidades e gargalos identificados</i>	25
7.1. Referentes à matéria-prima	25
7.2. Referentes ao processo de produção e distribuição	26
7.3. Referentes à integração das políticas públicas	28
7.4. Referentes à participação do Brasil no mercado internacional de medicamentos para TB ...	29
7.5. Referentes ao desenvolvimento tecnológico interno	30
<i>8. Recomendações</i>	31
8.1. Referentes à matéria-prima	31
8.2. Referentes ao processo de produção e distribuição	33
8.3. Referentes à integração das políticas públicas	35
8.4. Referentes à participação do Brasil no mercado internacional de medicamentos para TB ...	36
8.5. Referentes ao desenvolvimento tecnológico interno	36
<i>9. Considerações finais</i>	37
<i>10. Conclusões</i>	40
<i>Anexo 1 Uma história de sucesso</i>	43
<i>Anexo 2 Relação dos profissionais entrevistados</i>	47
<i>11. Referências Bibliográficas</i>	48

Agradecimentos

Uma parte significativa desse relatório foi resultante das entrevistas não estruturadas feitas pelo autor com os profissionais listados no anexo 2. A todos, os meus sinceros agradecimentos. Entre os nomes assinalados gostaria de deixar registrado um agradecimento especial para o Joel Keravec, amigo de muitos projetos e atualmente na MSH e ao Alexandre Menezes, da *Global Health Strategies*. Ambos pela leitura atenta e pelas diversas discussões, após as quais o texto sempre saía revigorado.

Ao Projeto InCo-TB, coordenado por Anete Trajman. Anete durante praticamente todo o período de trabalho foi uma incansável companheira. Seu entusiasmo e dedicação ao trabalho com a tuberculose resultou em inúmeras discussões, correções, revisões e ideias que marcaram o texto com inúmeras contribuições positivas. A Yolanda Freire, que em casa, soube incentivar e colaborar com sua paciência e atenção.

Os enganos porventura cometidos decorrem da teimosia do autor que tem o olhar mascarado pela vontade de ver o Brasil produzir medicamentos para a tuberculose com qualidade assegurada e eficácia comprovada.

Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEME	Central de Medicamentos
CRPHF	Centro de Referência Professor Helio Fraga
E	Etambutol
FDC	Dose fixa combinada (<i>Fixed-dose combination</i>)
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos do Ministério da Ciência e Tecnologia
GDF	<i>Global Drug Facility</i>
GLC	<i>Green Light Committee</i>
H	Isoniazida
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
LPPF	Laboratório Público de Produção Farmacêutica
MR	Material de referência
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos sem Fronteiras
MSH	<i>Management Sciences for Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAC-SAÚDE	Programa de Aceleração do Crescimento - Saúde
PPP	Parceria Público Privado
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PNIFF	Programa Nacional de Inspeção em Indústrias Farmacêuticas
R	Rifampicina
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SISLAB	Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública
SQR- FB	Substância Química de Referência – Farmacopeia Brasileira

SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB-MR	Tuberculose multirresistente
TDO/DOT	Tratamento diretamente observado
UNITAID	<i>Innovative Funding for Health</i>
USAID	<i>United States Agency for International Development</i>
Z	Pirazinamida
4:1	Medicamento constituído de quatro princípios ativos (RHZE) em uma única unidade farmacêutica, o comprimido.
2:1	Medicamento constituído de dois princípios ativos (RH) em uma única unidade farmacêutica, o comprimido

1. Resumo

Este relatório busca apresentar a situação atual da produção dos medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose no Brasil. Ao discutir as dificuldades e as oportunidades que o setor público de produção apresenta, busca encaminhar algumas questões que podem facilitar o acesso da população necessitada a medicamentos de qualidade para o controle da tuberculose. O relatório propõe caminhos para consolidar a capacidade nacional de produção, considerando as necessidades atuais do tratamento da tuberculose no Brasil e no mundo. Esta questão ganhou vulto no cenário nacional recentemente com a mudança das recomendações de 2009 do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) para o tratamento da tuberculose com uma formulação de quatro fármacos em dose fixa combinada (4:1 FDC). Com esta mudança, o Brasil passou a precisar da compra ou da transferência da tecnologia para a produção do 4:1. As questões de financiamento, da manutenção e renovação da infraestrutura industrial, das compras de insumos pela Lei 8.666 de 1993, do avanço tecnológico e da correspondente incorporação das novas tecnologias são discutidas. A ampliação do mercado dos Laboratórios Públicos de Produção Farmacêutica (LPPF) para a produção de medicamentos que atendam às exigências regulatórias nacionais e internacionais, com participação nas vendas e doações internacionais é recomendada, procurando contemplar os diferentes interesses dos inúmeros atores envolvidos.

2. Apresentação

Este documento foi produzido no contexto de um projeto do Ministério da Saúde (MS), no âmbito do PNCT, em parceria com a Fundação Atauilho de Paiva e contou com o financiamento da Fundação Bill & Melinda Gates.

O presente relatório tem como objetivo discutir a produção independente de medicamentos para o tratamento da tuberculose (TB) no Brasil. Pretende rever o histórico e identificar as oportunidades e gargalos da produção nacional de medicamentos para informar as políticas públicas e apresentar recomendações ao governo brasileiro, por intermédio de diversas de suas organizações, de modo a contribuir com a proposta de saúde para todos, conforme nossa Constituição Federal propugna.

Por uma questão de foco, o documento se concentra em aspectos referentes à produção e não aborda todos os itens relativos à Política

Nacional de Medicamentos. Assim, as questões relativas ao acesso direto do cidadão ao medicamento, prazos de validade, adesão ao tratamento, diagnóstico, distribuição e outros tópicos pertinentes e necessários a uma política de uso racional de medicamentos não serão aqui tratadas.

3. Introdução

Os sanitaristas consideram que as maiores tragédias da saúde pública são aquelas para as quais existe possibilidade concreta de solução, as questões técnicas estão definidas, os recursos financeiros existem, mas permanecem inadequadamente organizados.¹ As consequências destes agravos podem ser fatais. A TB está entre estas tragédias.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial estejam infectados, quase 4,5 milhões de pessoas adoeceram e 1,8 milhão faleceram de TB em 2010.² A TB é a 4ª causa de morte por doenças infecciosas e a 1ª entre pessoas vivendo com HIV/Aids. Entre os objetivos do milênio, as Nações Unidas³ e a OMS propõem que até 2050, a taxa de incidência seja de 1/100.000 habitantes por ano e, como meta intermediária, até 2015, de 25,9/100.000 habitantes por ano.⁴ Para o controle da doença, em 1993, a OMS declarou a TB uma emergência mundial e passou a recomendar a estratégia do tratamento diretamente observado - TDO/DOTS como resposta global para o controle da doença. Esta estratégia é composta por cinco componentes de uma linha de boas práticas para o controle: (1) compromisso político e garantia de recursos financeiros; (2) diagnóstico com qualidade; (3) tratamento supervisionado; (4) fornecimento e gestão eficaz de medicamentos e (5) monitoramento.

O Brasil é um dos 22 países que detêm 80% da carga mundial de TB e por isso mais devem dar atenção a esta questão.⁵ Em 2010, o Brasil notificou 71.800 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência de 37,9 casos por 100.000 habitantes. Entre os mais de 5500 municípios brasileiros, 315 concentram 70% dos casos. Rio de Janeiro e São Paulo têm o maior coeficiente de incidência e o maior número de casos respectivamente.⁶

O tratamento da TB no Brasil é ofertado exclusivamente no setor público, de acordo com as normas e protocolos de tratamento vigentes e recomendados pelo MS. O setor privado refere os casos para a esfera pública e a rede privada de farmácias não oferta medicamentos de 1ª nem a maioria dos de 2ª linha para TB. Essa especificidade do tratamento da TB

concentrada no setor público, as medidas de controle na dispensação dos medicamentos e o uso da rifampicina (R) sempre em FDC com a isoniazida (H) contribuíram de maneira significativa a manter a resistência a fármacos antituberculose baixa no Brasil, se comparada a outros países de alta carga.

Assim, desde a década de 60, o Brasil distribui gratuitamente os medicamentos antituberculose.⁷ Os medicamentos são adquiridos, de forma centralizada, pelo MS e distribuídos aos estados, que por sua vez são encarregados de distribuir aos municípios. O diagnóstico e o tratamento da TB devem ser feitos pelas equipes de Saúde da Família ou nas Unidades Básicas de Saúde dos municípios. Nos últimos anos, o PNCT vem recomendando o TDO no país, e estima que 37,4% dos doentes estejam sendo tratados nas unidades de saúde com este tipo de supervisão. Apesar disso, 4.800 pessoas morreram de TB no Brasil em 2008.⁶

No final de 2009, o tratamento da tuberculose no Brasil mudou, por recomendação do Comitê Técnico-Assessor (CTA) do PNCT. O PNCT passou a recomendar o regime com 4 fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol-RHZE) na formulação de FDC (4:1) em substituição ao RHZ.⁸

A produção e a distribuição dos medicamentos são consideradas parte determinante da questão. Acesso ao medicamento é a parte visível do problema. Para garantir o acesso, um complexo trabalho prévio é necessário, incluindo as etapas de planejamento e gestão dos processos administrativos. Além disso, para garantir que o medicamento tenha efetividade, deve haver continuidade na disponibilização à população e qualidade predefinida assegurada. Este bastidor é complexo, e são estas questões abordadas no presente relatório.

Para garantir a qualidade do medicamento, é necessária uma infraestrutura adequada que tem início com a química de base, a química de intermediários e a química fina. Após este processo, chega-se às matérias-primas: os insumos farmacêuticos ativos (IFA) e outros ingredientes fundamentais. A combinação dos chamados inertes ao IFA em condições rigorosamente controladas, em equipamentos específicos e ambientes adequadamente estabelecidos e certificados resulta na qualidade desejada. A continuidade do fornecimento é obtida por políticas claras e permanentes, planejamento eficaz e contínuo, tanto no campo da

produção interna quanto no campo da aquisição internacional.

Uma das maiores dificuldades para o acesso permanente ao medicamento com garantia da qualidade, segurança e eficácia é garantir que os gestores do sistema de saúde tenham o entendimento adequado desta complexidade, dos tempos exigidos para coordenar todo o procedimento e, assim, dispor da grande quantidade de itens necessários a completar o detalhado ciclo de produção e distribuição do medicamento.

Este é o sentido deste documento: através de uma análise crítica dos diversos elementos envolvidos, busca dar subsídios para a melhora contínua da oferta de medicamentos produzidos para a população, quando o diagnóstico da TB for evidenciado. Para elaborá-lo, foi realizada uma busca bibliográfica e foram registradas entrevistas com gestores do PNCT e de outros setores do MS como o Centro de Referência Professor Helio Fraga (CRPHF) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); com os Laboratórios de Produção Estatais; com responsáveis por organizações não governamentais (ONGs) que atuam na área, em particular o *Management Sciences for Health* (MSH) e a Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (REDE-TB) e com órgãos internacionais, como a UNITAID da OMS (lista de entrevistados no anexo 2). Tendo em vista a escassa bibliografia neste campo, muitas das conclusões e recomendações se baseiam no conteúdo das entrevistas.

4. Contexto atual da produção pública nacional de medicamentos

4.1. Histórico

Oitenta e seis por cento da população brasileira depende do Sistema Único de Saúde (SUS) no que se refere ao acesso à assistência farmacêutica. Os gastos do MS com medicamentos no Brasil vêm aumentando de forma significativa. Entre 2002 e 2006 esse aumento foi de 123,9% enquanto no mesmo período os gastos em saúde aumentaram em 9,6%. No Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional (PMDCE), em 2003, o gasto foi de 516 milhões de reais e aumentou 159% até 2006.⁹ Para a compra de antirretrovirais, foram alocados 924,8 milhões em 2006.⁹ O aumento em 51,1% em relação aos gastos de 2003 demonstra que os custos do tratamento da Aids continuam aumentando. Por outro lado, os gastos com medicamentos para a TB são bem menos significativos e relativamente estáveis ao longo dos anos.⁹ Para 2011, estão alocados no

MS R\$15.781.101,63 para este fim (comunicação pessoal, PNCT).

