

Fernando Alves Jota

**Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)
da sua origem aos dias atuais - Laboratório Farmacêutico da Marinha:
Uma visão estratégica.**

Rio de Janeiro

2021

Fernando Alves Jota

**Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)
da sua origem aos dias atuais - Laboratório Farmacêutico da Marinha:
Uma visão estratégica.**

Tese apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Orientadora: Prof. Dra. Luciene Ferreira Gaspar Amaral

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE

.

Na versão impressa, deverá constar no verso da folha de rosto.
Formatar a fonte conforme o modelo escolhido para todo o trabalho (Arial ou Times New Roman)

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

Assinatura

Data

Fernando Alves Jota

**Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP),
da sua origem aos dias atuais:
Uma visão estratégica.**

Tese apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Aprovada em 30 de agosto de 2021.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Luciene Ferreira Gaspar Amaral
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI
(Orientadora - Presidente da Banca)

Prof. Dr. Sergio Medeiros Paulino de Carvalho
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Prof. Dr. Mauro Catharino Vieira da Luz
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Prof^a. Dr^a. Elizabeth Ferreira da Silva
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Prof. Dr. Jorge Carlos Santos da Costa
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Felix Trindade Carmo
Laboratório Farmacêutico da Marinha – LFM

Rio de Janeiro
2021

DEDICATÓRIA

A minha esposa Aline e minha filha Isis, que sempre estiveram comigo,
dedicando tempo, amor e amizade.

Aos meus pais pelo amor e dedicação incondicional.

Aos meus irmãos pelo carinho e todo apoio.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Aline Fonseca Pereira Jota, pelo apoio e paciência durante todos esses anos juntos.

À minha filha Isis Pereira Jota, por ser minha inspiração.

Aos meus pais por sempre acreditarem em mim independente de qualquer coisa.

Ao Laboratório Farmacêutico da Marinha por permitir o meu ingresso no doutorado e por acreditar no meu trabalho.

À minha orientadora Dra. Luciene Ferreira Gaspar Amaral, pela orientação e pelos conselhos durante o doutorado.

A ciência está destinada a desempenhar um papel cada vez mais preponderante na produção industrial. E as nações que deixarem de entender essa lição não inevitavelmente de ser relegadas à posição de nações escravas: cortadoras de lenha e carregadores de água para os povos mais esclarecidos.

Lord Ernest Rutherford – vencedor do prêmio Nobel de química em 1908

RESUMO

De acordo com o determinado pelo artigo 196 da Constituição Federal de 1988, “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”. Sendo assim, é dever do estado fornecer medicamentos e assistência farmacêutica à população. Seguindo a Constituição Federal, o Ministério da Saúde institui no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde - CIS, que tem como objetivo, integrar um conjunto de políticas adotadas para estimular a eficiência produtiva no CIS . As PDP estão baseadas na cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS. O presente trabalho tem como objetivo, analisar as Parceiras para o Desenvolvimento Produtivo - PDP, desde a sua criação até os dias atuais, utilizando o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) como referencial, além de analisar estrategicamente as parcerias entre o LFM e os demais parceiros farmacêuticos e farmoquímicos, aplicando o aprendizado obtido na transferência de tecnologia da Leflunomida utilizando a metodologia conhecida como pesquisa-ação e analisar estrategicamente os medicamentos objetos das parcerias entre o LFM e os demais parceiros farmacêuticos e farmoquímicos utilizando o modelo das Cinco Forças de Porter. A partir de investimentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde foi possível a modernização do parque fabril e controle de qualidade, o que trouxe a oportunidade do LFM atuar como produtor competitivo e expressivo no mercado de medicamentos, atingindo o objetivo de ampliar o acesso a medicamentos estratégicos para o SUS e Marinha do Brasil. O aprendizado obtido na transferência de tecnologia da PDP de Leflunomida 20mg, foi avaliado a partir do estudo da documentação da referida parceria e foi a base para a avaliação das demais. Para tanto foi aplicada a metodologia de estudo de caso em conjunto com a avaliação proveniente da utilização do modelo das Cinco Forças de Porter com vistas a identificar os pontos fortes e os pontos fracos da transferência de tecnologia aplicada os quais foram considerados com a finalidade de, evitar a repetição de erros ocorridos durante a parceria finalizada e facilite o aperfeiçoamento dos processos de transferência de tecnologia estabelecidas no âmbito do LFM. Conforme foi observado no desenvolvimento do trabalho, o modelo das Cinco Forças de Porter foi muito útil para observar a viabilidade econômica da continuidade de produção dos medicamentos após a PDP, identificando possíveis gargalos nas aquisições de IFA e na comercialização dos produtos, assim como a identificação de possíveis concorrentes no mercado. Tais parcerias são vitais para o LFM, pois com os recursos oriundos das PDP, o Laboratório poderá investir na modernização do seu parque fabril, assim como na qualificação dos militares, tornando o Laboratório Farmacêutico da Marinha referência na produção de medicamentos para o SUS.

Palavras-chave: Parceria para o Desenvolvimento Produtivo. PDP. Contrato de Transferência de Tecnologia. Laboratório Farmacêutico da Marinha.

ABSTRACT

According to Article 196 of the Federal Constitution of 1988, "health is a right for all and a duty of the State, guaranteed through social and economic policies aimed at reducing the risk of disease and other injuries and at universal and equal access to actions and services for their promotion, protection and recovery". Therefore, it is the state's duty to provide medicines and pharmaceutical assistance to the population. Following the Federal Constitution, the Ministry of Health institutes, within the scope of SUS, the National Program to Promote Public Production and Innovation in the Health Industrial Complex - HIC, which aims to integrate a set of policies adopted to stimulate productive efficiency in the HIC. The Partners for Productive Development - PPDs are based on cooperation through an agreement between public institutions and between public institutions and private entities for the development, transfer and absorption of technology, production, productive and technological training in the country in strategic products to meet the demands of the SUS. The present work aims to analyze the Partners for Productive Development - PPD, from its creation to the present day, from the point of view of the Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), in addition to strategically analyzing the partnerships between the LFM and other pharmaceutical partners and pharminochemicals, applying the learning obtained in the transfer of Leflunomide technology using the methodology known as action research and strategically analyzing the drugs object of partnerships between the LFM and the other pharmaceutical and pharminochemical partners using Porter's Five Forces model. From investments made available by the Ministry of Health, it was possible to modernize the industrial park and quality control, which brought the opportunity for LFM to act as a competitive and expressive producer in the medicine market, achieving the objective of expanding access to strategic medicines for the SUS and the Brazilian Navy. The learning obtained in the technology transfer from the Leflunomide 20mg PPD was evaluated based on the study of the documentation of that partnership and was the basis for the evaluation of the others. For this purpose, the case study research was applied together with the evaluation derived from the use of Porter's Five Forces model in order to identify the strengths and weaknesses of the transfer of applied technology which were considered in order to avoid the repetition of errors that occurred during the finalized partnership and facilitate the improvement of the technology transfer processes established within the scope of the LFM. As noted in the development of the work, Porter's Five Forces model was very useful to observe the economic viability of the continuity of drug production after the PPD, identifying possible fragile points in IFA acquisitions and in the marketing of products, as well as the identification potential competitors in the market. Such partnerships are vital for the LFM, as with the resources coming from the PPD, the Laboratory will be able to invest in the modernization of its industrial park, as well as in the qualification of the employees, making the Laboratório Farmacêutico da Marinha a reference in the production of medicines for the SUS.

Keywords: Partnership for Productive Development. PPD. Technology Transfer Contract. Laboratório Farmacêutico da Marinha.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Complexo Industrial da Saúde caracterização geral	17
Figura 2	–	Linha do tempo das Portarias sobre as PDPs	19
Figura 3	–	Etapas de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)	22
Figura 4	–	Imagem aérea do Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)	27
Figura 5	–	Etapas do estudo de casos	33
Figura 6	–	Classificação do método de acordo com objetivo e questão de pesquisa	34
Figura 7	–	As cinco forças competitivas de Porter que atuam em um ambiente de concorrência	36
Figura 8	–	Economia em aquisições das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e de projetos tecnológicos enquadrados como PDP	39
Figura 9	–	Quantitativo de vendas de medicamentos via PDP por Laboratório Oficial	40
Figura 10	–	Apresentação do medicamento Leflunomida 20mg com blíster ALU-ALU	49
Figura 11	–	Consumo de Leflunomida nos últimos anos pelo MS	51
Figura 12	–	Registros de Leflunomida na ANVISA	54
Figura 13	–	Apresentação do medicamento Riluzol 50mg com blíster ALU-PVDC	59
Figura 14	–	Consumo de Riluzol nos últimos anos pelo MS	61
Figura 15	–	Registro de Riluzol pela FURP	63
Figura 16	–	Registros de Riluzol na ANVISA	65
Figura 17	–	Apresentação do medicamento Cloridrato de Ziprasidona 40mg com blíster ALU-ALU	69
Figura 18	–	Consumo de Ziprasidona nos últimos anos pelo MS	70
Figura 19	–	Registro de Cloridrato de Ziprasidona pela FURP	72
Figura 20	–	Registros de Ziprasidona na ANVISA	74
Figura 21	–	Apresentação do medicamento Citrato de Sildenafil 20mg com blíster ALU-PVDC	77
Figura 22	–	Apresentação do medicamento Citrato de Sildenafil 50mg com blíster ALU-PVDC	77

Figura 23 –	Registro de Citrato de Sildenafil 20mg pela FURP	80
Figura 24 –	Registros de Citrato de Sildenafil 20mg na ANVISA	82
Figura 25 –	Registros de Citrato de Sildenafil 25mg e 50mg na ANVISA	83
Figura 26 –	Registro na ANVISA de Daclatasvir	87
Figura 27 –	Consumo de Teriflunomida nos últimos anos pelo MS	89
Figura 28 –	Registro de Teriflunomida 14mg pelo LAQFA	91
Figura 29 –	Registro de Teriflunomida 14mg pela NUPLAM	92
Figura 30 –	Registros na ANVISA de Teriflunomida	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Laboratórios Oficiais do Governo (Federal e Estadual)	25
Tabela 2 –	Percentual de recursos recebidos do governo com PDP	41
Tabela 3 –	Dados das compras de Leflunomida no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde	52
Tabela 4 –	Dados das compras de Riluzol no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde	64
Tabela 5 –	Dados das compras de Ziprasidona no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde	73
Tabela 6 –	Dados das compras de Citrato de Sildenafil no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde	81
Tabela 7 –	Dados das compras de Daclatasvir 30 e 60 mg realizada pelo Ministério da Saúde	87
Tabela 8 –	Dados das compras de Teriflunomida 14mg realizada pelo Ministério da Saúde	93

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA –	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALU-ALU –	Alumínio-Alumínio
ALU-PVDC –	Alumínio-PVDC
ALFOB –	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil
BNDES –	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CT&I –	Ciência, Tecnologia e Inovação
CONITEC –	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CTA –	Comissão Técnica de Avaliação
CD –	Comitê Deliberativo
CEIS –	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CG –	Cromatógrafo Gasoso
CIS –	Complexo Industrial da Saúde
CONITEC –	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CTA –	Comissão Técnica de Avaliação
CTR –	Comitê Técnico Regulatório
CPM –	Concessionária Paulista de Medicamentos
DLOG –	Departamento de Logística em Saúde
DNP –	Divisão de Desenvolvimento de Novos Produtos
DRX –	Difração de Raios-X
DSC –	Calorímetro Diferencial de Varredura
ELA –	Esclerose Lateral Amiotrófica
EPI –	Equipamento de Proteção Individual
ESPIN –	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional

ETMA –	Especificação Técnica de Metodologia Analítica
FID –	Detector por Ionização de Chama
FTIR –	Infravermelho por transformada de Fourier
FUAM –	Fundação Universidade do Amazonas
FUEM –	Fundação Universidade de Maringá
FUNED –	Fundação Ezequiel Dias
FURP –	Fundação para o Remédio Popular
GM –	Gabinete do Ministro
HAP –	Hipertensão Arterial Pulmonar
HCQ –	Hidroxicloroquina
HCV –	Vírus da Hepatite C
HEMOBRAS –	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
HIV –	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICP-OES –	Espectrometria de Emissão Óptica por Plasma Acoplado Indutivamente
ICT –	Instituição Científica e Tecnológica
IFA –	Insumo Farmacêutico Ativo
INPS –	Instituto Nacional de Previdência Social
IQUEGO –	Indústria Química do Estado de Goiás
IVB –	Instituto Vital Brazil
IVD –	Insuficiência Ventricular Direita
LAFEPE –	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LAFERGS –	Laboratório Farmacêutico do Rio Grande do Sul
LAQFA –	Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica
LEF –	Leflunomida
LEPEMC –	Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos

LFM –	Laboratório Farmacêutico da Marinha
LFO –	Laboratório Farmacêutico Oficial
LIFAL –	Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas
LIFESA –	Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba
LPM –	Laboratório de Produção de Medicamentos
LQFEX –	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército
LTF –	Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
MMCDSC –	Metotrexato, Leflunomida, Sulfassalazina e Hidroxicloroquina
MS –	Ministério da Saúde
MSD –	Detector Seletivo de Massas
MTX –	Metotrexato
NTF –	Núcleo de Tecnologia Farmacêutica
NUPLAM –	Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos
OMS –	Organização Mundial da Saúde
OPM –	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PAC –	Plano Anual de Contratações
PBM –	Plano Brasil Maior
P&D –	Pesquisa e Desenvolvimento
PCDT –	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDP –	Parceria Para o Desenvolvimento Produtivo
PITCE –	Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior
POP –	Procedimento Operacional Padrão
PSI –	Programa de Sustentação do Investimento
REBLAS –	Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
RENAME –	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RVP –	Resistência Vascular Pulmonar
SCTIE/MS –	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde
SAC –	Serviço de Atendimento ao Consumidor
SEDIME –	Setor de Distribuição de Medicamentos da Marinha
SESMT –	Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho
SNC –	Sistema Nervoso Central
SOE –	Sem Outra Especificação
SSZ –	Sulfassalazina
SUS –	Sistema Único de Saúde
TAB –	Transtorno Afetivo Bipolar
TECPAR –	Instituto de Tecnologia do Paraná
TED –	Termo de Execução Descentralizada
UNCTAD –	Conferência das Nações Unidas sobre Comércio e Desenvolvimento
UPM –	Unidade de Produção de Medicamentos

SUMÁRIO

1 –	INTRODUÇÃO	16
1.1 –	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)	21
1.2 –	Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)	26
1.3 –	Contratos de tecnologia	29
2 –	OBJETIVO	31
2.1 –	Objetivos gerais	31
2.2 –	Objetivos específicos	31
3 –	METODOLOGIA	32
4 –	DESENVOLVIMENTO	38
4.1 –	Leflunomida	41
4.2 –	Riluzol	54
4.3 –	Cloridrato de Ziprasidona	65
4.4 –	Citrato de Sildenafil	74
4.5 –	Daclatasvir	84
4.6 –	Teriflunomida	87
5 –	RESULTADOS E DISCUSSÃO	95
6 –	CONCLUSÃO	98
7 –	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o determinado pelo artigo 196 da Constituição Federal de 1988,

“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”(BRASIL, 1988).

Sendo assim, desde então, é dever do estado fornecer medicamentos e assistência farmacêutica à população.

Seguindo esse preceito, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi concebido no Brasil de acordo com os dispositivos constitucionais, como um sistema responsável pela provisão de acesso às ações e serviços de saúde de forma universal e igualitária, com a promulgação da Lei 8080/1990.

Porém, em virtude das mudanças no perfil epidemiológico da população brasileira e da produção cada vez maior de novas tecnologias, foi observada uma necessidade de se desenvolver mecanismos de articulação entre os setores envolvidos na incorporação, produção e na utilização de tecnologias nos sistemas de saúde.

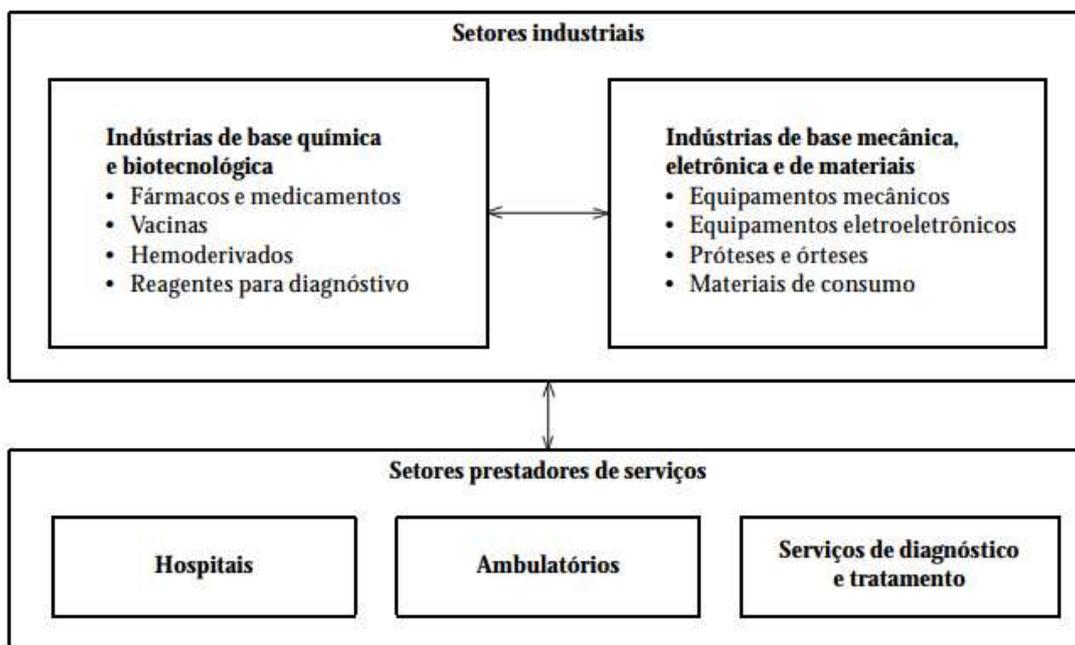
Seguindo a Constituição Federal, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 374 de 28 de fevereiro de 2008, institui no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde, que tem como objetivo, integrar um conjunto de políticas adotadas para estimular a eficiência produtiva no Complexo Industrial da Saúde, constituindo uma prioridade tanto do Sistema Único de Saúde quanto da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) (REIS, C. *et al*, 2015).

Tal Programa tem como objetivo promover o fortalecimento e a modernização dos laboratórios públicos encarregados da produção de medicamentos e imunobiológicos de relevância estratégica para o Sistema Único de Saúde (SUS), por intermédio da ampliação da participação no Complexo Produtivo da Saúde, do aumento da capacidade inovadora e da mudança de patamar competitivo, contribuindo para a redução da grande defasagem tecnológica existente e o desenvolvimento econômico, científico e tecnológico do País.

Foi Cordeiro que, em 1980, sugeriu a constituição de um complexo médico-industrial, envolvendo a formação profissional, as indústrias e a prestação de serviços médicos, focalizando, particularmente, o processo de produção e de consumo de medicamentos, criando-se assim o termo Complexo Industrial da Saúde (CIS).

Na figura 1 observa-se uma visão geral do complexo industrial da saúde, envolvendo um conjunto de indústrias que produzem equipamentos especializados e bens de consumo para a área e um conjunto de organizações prestadoras de serviços em saúde que são as consumidoras dos produtos manufaturados pelo primeiro grupo, caracterizando assim uma clara relação de interdependência setorial (GADELHA, 2003).

Figura 1: Complexo Industrial da Saúde caracterização geral



Fonte: GADELHA, 2003.

Conforme pode ser observado na figura acima, é possível formar três grandes grupos de atividade no âmbito do Complexo Industrial da Saúde. O primeiro grupo pode ser caracterizado como das indústrias de base química e biotecnológica, envolvendo as indústrias farmacêuticas, de vacinas, indústrias de hemoderivados e reagentes para diagnóstico (GADELHA & TEMPORÃO, 1999).

O segundo grupo congrega um conjunto de indústrias de base mecânica, eletrônica e de materiais, esse grupo envolve as indústrias de equipamentos e instrumentos mecânicos e eletrônicos, órteses e próteses e materiais de consumo em geral. Já o terceiro grupo de

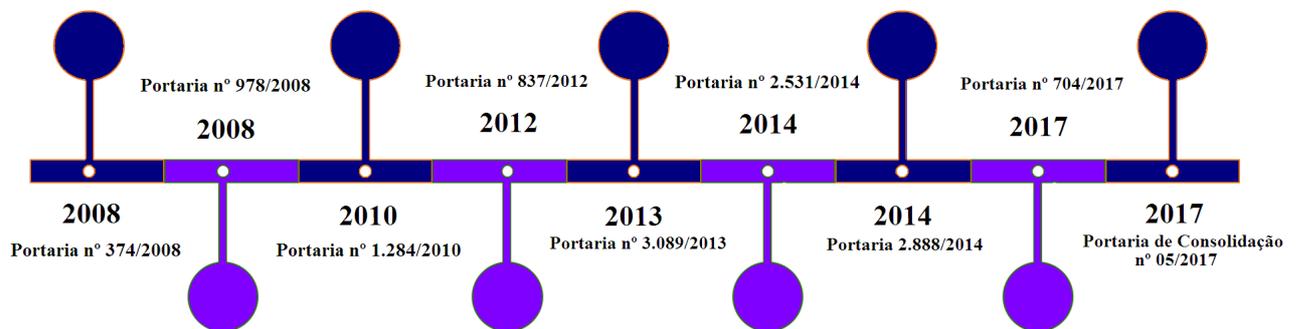
atividades envolve os setores de prestação de serviços de saúde, englobando as unidades hospitalares, ambulatoriais e de serviços de diagnóstico e tratamento (GADELHA, 2003).

Nas últimas décadas, o Governo Brasileiro inseriu o desenvolvimento tecnológico e a inovação em sua política nacional, aumentando substancialmente os recursos investidos e criando o marco legal em 2004 e novo marco em 2016, para a Ciência, Tecnologia e Inovação (CT&I). Esse histórico recente do marco legal de C,T&I é um esforço governamental na busca, dentre outros fatores, da aproximação entre a academia e o mercado, através de estímulo de parcerias público-privada, criando assim grandes oportunidades para fortalecer o sistema de inovação e aumentando a competitividade industrial nacional (BRASIL, 2017).

O Complexo Industrial da Saúde (CIS) é um vetor estruturante da agenda nacional para um crescimento sustentável, econômico e social, na busca pela redução da vulnerabilidade do acesso à saúde, pauta estratégica para o desenvolvimento do país. De acordo com considerações anteriores, o CIS é composto por um conjunto de bens e serviços caracterizado por agregar setores industriais de base química e biotecnológica; de base mecânica, eletrônica, materiais, assim como de serviços de saúde, em uma dinâmica permanente na busca de oferta de serviços e produtos à população brasileira (BRASIL, 2017).

Em 16 de maio de 2008, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 978, alterada pela Portaria nº 1.284 de 26 de maio de 2010, revogada pela Portaria nº 3.089 de 11 de dezembro de 2013, revogada pela Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014, posteriormente revogada pela Portaria nº 704 de 08 de março de 2017, as quais dispõem sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do SUS, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e instituem a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista. Atualmente as portarias vigentes fazem parte do Anexo XCV, Capítulo II, da Portaria Consolidada nº 5/2017 que dispõe sobre os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS, em consonância com o Decreto 7.807/2012. (Figura 2).

Figura 2: Linha do tempo das Portarias sobre as PDPs



Fonte: Elaboração própria

Esta política pública, voltada aos setores farmoquímico e farmacêutico nacional, tem como objetivos principais, reduzir gastos com importação, instrumentalizar a Política Nacional de Medicamentos, aumentar o acesso aos medicamentos e estimular a produção interna de fármacos e medicamentos por meio de parcerias entre os laboratórios públicos e os privados, com instrumentos, recursos e responsabilidades definidos, metas claras, inequívocas e factíveis, fortalecendo o setor.

Ainda na tentativa de tornar o Complexo Industrial da Saúde autossuficiente, o Governo Federal cria o Plano Brasil Maior (PBM), programa criado no âmbito do Governo Federal que tem por objetivo incentivar o desenvolvimento industrial, tecnológico e do comércio exterior. O dito Plano foi lançado em agosto de 2011 e visa a aumentar a competitividade da indústria nacional como um todo, não apenas no que diz respeito à indústria farmacêutica, por meio da concessão de uma série de benefícios fiscais para empresas dedicadas a determinados setores da economia, sob o lema “Inovar para Competir. Competir para Crescer” (BRASIL, 2011).

O Plano Brasil Maior (PBM) congrega e articula os esforços de política industrial do Governo Federal para o período de 2011 a 2014, com foco no estímulo à inovação e à competitividade da indústria brasileira. Esse Plano dá continuidade aos avanços obtidos com a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) (2003-2007) e com a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) (2008-2010) (BNDES, 2011).

O Programa inclui a formulação e implementação de políticas sistêmicas e setoriais, em especial no contexto de reação aos efeitos prejudiciais da crise financeira internacional,

que ocorreu em 2011, como são os casos do Programa de Sustentação do Investimento (PSI) e das desonerações tributárias para bens de capital e bens de consumo duráveis (BNDES, 2011).

O PBM integra instrumentos de vários ministérios e diversos órgãos do Governo Federal cujas iniciativas e programas se somam em um esforço integrado e abrangente de fomento à produção nacional, gerando emprego e renda no país (BNDES, 2011).

O Plano estabeleceu um conjunto inicial de 35 medidas, que foram complementadas ao longo do período 2011-2014, a partir da participação do setor produtivo, dentre as quais destacam-se:

- desoneração dos investimentos e das exportações;
- ampliação e simplificação do financiamento ao investimento e às exportações;
- aumento de recursos para inovação;
- aperfeiçoamento do marco regulatório da inovação;
- estímulos ao crescimento de pequenos e micronegócios;
- fortalecimento da defesa comercial;
- criação de regimes especiais para agregação de valor e de tecnologia nas cadeias produtivas; e
- regulamentação da lei de compras governamentais para estimular a produção e a inovação no país (BRASIL, 2011).

Considerando o caráter estratégico dos medicamentos no cenário atual, além da atual preocupação do governo brasileiro em implementar políticas que melhorem a saúde da população e mitiguem os impactos das doenças nos custos em saúde globais, como pôde ser observado com as publicações das Portarias nº 837/2012 GM/MS, 3.089/2013 GM/MS e 2.531/2014 GM/MS, consolidadas pela Portaria de Consolidação nº 5/2017 GM/MS, as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) representam uma alavanca estratégica para redução de custos de tratamento de doenças nos próximos anos, com aumento da qualidade de vida da população e a universalização do acesso a tais medicamentos.

Apesar de ser um programa de grande importância para o Ministério da Saúde, ainda não foram elaborados estudos aprofundados a respeito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), principalmente no que tange à efetividade dos acordos de transferência de tecnologia firmados entre as instituições públicas e os laboratórios farmoquímicos e farmacêuticos privados.

1.1. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) estão baseadas na cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS (BRASIL, 2017).

Os objetivos da política de PDP são:

- I. Ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS;
- II. Reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazo, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde;
- III. Racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos;
- IV. Proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais;
- V. Fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (CIS) e para torná-las competitivas e capacitadas;
- VI. Promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS;
- VII. Buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazo, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva e de inovação do País, contribuir para redução do déficit comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e garantir o acesso à saúde; e
- VIII. Estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Com o estabelecimento da PDP para transferência da tecnologia do produto a laboratórios públicos e privados nacionais, conseqüente centralização da compra do medicamento pela União e o estabelecimento de diretrizes clínicas específicas para as patologias-alvo do tratamento, o uso de tais medicamentos passará a ser instruído e controlado pelo Ministério da Saúde, garantindo melhor aproveitamento dos recursos da saúde e direcionamento apropriado aos médicos prescritores e pacientes que farão uso do mesmo.

O programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) possui quatro etapas, conforme figura 3.

Figura 3: Etapas de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)

Etapas de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)



Fonte: Ministério da Saúde. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/p/parcerias-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>

Fase I – Avaliação e decisão: Corresponde à fase de submissão e análise de viabilidade da proposta de projeto de PDP e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a Instituição Pública. As propostas deverão estar em conformidade com as diretrizes, requisitos e cronogramas previsto na Portaria de Consolidação MS/GM nº 05, de 28 de setembro de 2017, Anexo XCV, e serão submetidas às Instâncias de Avaliação, Comissão Técnica de Avaliação (CTA) e Comitê Deliberativo (CD).

Fase II – Absorção e transferência de tecnologia: Corresponde ao início da fase de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada, do termo de compromisso e início do monitoramento (cada PDP será monitorada de forma contínua até a fase IV para fins de verificação dos avanços esperados no processo produtivo, desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia).

Fase III – Absorção e transferência de tecnologia com aquisição: Corresponde a fase de início de execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o Ministério da Saúde e a instituição pública.

Fase IV – Internalização da tecnologia: Corresponde a fase de finalização do processo de desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia da PDP em condições de produção do produto objeto de PDP no País e portabilidade tecnológica pela instituição pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Conforme demonstrado acima, cada PDP será monitorada pelo Ministério da Saúde, desde o início da Fase II, ou seja, a fase de projeto de PDP, até o fim da Fase IV, que é a fase de internalização de tecnologia. Tal monitoramento se faz necessário para se verificar os avanços esperados no processo produtivo, desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia. Dessa forma, a PDP pode ser ajustada a fim de cumprir o cronograma de transferência de tecnologia proposto na Fase I.

O monitoramento e a avaliação dos projetos de PDP e das PDP deverá observar a ocorrência ou não do:

- I. cumprimento do cronograma da PDP estabelecido no projeto executivo; e
- II. cumprimento das obrigações e responsabilidades definidas durante as fases do processo para o estabelecimento de PDP (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O monitoramento técnico da capacitação, das atividades tecnológicas e produtivas, do projeto executivo e seu cronograma, do processo técnico de transferência de tecnologia e do desenvolvimento das capacidades da instituição pública para o novo patamar tecnológico, no âmbito da PDP, será realizado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde (SCTIE/MS), com participação da ANVISA, mediante a atuação dos Comitês Técnicos Regulatórios (CTR), e com base em instrumentos e metodologias específicas, envolvendo as seguintes dimensões:

- I. monitoramento técnico da capacitação e atividades tecnológicas e produtivas requeridas para a regulação sanitária, a cargo da ANVISA, mediante a atuação dos CTR, e com base em instrumentos e metodologias específicas;
- II. monitoramento do projeto executivo, do processo técnico de transferência e de absorção de tecnologia e do desenvolvimento das capacidades da instituição pública para o novo patamar tecnológico, com base em instrumentos e metodologias específicas, sendo subsidiado pelas atividades previstas no inciso I do "caput", a cargo da SCTIE/MS;
- III. análise de relatórios de acompanhamento enviados trimestralmente pela instituição pública ao Ministério da Saúde; e
- IV. realização de visitas técnicas anuais conjuntas nas unidades fabris públicas e privadas pelo Ministério da Saúde e ANVISA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em suma, os projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) pretendem promover a internalização das tecnologias dos medicamentos estratégicos para o Ministério da Saúde, o estabelecimento da capacidade de produção do produto acabado e seu IFA em parque fabril nacional; a capacitação tecnológica da mão-de-obra no Brasil; a substituição das importações destes produtos de alto valor agregado ou de alto custo por um equivalente nacional, possibilitando assim, uma economia de divisas ao país e, finalmente, a

ampliação da oferta destes medicamentos aos usuários do SUS a preços competitivos e justos, e conseqüentemente, viabilizando o acesso da população aos medicamentos no país.

Desta forma, os laboratórios públicos contribuem para o desenvolvimento do país através da dinamização do CEIS e da economia de divisas que acontecerá com a nacionalização dos medicamentos estratégicos para o SUS.

O Estado normalmente é o maior demandante de todo o mercado, tendo capacidade de direcionar, em alguns casos, os produtos e serviços ofertados. Sendo assim, o poder público tem a prerrogativa de utilizar as compras governamentais para impulsionar o desenvolvimento de inovações nos bens e serviços que adquire, sendo esta compra denominada “procurement for innovation”. O Estado, com seu poder de compra, passa a fornecer incentivo para que as empresas desenvolvam produtos, processos e serviços inovadores (BINKS, 2006). Segundo Loader (2007), ao propiciar a contratação de inovações, as compras governamentais deixaram de ser apenas uma atividade de suporte e passaram a ser atividade estratégica do Estado.

De acordo com Zago (2018), o Estado recorre ao mercado para, entre outros objetivos, adquirir bem (a ser consumido nas atividades dos órgãos administrativos, ou a ser diretamente disponibilizado à coletividade). O Estado é considerado um consumidor extremamente relevante, pois consome um montante significativo dos bens e serviços disponibilizados pelo setor produtivo privado, possuindo assim a capacidade de, efetivamente, impactar o mercado com suas decisões sobre o que, como, de quem e quando comprar.

As compras governamentais têm o poder de criar novos mercados inovadores, com a possibilidade de direcionar as aquisições para bens e serviços inovadores (NESTA, 2007). O avanço do uso das compras governamentais enquanto instrumento para o estímulo à inovação é registrado em Fraunhofer (2005), que reporta as demandas por uma “mobilização sistemática das compras governamentais para o bem da inovação e da competitividade”.

Quanto aos medicamentos de alto custo, não existe consenso sobre a sua definição; uma das propostas diz que medicamentos de alto custo são aqueles cujo valor unitário mensal esteja acima de um salário mínimo, ou medicamentos de uso crônico indicado para doenças muito prevalentes (acima de 1% da população) cujo custo mensal seja superior a um terço de um salário mínimo (PICON & BELTRAME, 2002).

Os laboratórios oficiais, verdadeiro patrimônio nacional, devem atender às necessidades de medicamentos essenciais, especialmente os destinados à atenção básica, e suprir as demandas oriundas das esferas federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo papel importante em relação ao domínio tecnológico de processos de produção de medicamentos de interesse em saúde pública (BRASIL, 2001).

Em 5 de outubro de 1984, foi fundada a Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB), associação civil de direito privado, sem fins lucrativos, que se pauta pelos princípios do direito público, com autonomia administrativa, financeira e patrimonial, de duração indeterminada (ALFOB, 2021).

A missão da ALFOB está ligada ao fortalecimento do conjunto dos laboratórios oficiais e à valorização da rede de produtores públicos na formulação e implantação de políticas públicas, em especial nas áreas de saúde e de desenvolvimento socioeconômico. A Associação busca ainda promover o acesso a tecnologias estratégicas para o sistema de saúde e contribuir de forma significativa para o desenvolvimento nacional na área da saúde (ALFOB, 2021).

Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFOs) associados à ALFOB têm portes variados e características técnicas, administrativas e financeiras distintas, com a missão principal de produzir medicamentos, vacinas, soros, kits de diagnóstico e produtos para a saúde que atendam a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, por consequência, a demanda do Sistema Único de Saúde (SUS) (ALFOB, 2021).

Como pode ser observado na tabela 1, atualmente existem 23 laboratórios farmacêuticos públicos associados à Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil em território nacional. (ALFOB).

Tabela 1: Laboratórios Oficiais do Governo (Federal e Estadual)

1. Bio-Manguinhos – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Rio de Janeiro (RJ)
2. Far-Manguinhos – Instituto de Tecnologias em Fármacos - Rio de Janeiro (RJ)
3. Fundação Ezequiel Dias (FUNED) - Belo Horizonte (MG)
4. Fundação para o Remédio Popular (FURP) - Guarulhos (SP)
5. Indústria Química do Estado de Goiás (IQUEGO) - Goiânia (GO)
6. Instituto Vital Brazil (IVB) - Niterói (RJ)
7. Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) – Rio de Janeiro (RJ)
8. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S.A. (LAFEPE) - Recife (PE)
9. Laboratório Farmacêutico do Rio Grande do Sul (LAFERGS) - Porto Alegre (RS)
10. Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) - Rio de Janeiro (RJ)

11. Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos / Unidade de Produção de Medicamentos. FUEM (LEPEMC / UPM) – Fundação Universidade de Maringá - Maringá (PR)
12. Laboratório Industrial Farmacêutico de Alagoas S.A. (LIFAL) - Maceió (AL)
13. Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba (LIFESA) - João Pessoa (PB)
14. Laboratório de Produção de Medicamentos (LPM) - Londrina (PR)
15. Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LQFEX) - Rio de Janeiro (RJ)
16. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) - João Pessoa (PB)
17. Núcleo de Pesquisa em Alimentos e Medicamentos (NUPLAM) - Natal (RN)
18. Fundação Universidade do Amazonas (FUAM) - Amazonas (MA)
19. Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) - Teresina (PI)
20. Hemobrás - Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia - Brasília (DF)
21. TECPAR - Instituto de Tecnologia do Paraná – Curitiba (PR)
22. Instituto Butantan – São Paulo (SP)
23. BahiaFarma - Bahia (BA)

Fonte: Ministério da Saúde

Dentre os laboratórios farmacêuticos citados, encontra-se o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), órgão vinculado à Marinha do Brasil.

1.2. Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)

Criado pelo Decreto nº 6.233, de 14 de novembro de 1906, com o nome de Laboratório Farmacêutico e Gabinete de Análises, o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), inicialmente situado na Ilha das Cobras, no município do Rio de Janeiro, passou por diversas reestruturações ao longo de mais de um século de história. Após receber as denominações de Laboratório e Depósito de Material Sanitário Naval (em 1926) e Laboratório Farmacêutico Naval (em 1934), foi finalmente denominado Laboratório Farmacêutico da Marinha em 1958, nome que permanece até a data atual. Em 1973, o LFM foi transferido da Ilha das Cobras para o bairro de Benfica, também no município do Rio de Janeiro, ocupando instalações pertencentes ao então Instituto Nacional de Previdência Social (INPS), onde permanece até hoje (Figura 4) (LFM, 2021).

Figura 4: Imagem aérea do Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM).



Fonte: <https://www.marinha.mil.br/lfm/pn5-Intalacoes>

Desde 1906, o LFM vem cumprindo sua missão de atender à família naval e aos órgãos públicos, produzindo medicamentos com o objetivo de ajudar a suprir a necessidade nacional, seguindo a política nacional ditada pelo Ministério da Saúde. Os principais critérios de fabricação de medicamentos são: principais doenças, medicamentos mais caros, medicamentos estratégicos, medicamentos essenciais e programas assistenciais. Nesse centenário de existência o LFM, vem buscando se adequar para atender às necessidades de produção com treinamento de pessoal e controle de qualidade, evolução tecnológica, pesquisas, desenvolvimento e cumprimento às exigências legais e sanitárias, hoje preconizadas pela ANVISA. Ademais, tem atentado para as questões afetas ao meio ambiente, cuidando adequadamente dos efluentes, resíduos contaminantes gerados no processo produtivo, tratando-os antes de serem lançados na rede coletora (LFM, 2021).

Atualmente o Laboratório fornece medicamentos para o tratamento de doenças crônicas, como diabetes e hipertensão. Ademais, abastece o programa de doenças negligenciadas com medicamentos voltados ao tratamento de doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária, tuberculose, entre outras (LFM, 2021).

Cabe destacar que se encontram em fase de desenvolvimento medicamentos como o Azul da Prússia 500 mg, usado em emergências radiológicas e nucleares para eliminação do material radioativo do organismo e o Ciprofloxacino, indicado no combate ao bacilo do Antraz e para o tratamento de segunda linha da tuberculose, visando, estrategicamente, futura produção e fornecimento para o Governo Brasileiro (LFM, 2021).

Em 2013, teve reconhecida sua capacitação para o desenvolvimento de pesquisa básica e aplicada, sendo convertido em Instituição Científica e Tecnológica – ICT, sendo a primeira entre os laboratórios farmacêuticos das Forças Armadas. Desde então, o LFM vem ampliando sua atuação na pesquisa, desenvolvimento e inovação, com a preocupação de promover o desenvolvimento e a fabricação de produtos estratégicos em território nacional, o que evidencia a importância desta Instituição para a sustentabilidade da saúde do País (LFM, 2021).

O objetivo do LFM é, até 2022, ser considerada uma referência no serviço público na produção de medicamentos para atender aos programas de saúde pública e expandir, progressivamente, o portfólio de produtos, ofertando produtos da linha de alimentos, além de alavancar na área de ensino e da pesquisa farmacêutica. O valores do LFM são:

- a) Foco na excelência;
- b) Preservar a cultura e as tradições navais;
- c) Preocupação com a integridade e reputação;
- d) Redução da burocracia;
- e) Foco no cliente;
- f) Atuação no tripé sustentável; e
- g) Preocupação com o crescimento das pessoas.

O LFM conta com uma estrutura física que compreende os Departamentos de Administração, Produção, Qualidade, Assuntos Regulatórios, Planejamento e Controle de Produção, Finanças, Comercial e Logística, Engenharia e Manutenção, e Departamento de Pesquisa em Ciências Farmacêuticas (LFM, 2021).

Assim, segue a política nacional de medicamentos, ditada pelo Ministério da Saúde. Os principais critérios de fabricação de medicamentos são: medicamentos essenciais, programas assistenciais, medicamentos estratégicos e principais doenças. O LFM nesse centenário vem sempre se adequando para atender às necessidades de produção, pesquisas, desenvolvimento, evolução tecnológica e cumprimento às exigências legais e sanitárias preconizadas pela ANVISA (LFM, 2021).

Até o final de 2020, o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) possuía 6 PDPs em vigor, sendo elas (PDP, 2021):

- Leflunomida 20mg comprimidos revestidos, indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa, com a empresa Cristália;
- Riluzol 50mg comprimidos revestidos, indicado para o tratamento de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou doença do neurônio motor, com a empresa Cristália;
- Cloridrato de Ziprasidona 40mg e 80mg cápsulas, indicado para o tratamento da esquizofrenia, transtornos esquizoafetivo e esquizofreniforme, estados de agitação psicótica e mania bipolar aguda, com a empresa EMS e a empresa Globe Química;
- Citrato de Sildenafil 20, 25 e 50mg comprimidos revestidos, indicado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, tratamento da disfunção erétil e indicado para uso *off label* no tratamento da esclerose sistêmica progressiva e Síndrome cr(e)st, com a empresa EMS e a empresa Globe Química;
- Daclatasvir 30, 60 e 90mg comprimidos revestidos, indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (HCV), com a empresa Cristália;
- e
- Teriflunomida 14 mg comprimidos revestidos, indicado no tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla, com a empresa Cristália;

Entretanto, apesar do LFM possuir tais PDPs em vigor, até o momento não foi realizado nenhum estudo para avaliar o impacto dessas PDPs na estruturação do LFM, bem como a inovação gerada a partir da participação do LFM na política de Desenvolvimento Produtivo. Além do mais, não foram encontrados estudos que analisam os acordos de Transferência de Tecnologia assinados entre o LFM e os demais parceiros farmacêuticos e farmoquímicos

1.3. Contratos de tecnologia

O Código Internacional de Conduta sobre Transferência de Tecnologia que foi negociado sob os auspícios da UNCTAD entre 1978 e 1985 definiu a tecnologia como o conhecimento sistemático para a aplicação de um processo que resulta na fabricação de um produto ou na entrega de um serviço. A tecnologia não é um produto ou serviço acabado como tal, embora possa ser crítico para sua entrega ou desempenho. A tecnologia inclui a

expertise empreendedora e o *know-how* profissional para fornecer produtos e serviços (UNCTAD, 1985). Da mesma forma, Burgelman *et al.* (2008) propõem que

“tecnologia refere-se ao conhecimento teórico e prático, habilidades e artefatos que podem ser usados para desenvolver produtos e serviços, bem como seus sistemas de produção e entrega. A tecnologia pode ser incorporada em pessoas, materiais, processos cognitivos e físicos, plantas, equipamentos e ferramentas.”

Com base na definição de tecnologia acima, o Código definiu transferência de tecnologia como “a transferência de conhecimento sistemático para a fabricação de um produto, para a aplicação de um processo ou para a prestação de um serviço e não se estende à mera venda ou locação de bens”. A partir disso, cinco categorias de transações podem representar a transferência de tecnologia da seguinte forma (UNCTAD, 2014):

- A cessão, venda e licenciamento de todas as formas de propriedade industrial, exceto para marcas, serviços e nomes comerciais, quando não fizerem parte de transações de transferência de tecnologia;
- Fornecimento de know-how e conhecimento técnico na forma de estudos de viabilidade, planos, diagramas, modelos, instruções, guias, fórmulas, projetos básicos ou detalhados de engenharia, especificações e equipamentos para treinamento, serviços envolvendo assessoria técnica e pessoal gerencial e pessoal Treinamento;
- O fornecimento de conhecimento tecnológico necessário para a instalação, operação e funcionamento de instalações e equipamentos e projetos chave na mão;
- O fornecimento de conhecimento tecnológico necessário para adquirir, instalar e usar máquinas, equipamentos, bens intermediários e / ou matérias-primas que tenham sido adquiridos por compra, arrendamento ou outros meios;
- A provisão de conteúdos tecnológicos de acordos de cooperação industrial e técnica (UNCTAD, 1985).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivo, analisar a política pública de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), desde a sua criação até os dias atuais, utilizando o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) como referencial.

2.2. Objetivos específicos

- I. Averiguar as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) firmadas entre o Laboratório Farmacêutico da Marinha e os demais parceiros, detalhando os investimentos do Ministério da Saúde em infraestrutura e equipamentos no Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM).
- II. Analisar estrategicamente as parcerias entre o LFM e os demais parceiros farmacêuticos e farmoquímicos, aplicando o aprendizado obtido na transferência de tecnologia da Leflunomida.
- III. Analisar estrategicamente os medicamentos objetos das parcerias entre o LFM e os demais parceiros farmacêuticos e farmoquímicos.
- IV. Avaliar o papel do LFM na execução da Política de Saúde estruturada pelo Ministério da Saúde e seu foco no âmbito do Complexo Industrial da Saúde.

3. METODOLOGIA

A partir dos dados coletados, utilizando como palavra-chave: PDP, transferência de tecnologia e termo de execução descentralizado, através do Portal do MS, relatórios quadrimestrais e publicações no Diário Oficial da União, além de sites de artigos científicos Scirus e Scielo, foi realizada uma análise minuciosa das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), firmadas entre o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) e seus parceiros farmoquímicos e farmacêuticos privados, utilizando a metodologia de estudo de caso (YIN, 2018).

Ademais, se pretende também analisar estrategicamente os medicamentos objetos das parcerias entre o LFM e os demais parceiros farmacêuticos e farmoquímicos utilizando o modelo das Cinco Forças de Porter, com intuito de identificar possíveis problemas na execução dos projetos, assim como auxiliar na definição da estratégia da empresa levando-se em consideração tanto o ambiente externo como o interno.

A metodologia de estudo de caso é um método de pesquisa que geralmente utiliza dados qualitativos coletados a partir de eventos reais, com o objetivo de descrever, explorar ou explicar fenômenos atuais inseridos em seu próprio contexto. Sua principal característica é ser um estudo exaustivo e detalhado de poucos, e algumas vezes de um único objeto, fornecendo conhecimentos profundos (Yin, 2018).

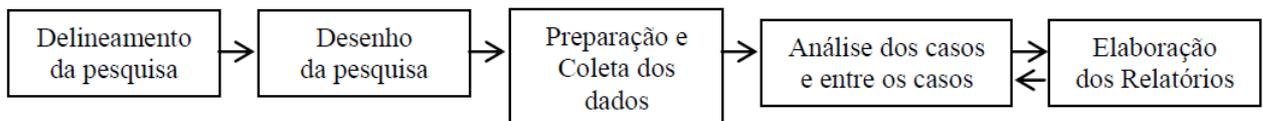
O método de estudo de caso consiste em uma abordagem qualitativa, utilizado com frequência para coleta de dados na área de estudos organizacionais sendo utilizado em todas as etapas da implantação das parcerias avaliando seus resultados, detalhando os investimentos do Ministério da Saúde em infraestrutura e equipamentos no LFM com vistas a identificar e consolidar os resultados gerados a partir desses investimentos, além de avaliar o papel do LFM na execução da Política de Saúde estruturada pelo Ministério da Saúde e seu foco no âmbito do Complexo Industrial da Saúde.

A metodologia escolhida corresponde à estratégia mais adequada à investigação de processos que se encontram em andamento e, os resultados finais ainda são desconhecidos. Assim, as etapas da pesquisa, da validação dos objetivos e das hipóteses, bem como os resultados previstos visando à identificação das melhores práticas acolhidas durante o processo de implantação da Política de Desenvolvimento Produtivo, serão estudadas paralelamente ao desenvolvimento das parcerias já assinadas e as que ainda se encontram em negociações iniciais.

Visto que a investigação se dará com as ações ainda em curso, a pesquisa ação contribuirá tanto para o processo de pesquisa quanto para a mudança nas ações observadas¹. Dessa forma, promoverá esses efeitos por meio de técnicas de formulação de diagnósticos, de compartilhamento de informações, de produção de conhecimento que, envolvendo os principais atores, terá o condão de provocar reflexão e deliberações para um aperfeiçoamento das ações em curso.

De acordo com Branski *et al* (2010), para desenvolver uma pesquisa utilizando o método do estudo de caso é preciso cumprir cinco etapas: delineamento da pesquisa; desenho da pesquisa; preparação e coleta dos dados; análise dos casos e entre os casos; e elaboração dos relatórios (figura 5). Sem que as duas últimas etapas ocorrem paralelamente, não podendo ser realizadas isoladamente.

Figura 5: Etapas do estudo de casos.



Fonte: BRANSKI *et al*, 2010.