O mercado de medicamentos no Brasil está dividido entre a produção nacional e a importação. Para a produção interna, o Brasil dispõe de um parque industrial farmacêutico com características específicas que não são encontradas em muitos outros países. São os chamados Laboratórios Públicos de Produção Farmacêutica (LPPF), compostos por 18 instituições: nove de governos estaduais, três ligadas a Universidades Federais, duas a Universidades Estaduais, três das Forças Armadas e uma do MS.¹⁰ Produzem em torno de 12 bilhões de unidades farmacêuticas/ano, incluindo 145 medicamentos em 249 apresentações. Tradicionalmente, estes laboratórios tinham suas linhas de produção voltadas para os medicamentos integrantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).¹⁰ O Brasil foi um dos primeiros países a adotar esta relação, seguindo recomendação da OMS. As compras governamentais nos LPPF mantiveram-se constantes ao longo dos anos; o grande aumento das despesas com medicamentos visto nas últimas décadas no país deveu-se às compras governamentais com os laboratórios privados estrangeiros, ou seja, à importação de medicamentos.¹⁰

Ao longo das últimas décadas, a situação técnica e financeira dos LPPF variou muito, de acordo com as políticas setoriais específicas e gerais, nacionais e estaduais. Pode-se afirmar que os LPPF alcançaram sua maior relevância com a criação da Central de Medicamentos (CEME), em 1971. Após a extinção da CEME, oficialmente por questões ligadas à corrupção,¹¹ os LPPF tiveram seu funcionamento dificultado devido às questões ligadas ao *modus operandi* do setor público e pelos diversos posicionamentos de cada governo estadual. Ao longo desses anos, estas indústrias foram e são responsáveis por percentuais variados de suporte às necessidades de medicamentos do sistema público, em geral em torno de 20%.

O quadro começou a ser alterado durante o início da década de 90, principalmente por iniciativa do Programa Nacional de DST/Aids do MS. A ousada iniciativa governamental de incentivar, por meio de políticas públicas específicas, a produção estatal dos medicamentos referenciados nos protocolos de tratamento da Aids alterou o panorama tradicional. Essas indústrias públicas costumavam fornecer os chamados medicamentos essenciais, em geral com patentes já vencidas, quimicamente enquadrados como moléculas de baixo peso molecular, baixa concentração tecnológica e baixo custo. Em contrapartida, os medicamentos do arsenal terapêutico da Aids têm, em geral, patentes em

vigor, apresentam formulações com tecnologia mais moderna e, portanto, de alto custo. Como exemplo, podemos comparar os gastos previstos pelo MS, para 2011, com medicamentos do programa da tuberculose (R\$ 15,7 milhões no total) e nesse mesmo ano, de aproximadamente R\$ 1 bilhão com o programa da Aids.⁹

A situação da epidemia HIV/Aids, com fortes implicações políticas, tecnológicas, industriais e sanitárias, trouxe como perspectiva a alteração do mercado farmacêutico nacional, capacitando o setor estatal a produzir medicamentos modernos, com tecnologia atual e de alto custo. Este fato coincide também com outra inovação, a perspectiva de mudança no perfil quimiofarmacêutico dos medicamentos. Enquanto anteriormente tínhamos poucas novas moléculas e poucas inovações, a epidemia de HIV/Aids e a busca da manutenção das vendas pela indústria farmacêutica se associaram ao desenvolvimento tecnológico, trazendo mudanças farmacotécnicas importantes, com as macromoléculas e os biofármacos surgindo de forma crescente.

Este contexto de interesses setoriais diversos, industrial, comercial (distribuição) e sanitário (acesso), fez com que o MS, em 2005, por orientação do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), decidisse descentralizar as compras dos medicamentos da atenção básica em saúde para os próprios estados e municípios. Passou-se então a obrigar as indústrias estatais a montarem uma estrutura de venda semelhante às indústrias privadas. As licitações começaram a ocorrer e as indústrias estatais passaram a competir com as empresas privadas no fornecimento dos medicamentos para o SUS, no nível estadual e municipal.

Esta pulverização das compras, obrigando os LPPF a disputarem o mercado público com o segmento fabril privado, trouxe sérias consequências para a sobrevivência deste patrimônio público brasileiro. A adoção da lógica de mercado na ponta da cadeia produtiva, sem a devida alteração no início da linha produtiva, criou um constrangimento para a política pública que começava a ser delineada nesse momento, pelo segmento vinculado ao Complexo Produtivo da Saúde. Algumas medidas já foram tomadas para reduzir o impacto desta incompatibilidade. Cita-se, como exemplo, a criação da Rede de Laboratórios Públicos Farmacêuticos (RLPF) com o objetivo de tornar o conjunto dos LPPF tecnologicamente mais atualizado na produção e na inovação (Portaria Ministerial N^o 2.438/GM de 7 de dezembro de 2005).¹² Mais recentemente, este quadro foi parcialmente

alterado pela publicação da Lei N° 12.349 de 15 de dezembro de 2010¹³ que modificou as regras de licitação (Lei N° 8.666 de 21 de junho de 1993),¹⁴ permitindo preferências no ato da licitação para empresas em razão da naturalidade, da sede ou do domicílio dos licitantes. A nova lei admite uma margem financeira de até 25% de preferência quando a empresa favorece, por exemplo, o desenvolvimento tecnológico no país ou a geração de emprego e renda interna. Esta mudança na perspectiva das compras governamentais, embora tardia, mostra que se pode utilizar o poder de compras públicas como indutor do desenvolvimento tecnológico e econômico do país.

As alterações, embora importantes para diversos setores da economia nacional, não são ainda suficientes para melhorar a competitividade dos LPPF, considerando as especificidades do segmento farmacêutico, fortemente regulamentado pelas questões sanitárias. Enquanto não se adequarem as regras de licitação para compras de matéria-prima farmacêutica às novas regras e ordenamentos das boas práticas de produção, cada vez mais exigentes, o Brasil estará pondo em risco a sustentabilidade da capacidade produtiva nos LPPF. A indústria farmacêutica estatal produz com a lógica pública de transparência e isonomia, porém, é obrigada a competir e vender no mercado com a lógica privada. Mais importantemente, é avaliada economicamente por estas regras. Assim, os LPPF podem parecer não ser competitivos e o Brasil, aos poucos, reduz sua capacidade de inovação tecnológica no segmento farmacêutico estatal.

A baixa capacidade de inovação pode ter um impacto importante na regulação de preços de insumos estratégicos para o sistema de saúde. Um claro exemplo recente do papel regulador de mercado efetivado pelos LPPF, citado por Hayne Felipe, é o caso da insulina. Após a desativação da produção nacional, o Brasil estava comprando a insulina a R\$ 18,00/frasco. O início das negociações com a Ucrânia, visando a estabelecer um protocolo de cooperação técnica, movimentou o mercado internacional. Ainda estando o processo de fabricação em fase de transferência tecnológica para o LPPF, o preço de venda para o Brasil já foi reduzido para a ordem de R\$ 3,20/frasco.

Este exemplo merece a atenção, pois no momento, segundo alguns dos entrevistados, há indícios de que o preço atual do medicamento tem um componente de *dumping* e o Brasil estará, em breve, tendo que decidir pela compra internalizada, provavelmente mais cara, mas trazendo outro

conjunto de benefícios locais, conforme já estabeleceu a Lei N^o 12.349 de 2010, anteriormente citada.¹²

4.2. Aspectos regulatórios sanitários

Ao final da década de 90, foi criada a ANVISA. A partir daí, uma importante onda regulatória modernizadora teve início. A área farmacêutica foi uma das mais fortemente atingidas. A certificação de boas práticas já anteriormente estabelecida foi fortalecida e passou a ser um dos pré-requisitos para o funcionamento da linha de produção da indústria farmacêutica.

Além da regulação nacional, o efeito regulatório de âmbito mundial, capitaneado pela OMS e pelas agências reguladoras dos países desenvolvidos, tem sido fundamental para a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos ofertados à população e para a potencial internacionalização da produção brasileira.

O parque nacional farmacêutico precisou acelerar o esforço que já vinha fazendo para se modernizar. O Programa Nacional de Inspeção das Indústrias Farmacêuticas (PNIFF), criado em 1993, foi o primeiro passo na direção de uma regulação mais rigorosa. O parque industrial privado se adequou com uma velocidade maior que o parque estatal. Este fato era esperado, pois as regras de investimento são diferentes e tinha-se, ainda, mais recentemente, a perda de mercado pela decisão de fragmentar as compras governamentais. Assim, as necessárias medidas regulatórias, ao serem implantadas sem uma contrapartida de investimento público na modernização do parque industrial estatal, acarretaram, praticamente no mesmo espaço de tempo, uma segunda crise de funcionamento do setor. Sem a contrapartida necessária para atender a um segmento específico, os LPPF agregaram perdas e os orçamentos públicos contingenciados não permitiram a recuperação dos prejuízos conhecidos. Houve então uma redução drástica da produção estatal.

Dada a característica única do parque fabril estatal brasileiro, faltou uma coordenação de forma a criar uma política de incentivo à produção estatal, que só ocorreu tardiamente. São exemplos dessas medidas tardias as Portarias do MS de N^o 978/2008¹⁵ e 1284/2010¹⁶ que dispõem sobre a lista de produtos estratégicos no âmbito do SUS e os correlaciona com a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE).

As inovações regulatórias continuam até o presente. Recentemente foi publicada uma nova versão para a certificação das boas práticas. A

Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 10/2010¹⁷ indica novos requerimentos técnicos para a manutenção da certificação, essencial ao funcionamento da fábrica. Novamente, são criadas novas exigências que ainda não foram acompanhadas por uma nova política de gestão estatal específica.

A questão é dinâmica. A OMS já publicou novas recomendações que tendem a se tornar mandatárias nos países mais organizados no setor, Brasil incluído. A expectativa dos laboratórios farmacêuticos públicos e privados no Brasil de serem certificados pela OMS implica em o país já estar se organizando para atender a estas recomendações, antes mesmo de uma nova RDC.

4.3. Aspectos tecnológicos

Claramente, a implementação de uma política nacional de medicamentos no que diz respeito a acesso com qualidade necessita estar atrelada à política industrial brasileira. Neste sentido, há algumas contradições que necessitam ser resolvidas.

O arsenal terapêutico, além de extenso em número de produtos necessários ao tratamento dos agravos em geral, é extenso também quanto à multiplicidade de tecnologias para a fabricação, mesmo de um único medicamento. Por exemplo, a etapa de granulação, por via seca e por via úmida, pode fazer com que um mesmo fármaco apresente uma forma sólida com diferenças significativas de biodisponibilidade entre si. Mais gravemente, equipamentos diferentes em cada uma destas variações tecnológicas podem trazer também diferenças importantes para o mesmo medicamento, na mesma forma farmacêutica, por exemplo, o comprimido.

Estes aspectos tecnológicos podem impactar no registro sanitário e conseqüentemente no abastecimento do país, pois os laboratórios industriais terão registros diferentes e capacidades produtivas diferenciadas, segundo a tecnologia empregada. A escassez de investimento em infraestrutura dificulta a integração do sistema.

4.4. Política pública de acesso: a escolha entre o déficit comercial e as prioridades sanitárias

Um dos componentes mais visíveis do Complexo Produtivo da Saúde é o medicamento, pela ampla dispersão do seu uso. O preço pago pelo consumidor ou as dúvidas sobre a qualidade quando o preço é menor, por

exemplo, são questões presentes no cotidiano de todo cidadão. Essas e outras questões fazem parte do que se denomina política de acesso ao medicamento.

Quando pensamos a política industrial, é importante considerar a questão macroeconômica. É fundamental que o país decida se sua política industrial adotará ou não o conceito antigo de *orphan drug*, ou seja, se criaremos mecanismos fiscais ou outros incentivos para uma determinada indústria produzir um determinado medicamento de baixo interesse mercadológico e, em geral, de baixa densidade tecnológica, porém fundamental para a implementação de uma política sanitária, ou se partiremos para uma política industrial que vise à redução do déficit da balança setorial de pagamentos.

Para algumas doenças, particularmente malária, TB e HIV/Aids, há neste momento uma ampla mobilização internacional, seja pelos organismos diversos da OMS, seja por um conjunto de organizações sociais e fundações internacionais que se articulam com os governos e com os próprios organismos internacionais, no sentido de buscar garantir à população menos favorecida e aos governos interessados acessibilidade aos medicamentos padronizados nas listas de medicamentos essenciais. Além disso, busca-se certificação do acesso com qualidade.

Destaca-se que para outros agravos importantes, porém ainda sem o impacto sanitário das doenças citadas, há escassa articulação internacional. Citamos nesta situação os novos medicamentos oncológicos, que auferem grandes lucros aos conglomerados farmacêuticos internacionais. Os medicamentos, em geral patenteados, produzidos e distribuídos com exclusividade, podem ser foco de uma política pública específica.

Esta contradição entre o econômico e o sanitário mostra a complexidade das escolhas no contexto das políticas públicas. Frequentemente, trata-se da escolha entre atender a população em um contexto sanitário específico ou equilibrar a balança econômica comercial.