Na primeira etapa de delineamento da pesquisa, a atividade inicial é a definição clara e precisa do tema que será estudado. Para se definir um tema é preciso delimitar, dentro de uma área de pesquisa, o objeto da investigação. Temas bem definidos podem facilitar o levantamento e a análise da bibliografia. Independentemente do objetivo, as questões de pesquisa são o ponto de partida, ajudando o pesquisador a manter-se focado em seu objeto (BRANSKI *et al*, 2010). Na Figura 6 estão elencados os três objetivos básicos de pesquisa; as questões que suportam estes objetivos; e metodologias qualitativas que podem ser utilizadas para a coleta de dados (Ellram, 1996).

Figura 6: Classificação do método de acordo com objetivo e questão de pesquisa

Objetivo	Questão	Metodologias qualitativas
Explorar	Como e Por que	Experimentos, Estudo de Caso, Observação Participativa
Explicar	Como e Por que	Experimentos, Estudo de Caso, <i>Grounded Theory</i> , Observação Participativa
Descrever	Quem, O que, Onde	Estudo de Caso, Experimentos, <i>Grounded Theory</i> , Observação Participativa

Fonte: adaptado de Ellram (1996).

Após a definição dos objetivos e as questões de pesquisa, tem-se início o levantamento bibliográfico. O pesquisador analisa os documentos coletados, selecionando os que possam contribuir para o seu trabalho. O material selecionado deve ser lido de forma mais cuidadosa, e as idéias e análises relevantes devem ser sintetizadas e organizadas pelo pesquisador em uma revisão bibliográfica. A revisão em questão deve apresentar com detalhes todos os conceitos envolvidos na pesquisa, identificando e analisando sistematicamente o conhecimento científico sobre o tema, as lacunas existentes, e o estágio atual das investigações (BRANSKI et al, 2010). O pesquisador deve se apropriar do conhecimento e idéias de outros autores, utilizando-os para fundamentar seu próprio trabalho, construindo assim uma estrutura de base para sua pesquisa. O produto final da etapa de delineamento da pesquisa é a revisão bibliográfica (HART, 1998).

Após a revisão bibliográfica, o pesquisador deve elaborar as proposições que nortearão seu estudo de caso. A proposição é um elemento importante no estudo de caso, pois ajuda o pesquisador a delimitar o escopo da sua pesquisa, indicando onde procurar evidências, quais dados deve-se coletar e quais deve-se descartar, e como analisar esses dados (BRANSKI et al, 2010). A coleta e análise dessas informações obtidas na pesquisa de campo é que irá permitir a confirmação ou a refutação das proposições e, finalmente, responder as questões de pesquisa (Yin, 2009).

Após a definição dos casos, tem-se início a fase de preparação da coleta dos dados. O pesquisador deve levantar e analisar o máximo possível de informações sobre o caso, com o objetivo de conhecer melhor seu objeto de estudo e, assim, desempenhar seu papel com a máxima eficiência (BRANSKI et al, 2010).

A próxima etapa no desenvolvimento da metodologia de estudo de caso é a análise dos dados, essa análise é uma etapa muito importante em qualquer pesquisa. Mas, a análise dos

dados não ocorre isoladamente, pois suas atividades são realizadas em conjunto com as atividades de elaboração dos relatórios (BRANSKI et al, 2010).

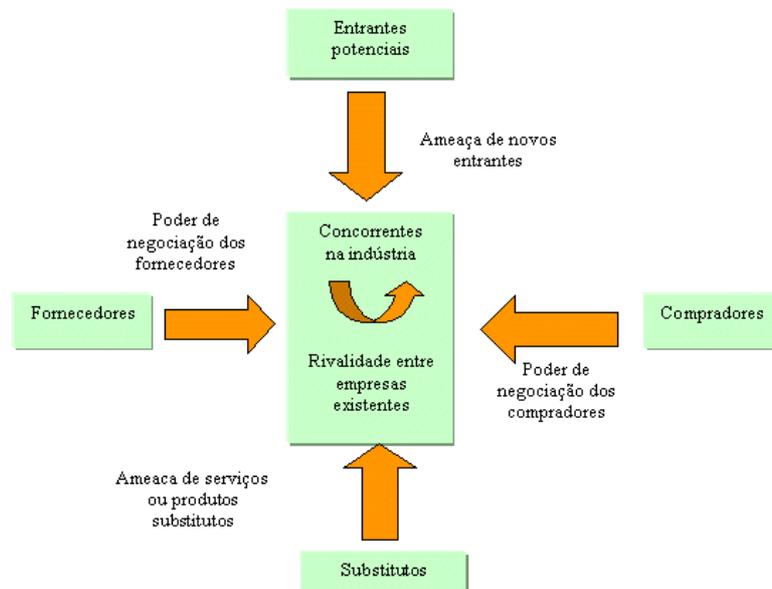
Por fim, na verificação das proposições e delineamento da conclusão, o pesquisador retorna às suas proposições iniciais. Os resultados devem ser organizados novamente e apresentados com o objetivo de facilitar a verificação das proposições e as respostas às questões de pesquisa, concluindo assim a análise (BRANSKI et al, 2010).

Em paralelo à metodologia de estudo de caso, o modelo das Cinco Forças de Porter pode ser compreendido como uma ferramenta que auxilia a definição de estratégia da empresa e leva em consideração tanto o ambiente externo como o interno. O conhecimento das fontes subterrâneas da pressão competitiva constitui-se nos pilares da agenda estratégica para a ação. Elas realçam os pontos fortes e os pontos fracos mais importantes da empresa, inspiram seu posicionamento no setor, iluminam as áreas em que as mudanças estratégicas talvez proporcionem o maior retorno e identificam os pontos em que as tendências setoriais são mais significativas em termos de oportunidades ou ameaças.

As Cinco Forças de Porter (1986) causam impacto sobre a lucratividade em um dado setor, diagramadas na Figura 7. Cada uma delas deve ser analisada em um nível de detalhamento considerável, pois para uma empresa desenvolver uma estratégia competitiva precisa estar em consonância com tal estrutura. Tais influências externas são:

- as ameaças de novos entrantes;
- o poder de negociação dos fornecedores;
- o poder de negociação dos compradores;
- as ameaças de serviços substitutos; e
- a rivalidade entre as empresas existentes.

Figura 7: As cinco forças competitivas de Porter que atuam em um ambiente de concorrência



Fonte: Porter (1986)

Ameaça de Novos Entrantes

Esta força refere-se ao grau de competitividade do mercado ou até que ponto as empresas são capazes de entrar no mesmo e concorrer por clientes. Para Porter, os novos entrantes em um setor trazem novas capacidades, o desejo de ganhar participações no mercado e, em geral, recursos substanciais. Por outro lado, existem duas expectativas dos entrantes em relação às barreiras: a existência já consolidada de barreiras de entrada e a ameaça de reação dos competidores já estabelecidos (PORTER, 1986).

Ameaça de Serviços Substitutos

Ameaças de serviços substitutos são a principal variável que define preço no mercado e ativa a concorrência (PORTER, 1986).

Outra tendência que pode impactar na competitividade do setor é o aumento da concorrência de formatos substitutos, ou seja, de surgimento de medicamentos novos no mercado para tratar da mesma doença.

Poder de Negociação dos Fornecedores

O poder de negociação dos fornecedores é capaz de exercer ameaça ao desempenho das empresas de uma indústria através da elevação dos preços ou da redução da qualidade dos bens e serviços. Assim, os fornecedores poderosos dispõem de condições para espremer a rentabilidade de um setor que não consiga compensar os aumentos de custos nos próprios preços (PORTER, 1986).

Segundo Porter (1999), um grupo de fornecedores é poderoso se:

- o mercado for dominado por poucas empresas e se for mais concentrado do que o setor comprador;
- o seu produto for diferenciado ou se ele desenvolveu custo de mudança;
- Esses produtos não serão obrigados a competir com outros produtos nas vendas ao setor de varejo;
- Esses fatores representam uma ameaça concreta de integração para frente.

Poder de Negociação dos Consumidores

Da mesma forma que os fornecedores possuem poder de negociação, os clientes também são capazes de forçar a baixa dos preços, de exigir melhor qualidade ou de cobrar mais prestação de serviços, jogando os concorrentes (fornecedores) uns contra os outros – em detrimento dos lucros do setor (PORTER, 1986).

Segundo Porter (1999) um grupo de comprador é poderoso se:

- os compradores forem mais concentrados ou comprarem em grandes volumes;
- os produtos adquiridos no setor forem padronizados ou não diferenciados;
- a certeza de que sempre disporão de fornecedores alternativos, os compradores jogam um fornecedor contra o outro;
- os produtos adquiridos no setor forem componentes dos produtos dos compradores e representarem parcelas significativas de seus custos;
- seus lucros forem baixos, criando um forte incentivo para a redução dos custos de suas compras;
- os produtos do setor não forem importantes para a qualidade dos produtos ou serviços dos compradores;
- o produto do setor não economiza o dinheiro do comprador; e
- os compradores representarem uma ameaça concreta de integração para trás, incorporando o produto do setor.

Rivalidade entre as Empresas Existentes

Quanto maior for a rivalidade maior será a possibilidade de ocorrência de guerras de preços, disputas publicitárias, investimentos em qualidade etc. Ela tende a ser maior quando o mercado está em recessão ou crescendo lentamente, ou ainda quando existem altos custos fixos (PORTER, 1986).

4. DESENVOLVIMENTO

Em 2008 o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 978 de 16 de maio daquele ano, alterada pela Portaria nº 1.284 de 26 de maio de 2010, revogada pela Portaria nº 3.089 de 11 de dezembro de 2013, e posteriormente revogada pela Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014, nas quais pôde-se identificar os produtos considerados estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e a criação da Comissão para Revisão e Atualização da referida lista.

O dito programa tem como objetivo promover o fortalecimento e a modernização dos laboratórios públicos encarregados da produção de medicamentos e imunobiológicos de relevância estratégica para o SUS, por intermédio da ampliação da participação no Complexo Produtivo da Saúde, do aumento da capacidade inovadora e da mudança de patamar competitivo, contribuindo para a redução da grande defasagem tecnológica existente e o desenvolvimento econômico, científico e tecnológico do País.

A Política Pública assim estabelecida visava a redução de gastos com importação, instrumentalização da Política Nacional de Medicamentos, a partir do estímulo à produção interna por meio de parcerias entre os laboratórios públicos e os privados, com instrumentos, recursos e responsabilidades definidos, metas claras, inequívocas e factíveis, fortalecendo assim a indústria farmacêutica e farmoquímica nacional, visando o aumento do acesso aos medicamentos pela população.

Considerando o caráter estratégico dos medicamentos no cenário atual, além da preocupação do governo brasileiro em implementar políticas que melhorem a saúde da população e que mitiguem os impactos das doenças nos custos em saúde global, as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) representam uma alavanca estratégica para redução de custos de tratamento de doenças nos próximos anos, com aumento da qualidade de vida da população e a universalização do acesso a tais medicamentos.

As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) estão baseadas na cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS (BRASIL, 2014b).

Até o final de 2020, 123 parcerias foram formalizadas, totalizando 85 medicamentos diferentes. A Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) referente à produção da

Vacina de Influenza, imunobiológico produzido pelo Instituto Butantan, já atingiu fase final de desenvolvimento, passando a ser fornecida para o SUS (BRASIL, 2014a).

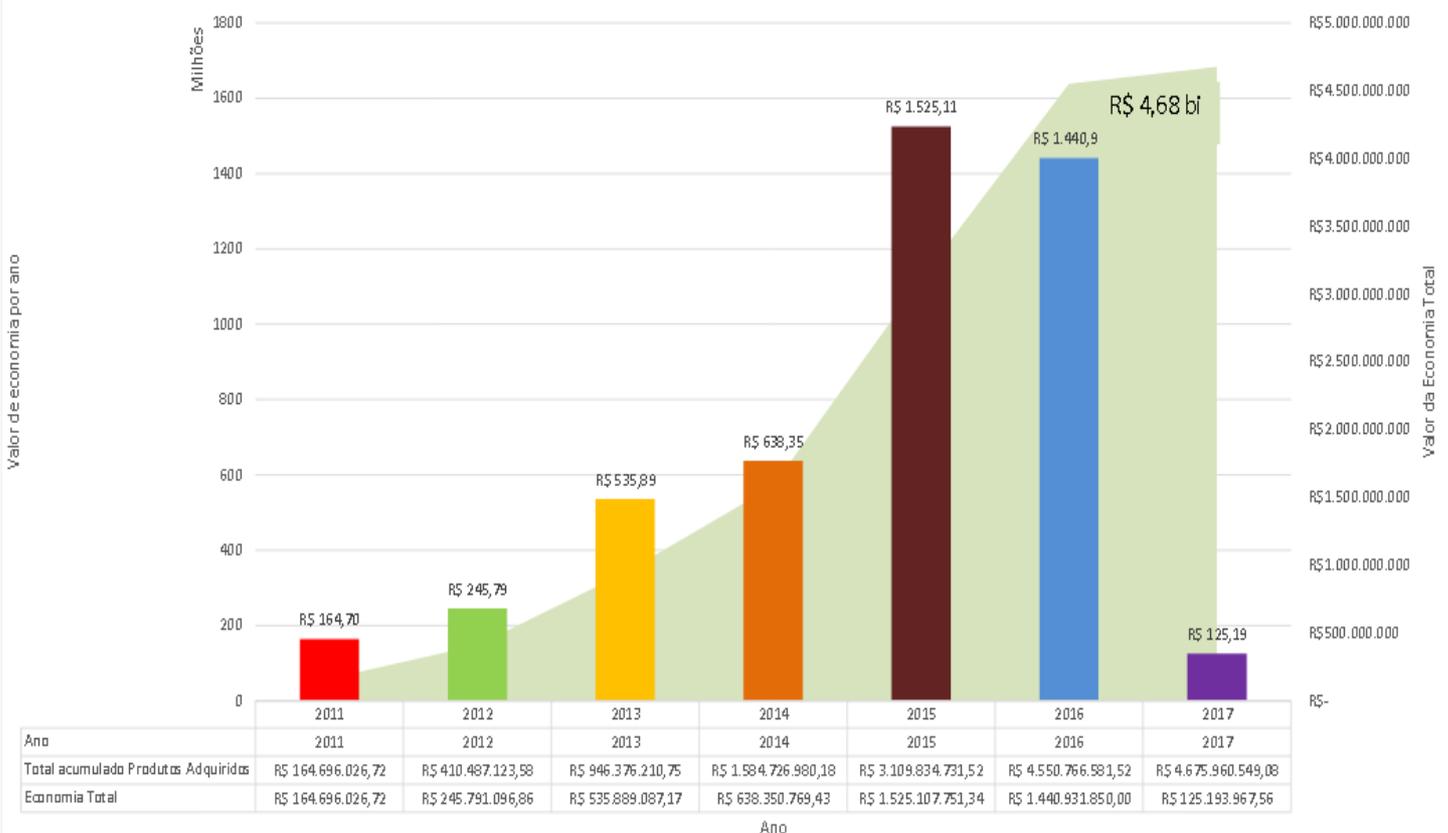
As parcerias firmadas até o momento envolvem 123 parceiros, sendo 19 laboratórios públicos e 44 laboratórios privados, sendo 36 farmacêuticas e 8 farmoquímicas. Do total de PDPs vigentes, entre 2011 e 2020, foram registrados 50 produtos pelas instituições públicas, no âmbito das PDP, dentre os quais 29 estão sendo adquiridos pelo Ministério da Saúde.

Cabe ressaltar que dessas 123 parcerias, 37 foram extintas pelo MS por diversos motivos.

Segundo o Ministério da Saúde, entre 2011 e 2017, observou-se uma economia por volta de 4,68 bilhões de reais em aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), Figura 8.

Figura 8: Economia em aquisições das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e de projetos tecnológicos enquadrados como PDP

Economia em aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)



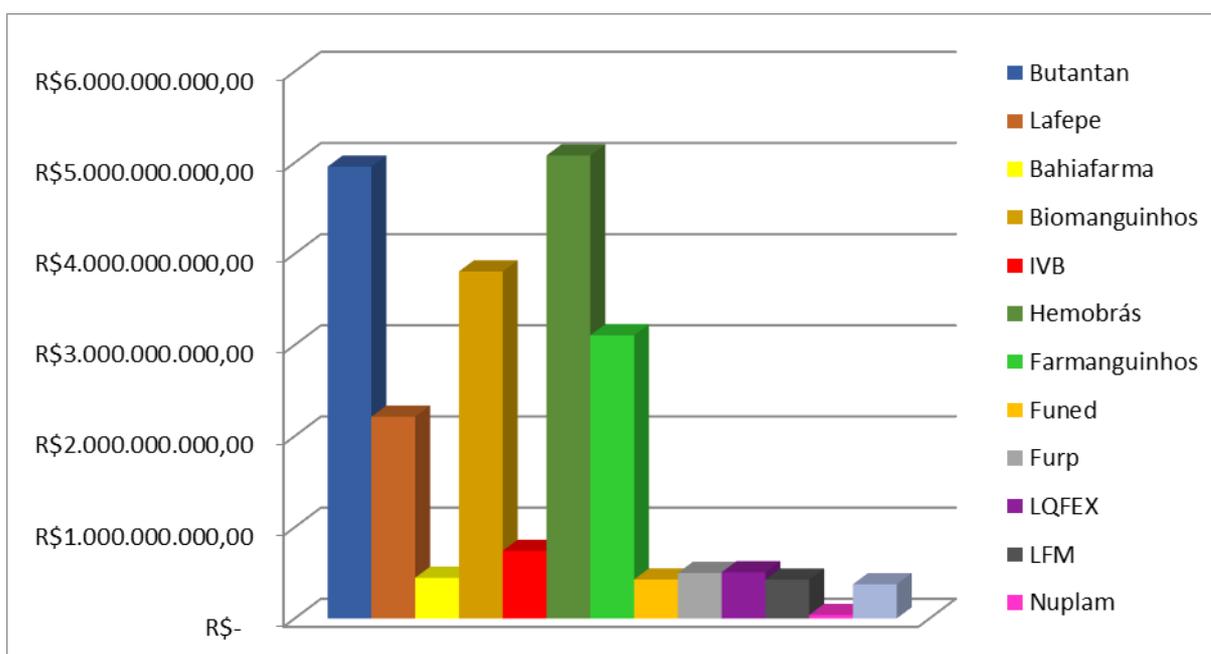
O cálculo da economia gerada através de aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre os anos de 2011 a 2017 foi realizado considerando o somatório dos valores da economia anual de cada produto objeto da PDP. A economia anual para cada produto objeto de PDP refere-se à diferença entre o valor anual gasto pela Ministério da Saúde na aquisição anterior ao estabelecimento da PDP (considerando o valor unitário gasto para o produto na aquisição anterior ao estabelecimento da PDP e a quantidade do produto adquirido em ano em cálculo) e o valor anual gasto pela Ministério da Saúde com as aquisições do produto no âmbito da PDP para o ano em cálculo (considerando o valor unitário e a quantidade do produto adquirido no ano em cálculo).

Como o ano de 2017 está em curso, os valores referentes ao ano corrente ainda estão em aberto.

Até o final dos projetos em fase III (PDP) prevê-se economia da ordem de R\$ 5 bilhões.

Até o momento o Ministério da Saúde já gastou mais de 20 bilhões de reais em compra de medicamento via PDP e, como pode ser observado na Figura 9, o LFM é um dos laboratórios que já está fornecendo medicamentos via PDP para o Ministério da Saúde.

Figura 9: Quantitativo de vendas de medicamentos via PDP por Laboratório Oficial



Fonte: Elaboração própria com base nos dados do Ministério da Saúde disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/29/PDP/Medicamento-Vacina-e-Hemoderivados---FASE-III---Dados-econmicos---Aquisies-de-Produtos-de-PDP.pdf>

Conforme pode ser observado na tabela 2, até o fim de 2020 o LFM já forneceu R\$ 425.010.523,64 em medicamentos via PDP, colocando o laboratório em 11º lugar e valores fornecidos para o Ministério da Saúde. Em primeiro lugar encontra-se a Hemobrás, com R\$ 5.078.274.297,50, em segundo o Instituto Butantan, com R\$ 4.955.607.000,00 e em terceiro lugar encontra-se Biomanguinhos, com R\$ 3.806.119.080,82 em medicamentos fornecidos para o Ministério da Saúde via PDP.

Observa-se que a Fiocruz está dividida entre Biomanguinhos, que produz medicamentos biológicos e vacinas e Farmanguinhos, que produz medicamentos sintéticos com visas a atender às demandas do Ministério da Saúde. Juntas, as duas instituições já

forneceram, até o fim de 2020, R\$ 6.911.934.178,80 em medicamentos via PDP para atendimento ao SUS.

Tabela 2: Percentual de recursos recebidos do governo com PDP

Percentual de recursos recebidos do governo com PDP			
Laboratório	Valor recebido	Percentual recebido	Colocação
Hemobrás	R\$ 5.078.274.297,50	22,5%	1°
Butantan	R\$ 4.955.607.000,00	21,9%	2°
Biomanguinhos	R\$ 3.806.119.080,82	16,8%	3°
Farmanguinhos	R\$ 3.105.815.097,98	13,7%	4°
Lafepe	R\$ 2.212.401.978,81	9,8%	5°
IVB	R\$ 740.925.241,50	3,3%	6°
LQFEX	R\$ 506.125.900,80	2,2%	7°
Furp	R\$ 498.614.835,01	2,2%	8°
Bahiafarma	R\$ 445.621.287,10	2,0%	9°
Funed	R\$ 427.373.748,00	1,9%	10°
LFM	R\$ 425.010.523,64	1,9%	11°
Tecpar	R\$ 374.693.371,32	1,7%	12°
Nuplan	R\$ 37.638.867,00	0,2%	13°
Total	R\$ 22.614.221.229,48	100,0%	-

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.saude.gov.br

Assim, no que tange às parcerias firmadas pelo LFM pode-se destacar os medicamentos Leflunomida, Riluzol, Cloridrato de Ziprasidona, Citrato de Sildenafil, Daclatasvir, Teriflunomida e sobre os quais passa-se a dissertar.

4.1. Leflunomida

Leflunomida 20 mg comprimido revestido é um produto constante da lista de produtos estratégicos para o SUS, tendo como o IFA leflunomida, usado para o tratamento da artrite reumatoide ativa.

A Leflunomida compõe a Primeira Linha de tratamento para artrite reumatoide (MMCDSC – Metotrexato, Leflunomida, Sulfassalazina e Hidroxicloroquina). O Metotrexato (MTX) deve ser a primeira escolha terapêutica. Em casos de intolerância ao MTX oral, tentar dividir a administração por via oral ou empregar MTX injetável. Na impossibilidade do MTX, por falha ou toxicidade, usar preferencialmente leflunomida (LEF)

ou sulfassalazina (SSZ), sendo terapia isolada com hidroxicloroquina (HCQ) pouco efetiva. O MTX está associado à alta taxa de toxicidade hepática e gastrointestinal podendo levar a descontinuação do tratamento em aproximadamente 30% dos casos. Para diminuir o risco de toxicidade deve-se fazer uso de ácido fólico sendo sugerida a dose 5 mg, 1x por semana em 36 horas após o tratamento com MTX. A hidroxicloroquina deve ser utilizada em vez da cloroquina, uma vez que possui melhor perfil de eficácia e segurança. Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, persistência da atividade de doença, de acordo com meta terapêutica, após 3 meses de tratamento otimizado (doses 15 plenas), recomenda-se a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDSC. As associações de MMCDSC mais comumente recomendadas são MTX ou LEF com HCQ e/ou SSZ (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide - CONITEC, 2019 Ministério da Saúde).

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica cuja etiologia é desconhecida, é uma doença que causa destruição articular irreversível por meio da proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso. Além dessas manifestações articulares, a artrite reumatóide pode cursar com alterações de múltiplos órgãos e reduzir a expectativa de vida do indivíduo, sendo esse aumento de mortalidade consequente de doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias. As consequências da artrite reumatóide são: incapacidade funcional, piora da qualidade de vida e perda de produtividade, acarretando altos custos para a sociedade. A artrite reumatóide é mais frequente em mulheres e na faixa etária de 30 a 50 anos, com pico de incidência aos 50 anos de vida. Todavia, o histórico familiar de artrite reumatóide aumenta o risco de desenvolvimento da doença de 3 a 5 vezes. Há poucos estudos de prevalência de artrite reumatóide na América Latina. No México, um estudo revelou a prevalência geral de 1,6%, com maior frequência entre as mulheres. No Brasil, estudo realizado em Minas Gerais encontrou prevalência de 0,46%. Outros estudos mostram que a prevalência e a incidência no Brasil variam de 0,2% a 1% (GOELDNER, 2011).

Um estudo realizado com 103 pacientes com artrite reumatóide, atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS em Santa Catarina em 2010, revelou que o custo direto médio total, durante o período de 13 meses, foi de R\$ 2.2 milhões. Os dados mostram que, 91,4% deste total foram referentes à aquisição de medicamentos, 2,3% às hospitalizações, 2,1% aos exames complementares e 2,0% às consultas médicas. O restante dos componentes, juntos, somou 2,2%. O SUS foi responsável por financiar 70,4% deste total (BAGATINI, 2010).