5. Contexto da produção e uso de medicamentos para a TB no Brasil

5.1. Medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose

A OMS recomenda os fármacos do Quadro 1 no tratamento da tuberculose. Para o tratamento da TB sensível, um esquema RHZE é

recomendado. Até final de 2009, o Brasil utilizava ainda apenas 3 fármacos (RHZ). Apesar da distribuição gratuita do tratamento e da implementação do TDO, as taxas de abandono do tratamento no país ainda continuam elevadas, cerca de 12%, quando a taxa tolerada recomendada pela OMS deve ser de no máximo 5%. Na tentativa de reduzir o abandono, o PNCT recomenda, em consonância com a OMS, o tratamento 4:1 em FDC, isto é, formulações com comprimidos que contenham os 4 fármacos do esquema RHZE (150/75/400/275 mg), seguido do 2:1, isto é, RH (300/150 ou 150/75mg) também em FDC.⁸ A dose recomendada é de 4 comprimidos do 4:1 por 2 meses seguidos de 2 comprimidos do 2:1 (na dose 300/150) ou 4 comprimidos na dose 150/75 mg ao dia, por 4 meses. Além do acréscimo do etambutol, esta recomendação implicou na redução das doses de todos os fármacos, com exceção da rifampicina, que permanece na dose de 600 mg diárias.⁸

Esta decisão foi necessária devido ao aumento da incidência de casos resistentes à H observado no 2º inquérito nacional de resistência.¹⁸ O Comitê Técnico-Assessor do PNCT recomendou de forma premente o esquema básico, 2(RHZE) + 4(RH), que foi implementado gradativamente a partir de dezembro de 2009. O último estado passou a adotar este esquema em setembro de 2010. Atualmente, 37,4% dos pacientes estão sob o esquema básico (comunicação pessoal do PNCT) em TDO.

Para atender aos casos pediátricos (em que o tratamento preconizado continua sendo, no Brasil, RHZ, embora a introdução do etambutol esteja sendo revista pela OMS), os casos de intolerância, de resistência e aqueles em que há necessidade de redução da dose (peso inferior a 50 kg), o MS continua precisando disponibilizar as formulações dos fármacos isolados. Em particular, o tratamento da infecção latente, atualmente recomendado para um grupo estendido de pessoas sob risco, necessita da isoniazida na formulação com a dose preconizada de 300mg (mesma dose atualmente preconizada para o tratamento da doença ativa).

Quadro 1 Medicamentos antituberculose, produção e consumo anual nacionais (2010)¹⁹

Substância (abreviatura)	Produção Nacional/Registro	Consumo (em unidades farmacêuticas)
1ª linha		
Isoniazida (H) 100mg	S	73400
Pirazinamida (Z) 500mg	S	243300
Rifampicina (R) 300mg	S	101400
Etambutol (E) 400mg	S	737920
Estreptomicina (S) 1gr	S	117520
2ª linha		
Amicacina amp. 500mg	N	81550
Claritomicina 500mg	S	117520
Levofloxacina 500mg	S	120070
Ofloxacina 400mg	S	662710
Moxifloxacina 400mg	S	19140
Terizidona 250mg	N	704500
Etionamida 250mg	S	98000

5.2. Demanda e custos atuais do 4:1

Considerando um aumento significativo na detecção de novos casos no Brasil e uma melhora na adesão, o PNCT estima, para os próximos anos, que teríamos algo como 85.000 casos novos por ano a tratar. Nesta situação, seriam necessários 20 milhões de comprimidos do 4:1. A um custo não maior do que R\$ 0,10 por comprimido, o recurso necessário para o tratamento das formas sensíveis de TB no Brasil é pouco significativo (cerca de R\$ 2 milhões), comparados aos gastos totais com medicamentos pelo MS. O custo de fornecimento do 2:1 é equivalente, já que o preço unitário é similar, o número de doses tomadas é a metade, mas o tempo de tratamento é o dobro.

5.3. Política de acesso aos medicamentos na TB

No caso da tuberculose, as questões das políticas de medicamento

aparecem de forma muito particular. A maioria significativa dos casos é diagnosticada e tratada exclusivamente no SUS. O Brasil, ao longo das últimas décadas, estabeleceu uma política pública única de acesso aos medicamentos necessários ao tratamento da TB. Não há venda dos medicamentos na rede privada de farmácias e drogarias. Estes são somente disponibilizados nos postos de saúde e hospitais específicos. Assim, teoricamente estará garantido o acesso e o uso racional desses medicamentos.

Uma política pública sanitário-industrial de contornos próprios deve ser estabelecida para garantir que o conjunto de medicamentos necessários para o longo tratamento seja permanentemente disponibilizado. Assim, agregar os interesses públicos de diversos matizes, industrial e sanitário, de forma a obter esta situação, pode e deve ser modelar. Para esse agravo e para diversos outros que possuem a mesma lógica sanitária, econômica e tecnológica, deve-se pensar o complexo industrial visando à garantia do abastecimento interno.

No entanto, os medicamentos para a TB estão disponibilizados no mercado nacional e internacional, a baixo custo. Estes medicamentos não atendem ao interesse industrial, mesmo o dos LPPF, que está progressivamente vinculado a questões tecnológicas mais atuais, a questões de viabilidade econômica pela comparação com o setor privado e ao equilíbrio da deficitária balança de pagamentos. Como a competição entre o olhar econômico e o olhar tecnológico e sanitário pende para o primeiro, o complexo industrial da saúde opta por produzir, incentivar, transferir tecnologia, financiar inovação daqueles medicamentos de alto custo para o SUS e que podem ampliar a receita dos LPPF.

Para complicar, ainda temos os órgãos de controle, a imprensa e a oposição política, que sempre estarão atentos aos interesses nacionais vinculados às questões econômicas, sem necessariamente conhecer as implicações de determinadas decisões nas questões sanitárias. É preciso que fique transparente para a sociedade que a decisão de produzir medicamentos para a tuberculose no país, mesmo a custo mais elevado, traz benefícios pela geração de empregos, desenvolvimento tecnológico e garantia de abastecimento, por se tratar de uma questão de saúde pública.

5.4. Produção nacional de medicamentos para a TB

Até 2009, quando o Brasil implementou o tratamento 4:1, os LPPF fabricavam todos os medicamentos necessários para o tratamento da

tuberculose sensível, e ainda alguns dos medicamentos de segunda linha necessários ao tratamento de formas resistentes. Isso inclui o 2:1 em FDC, produzido por diversos laboratórios públicos na antiga forma farmacêutica (para detalhes, vide anexo 1). Os principais medicamentos isolados, utilizados no tratamento das crianças de menos de 10 anos, nos casos de necessidade de doses reduzidas e de intolerância, também são produzidos nacionalmente. Vale reconhecer que existe uma necessidade internacional visando ao desenvolvimento de novas formulações adequadas a crianças e idosos. Essa produção era dividida entre os diversos LPPF por demanda do MS. Após a criação da ANVISA e a implementação da obrigatoriedade do certificado de boas práticas farmacêuticas, a produção passou a ficar concentrada nos laboratórios das Forças Armadas, Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz, Fundação para o Remédio Popular (FURP) do Estado de São Paulo e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE). Os demais tiveram suas participações reduzidas.

Com a implementação do 4:1 na fase de ataque, entretanto, o Brasil passou a ficar dependente da compra internacional para o tratamento da TB sensível. A tecnologia de produção dos quatro fármacos com a manutenção adequada da biodisponibilidade individualizada e a estabilidade necessária à dimensão continental do país ainda não estava desenvolvida (ver anexo 1). Farmanguinhos, um dos laboratórios inovadores, trabalhou no desenvolvimento farmacotécnico, mas teve interrupções por conta de outras urgências sanitárias (por exemplo, produção de medicamentos para a gripe suína e do efavirenz). Outros LPPF que trabalham no desenvolvimento farmacotécnico do 4:1 ainda não chegaram ao término do processo e não há nenhum pedido de registro do mesmo na ANVISA. O Brasil será abastecido desta formulação no âmbito de uma parceria público-privada (PPP) com a Lupin (Índia) após a implementação de acordo assinado recentemente, que prevê o abastecimento por cinco anos e a transferência de tecnologia para a produção nacional independente por Farmanguinhos, ao final deste período. Vale assinalar que formulações com quatro fármacos em um comprimido não são permitidas pela legislação brasileira, sendo esta uma excepcionalidade. Segundo Zich Moyses, a própria PPP, sem a internalização da produção do fármaco (IFA), também é uma excepcionalidade.

5.5. A aquisição do 4:1 no mercado internacional

Entre a publicação da recomendação do Comitê Técnico Assessor do PNCT

para uso do 4:1 para o tratamento da tuberculose no Brasil e a efetivação do acordo para fornecimento e transferência de tecnologia, o MS precisou lançar mão de mecanismos de compra internacional. Além das orientações quanto à dosagem, forma farmacêutica e quantitativo a ser adquirido, o CTA recomendou também a aquisição de medicamentos pré-qualificados pela OMS.²⁰ Entretanto, o medicamento adquirido mediante intermediação de um organismo internacional não era pré-qualificado pela OMS.

Na distribuição desses medicamentos, foi detectado um problema no seu aspecto. Os comprimidos armazenados apresentavam manchas escuras não uniformes. Em análise do aspecto dos diferentes lotes, o INCQS considerou-os insatisfatórios de acordo com os laudos liberados em 3 de março de 2010 (laudos 380.00/2010, 381.00/2010, 617.00 a 623.00/2010).

A repercussão foi negativa entre usuários, profissionais de saúde e gestores dos programas estaduais e municipais, justamente no momento em que se introduzia uma nova formulação farmacêutica. Posto que a irregularidade no medicamento afetava significativamente a sua aparência física, houve bastante ansiedade entre os usuários, que questionavam a segurança e eficácia do tratamento, com prováveis implicações para a adesão ao regime terapêutico recomendado.

Em função do laudo do INCQS e de lacunas na documentação técnica apresentada pelo produtor, o contrato foi cancelado. Para evitar o risco de desabastecimento, houve necessidade de compra em outro fornecedor, numa aquisição também realizada pelo mesmo organismo internacional, desta vez de um fornecedor pré-qualificado pela OMS.

Ainda que a efetivação do acordo de transferência de tecnologia esteja sendo implementado e, quando efetivado, garantirá um fornecimento regular de medicamentos de qualidade assegurada, é importante que estas experiências recentes possam informar a política pública nacional da necessidade de harmonização dos procedimentos de aquisição por meio de mecanismos internacionais alinhados com as recomendações da OMS, ou seja, de fornecedores pré-qualificados.

A pré-qualificação de fornecedores por entidades de 3ª parte para produtos sem registro nacional é um passo essencial, mas este episódio demonstra ainda a importância dos mecanismos de controle de qualidade pré-registro e pós-comercialização. Há um movimento por parte dos organismos internacionais (Fundo Global, GDF, MSF, OMS, UNICEF,

UNITAID) de aquisição de medicamentos para a harmonização dos procedimentos no sentido de assegurar a qualidade de suas compras.²¹ Estes fatos reforçam também a importância de uma capacidade robusta de produção nacional dentro de padrões e critérios aceitos internacionalmente.

5.6. Produção nacional de matéria-prima

A produção de um medicamento envolve claramente duas etapas, bem distintas e executadas por segmentos industriais com características diferenciadas: a produção do fármaco - ou IFA - e a produção do medicamento. Considerando a situação atual no Brasil, onde os custos de produção industrial são altos (entre outras razões pela política fiscal, relações trabalhistas, infraestrutura e outros) e considerando que o setor de medicamentos é fortemente regulamentado, não é usual que um fármaco produzido internamente tenha preço competitivo internacionalmente.

Alguns nichos específicos ainda ocorrem e mantêm em funcionamento algumas poucas indústrias de química fina. Esta situação pode se agravar de acordo com o andamento da regulação sanitária, em vias de ser aplicada pela ANVISA.

Desta forma, a produção internalizada de fármacos de baixo consumo e baixo valor agregado e executados por meio de reações e processos químicos tradicionais na indústria de química fina tem pouca perspectiva de ser incorporada pelos produtores privados nacionais. Destaca-se que embora o Brasil tenha uma boa capacidade produtiva estatal na indústria farmacêutica (produto acabado), esta situação não se repete na produção de IFAs e demais matérias-primas, estando todas no domínio privado.