Sob o Termo de Compromisso nº 09/2011, o projeto de PDP Leflunomida foi aprovado no ano de 2011, envolvendo, o Laboratório Cristália e o Laboratório Farmacêutico da Marinha - LFM.

A Entidade Privada e a Instituição Pública viabilizaram a proposta de desenvolvimento de uma tecnologia 100% nacional visando implantar no Brasil a produção dos produtos supracitados com o objetivo de atender primordialmente a 100% da demanda do Ministério da Saúde.

A Portaria nº 2.978, de 4 de dezembro de 2013 estabeleceu a aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento leflunomida 20mg comprimido, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde. A primeira distribuição do medicamento adquirido pelo Ministério da Saúde seria efetuada a partir de março de 2014.

Por conseguinte, para consolidar tal parceria, no segundo semestre de 2014 a Instituição Pública iniciou a distribuição do medicamento produzido pelo Laboratório Cristália dentro dos padrões de qualidade exigidos pela ANVISA.

Foi necessário a realização de um co-desenvolvimento entre o LFM e a Cristália para a tecnologia de produção de Leflunomida. No caso de co-desenvolvimento, o Cristália não possuía o registro do medicamento na época e desenvolveu juntamente com o LFM a formulação do produto. Após o desenvolvimento, o Cristália registrou o produto em nome da empresa e em seguida o LFM solicitou o registro clone.

Quanto às etapas de absorção de tecnologia, para absorção da etapa de embalagem primária, secundária e terciária no LFM foi necessário realizar algumas adequações (especificações e *layouts*) para a substituição do frasco de polietileno (utilizado pelo Parceiro Privado) para embalagem em blíster alumínio-alumínio (ALU-ALU), (também registrada) no LFM. Para capacitação operacional o LFM contou com ampla assessoria da Divisão de Desenvolvimento de Embalagem do Cristália e treinamentos através de visitas para acompanhamento de produção no parceiro privado.

Todos os insumos utilizados na embalagem dos lotes foram fornecidos pelo Laboratório Cristália. As apresentações dos medicamentos produzidos pelo LFM, até então, contemplavam somente embalagem hospitalar. A absorção da etapa de embalagem de Leflunomida 20mg no LFM representou o início da utilização da embalagem primária ALU-

ALU, embalagem secundária com cartuchos e bulas individualizadas e os processos de emblistagem e encartuchamento sincronizados no LFM.

A fim de agilizar o tempo de *setup* dos equipamentos Emblistadora e Encartuchadora, foi definido um tamanho único de cartucho para todos os produtos de PDP.

No início do processo de embalagem foram superadas algumas dificuldades para o ajuste de máquina, por tratar-se da primeira produção de lotes com embalagem em linha. Os equipamentos Emblistadora e Encartuchadora, até então, só haviam sido utilizados em sincronia para efeito de testes. Foi inserido o Inspetor de Blísteres, para inspeção dos mesmos em linha, na seção de pré-selagem da emblistadora, com descarte automático dos blísteres não conformes e também a Balança de Precisão das Encartuchadoras que identificam e recusam os cartuchos com quantidades de blísteres e bulas fora de especificação, ambos proporcionando melhorias significativas no controle em processo.

A absorção da etapa de embalagem possibilitou o ajuste dos parâmetros para melhor eficiência e produtividade no processo, resultando em otimização dos processos pela equipe de manutenção do LFM, no aprimoramento dos processos de especificação, desenvolvimento de artes e *layouts*, codificação de materiais, controle de qualidade de embalagem e aprimoramento profissional do pessoal da Divisão de Manutenção e da Divisão de Embalagem do LFM.

Para a transferência da tecnologia analítica foi constituída uma equipe no LFM com representantes da Divisão de Controle de Especificações e Divisão de Validação. Essa equipe foi capacitada pelo Cristália e atua como multiplicadores no LFM para os demais colaboradores envolvidos. Inicialmente foram disponibilizados, pelo Cristália, documentos de transferência de conhecimento para familiarização pelo grupo do LFM. Posteriormente foram realizadas visitas técnicas ao Laboratório Cristália para acompanhar as análises dos métodos envolvidos na produção de Leflunomida (IFA e produto acabado).

O contato inicial com a documentação e com as análises do produto atendeu às expectativas de entendimento e treinamento de maneira satisfatória. Vários documentos tais como: Procedimentos operacionais Padrão (POP) e Especificações Técnicas de Metodologia Analítica (ETMA), protocolos e relatórios de validação foram prontamente disponibilizados pelo Parceiro a cada solicitação do LFM.

A Leflunomida é um produto teratogênico, devido a essa especificidade o controle de qualidade do produto requer cuidados adicionais. O preparo inicial das amostras para as atividades analíticas deve ser realizado, preferencialmente, por profissionais do sexo masculino, sendo a etapa de pesagem a mais crítica devendo ser executada exclusivamente

por profissionais do sexo masculino e sem presença de profissionais do sexo feminino no ambiente de preparação. Após a dissolução do pó/comprimido em solvente, a análise pode ser feita por analistas do sexo feminino. O descarte do material contendo Leflunomida deve ser realizado em sacos individuais, em seguida armazenados normalmente em bombonas específicas para incineração. O LFM implantou esses procedimentos na rotina de análise do produto.

Os métodos de análise de IFA e produto acabado Leflunomida 20mg são semelhantes aos métodos de rotina utilizados pelo LFM, com exceção das técnicas que utilizam os equipamentos: Cromatógrafo Gasoso (CG), Difração de Raios-X (DRX), Calorímetro Diferencial de Varredura (DSC) e Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR). As visitas dos técnicos do LFM ao Cristália foram valiosas para o aprimoramento do pessoal nas técnicas empregadas no controle de qualidade do produto, permitindo o acompanhamento de todo fluxo de análise (preparação das amostras, equipamentos, materiais utilizados, registro dos resultados).

Para o início das atividades de controle de qualidade no LFM, foi realizada a condução dos processos de validação de metodologia analítica pelo LFM a partir de um extenso esforço, resultando na inserção de vários métodos analíticos na rotina de controle de qualidade, com técnicas inovadoras que agregaram grande inovação para o controle de qualidade.

Técnicos do Cristália também acompanharam a rotina de análise no LFM para assegurar a eficiência da absorção de tecnologia.

Considerando que o processo de fabricação do medicamento registrado pelo Laboratório Cristália não poderia ser integralmente reproduzido no LFM em função de diferenças nas plantas produtivas de ambos os Laboratórios, a Divisão de Desenvolvimento de Novos Produtos (DNP) do Parceiro Privado propôs ajustes na formulação e no processo produtivo de Leflunomida para viabilizar a transferência de tecnologia.

Como foi realizado um co-desenvolvimento, algumas adaptações tiveram que ser realizadas, para efetivar a transferência de tecnologia de fabricação do medicamento Leflunomida 20mg comprimido revestido do Laboratório Cristália para o Laboratório Farmacêutico da Marinha, foram desenvolvidas as seguintes atividades:

- a) Manipulação do medicamento em escala laboratorial;
- b) Manipulação de um teste placebo, em escala industrial;
- c) Manipulação de um teste com o IFA Leflunomida, em escala industrial;

- d) Produção do primeiro lote-piloto do medicamento Leflunomida 20 mg comprimido revestido: Peticionamento da inclusão do Laboratório Farmacêutico da Marinha como de local de fabricação.

A manipulação do lote em escala laboratorial (1Kg) teve o objetivo de avaliar o processo produtivo conforme necessidades da planta fabril do LFM: granulação em granulador de alto cisalhamento, mistura em misturador Bin e revestimento utilizando preparado de revestimento customizado.

Devido aos efeitos teratogênicos da Leflunomida, para o acompanhamento do processo da manipulação por uma mulher, foi ministrado um treinamento no Serviço Especializado em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho (SESMT) do Laboratório Cristália, para orientação sobre os procedimentos e uso correto dos equipamentos de segurança individual (EPI). Além de vestimenta de Tyvex®, propés, touca e luvas, foram utilizados capuz e bomba balaska com filtro para respiração autônoma.

As alterações de processo realizadas pelo Laboratório Cristália foram realizadas com o objetivo de assemelhar a tecnologia utilizada à planta fabril do LFM com relação aos princípios de funcionamento e desenhos dos equipamentos, tornando tecnicamente viável a transferência de tecnologia para a produção de Leflunomida 20 mg comprimidos revestidos pelo Laboratório público.

Foram realizados testes nas instalações produtivas do LFM, com acompanhamento da equipe técnica do Cristália, para confirmar se os resultados obtidos em bancada seriam reproduzidos em escala industrial conforme apresentado a seguir.

Os resultados preliminares obtidos com a manipulação de teste placebo do medicamento Leflunomida 20mg comprimido revestido indicaram que o processo desenvolvido pelo Laboratório Cristália poderia ser absorvido pelo LFM. Os parâmetros definidos no teste placebo foram utilizados a produção de lote teste, utilizando o IFA, conforme descrito na sequência.

A manipulação do lote teste, em escala de industrial, teve o objetivo de realizar avaliação prévia dos parâmetros de processo definidos no teste placebo, utilizando insumos enviados para teste pelo Laboratório Cristália, a fim de evitar qualquer desvio na produção dos lotes piloto.

Foi realizada a manipulação de lote-piloto conforme processo avaliado previamente nos testes realizados na planta fabril do LFM.

O LFM realizou a substituição do equipamento de revestimento, sanando as dificuldades encontradas com o trabalho no equipamento mais antigo. Dessa maneira, a produção dos novos lotes industriais após a concessão do registro pela ANVISA poderá ocorrer sem dificuldades.

Os resultados obtidos de estudo de estabilidade foram satisfatórios evidenciando que o medicamento produzido cumpriu todos os critérios de qualidade especificados.

Os aspectos relacionados ao perfil de segurança do fármaco foram tratados em um acordo específico de Farmacovigilância e SAC, firmado entre o Laboratório Farmacêutico da Marinha e Laboratório Cristália. Adicionalmente, os dados de farmacovigilância foram amparados por um acordo de confidencialidade.

No que concerne à farmacovigilância e SAC o contrato citado tinha por objetivo descrever os procedimentos e definir as responsabilidades entre as partes no tocante à: notificação de relatos de suspeitas de Eventos Adversos e Desvio de Qualidade; procedimentos diante das demais demandas dos clientes (consumidores/usuários) e demais questões envolvendo a qualidade, segurança e eficácia do produto objeto do acordo, com o intuito de cumprir com os requerimentos regulatórios das autoridades sanitárias brasileiras e manter a segurança do produto e da população.

Ressalta-se ainda seu escopo, o qual se aplicava a todas as notificações de suspeitas de Eventos Adversos e Desvio de Qualidade, bem como as demandas de clientes associadas ao uso do medicamento. Englobando-se ainda os eventos adversos graves ou não-graves, suspeitos ao produto ou não, previstos em bula ou não, provenientes das seguintes fontes: relato espontâneo, estudos de segurança pós-comercialização, estudos de bioequivalência ou estudos clínicos, conforme critérios estabelecidos na legislação.

O acordo de Farmacovigilância e SAC discriminava ainda prazos e procedimentos relacionados as notificações espontâneas de eventos adversos recebidos; tratamento e reporte dos desvios de qualidade tratados; condições para reposição ao cliente; coleta de amostras provenientes dos clientes; recolhimento de produtos; tratamento de demandas diversas dos clientes; relatórios de reconciliação de farmacovigilância com relação das ocorrências mensais além de definir aspectos de treinamentos e as pessoas de contato.

Isto posto, cumpre mencionar que as informações e dados necessários à execução das atividades de farmacovigilância transcorreram sem intercorrências, conforme cláusulas previstas no acordo citado.

Convém lembrar que o conteúdo de tais documentos comprobatórios, por serem confidenciais não poderão ser divulgados e anexados a esta tese, observando-se o disposto no Acordo de Confidencialidade firmado entre as partes.

Destaca-se que embora previstos no acordo de Farmacovigilância e SAC, os documentos referentes a estudos clínicos não se aplicam ao medicamento Leflunomida similar e genérico, conforme legislação específica, e por isso não foram conduzidos ou compartilhados entre as partes. No entanto, por ocasião da submissão do registro para o medicamento genérico Leflunomida foi remetido à agência reguladora, o relatório de estudo de bioequivalência conduzido pelo laboratório REBLAS selecionado pelo CRISTÁLIA.

No que compete a treinamentos na área, uma integrante da Farmacovigilância deste laboratório, realizou visita técnica nas instalações do Cristália com duração de 02 dias, ocasião em que recebeu instruções sobre os procedimentos atinentes às atividades de Farmacovigilância.

Os recursos recebidos das aquisições via PDP pela Instituição Pública, no que se refere aos TED vinculados à Leflunomida, foram integralmente destinados ao processo de absorção de tecnologia e ao fornecimento do medicamento, uma vez que todo o recurso descentralizado para o LFM foi destinado na Natureza de Despesa “CUSTEIO”. Dessa maneira, os créditos aplicados em “INVESTIMENTOS” foram integralmente originados por fontes de recursos distintas o que permitiu a modernização do Parque Fabril do LFM.

Em 2012 foram adquiridas três linhas de embalagem contendo Emblistadora e Encartuchadeira, com instalação e qualificação concluídas em 2013. Essa aquisição estava prevista no Projeto Executivo da PDP em questão e proporcionou a inclusão da embalagem primária em blister ALU-ALU e embalagem secundária em cartucho no LFM com inserção da bula de maneira automática. Esse investimento ampliou o portfólio de embalagens da instituição, antes restrita a embalagens hospitalares.

Em 2017 foram instalados no Controle de Qualidade do LFM os seguintes equipamentos: Cromatógrafo em fase gasosa com Detector FID; Espectrofotômetro de Absorção Atômica; Espectro de Emissão Atômica com Plasma Acoplado Indutivamente ICP-OES; Cromatógrafo em Fase Gasosa com Detector FID e MSD; e Cromatógrafo Líquido de alta eficiência com Detector Massas. Esses equipamentos constituem um avanço primordial para aquisição de insumos farmacêuticos com alta qualidade, permitindo caracterização, identificação e quantificação de compostos voláteis, inclusive quirais, resíduos de solventes orgânicos em materiais sólidos. Além de aprimorar os estudos de estabilidade de

medicamentos, no que tange ao processo de identificação, elucidação e quantificação de produtos de degradação.

No primeiro semestre de 2019 foi instalado o Detector de Metais em comprimidos e Balança de Precisão das Encartuchadoras, adicionando mais uma etapa de controle de qualidade e segurança aos medicamentos produzidos no LFM.

No segundo semestre de 2019 foi instalado a nova revestidora, substituindo a revestidora antiga que estava obsoleta. O LFM está em fase de definição dos parâmetros de processo para cada medicamento. A produção do próximo lote de Leflunomida 20mg será realizada na nova revestidora com a inclusão das alterações pós-registro necessárias.

As atividades desenvolvidas certificam que a absorção de tecnologia foi completa e o registro do medicamento Leflunomida 20mg comprimidos revestidos representa um importante patrimônio para o LFM.

Como se pode ser observar na Figura 10, a apresentação do medicamento para fornecimento ao Ministério da Saúde, com registro em nome do LFM, é Leflunomida 20mg em cartucho com 30 comprimidos revestidos, divididos em 3 blísteres com 10 comprimidos cada.

Figura 10: Apresentação do medicamento Leflunomida 20mg com blíster ALU-ALU.



Fonte: Elaboração própria.

Faz-se necessário elucidar o mercado externo de Leflunomida, a fim de embasar a direção a respeito do futuro da Leflunomida após a PDP. Para tanto, no estudo em questão será utilizado o modelo das Cinco Forças de Porter.

Conforme foi esclarecido anteriormente, as Cinco Forças de Porter (1986) permitem uma avaliação sobre a posição competitiva do ator, além de fornecer uma perspectiva sobre a lucratividade em um dado setor. Cada uma delas deve ser analisada em um nível de detalhamento considerável, pois para uma empresa desenvolver uma estratégia competitiva precisa estar em consonância com tal estrutura. Tais influências externas são:

- as ameaças de novos entrantes;
- o poder de negociação dos fornecedores;
- o poder de negociação dos compradores;
- as ameaças de serviços substitutos; e
- a rivalidade entre as empresas existentes.

- Ameaça de Novos Entrantes

No caso da Leflunomida, a ameaça de novos entrantes, ou seja, de novos fabricantes no mercado é uma possibilidade grande, pois o medicamento é de alto custo. Além do mais, não existem patentes vigentes para o IFA, processo ou produto acabado do referido medicamento, não havendo assim nenhuma barreira para a entrada de novos fabricantes.

Entretanto, a centralização de compra pelo MS torna a entrada desses novos fabricantes pouco viável, pois os mesmos teriam que concorrer por processo licitatório pelo mercado desse produto. Cabe ressaltar que o medicamento é fornecido pelo SUS.

- Ameaça de Serviços Substitutos

O mercado farmacêutico é dinâmico, sempre em evolução. Frequentemente, com o avanço nos estudos e no entendimento do mecanismo de evolução das doenças, surgem novas moléculas que auxiliam na prevenção e no combate às enfermidades que assolam a população.

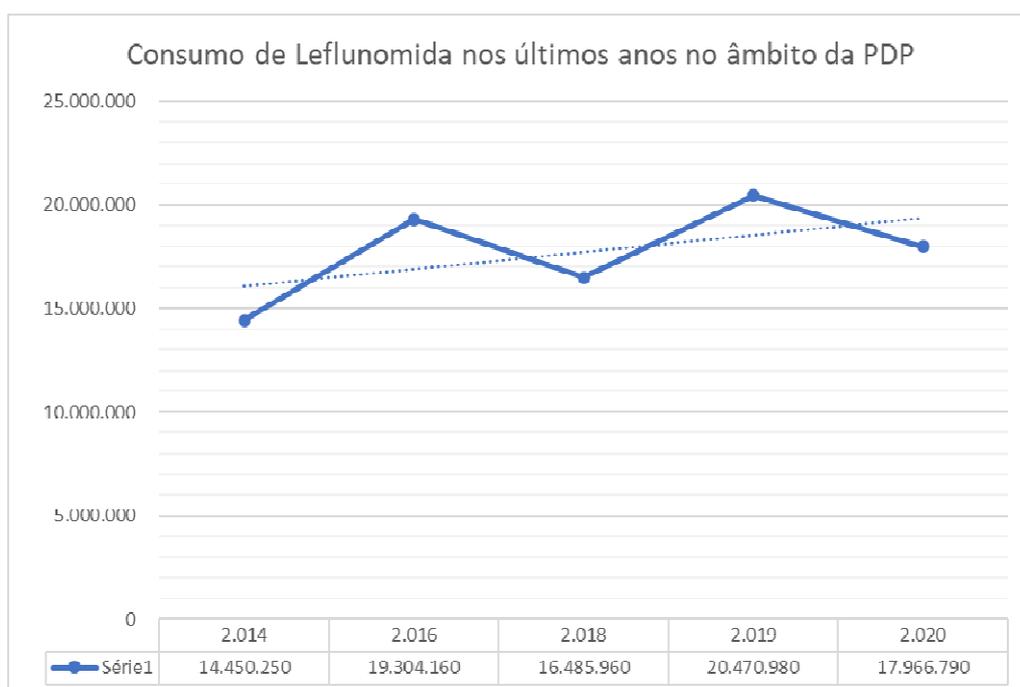
Ameaças de serviços substitutos são a principal variável que define preço no mercado e ativa a concorrência. Outra tendência que pode impactar na competitividade do setor é o aumento da concorrência de formatos substitutos, ou seja, de surgimento de medicamentos novos no mercado para tratar da mesma doença.

No caso da Leflunomida, a mesma está no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde, o que garante a compra do mesmo para o tratamento da doença relacionada acima.

Entretanto, há outros medicamentos no referido protocolo para o tratamento da mesma doença e, além do mais, podem surgir novos medicamentos mais eficazes para o tratamento de artrite reumatóide no mercado, ocasionando uma substituição no tratamento da doença pelo MS, o que ocasionará em drástica redução do consumo desse medicamento.

Conforme pode ser observado na figura 11, o consumo de Leflunomida apresenta média crescente.

Figura 11: Consumo de Leflunomida nos últimos anos pelo MS.



Fonte: Elaboração própria com base nas últimas aquisições do MS.

- Poder de Negociação dos Fornecedores

Atualmente a Leflunomida 20mg do LFM está registrada com um único fornecedor de IFA, o Cristália, que é o único fabricante nacional do referido IFA. Além do Cristália, há também mais 8 fabricantes internacionais: Changzhou Yabang (China), Triquim (Argentina), Cipla (Índia), Formosa Labs (Taiwan), Alembic Pharma (Índia), Maprimed (Argentina), Emcure Pharma (Índia) e Sanofi-Aventis (França). Entretanto, para que o LFM produza

Leflunomida 20mg com IFA importado, será preciso produzir 1 lote piloto com o referido IFA e registrar na ANVISA, gerando custos adicionais para o LFM com os testes necessários. Dessa forma, o fornecedor nacional, a empresa Cristália, possui uma posição confortável em relação ao LFM, no entanto, caso haja uma elevação demasiada dos preços do IFA, o LFM, em tese poderá fabricar o medicamento com IFA importado, na tentativa de manter os custos compatíveis com a política do SUS. Entretanto, para o LFM fornecer o medicamento com IFA importado, será preciso fazer uma alteração pós-registro do medicamento inserindo o IFA importado no registro do produto, o que demanda tempo e custo.

Cabe ressaltar que um dos objetivos da política de PDP é a produção do IFA por uma farmoquímica em território nacional, a fim de contribuir para redução do déficit comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e garantir o acesso à saúde.

- Poder de Negociação dos Consumidores

A Leflunomida 20mg é um produto de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo assim, há apenas um comprador para o produto. Como a demanda é muito alta, cerca de 20 milhões de comprimidos ao ano, o consumidor (SUS), detém um grande poder de negociação, forçando sempre a redução do valor do produto.

Conforme pode ser observado na tabela 3, houve decréscimo no preço por unidade de Leflunomida fornecido ao Ministério da Saúde, conforme preconizado na Portaria 2.531/2014, Art. 14, item VIII, letra c.

Tabela 3: Dados das compras de Leflunomida no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde

LEFLUNOMIDA					
	Primeiro Fornecimento	Segundo Fornecimento	Terceiro Fornecimento	Quarto Fornecimento	Quinto Fornecimento
Documento	TED nº 33/2014	TED nº 148/2016	TED nº 59/2018	TED nº 08/2019	TED nº 53/2020
Unidade	14.450.250	19.304.160	16.485.960	20.470.980	17.966.790
Preço unitário	R\$ 4,50	R\$ 4,07	R\$ 3,86	R\$ 3,67	R\$ 3,28
Valor total	R\$ 65.026.125,00	R\$ 78.567.931,00	R\$ 63.606.130,00	R\$ 75.032.283,00	R\$ 58.931.071,00

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.saude.gov.br

Entretanto, como há um Termo de Compromisso assinado entre o MS e o LFM, durante a duração da PDP, o MS faz a aquisição da Leflunomida por dispensa de licitação, com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso XXXII:

“na contratação em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito da Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme elencados em ato da direção nacional do SUS, inclusive por ocasião da aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica”.

Após a finalização da transferência de tecnologia e término da PDP, a aquisição passa a ser efetuada pelo MS por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII:

“para a aquisição, por pessoa jurídica de direito público interno, de bens produzidos ou serviços prestados por órgão ou entidade que integre a Administração Pública e que tenha sido criado para esse fim específico em data anterior à vigência desta Lei, desde que o preço contratado seja compatível com o praticado no mercado”.

Desse modo, mesmo após a PDP o LFM apresenta certa vantagem sobre os demais concorrentes, no caso do preço contratado ser o praticado no mercado.

- Rivalidade entre as Empresas Existentes

Atualmente há apenas 8 registros vigentes (Figura 12): ARAVA da Sanofi-Aventis (medicamento referência), LEFLUN do Cristália (medicamento similar), LEFLUNOMIDA do Cristália (medicamento genérico), LEFLUNOMIDA da EMS (medicamento genérico), LEFLUNOMIDA do LFM (medicamento genérico), LFM-LEFLUNOMIDA do LFM (medicamento similar), LEFLUNOMIDA do Laboratório Aché (medicamento genérico) e REUMIAN do Laboratório Aché (medicamento similar).