Por outro lado, agravando a dependência material externa, a balança de comércio exterior está cada vez mais deficitária nesse item e faz com que a política de desenvolvimento industrial seja orientada para fármacos de alta tecnologia e alto valor agregado, o que não contemplaria os fármacos para a TB. Há notícia recente²² de que o início da produção de um antirretroviral genérico efetuado mediante uma PPP trará uma economia de R\$ 85 milhões para o MS (lembrando que o gasto previsto para todas as necessidades da TB é de R\$ 15,7 milhões em 2011-comunicação pessoal PNCT). Assim, somente a expectativa de redução do gasto com um dos aproximadamente vinte medicamentos para HIV/Aids é superior em mais de cinco vezes aos gastos com medicamentos para TB no ano de 2011.

6. Contexto internacional da produção de medicamentos para TB

Diferentemente do Brasil, na maioria dos demais países existe um mercado privado para a TB, tanto na produção e distribuição do medicamento quanto no manejo clínico, sendo que este não é, em geral, padronizado. O consumo internacional apresenta características semelhantes ao mercado farmacêutico tradicional. Ou seja, há uma concentração da produção em poucas indústrias, mas, considerando que as moléculas já estão fora da proteção patentária, ela é também distribuída por um outro grupo de pequenos produtores. Importante também assinalar que não sendo padronizado o tratamento, há uma oferta de produtos em diferentes apresentações e concentrações no mercado.²³ Em alguns países, mais de 80 diferentes regimes de tratamentos são aplicados²⁴ e em algumas situações, até 89% destes são considerados inadequados.²⁵ Esta situação é extremamente grave do ponto de vista da saúde pública.

Assim, a OMS, juntamente com as autoridades regulatórias de diversos países, vem buscando ordenar esse mercado e, neste contexto, organiza por meio do *Global Fund* e da instituição *StopTB* diversas iniciativas para ampliar o acesso a tratamentos de qualidade e dentro dos regimes recomendados internacionalmente. Avanços têm sido claramente detectados e, hoje, nos setores públicos desses países, o tratamento é aquele preconizado nas recomendações e guias da OMS, ou seja, na 1ª linha o esquema 2RHZE/4RH. Essa orientação é a seguida pelas instituições parceiras da OMS na tuberculose, que vêm atuando nesta área: a *Global Drug Facility (GDF)*, o *Green Light Committee (GLC)* especificamente para os medicamentos de 2ª linha e a *Innovative Funds for Health (UNITAID)*, que atua principalmente no financiamento de medicamentos para os países com poucos recursos.

Além do trabalho executado por essas instituições, os programas da OMS de pré-qualificação são também instrumentos importantes para garantir parâmetros de qualidade uniformes no tratamento dos problemas de saúde pública definidos como prioritários pela OMS. Neste sentido, vale destacar tanto o programa de pré-qualificação dos medicamentos quanto o de pré-qualificação dos IFAs (conhecidos como *active pharmaceutical ingredients-APIs*). Ambos os programas são de caráter geral sendo que o objetivo principal do primeiro é ofertar medicamento com qualidade para todos e o segundo é indicar os IFAs com qualidade aceitável para serem

utilizadas na produção dos medicamentos. Embora o programa de certificação de medicamentos já tenha diversos produtos qualificados para a tuberculose, é necessário ampliar em variedade de fabricantes (a amicacina certificada, por exemplo, só é produzida por um único laboratório) e em variedade de produtos, pois ainda há número reduzido de itens. Quanto ao outro programa, o de certificação de IFA, a situação é ainda mais restrita. O programa tem que ampliar em muito a quantidade de princípios ativos certificados e a variedade de produtores, quando se trata da TB.

O Brasil pode desempenhar um papel fundamental para esses programas, contribuindo principalmente de duas formas. A primeira, buscando, para abastecer o mercado interno, no âmbito internacional, produtos que sejam certificados pela OMS, estimulando a busca pela certificação por parte dos laboratórios. Nesta situação encontramos a amicacina, cicloserina, etambutol, pirazinamida, isoniazida, rifampicina, moxifloxacina, ácido para-aminosalicílico e ainda alguns fabricantes do 4:1 e do 2:1.

O outro papel que o Brasil pode desempenhar nesse contexto é criando mecanismos de estímulo aos LPPF para que se candidatem à certificação de seus produtos em um amplo programa de melhora da qualidade dos medicamentos ofertados internamente. Essa decisão vai ao encontro da lógica de cooperação internacional, um dos pilares da nova política de relações exteriores do país. O Brasil poderia utilizar a capacidade de produção estatal, sua experiência e competência para, com base em um programa articulado com os parceiros internacionais, StopTB, GDF e outros, efetuar a certificação dos seus produtos e colaborar com o programa de certificação dos IFAs não produzidos no país.

O Brasil é o único entre os 22 países com maior carga da TB a não ter um mercado privado de fabricantes, não ter um mercado privado de consumo e seguir na totalidade do seu sistema de saúde as orientações da OMS no que se refere ao tratamento da TB. Estas características favoráveis do mercado brasileiro podem fazer com que o Brasil venha a ter uma importante participação no cenário internacional no que se refere ao tratamento da TB, em particular, na cooperação Sul-Sul.

Uma das necessidades externas para que o Brasil assumira esse papel é que o programa de certificação internacional dos IFAs pela OMS²⁶ se torne prioritário e, no menor espaço de tempo, esteja com a maioria dos IFAs

enquadrados. A certificação dos IFAs e a obtenção do registro sanitário para todos os medicamentos envolvidos no programa de TB certamente teriam um aspecto inovador e agregador de qualidade internacional.

6.1. Articulação da capacidade nacional de produção de medicamentos para TB com o mercado internacional.

A partir da década de 90, começou um movimento de uniformização de critérios técnicos para a autorização de lançamento no mercado de novos medicamentos. A *International Conference on Harmonization* (ICH) começou a ganhar importância buscando unificar os interesses do Japão, dos Estados Unidos e da Comunidade Europeia. A partir do momento em que as normas sanitárias caminham para uma maior unificação, Estados Unidos, Europa e Japão passam a ter um peso maior na regulação da produção, seja pela importância dos seus mercados, seja pelos aspectos técnicos, colocados ou não como barreira que impacta o livre comércio. Passa a existir uma forte necessidade de o Brasil acompanhar esta tendência mundial e, por meio de políticas públicas intersetoriais, dar condição ao segmento farmacêutico, tanto privado como estatal, de acompanhamento das "modernizações", assim garantindo a competitividade internacional.

Nesse novo contexto, é fundamental que sejam estabelecidos mecanismos diversos de forma a garantir que a especificidade brasileira (LPPF) seja mantida e, se decidido, fortalecida. Assim, o segmento industrial estatal de produção farmacêutica deve obrigatoriamente obter mecanismos prioritários de financiamento público e organização administrativa, ganhando agilidade nas compras, manutenção das linhas de produção e atualizações tecnológicas. Essa mudança no perfil público permitiria aos LPPF, segundo Hayne Felipe, articularem financiamento de recursos tipo capital de giro, investimentos em infraestrutura e outros. Desta forma, trabalhariam em condições de maior igualdade com o setor privado.

Estas atualizações legais e normativas necessitam de cuidadosa avaliação técnico-política de forma a não excluir setores importantes da indústria nacional que atuam no mercado interno, atendendo a demandas de saúde pública não cobertas por outros segmentos, nem privado e nem mesmo público. Em outras palavras, é necessário preservar o patrimônio público brasileiro, os seus LPPF, garantindo a sua relevância em um contexto de avanços tecnológicos e de maior regulação sanitária.

7. Principais oportunidades e gargalos identificados

7.1. Referentes à matéria-prima

Quando se trata de moléculas orgânicas de baixo peso molecular e oriundas da síntese química tradicional (Química Fina), o mercado mundial de matéria-prima farmacêutica é, hoje, ofertante. A fabricação das moléculas para o tratamento da TB, em regra geral, não traz problemas tecnológicos importantes. Além dos diversos fabricantes internacionais vinculados diretamente às grandes empresas farmacêuticas, há inúmeras empresas independentes de porte intermediário. As dificuldades maiores são, por um lado, de ordem econômica (baixo custo e baixa demanda) e por outro, a necessidade de definir os parâmetros e garantir a qualidade dos IFAs.

Esta situação aparentemente favorável de oferta pode apresentar um complicador do ponto de vista sanitário. O reduzido controle oficial pelos organismos reguladores nacionais e internacionais resulta em uma variedade na oferta de IFA de uma mesma molécula que pode apresentar características químicas, físico-químicas e microbiológicas diferentes. Impurezas diferenciadas e polimorfismo são atualmente as mais citadas.

Para garantir a qualidade dos medicamentos, há necessidade de se manter constantes os parâmetros de uniformidade e as características físico-química e microbiológica da matéria-prima. Estas especificações devem estar claramente descritas para que com base nelas, os fornecedores possam ser certificados. A avaliação desta uniformidade é um procedimento demandante de tempo, recursos humanos, equipamentos e reagentes específicos. Não pode ser efetuada no momento da entrega do IFA e se efetuada previamente ao embarque não garante que o mesmo, ao chegar, terá as mesmas especificações originais.

No caso das indústrias privadas, a questão é resolvida pela interação fornecedor-fabricante. São estabelecidos requisitos químicos, microbiológicos e outros necessários à padronização do processo produtivo. Uma vez qualificados os fornecedores, as indústrias passam a adquirir os IFAs rotineiramente a partir de um plano de produção de conhecimento mútuo.

No caso dos LPPF, existe um dilema. Por questões de interpretação da legislação referente às compras públicas, os órgãos controladores entendem que não é possível ou legal a licitação condicionada no edital a

requisitos técnicos específicos. Estes requisitos poderiam resultar em um único ou em poucos fornecedores. Esta situação é interpretada como um favorecimento ou uma limitação ao direito de universalidade das compras públicas. Este fato tem dificultado, em algumas ocasiões, que os LPPF adquiram os insumos críticos que respeitem as características farmacêuticas do acordado no registro sanitário.

Além disso, tendo em vista que a legislação sanitária obriga, nas normas de boas práticas, a correlacionar o medicamento registrado a no máximo três fabricantes de insumos, cria-se um impasse legal, que precisa ser trabalhado na administração pública.

Por outro lado, a perspectiva do livre comércio licitatório, obrigatório pela Constituição brasileira e regulado pela Lei N^o 8.666 de 21 de junho de 1993, não oferece uma saída de consenso. As modificações mais recentemente introduzidas na perspectiva regulatória pela Lei N^o 12.349, de 15 de novembro de 2010, ainda são insuficientes para minimizar essas questões. As modificações propostas dizem respeito exclusivamente a compras públicas que envolvem outros critérios que não a qualificação de IFAs. Assim, utilizar os mesmos critérios de elaboração e avaliação dos editais de licitação de compras em processos complexos e regulados sanitariamente como é o domínio farmacêutico, comparativamente a outros mais simples como os materiais de consumo da máquina administrativa em geral, pode estar trazendo prejuízos à população, tendo em vista que a alteração de alguns parâmetros farmacocinéticos ou farmacodinâmicos do medicamento pode, no limite, transformá-lo em um produto inócuo.

7.2. Referentes ao processo de produção e distribuição

7.2.1. Substância Química de Referência – SQR- FB

O controle de qualidade de um fármaco e de um medicamento, seja ele feito na indústria produtora, seja ele feito na estrutura de fiscalização nacional, envolve um conjunto de requisitos legais, técnicos e administrativos. Um dos aspectos necessários é a disponibilidade no mercado nacional, de forma ágil e permanente, de materiais de referência e de ensaios de proficiência. O Sistema Brasileiro de Qualidade (SBQ), capitaneado pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO), tem efetuado um esforço para dotar o Brasil com os requisitos básicos metrológicos necessários e assim permitir ao setor produtivo efetuar os controles de qualidade com confiabilidade, rastreabilidade e outros

parâmetros necessários ao reconhecimento internacional dessas análises, facilitando o acesso ao mercado exportador.

No âmbito dos medicamentos, o Brasil dispõe de um programa de elaboração de materiais de referência (MR). Esses MR são denominados “substâncias químicas de referência farmacopéicas” e conhecidos pela abreviatura SQR-FB. Esse programa é executado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), com o acompanhamento da Farmacopeia Brasileira (FB) e da ANVISA. Ao longo dos últimos anos, o INCQS disponibilizou para o setor público e privado inúmeros desses SQR-FB. Atualmente, o projeto está ativo e possui uma lista de fármacos que terão seus SQRs elaborados e disponibilizados nos próximos anos. Esta atividade foi contemplada como uma das metas do “Pacto da Saúde”, programa de prioridades do governo federal.

Os medicamentos para a tuberculose não dispõem de SQR nacionais. Da mesma forma, nem todos dispõem de monografia atualizada, em particular o 2:1 e o 4:1.

7.2.2 Programa continuado de monitoramento laboratorial

O monitoramento da qualidade é outro gargalo importante. O MS, ao longo das últimas décadas, vem efetuando alguns programas de monitoramento dos medicamentos de compra centralizada. Esse monitoramento ocorre, em geral, antes de o produto ser disponibilizado ao consumo. A coleta e a análise podem ser programadas e efetuadas dentro do planejamento das compras, de forma contínua e permanente, conforme pactuado na legislação, em geral uma Portaria ou RDC.

O sucesso do Programa Nacional de Imunização²⁷ ao longo de mais de 30 anos é um dos exemplos. Após diversos problemas no fornecimento de algumas vacinas na década de 70, o então governo militar decidiu criar um laboratório específico para monitorar, previamente à distribuição, as vacinas ofertadas à população.²⁸ Ao longo dos anos, esta proposta se mostrou eficaz e, ano após ano, verificou-se uma melhora contínua na qualidade das vacinas. Os hemoderivados, atualmente importados na sua maioria, também passam por procedimento semelhante. Ao chegarem aos aeroportos de entrada, a fiscalização sanitária federal de portos e aeroportos coleta as amostras necessárias e as envia ao laboratório fiscal, que imediatamente as analisa e libera, quando apropriado, um laudo de satisfatoriedade, parte integrante da documentação de nacionalização do produto.

Esses programas têm demonstrado que podem ser efetivamente úteis na sinalização de uma qualidade mínima desejada, envolvendo empresas sediadas em território nacional ou no exterior e, em geral, têm sido uma ferramenta adequada para a melhora da uniformidade de lote, ou seja, da produção.

7.2.3. Produtos estratégicos para o SUS e doenças negligenciadas

Hoje, o Brasil tem claramente definida uma política voltada para os interesses do SUS no contexto do Complexo Produtivo da Saúde. A Portaria N° 1.284 de 2010 dispõe sobre os produtos considerados estratégicos e estabelece a relação com o complexo produtivo. São considerados produtos estratégicos aqueles de alto custo, alta complexidade, equipamentos médicos e outros. Têm como base os interesses desenvolvimentistas da indústria nacional, a redução do déficit da balança comercial e o custeio das ações médicas mais significativas financeiramente para o SUS. Os medicamentos para o tratamento da tuberculose e de outras doenças consideradas negligenciadas não se enquadram nesta definição. São medicamentos de baixo custo, baixa tecnologia e considerável dispersão na capacidade de produzi-los. Consequentemente, são de baixo impacto na balança comercial e de custo facilmente absorvível pelo SUS.

A única exceção a esta situação é a PPP estabelecida para a produção do 4:1. Para outras drogas utilizadas no tratamento da tuberculose, não há efetivo tratamento prioritário no registro, no financiamento e em outras ações. Neste contexto, embora o discurso dos gestores e trabalhadores da tuberculose seja de que é uma doença negligenciada, isto não traz nenhum impacto especial na forma de suprir o sistema de saúde com os seus medicamentos. Não existem mecanismos concretos para minimizar as questões administrativas, técnicas e financeiras, além daqueles habituais e rotineiros, enquadrados na estrutura tradicional do MS.

Assim há uma clara necessidade de se criarem mecanismos específicos de priorização dos medicamentos para a tuberculose que permitam um melhor acompanhamento do registro sanitário, da importação, do financiamento da produção interna, de melhora da rede de distribuição e de armazenamento nos estados e municípios.

7.3. Referentes à integração das políticas públicas

Ampliar o acesso da população brasileira aos medicamentos é um desafio do segmento da saúde. A complexidade do processo, desde o preparo das

condições básicas para a produção, o atendimento à regulação nacional, fiscal e sanitária, até a distribuição do produto, fazendo chegar aos mais distantes rincões do Brasil, necessita o envolvimento de vários segmentos do sistema produtivo brasileiro.

Mais do que fazer chegar o medicamento, é necessário fazer com que o mesmo chegue regularmente, na periodicidade necessária ao longo de vários anos, nas condições ideais, com garantias de que durante todo o percurso a qualidade não será alterada. Desta forma, a política pública de acesso e fomento deve contemplar inúmeros itens, entre eles a produção, a comercialização e distribuição, a tecnologia, o acesso e a estrutura legal regulatória, que precisam estar articulados de forma eficiente e integrada para evitar gargalos desnecessários.

Estes itens são característicos de uma política pública abrangente e articulada para um determinado segmento que traduza a priorização no campo da saúde pública em ações integradas referentes à regulação, importação, produção, distribuição.

7.4. Referentes à participação do Brasil no mercado internacional de medicamentos para TB

O Brasil tem um papel crescente nas colaborações entre países em desenvolvimento, com especial destaque às colaborações no âmbito do Mercosul e nos países da África subsaariana (Colaboração Sul-Sul). Nosso país, por exemplo, tem frequentemente se colocado como doador de medicamentos e imunobiológicos para diversos países do Cone Sul. Já que prevemos fazer uso de apenas cerca de 80.000 tratamentos, o excesso da importação dos 100.000 tratamentos do 4:1 que o Brasil está adquirindo da Lupin pelo acordo de transferência de tecnologia, por exemplo, poderia ser doado para essas regiões onde o Brasil tem se colocado como parceiro.

O Brasil tem a perspectiva de se tornar auto-suficiente na produção dos principais medicamentos para tuberculose e com isso ocupar um espaço no cenário internacional de combate a este secular agravo, pelo fornecimento seja remunerado no âmbito dos programas internacionais de distribuição de medicamentos, ou ainda no âmbito da solidariedade internacional, fortalecendo os programas de cooperação Sul-Sul. A demanda internacional pode ser um contraponto ao seu baixo valor econômico agregado e um estímulo para a produção nacional. No entanto, um programa sustentável de cooperação internacional precisa estar de acordo com os padrões de qualidade assegurados internacionalmente. A

falta de certificação de qualidade limita significativamente o mercado de medicamentos produzidos no Brasil.

7.5. Referentes ao desenvolvimento tecnológico interno

O Brasil tem apresentado um forte desenvolvimento científico e tecnológico nas últimas décadas. Inúmeros exemplos são encontrados no cotidiano. A participação internacional do país no agronegócio e no petróleo mostra claramente que políticas públicas focadas podem trazer resultados concretos em espaços de tempo reduzidos.

A área farmacêutica foi na década passada relacionada como uma das áreas prioritárias para a política industrial brasileira, e as PPPs são parte das estratégias de implementação desta política. Recentemente, no campo dos LPPF, as portarias de nº 407 a 410 da ANVISA mostram a intenção de colaborar na questão regulatória. Definem grupos de acompanhamento da internalização e incorporação de tecnologias consideradas prioritárias para o SUS. Nessa situação, temos a transferência tecnológica buscada a partir de contratos internacionais.

Por outro lado, o sistema de ciência, tecnologia e inovação no Brasil avançou de forma significativa. A aceleração da produção de artigos indexados inclusive na área de tuberculose²⁹ e o rápido crescimento na formação de doutores/ano são indicadores, para alguns, deste fato. A criação de mecanismos de financiamento específicos e direcionados prioritariamente para um determinado campo do conhecimento, tal como os fundos setoriais, é outro exemplo.

Essas duas situações, i.e., a busca no exterior das tecnologias definidas como necessárias associada a grupos nacionais interessados (PPPs) ou o desenvolvimento destas tecnologias internamente, utilizando-se os pesquisadores brasileiros e instrumentos específicos criados de forma permanente (programas ou institutos de pesquisa), são constantemente palco de discussão nos diversos fóruns acadêmicos e governamentais nacionais, e reconhecidas como elementos de base importantes para a inovação no país.

Embora o Brasil venha tentando ganhar autonomia científica e tecnológica na área farmacêutica, os avanços não foram significativos. Não há nenhum medicamento novo desenvolvido de forma integral no país, principalmente quando pensamos em moléculas de origem sintética ou na utilização de novas tecnologias da Biologia Molecular. Outro complicador para se ganhar autonomia foi a redução da capacidade produtiva industrial

de fármacos ocorrida na década de 90, por alterações rápidas na área fiscal, encerrando um ciclo de desenvolvimento nacional baseado no crescimento da indústria química de base. Essa situação reflete a dificuldade de avançar nas etapas posteriores do desenvolvimento farmacotécnico e na escala industrial de produção do medicamento.

8. Recomendações

8.1. Referentes à matéria-prima

Considerar que a fabricação dos IFAs é parte integrante do medicamento, da sua qualidade, eficácia e segurança, permitindo uma oferta de IFA em condições regulatórias padronizadas é uma das formas de resolver, no caso brasileiro, a dificuldade vinculada ao procedimento licitatório. Fazendo parte de um mesmo processo produtivo, a fabricação poderá ser encarada legalmente como a compra de um serviço, e não de um insumo. É preciso garantir, com uma política regulatória, que os principais fornecedores de IFAs para TB sejam obrigados a efetuar o registro sanitário. As informações básicas, vinculadas às características de qualidade, que permitam verificar posteriormente a identidade química e a conformidade com padrões definidos de qualidade, segurança e eficácia devem estar asseguradas.

É desejável que através do processo de registro sejam estabelecidos critérios comparativos entre os diversos IFAs registrados de um mesmo princípio ativo, definindo as rotas sintéticas diferenciadas, impurezas específicas e significativas do ponto de vista toxicológico, polimorfismo e outras características, de forma a proporcionar conhecimentos técnicos necessários à manutenção da política de genéricos e estabelecimento de uma política de produção internalizada.

Para contornar as dificuldades de compra da matéria-prima, a Advocacia Geral da União (AGU) poderia ser envolvida na discussão e estimulada a considerar caminhos alternativos, como ocorrido com a questão da anuência prévia, na qual o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) questionou a ANVISA quanto aos procedimentos da avaliação na anuência prévia.³⁰ A relação conflituosa entre entes federais poderia ser mediada pela AGU, que estabeleceria uma nova sistemática de compra para os insumos farmacêuticos pelos LPPF.

Para minimizar os problemas relacionados à qualidade dos IFAs, o alvará sanitário e a autorização de funcionamento de empresas importadoras de

fármacos devem ser mais restritivos, com condicionantes técnicos vinculados a cada um dos fármacos importados. Esta é uma ação já iniciada com a primeira RDC publicada³¹ e uma nota técnica complementar.³² Os prazos estabelecidos estão em andamento e uma discussão com a ANVISA poderia priorizar o conjunto de fármacos de interesse da TB em uma segunda etapa. No momento, somente a rifampicina foi considerada na lista dos primeiros fármacos a obterem o registro sanitário. Há sérios riscos de desabastecimento do mercado tendo em vista que poderiam não aparecer fornecedores interessados no registro dessas IFAs. No caso da rifampicina, somente três produtores se manifestaram. A etapa licitatória poderá se tornar mais complexa e lenta, pois os produtores não registrados poderiam discutir os resultados na justiça. Deveria ser considerada a questão da pré-licitação ou a transformação do procedimento em compra de serviço.

Considerando a listagem de IFAs prioritárias para iniciar, no Brasil, o procedimento de certificação já definido pela ANVISA, recomendamos rever o cronograma proposto na legislação específica (RDC 59/2009 e a IN 15/2009) de forma que uma nova RDC estabeleça prazos e condições para os IFA para a TB. Vale destacar que na listagem atual de prioridades da ANVISA, somente a rifampicina aparece na RDC. Uma alternativa ao programa de certificação da matéria-prima no Brasil seria uma maior articulação com o programa correspondente da OMS, internalizando as suas certificações.

Estas ações permitirão ao Brasil ter acesso a um cadastro atualizado dos fornecedores e acompanhar, incentivar e garantir a renovação periódica do registro sanitário conforme a legislação, a cada cinco anos, com o pedido efetuado no ano anterior ao final do prazo. Sobretudo, o MS poderia acompanhar as produtoras de forma que em situações críticas (por exemplo, quando houver poucos fabricantes) não ocorra desabastecimento nacional, por questões inesperadas. Caso a OMS amplie suas ações na pré-qualificação, o MS ou um comitê de acompanhamento (vide adiante) devem participar do processo.

O cadastro deverá conter informações referentes à perspectiva da obtenção do CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO E CONTROLE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS, assim como dados referentes à internalização destes IFAs. O PNCT deverá estar articulado com o programa nacional de controle de conformidade tanto dos IFAs como do produto acabado.