Figura 12: Registros de Leflunomida na ANVISA

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	ARAVA	LEFLUNOMIDA	183260442	25351.627551/2019-84	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. - 10.588.595/0010-92	Válido	01/2029
<input type="checkbox"/>	LEFLUN	LEFLUNOMIDA	102980457	25351.190166/2017-14	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Válido	05/2027
<input type="checkbox"/>	LEFLUNOMIDA	LEFLUNOMIDA	105730633	25351.856335/2018-63	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	Válido	02/2027
<input type="checkbox"/>	LEFLUNOMIDA	LEFLUNOMIDA	102980396	25351.317758/2012-41	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Válido	04/2028
<input type="checkbox"/>	LEFLUNOMIDA	LEFLUNOMIDA	102351087	25351.247715/2011-15	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Válido	06/2028
<input type="checkbox"/>	LEFLUNOMIDA	LEFLUNOMIDA	126250098	25351.621386/2013-19	LABORATORIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Válido	02/2029
<input type="checkbox"/>	LFM-LEFLUNOMIDA	LEFLUNOMIDA	126250105	25351.391443/2016-15	LABORATORIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Válido	06/2027
<input type="checkbox"/>	REUMIAN	LEFLUNOMIDA	105730416	25351.139071/2011-80	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	Válido	02/2027

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

4.2 Riluzol

Riluzol 50 mg comprimido revestido refere-se a um produto constante da lista de produtos estratégicos para o SUS, tendo como o IFA riluzol, usado para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA).

O riluzol (2-amino-6-trifluorometoxy benzotiazole), é um composto da classe do benzotiazol, desenvolvido originalmente em 1950, como relaxante muscular e, posteriormente, utilizado como agente anti-convulsivo e neuroprotetor aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) (ROWLAND & SHNEIDER, 2001).

Diversas estratégias modificadoras da doença têm sido testadas em ensaios clínicos (MILLER *et al*, 2007; BEGHI *et al*, 2000), entretanto, apenas o riluzol foi aprovado até agora pela ANVISA para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica.

Bensimon *et al* publicaram em 1994 o primeiro estudo duplo-cego, randomizado, com o objetivo de avaliar o papel do riluzol no combate à ELA. Foram selecionados 155 pacientes de acordo com a topografia de início da doença, esses pacientes foram submetidos ao tratamento com riluzol na dose de 100 mg/dia. Após 573 dias, 74% dos pacientes do grupo que foram tratados com riluzol estavam vivos, em contraste com 58% do grupo placebo. O subgrupo que foi tratado com riluzol apresentava doença em nível bulbar na fase inicial, com aumento de sobrevivência de aproximadamente 2-3 meses. Além disso, a perda de força muscular

foi significativamente mais lenta no grupo tratado com riluzol. Um outro estudo publicado 2 anos mais tarde, que envolveu centros americanos e um número maior de pacientes, confirmou estes achados (LACOMBLEZ *et al.*, 1996).

Desde a sua aprovação para o tratamento da ELA, os estudos científicos em modelos animais continuam a ser realizados, uma vez que, as propriedades, os mecanismos de ação e o metabolismo do riluzol, não foram completamente esclarecidos (GURNEY *et al.*, 1998; BRUIJN *et al.*, 2004).

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa gradativa que compromete os neurônios motores do córtex cerebral, medula espinhal e tronco encefálico. Os neurônios motores (neurônios eferentes) transportam o estímulo nervoso do sistema nervoso central (SNC) para os músculos voluntários ou esqueléticos. A ELA é caracterizada pela perda constante desses neurônios motores inferiores e superiores do SNC (encéfalo e medula espinhal) (CAVACO, 2016).

Essa doença, ELA, pode se apresentar de duas formas praticamente indistinguíveis: a esporádica, onde na maioria dos casos não é possível a identificação de um único agente causador, responsável por 90% dos casos e a familiar com um padrão de herança dominante, representando 10% dos afetados (COATTI *et al.*, 2015).

Sob o Termo de Compromisso nº 06/2011, o projeto de PDP Riluzol foi aprovado no ano de 2011, envolvendo, o Laboratório Cristália e o Laboratório Farmacêutico da Marinha - LFM.

A Entidade Privada e a Instituição Pública viabilizaram a proposta de desenvolvimento de uma tecnologia 100% nacional com vistas a implantar no Brasil a produção do medicamento Riluzol com o objetivo de atender primordialmente a 100% demanda do Ministério da Saúde.

A Portaria nº 1.330, de 8 de setembro de 2015 estabeleceu a aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento Riluzol 50mg comprimido, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde. A primeira distribuição do medicamento adquirido pelo Ministério da Saúde foi efetuada em fevereiro de 2017, com o medicamento produzido pelo Laboratório Cristália dentro dos padrões de qualidade exigidos pela ANVISA.

Quanto às etapas de absorção de tecnologia, para absorção da etapa de embalagem primária, secundária e terciária no LFM foi necessário realizar algumas adequações

(especificações e *layouts*) para embalagem em blíster alumínio-PVDC (ALU-PVDC) no LFM, pois o laboratório nunca havia trabalhado com esse tipo de material nas máquinas de blíster. Para capacitação operacional o LFM, assim como aconteceu com a Leflunomida, contou com ampla assessoria da Divisão de Desenvolvimento de Embalagem do Cristália e treinamentos através de visitas para acompanhamento de produção no parceiro privado.

Todos os insumos utilizados na embalagem dos lotes foram fornecidos pelo Laboratório Cristália. Com o aprendizado obtido na transferência de tecnologia da Leflunomida, foi possível absorver a tecnologia de embalagem do Riluzol sem maiores problemas. A absorção da etapa de embalagem de Riluzol 50mg no LFM representou o início da utilização da embalagem primária ALU-PVDC, embalagem secundária com cartuchos e bulas individualizadas, além dos processos de emblistagem e encartuchamento sincronizados no LFM.

Para a transferência da tecnologia analítica, a mesma equipe analítica do LFM com representantes da Divisão de Controle de Especificações e Divisão de Validação, que participaram desta etapa na Leflunomida, também foram designadas para serem capacitadas pelo Cristália para o Riluzol. Inicialmente foram disponibilizados, pelo Cristália, documentos de transferência de conhecimento para familiarização pelo grupo do LFM. Posteriormente foram realizadas visitas técnicas ao Laboratório Cristália para acompanhar as análises dos métodos envolvidos na produção de Riluzol (IFA e produto acabado).

O contato inicial com a documentação e com as análises do produto atendeu às expectativas de entendimento e treinamento de maneira satisfatória. Vários documentos tais como: Procedimentos operacionais Padrão (POP) e Especificações Técnicas de Metodologia Analítica (ETMA), protocolos e relatórios de validação foram prontamente disponibilizados pelo Parceiro a cada solicitação do LFM.

Durante a capacitação observou-se que os métodos de análise de IFA e produto acabado Riluzol 50mg são semelhantes aos métodos de rotina utilizados pelo LFM, com exceção das técnicas que utilizam os equipamentos: Cromatógrafo Gasoso (CG), Difração de Raios-X (DRX), Calorímetro Diferencial de Varredura (DSC) e Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), equipamentos adquiridos anteriormente para viabilizar as análises de Leflunomida os quais foram utilizados igualmente para as análises de Riluzol. As visitas dos técnicos do LFM ao Cristália foram valiosas para o aprimoramento do pessoal nas técnicas empregadas no controle de qualidade do produto, permitindo o acompanhamento de todo fluxo de análise (preparação das amostras, equipamentos, materiais utilizados, registro dos resultados).

Para o início das atividades de controle de qualidade no LFM foi realizada a condução dos processos de validação pelo LFM a partir de um extenso esforço, resultando na inserção de vários métodos analíticos na rotina de controle de qualidade.

Técnicos do Cristália também acompanharam a rotina de análise no LFM para assegurar a eficiência da absorção de tecnologia.

Para efetivar a transferência de tecnologia de fabricação do medicamento Riluzol 50mg comprimido revestido do Laboratório Cristália para o Laboratório Farmacêutico da Marinha, foram desenvolvidas as seguintes atividades:

- a) Manipulação de um teste placebo, em escala industrial: definição de parâmetros de alteração do local de fabricação, mudança do Cristália para o LFM;
- b) Produção do primeiro lote-piloto do medicamento Riluzol 50mg comprimido revestido: Peticionamento da inclusão do Laboratório Farmacêutico da Marinha como de local de fabricação.

A fabricação do Riluzol é realizada por compressão direta e os equipamentos utilizados no LFM são semelhantes aos usados pelo Cristália, sendo assim, não houve necessidade de nenhuma adequação de processo de produção, a exemplo do que ocorreu com a Leflunomida. Por esta razão, optou-se por fazer apenas um lote de placebo em escala industrial e depois proceder à produção de um lote-piloto.

Os resultados preliminares obtidos com a manipulação de teste placebo do medicamento Riluzol 50mg comprimido revestido indicaram que o processo de produção poderia ser absorvido pelo LFM. Os parâmetros definidos no teste placebo foram utilizados na produção de lote teste, utilizando o IFA, conforme descrito na sequência.

A manipulação do lote-piloto, em escala de industrial, teve o objetivo de realizar avaliação prévia dos parâmetros de processo definidos no teste placebo, utilizando insumos enviados pelo Laboratório Cristália.

Cabe destacar que o LFM já havia realizado a substituição do equipamento de revestimento durante a absorção de tecnologia para a produção de Leflunomida, sanando as dificuldades encontradas com o trabalho no equipamento mais antigo. Dessa maneira, a produção dos novos lotes industriais após a concessão do registro pela ANVISA poderá ocorrer sem dificuldades. A aquisição de novos equipamentos permite aumentar a produtividade e facilita as medidas de controle de qualidade entre aqueles medicamentos que os utilizam.

Os resultados obtidos de estudo de estabilidade foram satisfatórios evidenciando que o medicamento produzido cumpriu todos os critérios de qualidade especificados.

No que tange aos aspectos relacionados ao perfil de segurança do fármaco foram tratados em um acordo específico de Farmacovigilância e SAC, firmado entre o Laboratório Farmacêutico da Marinha e Laboratório Cristália. Adicionalmente, os dados de farmacovigilância foram amparados por um acordo de confidencialidade.

Ademais, cabe ressaltar que, no que concerne à farmacovigilância e SAC o contrato citado tinha por objetivo descrever os procedimentos e definir as responsabilidades entre as partes no tocante à: notificação de relatos de suspeitas de Eventos Adversos e Desvio de Qualidade; procedimentos diante das demais demandas dos clientes (consumidores/usuários) e demais questões envolvendo a qualidade, segurança e eficácia do produto objeto do acordo, com o intuito de cumprir com os requerimentos regulatórios das autoridades sanitárias brasileiras e manter a segurança do produto e da população.

Ressalta-se ainda seu escopo, o qual se aplicava a todas as notificações de suspeitas de Eventos Adversos e Desvio de Qualidade, bem como as demandas de clientes associadas ao uso do medicamento. Englobando-se ainda os eventos adversos graves ou não-graves, suspeitos ao produto ou não, previstos em bula ou não, provenientes das seguintes fontes: relato espontâneo, estudos de segurança pós-comercialização, estudos de bioequivalência ou estudos clínicos, conforme critérios estabelecidos na legislação.

O acordo de Farmacovigilância e SAC, assim como acontece com a Leflunomida, discriminava ainda prazos e procedimentos relacionados às notificações espontâneas de eventos adversos recebidos; tratamento e reporte dos desvios de qualidade tratados; condições para reposição ao cliente; coleta de amostras provenientes dos clientes; recolhimento de produtos; tratamento de demandas diversas dos clientes; relatórios de reconciliação de farmacovigilância com relação das ocorrências mensais além de definir aspectos de treinamentos e as pessoas de contato. Por se tratar da mesma empresa da PDP de Leflunomida, foi definido um único acordo de Farmacovigilância e SAC que abrange os dois medicamentos, Leflunomida e Riluzol.

Isto posto, cumpre mencionar que as informações e dados necessários à execução das atividades de farmacovigilância transcorreram sem intercorrências, conforme cláusulas previstas no acordo citado.

Convém lembrar que o conteúdo de tais documentos comprobatórios, por serem confidenciais não poderão ser divulgados e anexados à esta tese, observando-se o disposto no Acordo de Confidencialidade firmado entre as partes.

Destaca-se que, embora previstos no acordo de Farmacovigilância e SAC, os documentos referentes a estudos clínicos não se aplicam ao medicamento Riluzol similar e genérico, conforme legislação específica e, por isso, não foram conduzidos ou compartilhados entre as partes. No entanto, por ocasião da submissão do registro para o medicamento genérico Riluzol foi remetido à agência reguladora, o relatório de estudo de bioequivalência conduzido pelo laboratório REBLAS selecionado pelo CRISTÁLIA.

No que compete aos treinamentos na área, assim como aconteceu com a PDP de Leflunomida, uma integrante da Farmacovigilância deste laboratório, realizou visita técnica às instalações do Cristália com duração de 02 dias, ocasião em que recebeu instruções sobre os procedimentos atinentes às atividades de Farmacovigilância.

As atividades desenvolvidas certificam que a absorção de tecnologia foi completa e o registro do medicamento Riluzol 50mg comprimidos revestidos representa um importante patrimônio para o LFM.

Conforme pode ser observado na Figura 13, a apresentação do medicamento para fornecimento ao Ministério da Saúde, com registro em nome do LFM, é Riluzol 50mg em cartucho com 56 comprimidos revestidos, divididos em 4 blísteres de 14 comprimidos cada.

Figura 13: Apresentação do medicamento Riluzol 50mg com blíster ALU-PVDC.



Fonte: Elaboração própria.

Assim como foi observado para o produto acima, faz-se necessário elucidar o mercado externo de Riluzol, a fim de embasar a direção a respeito do futuro do Riluzol após a PDP. Para tanto, no estudo em questão também será utilizado o modelo das Cinco Forças de Porter.

Ameaça de Novos Entrantes

No caso do Riluzol, assim como acontece com a Leflunomida, a ameaça de novos fabricantes no mercado é uma possibilidade grande, pois o medicamento é de alto custo. Além do mais, não existem patentes vigentes para o IFA, processo ou produto acabado do referido medicamento, não havendo assim nenhuma barreira para a entrada de novos fabricantes.

Cabe ressaltar que o medicamento é fornecido pelo SUS. Neste contexto, a centralização de compra pelo MS torna a entrada desses novos fabricantes pouco viável, pois os mesmos teriam que concorrer por processo licitatório pelo mercado desse produto.

Ademais, o medicamento RILUTEK da SANOFI-AVENTIS (medicamento referência), consta com o registro vencido na ANVISA. Isso implica na entrada de novos fabricantes, pois até que haja um novo medicamento referência no mercado, não poderá haver um novo medicamento genérico ou similar, pois o mesmo teria que ser idêntico ao medicamento de referência.

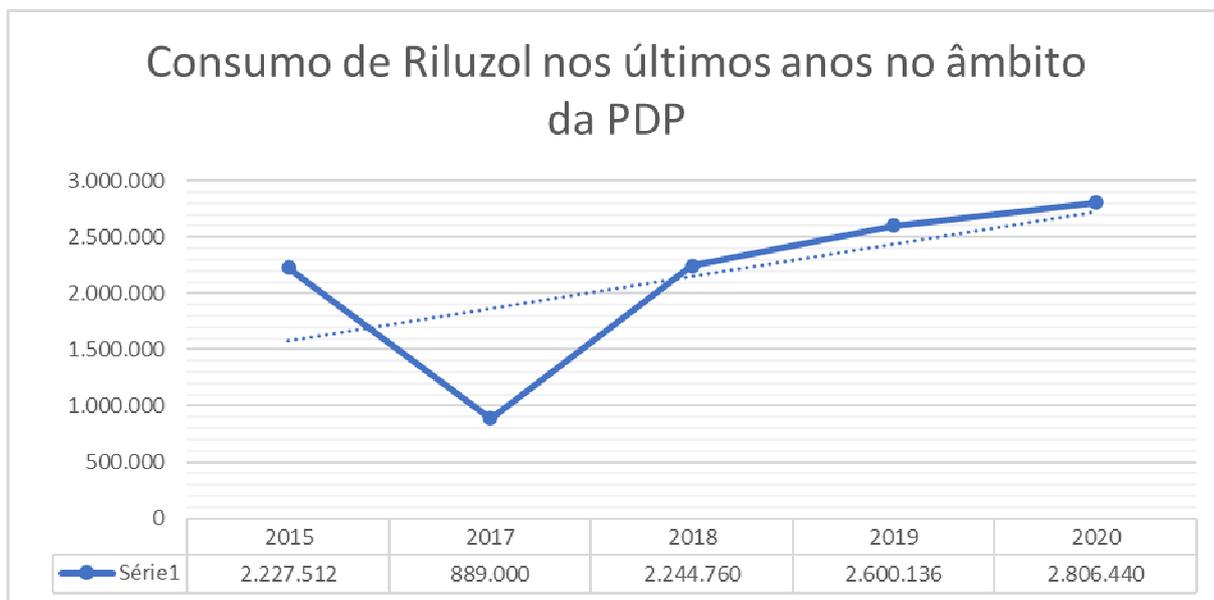
Ameaça de Serviços Substitutos

É importante ressaltar que, o Riluzol está previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica do Ministério da Saúde (PCDT Esclerose Lateral Amiotrófica - CONITEC, 2009 Ministério da Saúde), o que garante a compra do mesmo para o tratamento da doença relacionada acima.

Além disso, conforme elucidado acima, não existe até o momento nenhum medicamento substituto aprovado pela ANVISA para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA).

De acordo com o disposto na figura 14, o consumo de Riluzol está em constante crescimento desde 2017. O aumento na demanda pelo medicamento pode ter ocorrido devido ao aumento da oferta do produto e a diminuição do preço do medicamento fornecido ao MS, aumentando o acesso de pacientes ao tratamento com o medicamento, um dos objetivos da política de PDP.

Figura 14: Consumo de Riluzol nos últimos anos pelo MS



Fonte: Elaboração própria com base nas últimas aquisições do MS.

Poder de Negociação dos Fornecedores

Atualmente o Riluzol 50mg do LFM está registrado com um único fornecedor de IFA, o Cristália, que é o único fabricante nacional do referido insumo farmacêutico. Além do Cristália, há também mais 2 (dois) fabricantes internacionais: *Glenmark Generics Ltd.* (Índia) e *Farmak A.S.* (República Tcheca). Entretanto, para que o LFM produza Riluzol 50mg com IFA importado, será preciso produzir 1 (um) lote piloto com o referido IFA com vistas a obter novo registro junto à ANVISA, gerando custos adicionais para o LFM com os testes necessários.

Vale esclarecer que um dos objetivos da política de PDP é a produção do IFA por uma farmoquímica em território nacional, a fim de contribuir para redução do déficit comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), reduzir a dependência de produtos importados e garantir o acesso à saúde.. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde visa também a reconstituição da cadeia produtiva farmoquímica, ou pelo menos, maior adensamento de atividades para redução da dependência externa nessa área, além de poder corroborar para ocorrência de inovações.

Poder de Negociação dos Consumidores

No caso, o Riluzol 50mg é um produto de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo assim, há apenas um comprador para o produto. Como a demanda é muito alta, cerca de 8 milhões de comprimidos ao ano, o consumidor (SUS), detém um grande poder de negociação, forçando sempre a redução do valor do produto.

Entretanto, assim como acontece com a Leflunomida, há um Termo de Compromisso assinado entre o MS e o LFM, o qual garante que durante a vigência da PDP, o MS fará a aquisição do Riluzol por dispensa de licitação, com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso XXXII:

“na contratação em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito da Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme elencados em ato da direção nacional do SUS, inclusive por ocasião da aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica”.

Após a finalização da transferência de tecnologia e término da PDP, a aquisição passa a ser efetuada pelo MS por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII:

“para a aquisição, por pessoa jurídica de direito público interno, de bens produzidos ou serviços prestados por órgão ou entidade que integre a Administração Pública e que tenha sido criado para esse fim específico em data anterior à vigência desta Lei, desde que o preço contratado seja compatível com o praticado no mercado”.

Entretanto, conforme pode ser observado na figura 15 há mais de um laboratório oficial com registro de Riluzol vigente. Além do LFM a FURP também possui registro vigente do medicamento. Sendo assim, quando a PDP acabar e o Termo de Compromisso assinado entre o LFM e o MS não tiver mais validade, esses dois laboratórios poderão concorrer aos certames destinados à compra do medicamento instaurados pelo MS.

Todavia, é de bom tom ressaltar que no registro do Riluzol da FURP consta como local de fabricação a EMS S/A e a CPM Concessionária Paulista de Medicamentos, conforme pode ser observado na Figura 15.

Figura 15: Registro de Riluzol pela FURP

Detalhe do Produto: RILUZOL					
Nome da Empresa Detentora do Registro	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	CNPJ	43.640.754/0001-19	Autorização	1.01.039-1
Processo	25351.176119/2014-59	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	21/07/2014
Nome Comercial	RILUZOL	Registro	110390179	Vencimento do registro	07/2029
Princípio Ativo	RILUZOL			Medicamento de referência	RILUTEK
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO			ATC	OUTROS PRODUTOS QUE ATUAM SOBRE O SISTEMA NERVOSO
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1103901790016	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	24 meses
Princípio Ativo	RILUZOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: EMS S/A CNPJ: - 57.507.378/0003-65 Endereço: HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Fabricante: CPM CONCESSIONARIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A CNPJ: - 18.676.762/0001-78 Endereço: AMÉRICO BRASILIENSE - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

Sendo assim, o Ministério da Saúde não poderá adquirir o Riluzol da FURP por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII, pois o laboratório possui apenas o registro do medicamento, sendo terceirizada toda a etapa de produção.

Conforme pode ser observado na tabela 4, houve decréscimo no preço por unidade de Riluzol.

Tabela 4: Dados das compras de Riluzol no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde

RILUZOL					
	Primeiro fornecimento	Segundo fornecimento	Terceiro fornecimento	Quarto fornecimento	Quinto fornecimento
Documento	TED nº 80/2015	TED nº 160/2017	TED nº 58/2018	TED nº 02/2019	TED nº 55/2020
Unidade	2.227.512	889.000	2.244.760	2.600.136	2.806.440
Preço unitário	R\$ 3,42	R\$ 3,32	R\$ 3,15	R\$ 3,00	R\$ 2,85
Valor total	R\$ 7.618.091,04	R\$ 2.951.480,00	R\$ 7.079.973,00	R\$ 7.790.787,00	R\$ 7.988.531,00

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.saude.gov.br

Rivalidade entre as Empresas Existentes

Conforme pode ser observado na Figura 16, atualmente há apenas 10 registros vigentes: ZOLCRIS do Cristália (medicamento similar), RILUZOL do Cristália (medicamento genérico), TEKZOR da GERMED (medicamento similar), RILUZOL da PRATI-DONADUZZI (medicamento genérico), RILUZOL do LFM (medicamento genérico), LFM-RILUZOL do LFM (medicamento similar), RILUZOL da EMS (medicamento genérico) RILUZOL da SANDOZ (medicamento genérico), RILUZOL da SUN FARMA (medicamento genérico) e RILUZOL da FURP (medicamento genérico).

Figura 16: Registros de Riluzol na ANVISA

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	LFM-RILUZOL	RILUZOL	126250104	25351.391473/2016-21	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Valido	05/2027
<input type="checkbox"/>	RILUZOL	RILUZOL	102980402	25351.528110/2012-56	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Valido	10/2028
<input type="checkbox"/>	RILUZOL	RILUZOL	102351037	25351.188631/2009-66	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Valido	07/2026
<input type="checkbox"/>	RILUZOL	RILUZOL	110390179	25351.176119/2014-59	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP - 43.640.754/0001-19	Valido	07/2029
<input type="checkbox"/>	RILUZOL	RILUZOL	100470502	25351.587678/2010-49	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Valido	08/2026
<input type="checkbox"/>	RILUZOL	RILUZOL	146820031	25351.703208/2010-14	SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 05.035.244/0001-23	Valido	11/2025
<input type="checkbox"/>	TEKZOR	RILUZOL	105830733	25351.185671/2009-42	GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65	Valido	07/2026
<input type="checkbox"/>	ZOLCRIS	RILUZOL	102980458	25351.189910/2017-20	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA. - 44.734.671/0001-51	Valido	05/2027
<input type="checkbox"/>	riluzol	RILUZOL	126250103	25351.391462/2016-41	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Valido	12/2026
<input type="checkbox"/>	riluzol	RILUZOL	125680294	25351.290310/2015-53	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA - 73.856.593/0001-66	Valido	09/2029

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

4.3 Cloridrato de Ziprasidona

Cloridrato de Ziprasidona 40 mg e 80 mg cápsula é um produto constante da lista de produtos estratégicos para o SUS, tendo como o IFA cloridrato de ziprasidona, usado para o tratamento da esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e esquizofreniforme, estados de agitação psicótica e mania bipolar aguda.

A esquizofrenia é conhecida como um transtorno psiquiátrico devastador que pode acometer aproximadamente 1% da população mundial ao longo da vida. Esses indivíduos são geralmente acometidos da doença no auge do seu potencial produtivo e o curso da doença é crônico e debilitante. Apesar dos progressos observados no tratamento da esquizofrenia, com a introdução de alguns antipsicóticos atípicos, as medicações continuam sendo bastante limitadas na sua eficácia clínica. (KAPUR & SEEMAN, 2001)

Já o transtorno afetivo bipolar (TAB), é classificado em transtornos bipolares tipo I - caracterizado por um ou mais episódios maníacos ou mistos, transtornos bipolares tipo II - onde ocorrem um ou mais episódios depressivos maiores acompanhados por, pelo menos, um episódio hipomaníaco, transtornos ciclotímicos - caracterizado por perturbação crônica e

flutuante do humor e aqueles transtornos sem outra especificação (SOE) (HILTY *et al.*, 1999).