O risco desta medida é o possível desinteresse internacional em se submeter ao registro sanitário nacional e o conseqüente desabastecimento do mercado. Esta situação pode já estar ocorrendo com o 2:1 desenvolvido no Brasil com IFA não internalizado. Assim, esta proposta deve estar articulada com a OMS ou aquela instituição que, por delegação, estiver trabalhando a qualidade dos insumos farmacêuticos no nível internacional, como vêm fazendo organismos como o GDF, UNITAID, MSH e outros.

8.2. Referentes ao processo de produção e distribuição

8.2.1. Substância Química de Referência – SQR-FB

Sugerimos estabelecer, conforme as definições de prioridades que se deram no âmbito do PAC-Saúde, nas articulações da ANVISA (Farmacopeia Brasileira) com o INCQS (Projeto SQR), que os IFA dos tuberculostáticos de 1ª e 2ª linha sejam incluídos nas prioridades para elaboração das SQR. Os trabalhos de desenvolvimento das mesmas com as Universidades brasileiras devem ser reprogramados de forma que, em 2012, todos os IFAs usados, em particular, aqueles do 4:1, tenham disponibilidade interna, com produção nacional.

Esta recomendação deve prioritariamente contemplar os tuberculostáticos de 1ª linha, incluindo necessariamente as substâncias relacionadas descritas na Farmacopeia Brasileira e em outros compêndios internacionais (ácido nicotínico e rifampicina quinona, por exemplo).

Recomendamos ainda publicar, no próximo fascículo da Farmacopeia Brasileira, a monografia oficial do 4:1 e 2:1, de forma a definir claramente os parâmetros que serão utilizados para o monitoramento desses medicamentos. Essa definição clara dos padrões de qualidade minimizará futuras divergências entre os inúmeros fabricantes e permitirá a qualquer laboratório analítico trabalhar com os mesmos parâmetros, facilitando o controle de qualidade e tornando os resultados comparáveis.

Além dessas monografias, sugerimos iniciar a preparação das demais monografias, incluindo a totalidade dos medicamentos de uso na tuberculose, como por exemplo, a terizidona, que não dispõe de monografia nacional.

Finalmente, propomos à Comissão Nacional da Farmacopeia que, devido ao grande espaço de tempo entre uma e outra publicação da Farmacopeia Brasileira, tenhamos um fascículo excepcional de medicamentos para TB.

Um grupo técnico específico, forma tradicional de trabalho na Farmacopeia, poderia ser criado para cuidar do temário. Esta monografia precisa ser redigida, validada e publicada.

8.2.2. Programa continuado de monitoramento laboratorial

Ampliar o atual Programa Nacional de Monitoramento para os produtos de 1ª e 2ª linha na TB é importante, pois garantirá requisitos mínimos de segurança e eficácia aos produtos que chegarem ao Brasil. Para aqueles aqui produzidos, poderá servir de estímulo e complementação às questões tecnológicas que surgem.

Tendo em vista que a compra dos medicamentos para TB também é centralizada no MS e há um local específico de armazenamento anterior à distribuição nacional, sugerimos estabelecer um padrão de coleta na própria fábrica, ou no porto de desembarque, quando importado, ou diretamente no estoque, localizado na Farmácia do CRPHF, em Curicica, no Rio de Janeiro.

Há já diversas experiências de programas semelhantes, com coletas efetuadas de forma centralizada ou não, com as análises efetuadas em um único ou em vários laboratórios distribuídos pelo país, por meio da rede de Vigilância Sanitária, estruturada no Sistema de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB)³³ ou em laboratórios regulamentados pela Gerência Geral dos Laboratórios de Saúde Pública (GGLAS) da ANVISA. Os resultados negativos poderiam ser discutidos, caso a caso, com fabricantes, organismos regulatórios e usuários, criando um novo modelo de redução de risco.

Esta ação permitirá que ao longo do tempo tenhamos a memória da produção e o trabalho de monitoramento reavaliado, permitindo que novas ações sejam implementadas com bases no conhecimento. Esse programa já vem sendo desenvolvido pelo MS com o apoio do SISLAB e parceria do MSH e mereceria uma avaliação quanto à dimensão atual e ao fortalecimento do mesmo.

8.2.3. Produtos estratégicos para o SUS e doenças negligenciadas

O Brasil necessita decidir como efetuar a integração entre a política para os produtos estratégicos para o SUS e o olhar para as doenças negligenciadas, com equilíbrio entre os aspectos sanitário e econômico. A produção interna deve levar em conta não apenas a balança de pagamentos no setor como garantir o abastecimento, segurança e eficácia

das necessidades nas doenças negligenciadas. Pode-se pensar de maneira inovadora, garantir que o Estado brasileiro nas suas políticas públicas de diversos matizes busque manter os dois objetivos, econômico e sanitário, definindo situações específicas para cada segmento: medicamentos de alto valor agregado e medicamentos para doenças órfãs, como a tuberculose, a malária, a Doença de Chagas e a esquistossomose, entre outras.

8.3. Referentes à integração das políticas públicas

O Brasil precisa de uma regulação específica, transparente e inovadora, com a participação interativa dos diversos segmentos do estado brasileiro envolvidos na questão. Atores como ANVISA e inúmeras de suas gerências, Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e suas diversas coordenações, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e seus departamentos, CONASS e outros, somente no âmbito do MS, deveriam se organizar em torno da busca desse novo marco legal regulatório ou, no mínimo, reorganizar as atividades de cada um dos segmentos de forma que as ações estejam mais integradas. Devido à complexidade do processo, da multiplicidade de atores e conseqüentemente de interesses específicos, muitos conflitantes, uma nova estrutura poderia ser criada e estes atores poderiam ser coordenados pelo Gabinete Civil da Presidência da República (como o modelo CEME inicial), ou outra instância federal.

Assim, recomendamos a criação de uma Comissão Nacional de Acompanhamento semelhante à proposta pela RDC N^o 2 de fevereiro de 2011,³⁴ mas vinculada diretamente ao MS ou à Presidência. Esta deverá prioritariamente incentivar os LPPF a prepararem os documentos para obter o registro sanitário dos medicamentos, utilizar estas informações para gerenciar uma política de apoio à produção e efetuar o acompanhamento do pedido de registro com a conseqüente regularização dos medicamentos de 1^a e 2^a linha no âmbito da agência reguladora. Esta comissão poderia ter outros objetivos mais amplos, como efetuar um levantamento da situação das matérias-primas disponíveis internacionalmente; avaliar a situação dos registros sanitários atuais e das necessidades futuras; promover de forma articulada a elaboração das monografias farmacopéicas, dos padrões (os SQRs) e dos medicamentos de referência necessários aos estudos de biodisponibilidade; buscar interagir com os organismos internacionais e outros interessados na TB (tais como a GDF e MSH) e todas as demais medidas a serem tomadas para favorecer de forma efetiva que os produtos para TB mantenham a

qualidade, eficácia e segurança.

A atual comissão criada para acompanhar a PPP do 4:1 poderia, se ampliada, ser a gestora desse processo. Como esta comissão é composta de executivos da alta administração do governo brasileiro, não poderia ter atividade operacional e precisaria de apoio técnico. Este apoio poderia ser executado pela participação do PNCT/SVS/MS de forma ativa, alocando técnicos para efetuar os levantamentos de dados necessários, seu detalhamento e o encaminhamento das ações definidas.

8.4. Referentes à participação do Brasil no mercado internacional de medicamentos para TB

Recomendamos que o Brasil incentive os LPPF a iniciarem os procedimentos de registro sanitário dos medicamentos de 1ª e 2ª linha. De forma concomitante, os LPPF devem iniciar a participação no programa de pré-qualificação da OMS. Este trabalho deve ser executado em parceria com instituições como MSH e GDF de forma a estabelecer, inicialmente, um consenso nacional e internacional sobre a lista de prioridades no âmbito da TB. Em curto espaço de tempo, dadas as características da organização do SUS, o Brasil poderá desempenhar um relevante papel no fornecimento de medicamentos para os programas internacionais, desde que haja certificação internacional dos IFAs também por organismos internacionais. A etionamida, produzida por Farmanguinhos, já está em procedimento de certificação, segundo informações fornecidas pela direção do laboratório. Esta experiência precisa ser monitorada e incentivada de forma a ser modelo para outros medicamentos e outros LPPF abrindo espaço para a internacionalização da produção brasileira.

A certificação internacional teria o papel de legitimar a produção nacional de medicamentos como instrumento para promover a saúde pública global.

8.5. Referentes ao desenvolvimento tecnológico interno

Nos últimos anos, com a área farmacêutica novamente definida como prioritária na política industrial brasileira, alguns avanços começaram a ser percebidos. As PPPs estabelecidas são um caminho ainda em fase de consolidação e com resultados ainda não concretizados.

No entanto, se o país deseja efetivamente se posicionar no cenário internacional ou garantir o abastecimento interno do atendimento ao SUS, é fundamental agregar a política de transferência tecnológica externa ao

desenvolvimento autóctone de pesquisa, desenvolvimento e inovação no campo farmacêutico. O ciclo completo é longo e complexo, necessitando de uma articulação entre diversos saberes.

A característica brasileira de grandes universidades e institutos tecnológicos públicos de pesquisa associada à rede de laboratórios produtores farmacêuticos, também públicos, pode ser um modelo de inovação para o segmento. Este pode ser o modelo utilizado para a tuberculose. Algumas das inovações das quais o país precisa são as formulações específicas para atendimento das necessidades infantis e para idosos e as FDC. O mercado internacional amplifica o potencial de consumo dessas inovações.

Acrescente-se que o conhecimento adquirido nesse programa pode ser a base para acompanhar as potenciais mudanças que devem ocorrer caso novas moléculas em estudo (algumas já em fase final de atendimento às normas regulatórias) sejam lançadas como medicamentos novos e apresentem interesse para o setor privado.

O anexo 1 descreve brevemente um caso de sucesso no desenvolvimento farmacotécnico nacional de formulações novas, o 2:1 e a isoniazida, em sua nova concentração, 300 mg. Como um efetivo caso de sucesso, recomenda-se que a partir dessa experiência, utilizando critérios de prioridades em saúde pública e com base na capacidade tecnológica do país, seja estabelecido um programa de desenvolvimento que permita o desenvolvimento da capacidade efetiva de inovação em TB. Como exemplos de lacunas importantes que poderiam se beneficiar deste tipo de iniciativa, citamos as formulações para uso infantil, geriátrico e parenteral.

9. Considerações finais

Conforme visto na discussão acima, o custo financeiro necessário à compra dos medicamentos já está garantido pelos orçamentos atuais e pela organização administrativa do MS que, em seus programas específicos, pode dar conta da gestão dos mesmos.

No médio prazo, as condições estruturais para que o Brasil produza os medicamentos de primeira linha já estão garantidas. Em relação ao 4:1, um acordo de transferência de tecnologia já está assinado e é previsto que no prazo de cinco anos estejamos com a produção do medicamento internalizada. Neste período, o abastecimento está garantido, porém é fundamental melhorar o controle oficial dos lotes que são adquiridos.

A não produção interna de nenhum dos quatro IFAs é um fator limitante, mas reforça o caráter político da decisão da PPP. Novamente, a decisão de uma nova vertente nas políticas públicas de doenças órfãs se faz clara: garantir a produção por novas regras não economicistas, tanto do fármaco quanto do medicamento. Nesse sentido, a busca pelo mercado externo por meio da certificação internacional da linha de produção e o fornecimento por mecanismos de ampliação de acesso a medicamentos essenciais (como Fundo Global, OMS/GDF, OPAS, UNITAID, Banco Mundial e outros) podem, pelo aspecto político, abrir espaços de cooperação. É importante que os requisitos de certificação das inúmeras agências sejam unificados.

O antigo 2:1, em cápsula e concentração diferenciada (300/200 mg), é rotineiramente produzido no Brasil. LAFEPE e NUPLAN dispõem do registro sanitário, porém precisariam se adequar ao novo consenso, seja pela forma farmacêutica seja pela concentração. Os novos comprimidos do 2:1 (300/150 mg e 150/75 mg), desenvolvidos integralmente no Brasil, aguardam o registro sanitário para que tenham sua produção contratada (vide anexo 1 para mais detalhes). Há clara necessidade de acelerar esse procedimento e colocá-lo na rotina de produção. A descentralização urgente da produção para outros LPPF é necessária.

A isoniazida, também em sua nova forma de comprimido com dosagem de 300 mg, obteve recentemente o registro na ANVISA (RE 2698/2011).³⁵ Esta situação é semelhante ao 2:1 necessitando uma imediata ação. Será então produzida, internamente, por Farmanguinhos. Aqui também ações de descentralização são cabíveis. Definido o fluxo de produção, a questão volta a ser a organização dos processos de contratualização pelo MS. Haverá necessariamente que se definir uma programação constante de contratualização para que não ocorram os espaços de indefinição e o consequente risco de desabastecimento. Como esses medicamentos têm ciclo curto de processo de produção, mas um ciclo longo nas fases anteriores (preparação dos insumos com importação e certificação dos mesmos), são mais sensíveis aos aspectos administrativos destas contratualizações.

Caso a transferência de tecnologia do 4:1 não venha a se consolidar ou uma regulamentação sanitária mais restritiva venha a limitar a produção interna deste e de outros medicamentos pelo segmento público, a comissão de acompanhamento proposta poderá intervir: uma articulação internacional para suprir a falta interna poderá ser feita com a devida

antecedência.

Com relação ao acesso permanente e garantido à matéria-prima dos quatro fármacos de 1ª linha, há necessidade de se discutir qual será a política adotada pelo governo brasileiro futuramente. Aderir aos procedimentos de certificação nacional e internacional com os riscos decorrentes, ou continuar com a atual política liberal sem os controles sanitários externos (regulatórios) de conformidade. Esta é uma situação delicada e merece um aprofundamento quanto à certificação por organismos internacionais. É oportuno um consolidado da oferta no que se refere aos diversos produtores, buscando conhecer a capacidade produtiva total e a potencial demanda futura, frente aos cenários possíveis de aumento da demanda.

Uma das expectativas de alguns setores ligados à TB (principalmente aqueles vinculados aos organismos internacionais) é quanto à possibilidade da estrutura estatal de produção brasileira atender à demanda não somente interna como também externa. Ou seja, que o Brasil produza para ofertar aos organismos internacionais e aos países que não dispõem da possibilidade de produção e necessitam de medicamentos para manter perene os seus programas. Este tópico envolve, entre outros, aspectos políticos e técnicos. Do ponto de vista da política industrial brasileira, esta área específica - fármacos e medicamentos - é considerada como prioritária. É uma das áreas denominada de “portadora de futuro”, logo incentivada com ações específicas. No entanto, o olhar econômico de viabilizar um segmento industrial obriga a que os produtos gerados garantam a sustentabilidade do negócio. Deste modo, as moléculas que estão sendo escolhidas e têm tido suas PPPs articuladas são as de alto custo e valor agregado. Uma decisão anterior de viabilizar IFAs para o tratamento da TB no mercado interno por uma política específica para as doenças órfãs poderia ser estendida para o mercado externo, e obter ganhos pelo aumento da escala. Porém há necessidade de que o preço internacional seja competitivo, o que é pouco provável na situação atual. Alterações no programa de certificação internacional tornando-o universal e mudanças no quadro fiscal interno poderiam começar a alterar essa situação.

Esse argumento de que esta estrutura produtiva poderia ser usada para abastecer o mercado internacional ganha complexidade. A indisponibilidade dos IFAs no mercado interno e o fato de que há produção dos mesmos em diversos países tradicionalmente exportadores

de IFA fazem com que o Brasil, apesar da competência técnica e da capacidade produtiva, não seja competitivo no produto acabado, dada a característica do alto percentual de custo do IFA no produto final. Por outro lado, a internalização da produção do IFA provavelmente não melhoraria a questão, tendo em vista que os custos de produção interna de IFA de baixo valor, suplantariam aquele efetuado no exterior, porque os mesmos aspectos regulatórios sanitários, fiscais e trabalhistas aplicados no Brasil aos medicamentos se aplicam aos IFAs. Efetivamente, uma política pública complexa e de ampla articulação (difícil, pelos interesses corporativos específicos) seria necessária para minimizar os fortes fatores estruturantes contrários.

Algumas ideias ousadas podem modificar este quadro. Por exemplo, a utilização da capacidade produtiva das Faculdades de Farmácia, principalmente em seus Laboratórios de Farmacotécnica. Um ganho adicional pela formação qualificada de técnicos poderia ser compensatório na contabilização de custos. A atribuição de um valor financeiro para esta formação poderia resultar em um produto final competitivo, lembrando que os lotes a serem produzidos são de dimensão reduzida. No entanto, a legislação atual, seja pelo registro do produto, pela certificação de boas práticas, pela licença sanitária, pela autorização de funcionamento e as questões de financiamento público tornam esta ideia de difícil execução, necessitando de profundas mudanças no conjunto das legislações envolvidas e uma vontade política primordial.

Desta forma fica claro que as múltiplas estruturas gestoras de um país, com interesses legítimos e necessidades complexas tão diversas, fazem com que outras questões de natureza mais ampla se coloquem como barreiras à produção interna de fármacos e medicamentos para a tuberculose. No entanto, a partir de caminhos apontados neste relatório, é possível se buscar soluções inovadoras e integradas para garantir o acesso aos medicamentos para tuberculose no Brasil.

10. Conclusões

Neste relatório, vimos que o Brasil necessita articular a política industrial na área quimiofarmacêutica com a política de saúde pública, mantendo um equilíbrio entre os aspectos sanitário e econômico que permitam ao país atender às suas prioridades de saúde, ao mesmo tempo em que faz investimentos para o aumento da capacidade nacional de produzir e inovar na área de saúde e biotecnologia. É importante que a produção

interna leve em conta não apenas a balança de pagamentos no setor, mas que garanta o abastecimento, segurança e eficácia dos medicamentos necessários para tratar as doenças negligenciadas com alto impacto no país, em particular a tuberculose. Assim, é necessário definir as opções do desenvolvimento tecnológico e da sua incorporação no processo produtivo, no caso dos produtos de baixo valor agregado e que não viabilizam um segmento industrial.

Além das necessidades internas de saúde pública, o Brasil vem ocupando um papel importante na cooperação Sul-Sul em saúde, com impacto político e para a credibilidade do país. Posto que a demanda nacional por medicamentos de TB é limitada, esta inclusão nos mercados internacionais contribuiria para justificar investimentos que ampliem a escala de produção na área de tuberculose.

Para garantir a produção interna de qualidade para os mercados interno e externo, alguns gargalos precisam ser superados:

1. Há necessidade de uma adequação legislativa e regulatória que torne viável financeiramente a atuação dos LPPF no segmento TB.
2. Os diferentes atores envolvidos na política de medicamentos para TB devem se articular em uma comissão de acompanhamento a ser criada para promover a integração das políticas públicas relevantes para esta área, o que incluiria: planejamento das encomendas de produção, trâmites de importação, questões referentes ao registro sanitário, certificação internacional e disseminação da tecnologia de produção para a RBLP.
3. É necessário promover a certificação da matéria-prima dos tuberculostáticos de 1ª linha de acordo com padrões claros internacionais. Considerando-se a lacuna na produção de IFAs no país, o Brasil deve adquirir a matéria-prima exclusivamente em fornecedores certificados com padrões claros de qualidade internacionalmente estabelecidos.
4. Os medicamentos produzidos no país devem ser certificados com padrões de qualidade internacionalmente reconhecidos. Em particular, há urgência na transferência de tecnologia para fabricação do 4:1 (já definida pelo MS) e na aprovação/liberação da produção do 2:1 na dosagem apropriada (300/150 mg e 150/75 mg) e do comprimido de isoniazida 300 mg, sob risco de desabastecimento.
5. Para reduzir a probabilidade de desabastecimento, é necessária a certificação de diversos fornecedores da matéria-prima, e a produção

nacional de medicamentos deve ser descentralizada, depois de resolvidas as questões econômicas acima expostas.

6. O controle de qualidade deve ser exercido em todas as etapas desde a fabricação da matéria-prima até a distribuição aos usuários, passando pelo transporte e armazenamento. Para tal, recomendamos um Programa de Monitoramento Laboratorial.

Com relação aos medicamentos de 2ª linha, não há previsão no médio prazo de uma mudança no quadro atual de produção nacional. A demanda reduzida, o baixo preço e as exigências regulatórias resultam em baixo interesse, mesmo dos laboratórios públicos. Um aumento da demanda internacional e uma adequação regulatória poderiam alterar esse quadro, tornando um investimento nos medicamentos de 2ª linha mais factível.

Em resumo, tendo em vista a capacidade técnica e a malha industrial estabelecida dos LPPFs, que teriam condições de atender bem à escala da demanda nacional, o Brasil poderia vir a fornecer medicamentos para a TB internacionalmente no futuro próximo. Mas, para tanto, diversos impasses precisam ser superados. Além disso, será importante que o país possa aderir aos padrões internacionais de qualidade preconizados pela OMS através do programa de pré-qualificação, que vem garantindo o fornecimento de medicamentos de qualidade às diversas agências internacionais. A decisão de produzir medicamentos para a TB no Brasil para o acesso internacional deverá ser tomada tendo em vista tanto os aspectos econômicos, indispensáveis para a produção industrial de medicamentos, quanto os aspectos políticos, levando em conta os interesses do país em incluir a TB na pauta de cooperação Sul-Sul.

Algumas das medidas propostas podem ser facilmente implementadas. Uma melhora na articulação entre os diversos atores pela criação de um mecanismo formal de interação entre as diversas instâncias envolvidas (PNCT, DAF, DECIT, Gerências Gerais da ANVISA), com a definição de um ponto focal em cada instituição será o sinalizador da prioridade a ser concedida a uma doença já considerada prioritária nacional e internacionalmente. Assim, o Brasil poderá alcançar os indicadores previstos pela OMS e contribuir para que outros países também o façam.

Anexo 1 Uma história de sucesso

Desenvolvimento tecnológico próprio versus incorporação tecnológica externa. O caso dos FDCs.

O desenvolvimento de um produto farmacêutico, seja ele a matéria-prima ativa seja ele uma nova formulação de um medicamento conhecido, mesmo nos casos mais simples, envolve um período de execução que pode ser mais ou menos longo. Necessita de um acúmulo de experiência na área específica e, incorpora, ao longo dos anos, nos recursos humanos permanentes do programa um “saber fazer”. Acrescenta-se que são profissionais com perfil de conhecimento diferente trabalhando em cada uma das inúmeras fases do projeto.

Em geral, em todo processo de desenvolvimento, a partir da definição de uma nova molécula até o lançamento do produto no mercado, decorrem dezenas de anos, muitos milhões de dólares são gastos e não há praticamente nenhuma participação brasileira.

Não é o caso específico e atual da TB onde as moléculas e seus usos são isentos de proteção patentária. Pode-se iniciar o projeto de desenvolvimento trabalhando inicialmente os aspectos laboratoriais da síntese química do fármaco e, posteriormente, o aumento de escala para atingir a produção industrial. Concomitantemente, um grupo de tecnólogos deve estar desenvolvendo os métodos analíticos de conformidade e, em meio biológico, se necessário efetuar o estudo de bioequivalência. Alternativamente esta etapa pode já estar sendo contratada.

O chamado desenvolvimento farmacotécnico pode ser uma etapa exclusiva, caso a decisão de comprar a matéria-prima tenha sido a escolhida. Este campo do conhecimento deve ser permanente em indústrias que desejam se manter atualizadas. Uma formulação pode estar frequentemente sendo aperfeiçoada após o lançamento do medicamento, pois a utilização em ampla escala trará informações adicionais sobre o produto específico, nas queixas técnicas e reações adversas.

Nessa situação pode-se ter o desenvolvimento tecnológico variando de alguns poucos meses a alguns anos. Este é o caso de formulações mais complexas seja por algum efeito específico que se deseja obter, seja por ser uma formulação de muitos fármacos, com incompatibilidades entre eles. Esse é o caso na TB. O comprimido denominado 4:1, suas variações possíveis, o 3:1, o 2:1 e os fármacos isolados.

Na segunda metade dos anos 80, Farmanguinhos, apoiada pela FINEP em um modelo tripartite com a indústria privada, começou a adquirir conhecimento no campo do desenvolvimento dos processos de síntese de fármacos a partir de patentes que estavam vencidas. Com esse programa governamental alguns fármacos, ainda hoje produzidos no Brasil, pela indústria privada, tiveram sua tecnologia internalizada. As modificações na área fiscal e abertura do mercado ocorrida no início dos anos 90 inviabilizaram economicamente a continuidade do programa e inúmeras indústrias de química fina encerraram suas atividades. Posteriormente, ao final dos anos 90, a instituição começou a se interessar pelo desenvolvimento farmacotécnico e uma das instituições financiadoras foi, mais uma vez, a FINEP com a aprovação de um projeto no PRONEX (Programa Nacional de Excelência) com atividades no desenvolvimento farmacotécnico para a TB.³⁶

Naquele momento o país iniciava um amplo crescimento das atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico. A consolidação do Ministério de Ciência e Tecnologia e dos Fundos setoriais foram um dos elementos desse crescimento. Destaca-se aqui, que ao mesmo tempo, um complicador ocorre na área específica. O forte desenvolvimento, no campo farmacêutico, dos aspectos regulatórios com a criação da ANVISA.