O TAB já é considerado um problema de saúde pública, com uma prevalência mundial em torno de 1,5%, associado a um elevado risco de mortalidade, pois aproximadamente 25% dos pacientes tentam suicídio em alguma etapa de suas vidas (HILTY *et al.*, 1999).

O Cloridrato de Ziprasidona é um antagonista dos receptores dopaminérgicos do tipo D2, entretanto a sua ação é bem maior nos receptores de serotonina do tipo 5HT2A e interage também com outros receptores serotoninérgicos (5HT1A, 5HT2C e 5HT1D) com afinidade igual ou maior que ao receptor D2 (SWEETMAN, 2009). Este medicamento possui atividade agonista dos receptores serotoninérgicos 5HT1A e inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina, isto o diferencia dos outros antipsicóticos atípicos. O Cloridrato de Ziprasidona possui ainda efeitos ansiolíticos e antidepressivos (KAPUR & REMINGTON, 2001; STIMMEL *et al.*, 2002).

De acordo com a Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da esquizofrenia, o Cloridrato de Ziprasidona não é o único medicamento disponível para o tratamento da referida doença. Além do Cloridrato de Ziprasidona, há também a risperidona, a quetiapina, a olanzapina, a clozapina, a clorpromazina, o haloperidol e o decanoato de haloperidol. Já para o tratamento do transtorno afetivo bipolar, a ziprasidona não foi incluída no referido PCDT pois, até o momento não foram apresentadas evidências de superioridade a outras opções com melhor relação de custo-efetividade.

Sob o Termo de Compromisso nº 09/2010, o projeto de PDP Cloridrato de Ziprasidona foi aprovado, envolvendo, o Laboratório EMS, como parceiro farmacêutico, a Globe Química, como parceiro farmoquímico, e o Laboratório Farmacêutico da Marinha - LFM. Cabe ressaltar que inicialmente o parceiro farmoquímico da referida PDP era a empresa NPA, entretanto, por problemas internos da empresa, a mesma solicitou a sua exclusão na PDP e o LFM selecionou a empresa Globe Química em substituição à empresa NPA.

As Entidades Privadas e a Instituição Pública viabilizaram a proposta de desenvolvimento de uma tecnologia 100% nacional visando implantar no Brasil a produção dos produtos supracitados com o objetivo de atender primordialmente a 100% demanda do Ministério da Saúde.

A Portaria nº 2.978, de 4 de dezembro de 2013 estabeleceu a aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento Cloridrato de Ziprasidona 40mg e 80mg cápsula, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente

Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde. A primeira distribuição do medicamento adquirido pelo Ministério da Saúde seria efetuada a partir de julho de 2017 pelo Laboratório EMS dentro dos padrões de qualidade exigidos pela ANVISA.

Quanto às etapas de absorção de tecnologia, para efetivação da etapa de embalagem primária, secundária e terciária no LFM foi necessário realizar algumas adequações (especificações e *layouts*) da embalagem em blíster alumínio-alumínio (ALU-ALU) no LFM, a apresentação do produto do LFM é em cartucho com 30 cápsulas, contendo 3 blísteres com 10 unidades cada, enquanto que a apresentação da EMS é em cartucho com 28 cápsulas, contendo 4 blísteres com 7 unidades cada. Para capacitação operacional o LFM contou com ampla assessoria da Divisão de Desenvolvimento de Embalagem da EMS e treinamentos através de visitas para acompanhamento de produção no parceiro privado.

Todos os insumos utilizados na embalagem dos lotes foram fornecidos pela EMS. Com o aprendizado obtido na transferência de tecnologia da Leflunomida, foi possível absorver a tecnologia de embalagem da Ziprasidona sem maiores problemas.

Para a transferência da tecnologia analítica, a mesma equipe do LFM com representantes da Divisão de Controle de Especificações e Divisão de Validação que participaram desta etapa na Leflunomida e no Riluzol, foi designada para ser capacitada pela EMS para a Ziprasidona. Como já padronizado pelo LFM, inicialmente foram disponibilizados, pela EMS, documentos de transferência de conhecimento para familiarização pelo grupo do LFM. Posteriormente foram realizadas visitas técnicas à EMS para acompanhar as análises dos métodos envolvidos na produção de Ziprasidona (produto acabado e IFA importado).

Quanto ao IFA nacional, a empresa Globe Química, responsável pela internalização do insumo no Brasil, enviou uma amostra do referido IFA desenvolvido para a EMS realizar as validações analíticas e a produção de um lote galênico para teste. Até o momento ainda não foi emitido nenhum laudo a respeito das análises realizadas pela EMS.

Os métodos do produto acabado Ziprasidona 40mg e 80mg são semelhantes aos métodos de rotina utilizados pelo LFM. As visitas dos técnicos do LFM à EMS foram valiosas para o aprimoramento do pessoal nas técnicas empregadas no controle de qualidade do produto, permitindo o acompanhamento de todo fluxo de análise - preparação das amostras, equipamentos, materiais utilizados, registro dos resultados.

Para o início das atividades de controle de qualidade no LFM, foi realizada a condução dos processos de validação a partir de um extenso esforço, resultando na inserção de vários métodos analíticos na rotina de controle de qualidade.

Para efetivar a transferência de tecnologia de fabricação do medicamento Cloridrato de Ziprasidona 40 e 80mg cápsulas da EMS para o Laboratório Farmacêutico da Marinha, foram produzidos três lotes piloto para cada dosagem.

Quanto à etapa de envase das cápsulas, ressalta-se que representou um marco no LFM, pois apesar de o Laboratório possuir uma linha para produção de cápsulas, o mesmo não possui nenhum medicamento registrado nesta linha. Sendo assim, a Ziprasidona é o primeiro medicamento em cápsula que o LFM possui em seu portfólio.

Já para a etapa de manipulação do pó para posterior envase em cápsula, essa etapa é realizada por via úmida, apesar da apresentação do produto ser em cápsula. Todavia, o agente aglutinante para essa etapa é um produto ao qual o LFM nunca trabalhou, mesmo assim, não houve dificuldade para a realização da etapa de mistura e posterior secagem em estufa do pó.

Conforme pode ser observado na Figura 17, a apresentação do medicamento para fornecimento ao Ministério da Saúde, com registro em nome do LFM, é Cloridrato de Ziprasidona 40mg ou Cloridrato de Ziprasidona 80mg em cartucho com 30 cápsulas, divididos em 3 blísteres de 10 cápsulas cada.

Figura 17: Apresentação do medicamento Cloridrato de Ziprasidona 40mg com blíster ALU-ALU.



Fonte: Elaboração própria.

Assim como foi observado para os produtos já apresentados anteriormente faz-se necessário elucidar o mercado externo de Cloridrato de Ziprasidona 40 e 80mg, a fim de embasar a direção a respeito do futuro do medicamento após a PDP. Para tanto, no estudo em questão também será utilizado o modelo das Cinco Forças de Porter.

Ameaça de Novos Entrantes

No caso do Cloridrato de Ziprasidona 40 e 80mg, a ameaça de novos fabricantes no mercado é uma possibilidade grande, pois o medicamento é de alto custo. Além do mais, não existem patentes vigentes para o IFA, processo ou produto acabado do referido medicamento, não havendo assim nenhuma barreira para a entrada de novos fabricantes.

Entretanto, a centralização de compra pelo MS torna a entrada desses novos fabricantes pouco viável, pois os mesmos teriam que concorrer por processo licitatório pelo mercado desse produto. Cabe ressaltar que o medicamento é fornecido pelo SUS.

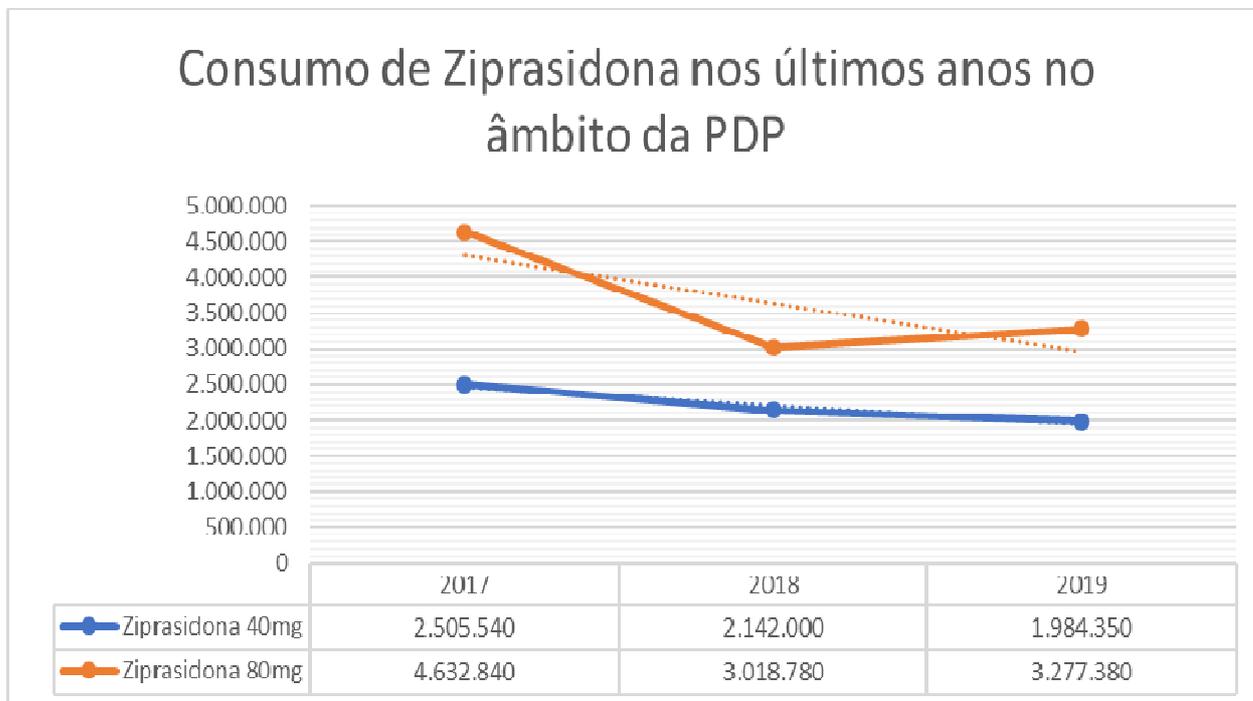
Ameaça de Serviços Substitutos

No caso do Cloridrato de Ziprasidona, como foi observado anteriormente, o mesmo está no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da esquizofrenia, o que garante a compra do mesmo para o tratamento da doença relacionada acima (PCDT Esquizofrenia, CONITEC, 2013 Ministério da Saúde).

Entretanto, há outros medicamentos no referido protocolo para o tratamento da mesma doença e, além do mais, podem surgir novos medicamentos mais eficazes para o tratamento da esquizofrenia no mercado, ocasionando uma substituição no tratamento da doença pelo MS, o que ocasionará em drástica redução do consumo desse medicamento.

Além do mais, conforme pode ser observado na figura 18, o consumo de Cloridrato de Ziprasidona está em constante queda, indicando que o consumo do referido medicamento está diminuindo no Sistema Único de Saúde. Essa redução pode estar relacionada com a substituição por um medicamento com maior eficácia disponível no mercado.

Figura 18: Consumo de Ziprasidona nos últimos anos pelo MS



Fonte: Elaboração própria com base nas últimas aquisições do MS.

Poder de Negociação dos Fornecedores

Atualmente a Ziprasidona 40 mg e 80 mg do LFM está registrada com apenas um fornecedor de IFA internacional e posteriormente, assim que o IFA da Globe Química for aprovado, será adicionado ao registro do LFM como um segundo fornecedor de IFA, que será o único fabricante nacional do referido IFA. Atualmente há apenas 2 fabricantes internacionais: *Dr. Reddy's Laboratories* (Índia) e *Pharmacia & Upjohn Co.* (EUA). Como o LFM irá possuir dois fornecedores de IFA, sendo um nacional e um internacional, os fornecedores não representarão uma grande ameaça ao desempenho da empresa, visto que, na ausência do fornecimento do IFA por parte de um fornecedor, o outro pode suprir essa carência.

Todavia, cabe ressaltar que, como os demais medicamentos contidos na política de PDP, a produção do IFA por farmoquímica em território nacional é um dos objetivos dessa política para continuidade da política do SUS, além dos demais citados anteriormente.

Poder de Negociação dos Consumidores

No caso do Cloridrato de Ziprasidona 40 mg e 80 mg, o mesmo é um produto de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo assim, há apenas um comprador para o produto. Como a demanda é muito alta, cerca de 8 milhões de cápsulas ao ano, o consumidor (MS), detém um grande poder de negociação, forçando sempre a redução do valor do produto.

Entretanto, assim como acontece com os produtos anteriores, há um Termo de Compromisso assinado entre o MS e o LFM, que consta que durante a duração da PDP, o MS faz a aquisição do Cloridrato de Ziprasidona por dispensa de licitação, com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso XXXII:

“na contratação em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito da Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme elencados em ato da direção nacional do SUS, inclusive por ocasião da aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica”.

Após a finalização da transferência de tecnologia e término da PDP, a aquisição passa a ser efetuada pelo MS por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII:

“para a aquisição, por pessoa jurídica de direito público interno, de bens produzidos ou serviços prestados por órgão ou entidade que integre a Administração Pública e que tenha sido criado para esse fim específico em data anterior à vigência desta Lei, desde que o preço contratado seja compatível com o praticado no mercado”.

Entretanto, assim como acontece com o Riluzol, conforme pode ser observado na figura 9, há mais de um laboratório oficial com registro de Cloridrato de Ziprasidona vigente. Além do LFM, a FURP também possui registro vigente do medicamento. Sendo assim, quando a PDP acabar e o Termo de Compromisso assinado entre o LFM e o MS não tiver mais validade, esses dois laboratórios irão disputar pelas vendas de Cloridrato de Ziprasidona para o MS.

Todavia, cabe ressaltar que no registro do Cloridrato de Ziprasidona da FURP, o mesmo consta como local de fabricação a EMS S/A e a CPM Concessionária Paulista de Medicamentos, conforme pode ser observado na Figura 19.

Figura 19: Registro de Cloridrato de Ziprasidona pela FURP

Detalhe do Produto: CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	CNPJ	43.640.754/0001-19	Autorização	1.01.039-1
Processo	25351.176077/2014-03	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	20/06/2014
Nome Comercial	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA	Registro	110390171	Vencimento do registro	06/2029
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO			Medicamento de referência	GEODON
Classe Terapêutica	ANTIPSIKÓTICOS			ATC	ANTIPSIKÓTICOS
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	40 MG CAP DURA CT BL AL AL X 10 ATIVA	1103901710012	CAPSULA GELATINOSA DURA	20/06/2014	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/ALUMÍNIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: EMS S/A CNPJ: - 57.507.378/0003-65 Endereço: HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: Fabricante: CPM CONCESSIONÁRIA PAULISTA DE MEDICAMENTOS S/A CNPJ: - 18.676.762/0001-78 Endereço: AMÉRICO BRASILENSE - SP - BRASIL Etapa de Fabricação: 				

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

Sendo assim, o Ministério da Saúde não poderá adquirir o Cloridrato de Ziprasidona da FURP por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII, pois o

laboratório possui apenas o registro do medicamento, sendo terceirizada toda a etapa de produção.

Conforme pode ser observado na tabela 5, houve decréscimo no preço por unidade de Cloridrato de Ziprasidona.

Tabela 5: Dados das compras de Ziprasidona no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde

ZIPRASIDONA						
	Primeiro fornecimento		Segundo fornecimento		Terceiro fornecimento	
Documento	TED nº 4/2017		TED nº 78/2018		TED nº 30/2019	
Dosagem	Ziprasidona 40mg	Ziprasidona 80mg	Ziprasidona 40mg	Ziprasidona 80mg	Ziprasidona 40mg	Ziprasidona 80mg
Unidade	2.505.540	4.632.840	2.142.000	3.018.780	1.984.350	3.277.380
Preço unitário	R\$ 2,90	R\$ 4,28	R\$ 2,70	R\$ 3,95	R\$ 2,61	R\$ 3,87
Valor total	R\$ 7.266.066,00	R\$ 19.828.555,20	R\$ 5.783.400,00	R\$ 11.924.181,00	R\$ 5.179.153,50	R\$ 12.683.460,50

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.saude.gov.br

Rivalidade entre as Empresas Existentes

Conforme pode ser observado na figura 20, há apenas 5 registros vigentes de Ziprasidona na ANVISA: GEODON da PFIZER (medicamento referência), ZIPRASIDONA da EMS (medicamento genérico), ZIPRASIDONA do LFM (medicamento genérico), LFM-ZIPRASIDONA do LFM (medicamento similar) e ZIPRASIDONA da FURP (medicamento genérico).

Figura 20: Registros de Ziprasidona na ANVISA

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO	102351095	25351.435315/2012-16	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Válido	12/2028
<input type="checkbox"/>	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO	110390171	25351.176077/2014-03	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP - 43.640.754/0001-19	Válido	06/2029
<input type="checkbox"/>	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO	126250099	25351.649156/2013-16	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Válido	09/2029
<input type="checkbox"/>	GEODON	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO	102160271	25351.313495/2019-01	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - 46.070.868/0036-99	Válido	02/2028
<input type="checkbox"/>	LFM ZIPRASIDONA	CLORIDRATO DE ZIPRASIDONA MONOIDRATADO	126250096	25351.513254/2012-58	LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Válido	12/2028

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

4.4 Citrato de Sildenafil

O Citrato de Sildenafil 20, 25 e 50mg comprimidos revestidos é um produto constante da lista de produtos estratégicos para o SUS, tendo como o IFA citrato de sildenafil, sendo o citrato de sildenafil 20mg indicado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, elevação da pressão arterial nas artérias dos pulmões.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como uma anormalidade circulatória caracterizada por aumento da resistência vascular na pequena circulação, em geral por meio de vários mecanismos, envolvendo remodelamento da parede arterial, vasoconstrição e trombose *in situ*. O aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP) leva à insuficiência ventricular direita (IVD), podendo levar à morte precoce (ELKAYAM & GLEICHER, 1998).

Enquanto que o citrato de sildenafil nas concentrações de 25 e 50mg é usado para o tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de obter ou manter uma ereção (rigidez do pênis) suficiente para um desempenho sexual satisfatório, além disso, o citrato de sildenafil 25 e 50mg está indicado para uso *off label* no tratamento da esclerose sistêmica progressiva e Síndrome cr(e)st, além de outras formas de esclerose sistêmica.

O uso *off label* é caracterizado quando um medicamento é utilizado para uma indicação diferente da autorizada pelo órgão regulatório de um país (ANVISA, 2005).

A esclerose sistêmica progressiva é caracterizada por um processo auto-imune de etiologia desconhecida, resultando em vasculopatia fibrótica e um acúmulo difuso de proteínas na matriz extracelular e pode ocasionar hipertensão pulmonar mesmo na ausência de fibrose significativa. No envolvimento pulmonar, observa-se inflamação e fibrose do interstício, alvéolos e tecido peribrônquico. (HARRISON *et al*, 1991).

A síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, distúrbios da motilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) é uma forma limitada de esclerodermia na qual há um depósito de cristais de hidroxapatita como resultado de um distúrbio localizado do tecido conjuntivo da pele, bolsas serosas, tendões, cápsula articular, membrana sinovial e cartilagem (calcificação “distrófica”). Os cristais de hidroxapatita são componentes do osso normal e também são responsáveis pela maioria das calcificações nos tecidos moles do corpo. Além das manifestações clássicas da pele, podem surgir manifestações de fibrose intersticial pulmonar, muitas vezes sem qualquer outra forma de expressão, causa hipertensão pulmonar e pode desencadear doença cardíaca pulmonar hipertensiva com conseqüente manifestações de insuficiência cardíaca. A associação da síndrome CREST com cirrose biliar primária é apontada como frequente (FARRERAS-ROZMAN, 2000; FAUCIA, 2008).

De acordo com a Portaria nº 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 23 de setembro de 2014, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, a sildenafil 20mg não é o único medicamento disponível para o tratamento da referida doença (PCDT Hipertensão Arterial Pulmonar, CONITEC, 2014 Ministério da Saúde). Além da sildenafil, há também o anlodipino, o nifedipino, a iloprost, a ambrisentana e a bosentana. Já para o tratamento da esclerose sistêmica, conforme consta na Portaria nº 9, de 28 de agosto de 2017, a sildenafil 25 e 50mg é utilizada, entretanto, também não é o único medicamento utilizado para tratar a referida doença, sendo utilizados a ciclofosfamida, o metotrexato, o captopril, a azatioprina, o nifedipino, a metoclopramida, o omeprazol, a prednisona e o besilato de anlodipino.

A Portaria nº 3.485, de 18 de dezembro de 2017 estabeleceu a aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento Citrato de Sildenafil 20, 25 e 50mg comprimido revestido, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde.

Quanto às etapas de absorção de tecnologia, para absorção da etapa de embalagem primária, secundária e terciária no LFM foi necessário realizar algumas adequações (especificações e layouts) da embalagem em blíster alumínio-PVDC (ALU-PVDC) no LFM,

a apresentação do Citrato de Sildenafil 20mg do LFM é em cartucho com 60 comprimidos. Já para Citrato de Sildenafil 25 e 50mg, a apresentação é em cartucho com 8 comprimidos, contendo 2 blísteres com 4 unidades cada.

Para capacitação operacional o LFM contou com ampla assessoria da Divisão de Desenvolvimento de Embalagem da EMS e treinamentos através de visitas para acompanhamento de produção no parceiro privado. O início da embalagem dos comprimidos produzidos pela EMS e fornecidos em *bulk* para o LFM está prevista para o 3º quadrimestre de 2021.

Em virtude das dificuldades na compra/importação de materiais e limitações para o deslocamento de pessoal, decorrentes da pandemia da Covid-19, foi necessária alteração no planejamento das atividades, com consequente adiamento da etapa. Já para a etapa transferência de tecnologia do produto acabado, essa etapa está prevista para iniciar no 2º quadrimestre de 2022 com a capacitação operacional e a aquisição do IFA da Globe Química. O início da produção dos lotes piloto está previsto para o 1º quadrimestre de 2023.

Conforme pode ser observado na Figura 21, a apresentação do medicamento para fornecimento ao Ministério da Saúde, com registro em nome do LFM, é Citrato de Sildenafil 20mg em cartucho com 60 comprimidos revestidos, divididos em 4 blísteres de 15 comprimidos cada. Já para as concentrações de Citrato de Sildenafil 25 e 50mg, a apresentação é em cartucho com 8 comprimidos revestidos, divididos em 2 blísteres de 4 comprimidos cada (Figura 22).

Figura 21: Apresentação do medicamento Citrato de Sildenafil 20mg com blíster ALU-PVDC.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 22: Apresentação do medicamento Citrato de Sildenafil 50mg com blíster ALU-PVDC.



Fonte: Elaboração própria.

Assim como foi observado para os produtos acima, faz-se necessário elucidar o mercado externo de Citrato de Sildenafil, a fim de embasar a direção a respeito do futuro do referido medicamento após a PDP. Para tanto, no estudo em questão também será utilizado o modelo das Cinco Forças de Porter.

Ameaça de Novos Entrantes

No caso do Citrato de Sildenafil 25 e 50mg, a ameaça de novos fabricantes no mercado é uma possibilidade grande, pois é um medicamento muito consumido no Brasil, principalmente para o tratamento da impotência, e, até mesmo, o uso recreativo (COUTO, 2011; SMITH & ROMANELLI, 2005). Já para Citrato de Sildenafil 20mg, a entrada de novos fabricantes não é uma ameaça muito grande, pois o medicamento é de aquisição centralizada pelo MS.

Além do mais, não há mais nenhuma patente vigente para o IFA, processo ou produto acabado do referido medicamento, não havendo assim nenhuma barreira para a entrada de novos fabricantes.

Entretanto, com a centralização de compra pelo MS torna a entrada desses novos fabricantes pouco viável para a venda no mercado público, pois os mesmos teriam que concorrer por processo licitatório. Todavia, cabe ressaltar que apesar de ser um medicamento de compra centralizada pelo MS, o mercado privado é bastante extenso, o que torna atrativo para outras empresas ter este produto em seu portfólio.

Ameaça de Serviços Substitutos

No caso do Citrato de Sildenafil 20mg, o mesmo está no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar do Ministério da Saúde, o que garante a compra do mesmo para o tratamento da doença relacionada acima.

Já para o Citrato de Sildenafil 25 e 50mg estão no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Disfunção Erétil, além do mais, conforme mencionado acima essas dosagens também são utilizadas *Off Label* para o tratamento da esclerose sistêmica progressiva e Síndrome cr(e)st.