No tema saúde, Farmanguinhos pensava nas doenças negligenciadas. A Tuberculose já havia sido escolhida como a doença prioritária em uma oficina patrocinada pela FINEP e o Programa de Química fina para o combate a doenças tropicais (QTROP-tb). O HIV/Aids estava, nesse campo, ainda muito incipiente. As questões econômicas ligadas a medicamentos de alto valor agregado, a alteração do perfil terapêutico pelo lançamento de novos biofármacos e a proteção patentária, que o Brasil passou a reconhecer, mudaram o quadro nacional e internacionalmente.

Neste contexto desenvolvimentista, Farmanguinhos continua a desenvolver seus grupos de pesquisa e, ano após ano, vai se consolidando. Hoje dispõe de um Centro de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

com uma ampla experiência em inúmeros objetos. Desde a síntese química, embrião da pesquisa na instituição, a farmacologia, a química analítica e a farmacotécnica, entre outros.

A pesquisa nas formulações para a TB continua ocorrendo ao longo de todo esse período, porém de forma intermitente. Assim não levam a resultados concretos pelas dificuldades já citadas, a dos medicamentos com vários fármacos. Outras prioridades vão surgindo e os pesquisadores migram de uma para outra atividade conforme as necessidades e decisões políticas. Falta continuidade. O HIV/Aids é um dos exemplos e, recentemente, a gripe suína (H1N1) é outro.

Em 2004, pode-se considerar que uma nova etapa está iniciada. Farmanguinhos começa a retomar as pesquisas para desenvolvimento dos FDCs, porém ainda de forma intermitente. A ANVISA estabelece algumas regras sobre as necessidades para o registro de formulações complexas. Com a criação do Comitê Técnico-Assessor (CTA)³⁷ do PNCT e com as conclusões preliminares do 2º inquérito nacional de resistência, emerge um novo consenso terapêutico, compatível com as recomendações da OMS.

Em 2008, com o fortalecimento das atividades da MSH no Brasil, é estabelecido um protocolo de intenções entre as duas instituições e recursos financeiros da MSH, oriundos da USAID, são alocados exclusivamente para o projeto de novas formulações para a TB. Esses recursos permitem a continuidade do programa com equipamento e pessoal qualificado de forma permanente.

O planejamento das atividades, a manutenção da infraestrutura necessária, continuidade e o apoio da MSH, inclusive abrindo espaços de consultoria internacional, fizeram com que os problemas tecnológicos mais importantes para a estabilidade dos FDCs fossem resolvidos. O Brasil em aproximadamente dois anos de trabalho efetivo, com um pequeno grupo de pesquisadores, desenvolveu e tem hoje aprovado pela ANVISA uma nova formulação para o comprimido de 300 mg da isoniazida e o comprimido de rifampicina com a isoniazida (2:1, 150/75 mg e 300/150 mg), com o registro sanitário em vias de ser concedido, ambos desenvolvidos inteiramente no Brasil. O protocolo de cooperação técnica entre o PNCT e o MSH prevê também transferência da capacidade de produção destas novas formulações para dois outros laboratórios públicos.

Vale acrescentar ainda que com as dificuldades tecnológicas que foram

superadas e o conhecimento científico atual do comportamento físico-químico dos fármacos envolvidos, pode-se afirmar que o Brasil tem hoje a capacidade de, isoladamente, desenvolver o 4:1 e outras formulações necessárias com os quatro princípios ativos. Poderia agregar os estudos necessários para as formulações específicas para crianças atualmente em amplo processo de discussão nos fóruns internacionais.³⁸

A escolha de importar a tecnologia do 4:1 em um processo gradativo de transferência do conhecimento implicará em adquirir experiência e informação com relação a essa nova tecnologia utilizada. Certamente poderá ser absorvida principalmente porque já se dispõe de um grande volume de dados sobre os problemas possíveis e as formas de resolvê-los. O Brasil tem assim o potencial de produzir internamente todos os medicamentos da 1ª linha e, ainda, de aprofundar esse tema como um estudo de caso para a tomada de decisão entre a importação ou desenvolvimento autóctone de uma formulação farmacêutica. Esta opção deve ser considerada de forma a não dissipar o conhecimento conquistado, em particular quanto aos problemas e dificuldades surgidas e como foram ultrapassadas, incluindo as questões regulatórias.

Anexo 2 Relação dos profissionais entrevistados

Alexandre Menezes - Global Health Strategies

André Daher - Farmanguinhos

Anete Trajman – Projeto InCo-TB (FAP/PNCT)

Antônio Carlos da Costa Bezerra - ANVISA

Cláudia Scofano de Azevedo – ANVISA

Draurio Barreira – coordenador do PNCT, Ministério da Saúde.

Fábio Rezende Lagreca – Farmanguinhos

Graziela C. Araújo – ANVISA

Hayne Felipe - Farmanguinhos

Joel Keravec - MSH

Jorge Bermudez – UNITAID

Margareth Dalcolmo - CPPHF

Mírian Neves de Aquino – ANVISA

Patrícia F. Andreolli – ANVISA.

Tereza Santos – Farmanguinhos

Saide Queiroz – Farmanguinhos

Sérgio Silva - MSH

Simone V. Lima – ANVISA

Zich Moyses Junior – Ministério da Saúde

11. Referências Bibliográficas

1. MSH. Managing Drug Supply. 2nd edition. MSH in collaboration of WHO. Kumarian Press. p.1-3.
2. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control: WHO Report 2010. Genebra: WHO, 2011. Acesso em junho de 2011. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
3. United Nations. Millenium Development Goals. Acesso em Julho de 2011. Disponível em <http://www.un.org/millenniumgoals/>
4. Stop TB Paterniship. The global plan to stop TB 2011–2015. Acesso em Maio de 2011. Disponível em http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToS_topTB2011-2015.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. ISBN 85-334-0192-2, Brasília: Ministério da Saúde, 2001 (Serie C, Projetos, Programas, e Relatórios, 25). Acesso em junho de 2011. Disponível em <http://www.uff.br/ppgcaps/Texto%208%20-%20AF.pdf>,
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Apresentação padrão do PNCT 2011. Acesso em junho de 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apres_padrao_pnct_2011.pdf.
7. Miguel Aiub Hijjar; Germano Gerhardl; Gilmário M. Teixeira; Maria José Procópio. (2007). Retrospecto do Controle da Tuberculose no Brasil. Revista de Saúde Pública, vol. 4 / supl.1, p.50-57
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2010. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 186p. Ministério da Saúde. Acesso em julho de 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária Executiva. Núcleo Nacional de Economia da Saúde. Evolução dos Gastos d o Ministério da Saúde com Medicamentos. 2007. Brasília. Ministério da Saúde. Acesso em julho de 2011. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/estudo_gasto_medicamen

[tos.pdf /](#)

10. Carlos Alberto Pereira Gomes, Josiano Gomes Chaves, Tuyoshi Ninomya. Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais e a produção de medicamentos. Avanços e Desafios. Em Medicamentos no Brasil. Inovação & Sucesso. Organizado por P.M. Buss, J.R. Carvaleiro, C.P.R. Casas.(2008). Ed. Fiocruz, p.251-268
11. Vera Lúcia Edais Pepe, Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro & Vera Lúcia Luiza. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: um instrumento da política nacional de medicamentos na garantia do acesso. Em: Medicamentos no Brasil. Inovação & Acesso. Organizado por P.M. Buss, J.R. Carvaleiro, C.P.R. Casas (2008). Ed. Fiocruz, p.319-333.
12. Brasil, Portaria nº 2.438, de 07 de dezembro de 2005. Cria a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 09 de dezembro de 2005, Seção 1, Vol. 1, p.02
13. Brasil, Lei nº 12.349, de 15 de dezembro de 2010. Altera as leis nº 8.666, de 21 de junho de 1993, 8958 de 20 de dezembro de 1994, e 10.973 de 2 de dezembro de 2004, e revoga o §1º do artigo 2º da Lei nº 11.273, de 06 de fevereiro de 2006. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 16 de dezembro de 2010, Seção 1, Vol. 1, p. 23.
14. Brasil. Lei No 8.666 de 21 de junho de 1993. Regulamenta o artigo 37, inciso XXI da Constituição Federal. Institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e da outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 22 de junho de 1993, Seção 1, Vol. 1, p.01-13.
15. Brasil, Portaria nº 978, de 16 de maio de 2008. Dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 19 de maio de 2008, Seção 1, Vol. 1, p105
16. Brasil, Portaria nº 1284, de 26 de maio de 2010. Altera o Anexo da Portaria nº 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 27 de maio de 2010, Seção 1, Vol. 1, p.36
17. Brasil, Resolução – RDC nº 10, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 17 de abril de 2010, Seção 1, Vol. 1, p94-108

-
18. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_versao_28_de_agosto_v_5.pdf>. Acesso em Mai 2011.
 19. Relatório anual de consumo de medicamentos no Brasil – 2010. Comunicação pessoal do CRPFH . Maio de 2011
 20. Ata da 4ª Reunião do Comitê Técnico Assessor do PNCT, 01/08/2008 – Brasília.
 21. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Global Fund quality assurance policy for pharmaceutical products. Disponível em <http://www.theglobalfund.org/en/procurement/quality/pharmaceutical/>. Acesso em Mai 2011.
 22. Correio Brasiliense em 17 de maio de 2011. Acesso em julho de 2011 Disponível em http://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2011/05/17/interna_ciencia_saude,252643/
 23. Willian A. Wells; Colin Fan Ge; Nitin Patel; Teresa Oh; Elizabeth Gardiner; Michael E. (2011). Plos One, vol. 6, nº5, pp. 1-9
 24. Uplekar M W, Shepard D. S. (1991). Treatment of Tuberculosis by private general practitioners in India. Tubercle, 1991, 72: 284-290.
 25. Portero J.L, Rúbuio M. W. (2003). Private practitioners and Tuberculosis central in the Philippines: strangers when they meet? Trop. Med. Int. Health, 2003, 8:329-335.
 26. WHO. List of Prequalified Medicinal Products, Disponível em <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx?list=tb/> acesso em junho de 2011.
 27. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. Lancet, 2011 May 9, epub ahead of print.
 28. Controle de Qualidade dos Imunobiológicos. Andre Luis Gemal, Eduardo Chaves Leal. Em Vacinas, Soros, Imunização no Brasil. Organizado por P.M.Buss (2005). Ed. Fiocruz
 29. Kritski AL, Villa TS, Trajman A, Lapa E Silva JR, Medronho RA, Ruffino-Netto A. [Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications]. Rev Saude Publica. 2007 Sep;41 Suppl 1:9-14.

-
30. Parecer 337/2010 da Advocacia Geral da União. Acesso em julho de 2011. Disponível em <http://www.agu.gov.br/sistemas/site/TemplateImagemTextoThumb.aspx?idConteudo=153676&id>.
31. Brasil, Resolução – RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e de outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 18 de novembro de 2009, Seção 1, Vol. 1, p 39
32. Instrução Normativa nº 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre prazos, cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos definidos pela RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 18 de novembro de 2009, Seção 1, Vol. 1, p 40
33. Brasil, Portaria nº 2031, de 18 de setembro de 2004. Dispõe sobre a lista, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 19 de setembro de 2008, Seção 1, Vol. 1, p79-80
34. Brasil, Resolução – RDC nº 2, de fevereiro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento, instrução e análise dos processos de registro e pós-registro, no Brasil, de medicamentos produzidos mediante parcerias público-privado e transferência de tecnologia de interesse do Sistema Único de Saúde, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 03 de fevereiro de 2011, Seção 1, Vol. 1, p.25.
35. Brasil. Resolução Nº 2698, de junho de 2011. Dispõe sobre o registro do comprimido de 300 mg da isoniazida- Farmanguinhos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, junho de 2011.
36. Desenvolvimento Farmacêutico em Tuberculose. Coordenador: André Luis Gemal. (1998). PRONEX/FINEP/PADCT-III. Agosto de 1998.
37. Brasil, Portaria Nº 62, de 29 de abril de 2008. Constitui o Comitê Técnico Assessor de Tuberculose (CTA-TB) que trata a Portaria Nº 35/SVS de 16 de outubro de 2007, Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, 30 de abril de 2008, Seção 1, Vol. 1, p38.
38. World Health Organization (WHO). Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children. Genebra: WHO, 2009. Acesso em junho de 2011. Disponível em <http://www.who.int/tb/challenges/children/en/index.html>