Entretanto, há outros medicamentos no referido protocolo para o tratamento dessas doenças e, além do mais, podem surgir novos medicamentos mais eficazes no mercado, ocasionando uma substituição no tratamento da doença pelo MS, o que ocasionará em drástica redução do consumo desse medicamento.

Poder de Negociação dos Fornecedores

Atualmente o Citrato de Sildenafil 20, 25 e 50mg do LFM está registrada com um único fornecedor de IFA internacional. Está previsto para o 1º quadrimestre de 2023 a inclusão do IFA da Globe Química nas alterações pós-registro dos medicamentos. A Globe Química será a única fabricante nacional do referido IFA. Além da Globe Química, há também mais 2 fabricantes internacionais: *Ultratech India Limited* (Índia) e *Manus Akteva Biopharma LLP* (Índia).

No caso do medicamento Citrato de Sildenafil 20, 25 e 50mg, o fornecedor do IFA não exerce um poder de negociação muito forte, pois como os medicamentos serão registrados com dois fabricantes de IFA, um nacional e um internacional, caso haja algum problema em um dos fornecedores, ou caso o fornecedor não queira fornecer o IFA por um preço justo, haverá sempre um outro fornecedor que poderá fornecer a matéria-prima.

Entretanto, cabe ressaltar que um dos objetivos da política de PDP é a produção do IFA por uma farmoquímica em território nacional, a fim de contribuir para redução do déficit comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e garantir o acesso à saúde.

Poder de Negociação dos Consumidores

No caso do Citrato de Sildenafil 20, 25 e 50mg, o mesmo é um produto de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo assim, há apenas um comprador para o produto. Como a demanda é muito alta, cerca de 6,3 milhões de comprimidos ao ano, o consumidor (MS), detém um grande poder de negociação, forçando sempre a redução do valor do produto.

Entretanto, como há um Termo de Compromisso assinado entre o MS e o LFM, durante a duração da PDP, o MS faz a aquisição da Leflunomida por dispensa de licitação, com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso XXXII:

“na contratação em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito da Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme elencados em ato da direção nacional do SUS, inclusive por ocasião da aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica”.

Após a finalização da transferência de tecnologia e término da PDP, a aquisição passa a ser efetuada pelo MS por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII:

“para a aquisição, por pessoa jurídica de direito público interno, de bens produzidos ou serviços prestados por órgão ou entidade que integre a Administração Pública e que tenha sido criado para esse fim específico em data anterior à vigência desta Lei, desde que o preço contratado seja compatível com o praticado no mercado”.

Entretanto, assim como acontece com o Riluzol e com o Cloridrato de Ziprasidona, conforme pode ser observado na figura 9, há mais de um laboratório oficial com registro de Citrato de Sildenafil 20mg vigente. Além do LFM, a FURP também possui registro vigente do medicamento. Sendo assim, quando a PDP acabar e o Termo de Compromisso assinado entre o LFM e o MS não tiver mais validade, esses dois laboratórios irão disputar pelas vendas de Citrato de Sildenafil 20mg para o MS.

Todavia, cabe ressaltar que no registro do Citrato de Sildenafil 20mg da FURP, o mesmo consta como local de fabricação a EMS S/A, conforme pode ser observado na Figura 23.

Figura 23: Registro de Citrato de Sildenafil 20mg pela FURP

Detalhe do Produto: CITRATO DE SILDENAFILA						
Nome da Empresa Detentora do Registro	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP	CNPJ	43.640.754/0001-19	Autorização	1.01.039-1	
Processo	25351.672642/2014-60	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	09/05/2016	
Nome Comercial	CITRATO DE SILDENAFILA	Registro	110390212	Vencimento do registro	05/2026	
Princípio Ativo	CITRATO DE SILDENAFILA			Medicamento de referência	REVIATIO	
Classe Terapêutica	VASODILATADORES			ATC	VASODILATADORES	
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional		
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	
1	20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 15 ATIVA	1103902120014	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/05/2016	24 meses	
Princípio Ativo	CITRATO DE SILDENAFILA					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA () 					
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: EMS S/A CNPJ: - 57.507.378/0003-65 Endereço: HORTOLÂNDIA - SP - BRASIL Etapas de Fabricação: Processo produtivo completo 					

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

Sendo assim, o Ministério da Saúde não poderá adquirir o Citrato de Sildenafil 20mg da FURP por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII, pois o laboratório possui apenas o registro do medicamento, sendo terceirizada toda a etapa de produção.

Tabela 6: Dados das compras de Citrato de Sildenafil no âmbito da PDP realizada pelo Ministério da Saúde

CITRATO DE SILDENAFILA			
	Primeiro fornecimento		
Documento	TED nº 31/2019		
Dosagem	20mg	25mg	50mg
Unidade	5.772.266	419.232	160.320
Preço unitário	R\$ 3,47	R\$ 1,40	R\$ 1,29
Valor total	R\$ 20.029.763,00	R\$ 586.924,80	R\$ 206.812,80

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.saude.gov.br

Rivalidade entre as Empresas Existentes

Atualmente há apenas 9 registros vigentes para o Citrato de Sildenafil 20mg (Figura 24): REVATIO da PFIZER (medicamento referência), DENAVAS da LEGRAND (medicamento similar), Citrato de Sildenafil da LEGRAND (medicamento genérico), REDATIM da EMS (medicamento similar), Citrato de Sildenafil da EMS (medicamento genérico), Citrato de Sildenafil da FURP (medicamento genérico), Citrato de Sildenafil da GERMED (medicamento genérico), Citrato de Sildenafil do LFM (medicamento genérico) e Citrato de Sildenafil da NOVA QUÍMICA (medicamento genérico).

Figura 24: Registros de Citrato de Sildenafil 20mg na ANVISA

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	102351136	25351.243430/2014-85	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Válido	03/2026
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	110390212	25351.672642/2014-60	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP - 43.640.754/0001-19	Válido	05/2026
<input type="checkbox"/>	DENAVAS	CITRATO DE SILDENAFILA	167730416	25351.467062/2014-52	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26	Válido	07/2026
<input type="checkbox"/>	REDATIM	CITRATO DE SILDENAFILA	102351169	25351.467064/2014-41	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Válido	09/2026
<input type="checkbox"/>	cittrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	105830791	25351.321371/2014-75	GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65	Válido	06/2026
<input type="checkbox"/>	cittrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	126250101	25351.068508/2014-78	LABORATÓRIO FARMACÉUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Válido	07/2026
<input type="checkbox"/>	cittrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	167730424	25351.321590/2014-05	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26	Válido	08/2026
<input type="checkbox"/>	cittrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	126750198	25351.458324/2014-98	NOVA QUÍMICA FARMACÉUTICA S/A - 72.593.791/0001-11	Válido	08/2026
<input type="checkbox"/>	REVATIO	CITRATO DE SILDENAFILA	102160265	25351.190116/2019-91	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - 46.070.868/0036-99	Válido	07/2025

Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 25/05/2021.

Já para o Citrato de Sildenafil nas dosagens de 25mg e 50mg, conforme observado na Figura 25, há 25 registros vigentes, sendo 8 registros de similares: AH-ZUL da LEGRAND, DIRECTUS da PRATI-DONADUZZI, PRILO da ACHÉ, SOLLEVARE da EMS, VASIFIL da NOVA QUÍMICA, VIASIL da TEUTO, VIRINEO da BRAINFARMA e HAZEX da CIMED; e 16 registros de genéricos: Citrato de Sildenafil da ACHÉ, Citrato de Sildenafil da BRAINFARMA, Citrato de Sildenafil da GEOLAB, Citrato de Sildenafil da TEUTO, Citrato de Sildenafil da PRATI-DONADUZZI, Citrato de Sildenafil da RANBAXY, Citrato de Sildenafil da SANDOZ, Citrato de Sildenafil da SANOFI MEDLEY, Citrato de Sildenafil da AUROBINDO, Citrato de Sildenafil da CIMED, Citrato de Sildenafil da EMS, Citrato de Sildenafil da EMS SIGMA PHARMA, Citrato de Sildenafil da GERMED, Citrato de Sildenafil do LFM, Citrato de Sildenafil da LEGRAND e Citrato de Sildenafil da ZYDUS NIKKHO, além do VIAGRA da PFIZER (medicamento referência).

Figura 25: Registros de Citrato de Sildenafil 25mg e 50mg na ANVISA

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	AH-ZUL	CITRATO DE SILDENAFILA	167730460	25351.375923/2015-58	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26	Válido	10/2026
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	105730689	25351.011699/2019-01	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	Válido	01/2026
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	155840145	25351.545317/2011-89	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A - 05.161.069/0001-10	Válido	04/2026
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	154230214	25351.023057/2011-34	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÉUTICA S/A - 03.485.572/0001-04	Válido	03/2029
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	103700561	25351.105876/2011-12	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	Válido	06/2026
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	125680261	25351.657412/2011-25	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA - 73.856.593/0001-66	Válido	10/2027
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	123520242	25351.008015/2011-25	RANBAXY FARMACÉUTICA LTDA - 73.663.650/0001-90	Válido	04/2026
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	100470479	25351.739066/2009-44	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Válido	06/2025
<input type="checkbox"/>	CITRATO DE SILDENAFILA	CITRATO DE SILDENAFILA	183260168	25351.697141/2014-82	SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA - 10.588.595/0010-92	Válido	04/2026
<input type="checkbox"/>	DIRECTUS	CITRATO DE SILDENAFILA	125680263	25351.790118/2011-14	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA - 73.856.593/0001-66	Válido	04/2028
<input type="checkbox"/>	PRILO	CITRATO DE SILDENAFILA	105730488	25351.301590/2011-24	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A - 60.659.463/0029-92	Válido	05/2026
<input type="checkbox"/>	SOLLEVARE	CITRATO DE SILDENAFILA	102350989	25351.468643/2009-11	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Válido	06/2025
<input type="checkbox"/>	VASIFIL	CITRATO DE SILDENAFILA	126750240	25351.413434/2015-10	NOVA QUIMICA FARMACÉUTICA S/A - 72.593.791/0001-11	Válido	12/2026
<input type="checkbox"/>	VIASIL	CITRATO DE SILDENAFILA	103700560	25351.103953/2011-18	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	Válido	06/2026
<input type="checkbox"/>	VIRINEO	CITRATO DE SILDENAFILA	155840472	25351.332058/2015-55	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÉUTICA S.A - 05.161.069/0001-10	Válido	08/2025
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	151670053	25351.061247/2013-23	AUROBINDO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LIMITADA - 04.301.884/0001-75	Válido	06/2029
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	143810213	25351.000248/2012-47	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA - 02.814.497/0001-07	Válido	08/2028
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	102351117	25351.384649/2015-16	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Válido	01/2026
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	135690694	25351.413402/2015-14	EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31	Válido	12/2026
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	105830819	25351.376014/2015-37	GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65	Válido	10/2026
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	126250102	25351.743544/2014-14	LABORATORIO FARMACÉUTICO DA MARINHA - 00.394.502/0071-57	Válido	10/2026
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	167730451	25351.375969/2015-77	LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26	Válido	10/2026
<input type="checkbox"/>	citrato de sildenafil	CITRATO DE SILDENAFILA	156510071	25351.714726/2011-75	ZYDUS NIKKHO FARMACÉUTICA LTDA - 05.254.971/0001-81	Válido	02/2029
<input type="checkbox"/>	hazex	CITRATO DE SILDENAFILA	143810234	25351.017439/2012-64	CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA - 02.814.497/0001-07	Válido	07/2029
<input type="checkbox"/>	VIAGRA	CITRATO DE SILDENAFILA	102160262	25351.190054/2019-17	LABORATÓRIOS PFIZER LTDA - 46.070.868/0036-99	Válido	02/2028

Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 25/05/2021.

4.5 Daclatasvir

Daclatasvir 30mg, 60mg e 90mg comprimidos revestidos é um produto constante da lista de produtos estratégicos para o SUS, tendo como o IFA daclatasvir, sendo indicado para o tratamento da hepatite C.

O daclatasvir em combinação com outros agentes é indicado para o tratamento de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) em pacientes adultos com infecção por HCV de genótipos 1, 2, 3 ou 4, virgens de tratamento ou experimentados, incluindo pacientes com cirrose compensada e descompensada, recorrência de HCV após transplante hepático e pacientes coinfectados com HCV/HIV. O daclatasvir deve ser sempre utilizado com outros medicamentos para tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C.

A hepatite C vem sendo estudada há vários anos, mesmo antes da descoberta do vírus causador da doença. Nas últimas décadas, entretanto, houveram avanços significativos no entendimento de sua epidemiologia, modos de transmissão, patogenicidade, diagnóstico e terapêutica. Sabe-se hoje que, a hepatite C compete com a doença hepática alcoólica como a maior causa de doença crônica do fígado (STRAUSS, 2001).

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo, inclusive no Brasil. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que em torno de 3% da população brasileira estaria infectada por esse vírus (WHO, 1997).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hepatite C, o daclatasvir 30 e 60mg não é o único medicamento disponível para o tratamento da referida doença. Além do daclatasvir, há também a alfapeguinterferona 2a, o sofosbuvir, o glecaprevir, o velpatasvir, o ledipasvir, o elbasvir, a ribavirina, a alfaepoetina e o filgrastim (PCDT Hepatite C, CONITEC, 2018 Ministério da Saúde).

A Portaria SCTIE/MS nº 29, de 22 de junho de 2015 torna pública a decisão de incorporar o medicamento daclatasvir para o tratamento da hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, sendo estabelecido o processo de aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento Daclatasvir 30mg, 60mg e 90mg comprimido revestido, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde. Posteriormente em 2018 foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hepatite C pelo Ministério da Saúde. No ano seguinte, em 2019, o PCDT

para o tratamento da hepatite C foi atualizado pelo Ministério da Saúde, ao qual constam o medicamento Daclatasvir para o tratamento da referida doença.

Quanto às etapas de absorção de tecnologia, cabe destacar que a referida PDP ainda está em fase I, sendo assim, ainda não foram definidos os cronogramas para a transferência de tecnologia de metodologia analítica, embalagem e produção do referido medicamento. Além do mais, como pode ser observado posteriormente, há algumas patentes em vigor referentes ao medicamento, impedindo assim a comercialização do mesmo para o MS.

Ameaça de Novos Entrantes

Atualmente há 3 patentes em vigor relacionadas ao medicamento Daclatasvir, uma patente relacionada ao produto acabado e IFA: PI0716483-1, com vigência até 09/08/2027; uma patente relacionada ao IFA: PI0815142-3, com vigência até 31/07/2028 e uma patente relacionada aos processos produtivos do produto acabado e do IFA: PI0815611-5, com vigência até 31/07/2028.

No caso do Daclatasvir, a ameaça de novos fabricantes no mercado é uma possibilidade muito pequena, pois há 3 patentes em vigor relacionados ao referido medicamento, impedindo assim a entrada de novas empresas no mercado.

Além do mais, a compra do medicamento já é centralizada pelo MS e após a assinatura do Termo de Compromisso e início do fornecimento do produto via PDP, o MS irá adquirir o Daclatasvir somente via PDP.

Cabe salientar que além da PDP entre o LFM e a Cristália, há também mais um PDP aprovada pelo MS, a PDP entre Farmanguinhos, Microbiológica Química e Farmacêutica (Farmoquímica) e Blanver (Farmacêutica) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Ameaça de Serviços Substitutos

O Daclatasvir, consta no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hepatite C do Ministério da Saúde, o que garante a compra do mesmo para o tratamento da doença relacionada acima (PCDT Hepatite C, CONITEC, 2018 Ministério da Saúde).

Entretanto, há outros medicamentos no referido protocolo para o tratamento da mesma doença e, além do mais, podem surgir novos medicamentos mais eficazes para o tratamento de Hepatite C no mercado, ocasionando uma substituição no tratamento da doença pelo MS, o que ocasionará em drástica redução do consumo desse medicamento.

Poder de Negociação dos Fornecedores

O Daclatasvir 30 e 60mg do LFM será registrado com um único fornecedor de IFA, o Cristália, mas também terá um outro fabricante farmoquímicos nacional do referido IFA, a Microbiológica Química e Farmacêutica, que participa da outra PDP do mesmo produto. Atualmente há apenas 1 fabricante internacional: AstraZeneca Pharmaceuticals LP (Estados Unidos). Entretanto, para que o LFM produza Daclatasvir 30 e 60mg com o outro IFA nacional, ou com o importado, será preciso produzir 1 lote piloto com o referido IFA e registrar na ANVISA, gerando custos adicionais para o LFM com os testes necessários.

Cabe ressaltar que um dos objetivos da política de PDP é a produção do IFA por uma farmoquímica em território nacional, a fim de contribuir para redução do déficit comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e garantir o acesso à saúde.

Poder de Negociação dos Consumidores

O Daclatasvir 30 e 60mg, é um produto de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo assim, há apenas um comprador para o produto.

Entretanto, como há um Termo de Compromisso assinado entre o MS e o LFM, durante a duração da PDP, o MS faz a aquisição da Leflunomida por dispensa de licitação, com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso XXXII:

“na contratação em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito da Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme elencados em ato da direção nacional do SUS, inclusive por ocasião da aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica”.

Após a finalização da transferência de tecnologia e término da PDP, a aquisição passa a ser efetuada pelo MS por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII:

“para a aquisição, por pessoa jurídica de direito público interno, de bens produzidos ou serviços prestados por órgão ou entidade que integre a Administração Pública e que tenha sido criado para esse fim específico em data anterior à vigência desta Lei, desde que o preço contratado seja compatível com o praticado no mercado”.

Conforme pode ser observado na tabela 7 abaixo, o consumo de Daclatasvir no SUS está irregular, além do mais, conforme pode ser observado, só há compra registrada de Daclatasvir pelo MS nos anos de 2016 até 2018.

Tabela 7: Dados das compras de Daclatasvir 30 e 60 mg realizada pelo Ministério da Saúde

DACLATASVIR						
	2016		2017		2018	
Documento	Compras Governamentais		Compras Governamentais		Compras Governamentais	
Dosagem	Daclatasvir 30mg	Daclatasvir 60mg	Daclatasvir 30mg	Daclatasvir 60mg	Daclatasvir 30mg	Daclatasvir 60mg
Unidade	278.292	2.407.440	92.484	832.356	40.404	1.219.596
Preço unitário	R\$ 42,24	R\$ 84,48	R\$ 39,69	R\$ 79,38	R\$ 41,05	R\$ 82,07
Valor total	R\$ 11.755.520,22	R\$ 203.388.596,12	R\$ 3.670.689,96	R\$ 66.072.419,28	R\$ 1.658.778,14	R\$ 100.092.487,64

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.comprasgovernamentais.gov.br

Rivalidade entre as Empresas Existentes

Atualmente somente 1 (um) registro do medicamento Daclatasvir 30mg, 60mg e 90mg foi realizado na ANVISA, a DAKLINZA da BRISTOL-MYERS SQUIBB, entretanto o registro do referido medicamento consta como caduco/cancelado, como pode ser observado na Figura 26.

Figura 26: Registro na ANVISA de Daclatasvir.

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	Daklinza		101800406	25351.441964/2014-69	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA - 56.998.982/0001-07	Caduco/Cancelado	01/2025

Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 04/03/2021.

4.6 Teriflunomida

A teriflunomida 14mg comprimidos revestidos está indicada para o tratamento de pacientes com as formas recorrentes de esclerose múltipla (doença neurológica inflamatória crônica, de causa desconhecida), para reduzir a frequência dos surtos e para retardar o acúmulo de incapacidade física. O medicamento ajuda a proteger o sistema nervoso central

dos ataques do sistema imune, limitando o aumento de algumas células brancas do sangue (linfócitos). Isto limita a inflamação que leva ao dano nervoso da esclerose múltipla.

A esclerose múltipla é uma doença que afeta o sistema nervoso, causando destruição da mielina (desmielinização), que é uma proteína fundamental na transmissão do impulso nervoso. Essa doença é considerada uma enfermidade inflamatória, provavelmente auto-imune. (ADAMS & VICTOR, 1989).

A Teriflunomida 14mg foi incorporada no tratamento da esclerose múltipla por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS Nº 7, de 03 de julho de 2019. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da esclerose múltipla, a teriflunomida 14mg é um dos fármacos de primeira linha utilizado para o tratamento da referida doença. Entretanto, ele não é o único medicamento disponível, além da teriflunomida, há também a betainterferona, a azatioprina e o glatirâmer, para o tratamento de primeira linha, o fumarato de dimetila e o fingolimode, para o tratamento de segunda linha, e a natalizumabe, para o tratamento de quarta linha (PCDT Esclerose Múltipla, CONITEC, 2021 Ministério da Saúde).

A Portaria nº 3.485, de 18 de dezembro de 2017 estabeleceu a aquisição por meio de processo centralizado pelo Ministério da Saúde do medicamento Teriflunomida 14mg comprimido revestido, constante do Grupo 06, subgrupo 04 (Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde.

Ameaça de Novos Entrantes

Atualmente há 1 pedido de patente relacionado ao medicamento Teriflunomida, este pedido de patente está relacionado ao processo produtivo do produto acabado: BR 11 2012 006184 4 A2, e caso seja concedido a patente, a mesma terá vigência até 14/09/2030.

Sendo assim, para a Teriflunomida, a ameaça de novos fabricantes no mercado é uma possibilidade pequena, pois o medicamento está protegido por patente. Além do mais, a centralização de compra pelo MS torna a entrada desses novos fabricantes pouco viável, pois os mesmos teriam que concorrer por processo licitatório pelo mercado desse produto.

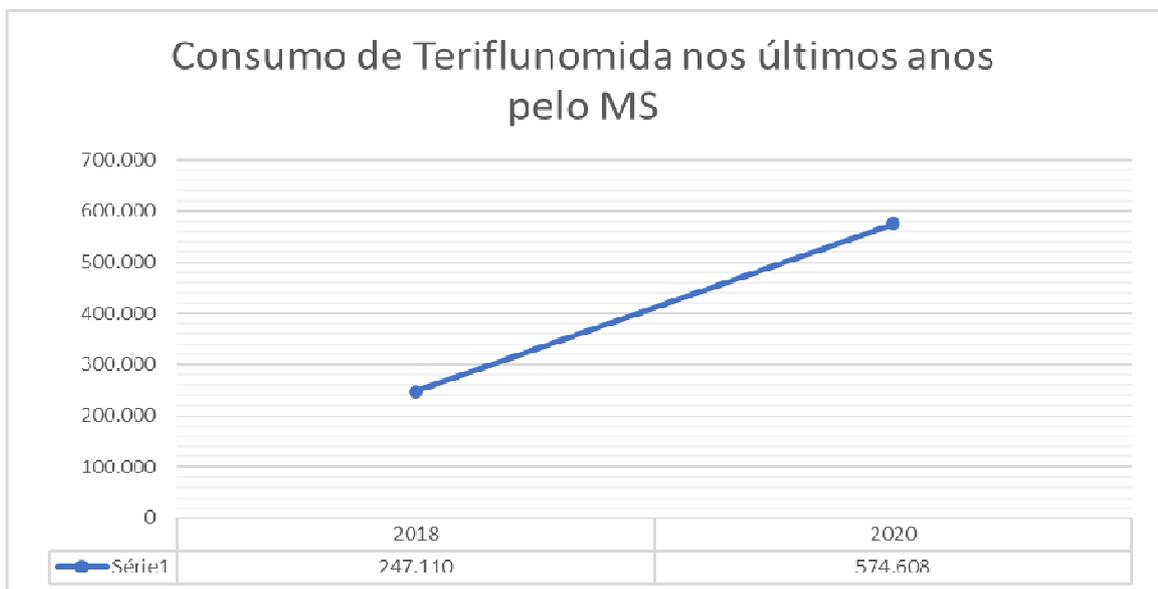
Ameaça de Serviços Substitutos

O medicamento Teriflunomida 14mg está no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Esclerose Múltipla do Ministério da Saúde, o que garante a compra do mesmo para o tratamento da doença relacionada acima.

Entretanto, há outros medicamentos no referido protocolo para o tratamento da mesma doença e, além do mais, podem surgir novos medicamentos mais eficazes para o tratamento da esclerose múltipla no mercado, ocasionando uma substituição no tratamento da doença pelo MS, o que ocasionará em drástica redução do consumo desse medicamento.

Conforme pode ser observado na figura 27, o consumo de Teriflunomida está em constante crescimento.

Figura 27: Consumo de Teriflunomida nos últimos anos pelo MS.



Fonte: Elaboração própria com base nas últimas aquisições do MS.

Poder de Negociação dos Fornecedores

A Teriflunomida 14mg do LFM será registrada com um único fornecedor de IFA, o Cristália, que não será o único fabricante nacional do referido IFA, pois há uma outra PDP aprovada pelo MS entre a NUPLAM, o LAQFA, a NATCO PHARMA LTD (Farmacêutica) e a Nortec Química (Farmoquímica). Atualmente há apenas mais 1 fabricante internacional: *Sanofi Winthrop Industrie* (França). Entretanto, para que o LFM produza Teriflunomida 14mg com IFA importado, ou até mesmo com a Nortec, será preciso produzir 1(um) lote piloto com o referido IFA e registrar na ANVISA, gerando custos adicionais para o LFM com os testes necessários.

Cabe ressaltar que um dos objetivos da política de PDP é a produção do IFA por uma farmoquímica em território nacional, a fim de contribuir para redução do déficit comercial do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) e garantir o acesso à saúde.

Poder de Negociação dos Consumidores

No caso da Teriflunomida 14mg, o mesmo é um produto de compra centralizada pelo Ministério da Saúde, sendo assim, há apenas um comprador para o produto. Todavia a demanda do mesmo não é muito alta, cerca de 500 mil de comprimidos ao ano. Mesmo com a demanda pelo medicamento não muito alta, o consumidor, Ministério da Saúde, detém um grande poder de negociação, forçando sempre a redução do valor do produto.

Entretanto, como há um Termo de Compromisso assinado entre o MS e o LFM, durante a duração da PDP, o MS faz a aquisição da Teriflunomida por dispensa de licitação, com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso XXXII:

“na contratação em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, no âmbito da Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, conforme elencados em ato da direção nacional do SUS, inclusive por ocasião da aquisição destes produtos durante as etapas de absorção tecnológica”.

Após a finalização da transferência de tecnologia e término da PDP, a aquisição passa a ser efetuada pelo MS por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII:

“para a aquisição, por pessoa jurídica de direito público interno, de bens produzidos ou serviços prestados por órgão ou entidade que integre a Administração Pública e que tenha sido criado para esse fim específico em data anterior à vigência desta Lei, desde que o preço contratado seja compatível com o praticado no mercado”.

Entretanto, assim como acontece com o Riluzol, com o Cloridrato de Ziprasidona e com o Citrato de Sildenafil, conforme pode ser observado na figura 30, há mais de um laboratório oficial com registro de Teriflunomida 14mg vigente. Há o registro do LAQFA e da NUPLAM, cujo registro está no nome da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, pois a NUPLAM é uma Unidade Suplementar da referida Universidade.

Sendo assim, quando a PDP acabar e o Termo de Compromisso assinado entre o LFM e o MS não tiver mais validade, os três laboratórios irão disputar pelas vendas de Teriflunomida 14 mg para o MS.

Todavia, cabe ressaltar que no registro de Teriflunomida 14mg do LAQFA e da NUPLAM constam como local de fabricação a NATCO PHARMA LTD, conforme pode ser observado na Figura 28 e 29.

Figura 28: Registro de Teriflunomida 14mg pelo LAQFA

Detalhe do Produto: TERIFLUNOMIDA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA	CNPJ	00.394.429/0099-14	Autorização	1.01.233-0
Processo	25351.616952/2018-28	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	13/04/2020
Nome Comercial	TERIFLUNOMIDA	Registro	112330053	Vencimento do registro	04/2030
Princípio Ativo	teriflunomida			Medicamento de referência	Aubagio
Classe Terapêutica	IMUNOMODULADOR			ATC	IMUNOMODULADOR
Parecer Público	-	Bula do Paciente		Bula do Profissional	
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	14 MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1123300530014	Comprimido Revestido	13/04/2020	24 meses
Princípio Ativo	teriflunomida				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e alumínio (Folha lisa de alumínio 149 mm com poliamida orientada (OPA) em um lado e cloreto de polivinila (PVC) no outro lado. + Folha de alumínio plano 149 x 0,025 mm (não recozido) revestido com lacre de selagem a quente no lado brilhante e primer para impressão no lado opaco do alumínio) Secundária - Cartucho (Cartucho de Cartolina) 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: NATCO PHARMA LIMITED Endereço: KOTHUR, RANGAREDDY DISTRICT, TELANGANA, INDIA, PIN 509228 - INDIA Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

Figura 29: Registro de Teriflunomida 14mg pela NUPLAM

Detalhe do Produto: teriflunomida					
Nome da Empresa Detentora do Registro	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE	CNPJ	24.365.710/0001-83	Autorização	1.01.206-8
Processo	25351.138954/2019-53	Categoria Regulatória	Genérico	Data do registro	15/06/2020
Nome Comercial	teriflunomida	Registro	112060025	Vencimento do registro	06/2030
Princípio Ativo	teriflunomida			Medicamento de referência	AUBAGIO
Classe Terapêutica	IMUNOMODULADOR			ATC	IMUNOMODULADOR
Parecer Público	-	Bula do Paciente	-	Bula do Profissional	-
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	14 MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1120600250012	Comprimido Revestido	15/06/2020	24 meses
Princípio Ativo	teriflunomida				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Blister de alumínio e alumínio (Folha lisa de alumínio 149 mm com poliamida orientada (OPA) em um lado e cloreto de polivinila (PVC) no outro lado. + Folha de alumínio plano 149 x 0,025 mm (não recozido) revestido com lacre de selagem a quente no lado brilhante e primer para impressão no lado opaco do alumínio) Secundária - Cartucho (Cartucho de Cartolina) 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Fabricante: NATCO PHARMA LIMITED Endereço: KOTHUR, RANGAREDDY DISTRICT, TELANGANA, INDIA, PIN 509228 - INDIA Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo 				

Fonte: www.anvisa.gov.br Acessado em 31/05/2021.

Sendo assim, o Ministério da Saúde não poderá adquirir a Teriflunomida 14mg do LAQFA ou da Nuplam por dispensa de licitação com base na Lei nº 8.666/1993, Art. 24, Inciso VIII, pois esses laboratórios possuem apenas os registros dos medicamentos, sendo terceirizada toda a etapa de produção.

Todavia, os registros dos medicamentos desses dois laboratórios se deram por meio da PDP existente entre eles, a Natco Pharma e a Nortec. Sendo assim, em breve eles irão absorver a tecnologia e fazer todo o processo de fabricação do referido medicamento em território nacional, se tornando um concorrente do LFM durante a vigência da PDP e após o seu término também.

Tabela 8: Dados das compras de Teriflunomida 14 mg realizada pelo Ministério da Saúde

TERIFLUNOMIDA			
	2018	2020	2021
Documento	Compras Governamentais	Compras Governamentais	PAC DLOG
Unidade	247.110	574.608	- Não informado
Preço médio unitário	R\$ 60,00	R\$ 9,52	- Não informado
Valor total	R\$ 14.826.600,00	R\$ 5.472.013,92	R\$ 9.663.120,00

Fonte: Elaboração própria com dados disponíveis em www.comprasgovernamentais.gov.br e do PAC DLOG 2021.

Conforme pode ser observado na tabela acima, o consumo de Teriflunomida está em constante crescimento, além do mais, o MS já reservou, por meio do PAC DLOG 2021 R\$ 9.663.120,00 para aquisição de Teriflunomida para o ano de 2021.

Rivalidade entre as Empresas Existentes

Atualmente há apenas 7 registros vigentes (Figura 30): AUBAGIO da Sanofi-Medley (medicamento referência), RYFLUNA da Accord Farmacêutica (medicamento similar), TERIFLUNOMIDA do LAQFA (medicamento genérico), TERIFLUNOMIDA da Natcofarma do Brasil (medicamento genérico), LEFLUNOMIDA da Accord Farmacêutica (medicamento genérico), TERIFLUNOMIDA da Sanofi-Medley (medicamento genérico) e TERIFLUNOMIDA da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (medicamento genérico).

Figura 30: Registros na ANVISA de Teriflunomida.

Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	AUBAGIO	teriflunomida	183260315	25351.190040/2019-01	SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. - 10.588.595/0010-92	Válido	03/2029
<input type="checkbox"/>	RYFLUNA	teriflunomida	155370084	25351.211516/2019-47	ACCORD FARMACÉUTICA LTDA - 64.171.697/0001-46	Válido	03/2030
<input type="checkbox"/>	TERIFLUNOMIDA	teriflunomida	112330053	25351.616952/2018-28	LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO DA AERONAUTICA - 00.394.429/0099-14	Válido	04/2030
<input type="checkbox"/>	Teriflunomida	teriflunomida	182610003	25351.573570/2018-01	NATCOFARMA DO BRASIL LTDA - 08.157.293/0001-27	Válido	11/2029
<input type="checkbox"/>	teriflunomida	teriflunomida	155370081	25351.731154/2018-25	ACCORD FARMACÉUTICA LTDA - 64.171.697/0001-46	Válido	12/2029
<input type="checkbox"/>	teriflunomida	teriflunomida	183260291	25351.710438/2017-05	SANOFI MEDLEY FARMACÉUTICA LTDA. - 10.588.595/0010-92	Válido	03/2028
<input type="checkbox"/>	teriflunomida	teriflunomida	112060025	25351.138954/2019-53	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE - 24.365.710/0001-83	Válido	06/2030

Fonte: www.anvisa.gov.br. Acessado em: 04/03/2021.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os impactos tecnológicos envolvidos nas transferências de tecnologias das PDPs se baseiam na alavancagem estratégica e consolidação do parque fabril em território nacional, que traz como consequência o desenvolvimento de competências para geração de tecnologias mais avançadas a médio e longo prazo.

A partir de investimentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde foi possível a modernização do parque fabril e controle de qualidade, o que trouxe a oportunidade do LFM atuar como produtor competitivo e expressivo no mercado de medicamentos, atingindo o objetivo de ampliar o acesso a medicamentos estratégicos para o SUS e Marinha do Brasil.

O avanço significativo dessas PDPs se deu nas áreas de embalagem e controle de qualidade. O LFM se capacitou na produção de embalagens ALU-ALU e em acessórios de embalagem secundária que poderão ser utilizados para outros produtos, aumentando o portfólio de embalagens do LFM, anteriormente limitado às embalagens hospitalares. Já nas áreas de controle de qualidade, a aquisição de equipamentos vitais para o melhor funcionamento do laboratório de controle de qualidade representa um degrau acima na qualidade dos medicamentos produzidos, a fim de garantir sua segurança e eficácia, independência tecnológica e demandou um grande esforço de toda equipe envolvida.

Juntamente com a aquisição de equipamentos, a capacitação de recursos humanos ao longo de toda a cadeia produtiva e do desenvolvimento dos projetos se faz imprescindível uma vez que importa que todo o pessoal possua o treinamento adequado para a condução de todo o processo. Todo o *know-how* adquirido para a operação dos novos equipamentos possibilita que o LFM esteja mais preparado para a produção em maior escala para o atendimento ao Ministério da Saúde. Nesse contexto, vale ressaltar que através da disponibilização das metodologias analíticas foi possível acrescentar novos conhecimentos analíticos relacionados à análise e validação do produto, abrangendo competências não só relacionadas à etapa de produção do produto, mas também a sua análise no controle de qualidade.

Conforme pôde ser observado, a PDP de Leflunomida foi muito vantajoso, tanto para o MS quanto para o LFM, pois houve uma grande redução no valor final do medicamento, que no início da PDP custava R\$ 4,50 e no final da PDP chegou a R\$ 3,28 a unidade, indicando assim que houve uma grande economia na aquisição do medicamento.

De acordo com o Relatório de Avaliação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Exercício 2018 emitido pela Controladoria Geral da União, as aquisições de Leflunomida pelo Ministério da Saúde representaram em uma economia de 12,62% em 2014, 20,97% em 2016 e 25,05% em 2018. Além disso, houve grande impacto social decorrente do aumento na população atendida com a distribuição do medicamento, evidenciado pelo aumento da quantidade demandada pelo MS ao longo dos anos da PDP.

Com o modelo das cinco forças de Porter foi possível observar que o consumo de Leflunomida está em constante crescimento, e que apesar do alto consumo deste medicamento, de ser considerado um medicamento estratégico para o SUS e de não haver mais nenhuma patente em vigor que impeça a entrada de novos fabricantes, só há oito registros vigentes. Além do mais, como só há um laboratório público produzindo Leflunomida, no fim da PDP, o MS poderá dar continuidade na aquisição do medicamento por dispensa de licitação.

Para o Riluzol, foi possível observar que o consumo está em constante crescimento, conforme pode ser observado na tabela 4, o primeiro fornecimento ao MS foi de 2.227.512 unidades, enquanto que o quinto fornecimento foi de 2.806.440, observando-se um aumento substancial nas aquisições do referido medicamento.

Já no caso do Cloridrato de Ziprasidona, através do modelo das cinco forças de Porter, foi possível observar que o consumo do referido medicamento está em queda, o que pode indicar uma mudança no tratamento, com a substituição do Cloridrato de Ziprasidona por um medicamento mais eficiente. Todavia, estudos mais aprofundados devem ser realizados para se observar a real razão para a diminuição do consumo do medicamento.

Entretanto, no caso do Citrato de Sildenafil, foi possível observar que para as dosagens de 25 e 50mg há 25 registros ativos na ANVISA, indicando que há muitos concorrentes no mercado. Para a dosagem de 20mg, foi observado que há apenas 9 registros vigentes na ANVISA. Por essa razão que foi observado na tabela 6 que o Citrato de Sildenafil 20mg foi fornecido para o MS por R\$ 3,47, enquanto que as dosagens de 25 e 50mg foram fornecidos por R\$ 1,40 e R\$ 1,29 respectivamente. Essa diferença de preço em que as menores dosagens apresentam os maiores preços se dá pela simples “Lei da oferta e da procura”, onde há maior concorrência o preço é menor e onde há menor concorrência o preço é maior.

No caso do Daclatasvir, o consumo irregular de Daclatasvir observado na tabela 7 se deve ao fato do mesmo ser um medicamento novo no mercado, sendo o seu registro deferido em 2015 pela ANVISA. Quanto a ausência de dados sobre compra do MS para os anos de

2019 e 2020, o mesmo ocorreu devido ao registro do Daclatasvir não estar mais vigente na ANVISA.

Para o referido medicamento, foi possível observar que há patentes em vigor, o que impede a entrada de novos fabricantes no mercado. Por essa razão que foi observado apenas um registro do referido medicamento na ANVISA. Entretanto, o único registro observado na ANVISA consta como caduco/vencido, neste caso cabe o licenciamento compulsório conforme a Lei nº 9.279/1996, Art. 68, parágrafo 1º, item I.

“A não exploração do objeto da patente no território brasileiro por falta de fabricação ou fabricação incompleta do produto, ou, ainda, a falta de uso integral do processo patenteado, ressalvados os casos de inviabilidade econômica, quando será admitida a importação” (BRASIL, 1996).

Com o licenciamento compulsório será possível a produção de Daclatasvir por parte do parceiro privado e posterior transferência de tecnologia para o LFM e fornecimento ao Ministério da Saúde.

Por fim, para a Teriflunomida foi possível observar que já há dois laboratórios públicos com registro vigente do referido medicamento, além do mais, esses registros vigentes são fruto de outra PDP com o MS para o mesmo produto, o que põe em risco não só futuras aquisições do medicamento por dispensa de licitação como também ameaça a atual PDP do LFM.

Através das PDPs verificou-se elevado investimento privado em P&D nas indústrias brasileiras mediante o estímulo à inovação, o que possibilitou a promoção de bases mínimas de isonomia para as empresas brasileiras em relação a seus concorrentes internacionais e a promoção e sustentação do crescimento econômico inclusivo, demonstrando que estas parcerias não trouxeram benefícios diretos somente para o Laboratório, mas para a União. A entrada de novos fabricantes nacionais no mercado brasileiro colocou em curso um movimento importante de competitividade entre os atuais concorrentes. Diante desse cenário, cabe destacar que se observa como consequência imediata, o fortalecimento do parque produtivo brasileiro e subsequente desenvolvimento econômico e social. Apesar desses indicadores não serem avanços tecnológicos propriamente ditos, são impactos econômicos expressivos e importantes que favorecem diretamente o crescimento e avanço tecnológico do LFM.

6. CONCLUSÃO

Por sua grande relevância, o CIS tem sido pauta de políticas, ferramentas e estratégias para aumentar a competitividade e ampliação da base produtiva no país. O equilíbrio entre os gastos e os investimentos em saúde, o desafio de conciliar os gastos, que são inevitavelmente volumosos, por conta da determinação do artigo 196 da Constituição Federal, no qual consta que a saúde é direito de todos e dever do Estado, e a lógica de investimentos no desenvolvimento socioeconômico, de que o Estado deve estimular a formação e o fortalecimento da inovação, conforme previsto no artigo 219 da Carta Magna, deve ser um norteador para as políticas públicas e fortalecimento do Complexo Industrial da Saúde.

É preciso estimular o aumento da produtividade com políticas mais inovadoras e arrojadas, com ações inteligentes para alavancar o desenvolvimento e a difusão da inovação na economia nacional. Utilizar as potencialidades governamentais para criar, estimular e direcionar a demanda, equilibrando as forças de mercado e transformando a realidade, e o Complexo Industrial da Saúde é um eixo estratégico na promoção de mecanismos de estímulo à inovação em saúde e de intensificação de processos de transferência de tecnologia.

As parcerias para as transferências de tecnologias firmadas entre o Laboratório Farmacêutico da Marinha com as empresas parceiras permitiram absorver amplo conhecimento acerca das tecnologias objetos dos acordos. Podemos citar aqueles relacionados ao processo produtivo, formulações, embalagens, análises de controle de qualidade; além dos aspectos relacionados ao perfil de segurança do fármaco.

As parcerias permitiram o aperfeiçoamento das atividades do LFM através da implementação de melhorias em várias áreas, incluindo não apenas a produção, como o aprimoramento no arquivamento digital, alteração no processo de busca das publicações, utilização de mais recursos disponíveis no site da ANVISA, mecanismos de controle das atividades na rede interna do LFM, utilização de ferramentas de inteligência regulatória, aprimoramento no conhecimento de importação, pós-registro, registro, recursos administrativos e certificações.

Além do aporte de recursos que as PDP injetam no LFM, merece ser destacada a absorção da tecnologia envolvida nos processos de fabricação desses medicamentos, condição *sine qua non* para que o LFM possa estar apto a manter a produção e o fornecimento dos produtos ao Ministério da Saúde e a Marinha do Brasil após o término de vigência dos contratos com os parceiros privados que pode ser de até 5 anos.

As PDP iniciaram um processo de revitalização do portfólio de produtos do LFM, que passa a disponibilizar medicamentos de alto custo e mais modernos aos usuários do SUS e a toda família Naval, pelo Programa de Medicamentos Especiais (PME).

O aprendizado obtido na transferência de tecnologia da PDP de Leflunomida 20mg, foi avaliado a partir do estudo da documentação da referida parceria e foi a base para a avaliação das demais. Para tanto foi aplicada a metodologia de estudo de caso em conjunto com a avaliação proveniente da utilização do modelo das Cinco Forças de Porter com vistas a identificar os pontos fortes e os pontos fracos da transferência de tecnologia aplicadas os quais foram considerados com a finalidade de, evitar a repetição de erros ocorridos durante a parceria finalizada e facilite o aperfeiçoamento dos processos de transferência de tecnologia estabelecidas no âmbito do LFM.

Conforme foi observado no desenvolvimento do trabalho, o modelo das Cinco Forças de Porter foi muito útil para observar a viabilidade econômica da continuidade de produção dos medicamentos após a PDP, identificando possíveis gargalos nas aquisições de IFA e na comercialização dos produtos, assim como a identificação de possíveis concorrentes no mercado.

Com as 6 PDP que o LFM possui em vigor, estima-se que durante os 5 anos de parceria cerca de R\$ 775.000.000,00 (setecentos e setenta e cinco milhões de reais) serão faturados pela Instituição e que parte desse valor será retido pelo LFM.

Tais parcerias são vitais para o LFM, pois com os recursos oriundos das PDP, o Laboratório poderá investir na modernização do seu parque fabril, assim como na qualificação do seu corpo técnico, tornando o Laboratório Farmacêutico da Marinha referência na produção de medicamentos para o SUS.

Além do mais, cabe destacar que em 3 de fevereiro de 2020 o Ministério da Saúde publica a Portaria nº 188, que declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus, e no dia 6 de fevereiro de 2020 foi publicada a Lei nº 13.979, que dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus responsável pelo surto de 2019.

No dia 11 de março de 2020, devido ao aumento na disseminação global do novo Coronavírus (SARS-CoV-2), foi decretada Pandemia de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Por fim, devido aos últimos acontecimentos que foram acarretados pela Pandemia do novo Coronavírus, como desabastecimento no mercado nacional de alguns equipamentos,

insumos e medicamentos, torna-se ainda mais importante políticas de Estado que visam o fortalecimento do Complexo Industrial da Saúde, como a política de PDP implantada pelo Governo Federal, garantindo autonomia de empresas brasileiras na produção de medicamentos essenciais para a população brasileira.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, R. D. & VICTOR, M. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. In: Principles of Neurology. 4a ed. New York, McGraw-Hill international editions. p. 755-774. 1989.

ALFOB. Associação do Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil. 2021. Disponível em: www.alfob.org.br.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos – 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm

BAGATINI, F. Estimativa dos Custos Relacionados à Artrite Reumatóide em Pacientes Atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF. Dissertação de Mestrado. 2010.

BEGHI, E.; CHIÒ, A.; INGHILLERI, M.; MAZZINI, L.; MICHELI, A.; MORA, G. *et al.* A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. Neurology. 54(2):469-74. 2000.

BENSIMON, G.; LACOMBLEZ, L.; MEININGER, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N. Engl. J. Med. 330(9):585-91. 1994.

BINKS, J. Using public procurement to drive skills and innovation: a Report for the Department of Trade and Industry. Londres, 2006.

BNDES. Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social. Relatório Anual. 2011.

BRANSKI, R. M.; FRANCO, R. A.; LIMA Jr, O. F. Metodologia de estudo de casos aplicada à logística. Pesquisa e Ensino; 2010. Disponível em: <http://www.lalt.fec.unicamp.br>.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília 1988.

_____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Brasília 1990.

_____. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Brasília 1996.

_____. Lei nº 13.979, de 06 de fevereiro de 2020. Brasília 2020.

_____. Plano Brasil Maior (PBM). Brasília 2011.

_____. Portaria nº 374, de 28 de fevereiro de 2008. SAÚDE, M. D. Brasília 2008a.

_____. Portaria nº 978 de 16 de maio de 2008. SAÚDE, M. D. Brasília 2008b.

- _____. Portaria nº 1.284 de 26 de maio de 2010. SAÚDE, M. D. Brasília 2010.
- _____. Portaria nº 364 de 9 de abril de 2013. SAÚDE, M. D. Brasília 2013.
- _____. Portaria nº 3.089 de 11 de dezembro de 2013. SAÚDE, M. D. Brasília 2013.
- _____. Portaria nº 2.978 de 4 de dezembro de 2013. SAÚDE, M. D. Brasília 2013.
- _____. Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014. SAÚDE, M. D. Brasília 2014.
- _____. Portaria nº 35 de 16 de janeiro de 2014, republicada em 23 de setembro de 2014. SAÚDE, M. D. Brasília 2014.
- _____. Portaria nº 29 de 22 de junho de 2015. SAÚDE, M. D. Brasília 2015.
- _____. Portaria nº 3.485 de 18 de dezembro de 2017. SAÚDE, M. D. Brasília 2017.
- _____. Portaria nº 9 de 28 de agosto de 2017. SAÚDE, M. D. Brasília 2017.
- _____. Portaria nº 188 de 03 de fevereiro de 2020. SAÚDE, M. D. Brasília 2020.
- _____. Planejamento Estratégico do Ministério da Saúde 2011-2015: Resultados e perspectivas. SAÚDE, M. D. Brasília 2014a.
- _____. Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014. SAÚDE, M. D. Brasília 2014b.
- _____. Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 7 de 03 de julho de 2019. SAÚDE, M. D. Brasília 2019.
- _____. Portaria de Consolidação nº 5 de 28 de setembro de 2017. SAÚDE, M. D. Brasília 2017.
- _____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Lateral Amiotrófica- CONITEC, 2009 Ministério da Saúde.
- _____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia- CONITEC, 2013 Ministério da Saúde.
- _____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hipertensão Arterial Pulmonar- CONITEC, 2014 Ministério da Saúde.
- _____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite C- CONITEC, 2018 Ministério da Saúde.
- _____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hepatite C- CONITEC, 2019 Ministério da Saúde.
- _____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide- CONITEC, 2019 Ministério da Saúde.

_____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla- CONITEC, 2021 Ministério da Saúde.

_____. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. Ministério da Saúde, 2021. Produtos - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/29/PDP/Medicamento-Vacina-e-Hemoderivados---Parcerias-Vigentes--Produto.pdf>>. Acesso em: 21 de jul. de 2021.

BRUIJN, L. I.; MILLER, T. M.; CLEVELAND, D. W. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu. Ver. Neurosci.* 27: 723-749. 2004.

BURGELMAN, R.; CHRISTENSEN, C.; WHEELWRIGHT, S. Strategic Management of Technology and Innovation. 5th Edition, McGraw-Hill/Irwin. 2008.

CAVACO, S. G. Esclerose Lateral Amiotrófica: fisiopatologia e novas abordagens farmacológicas. 2016. Tese de Doutorado. Disponível em: https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/9933/1/Tese_ELA.pdf

COATTI, G. C., M. S. BECCARI, T. R.; OLAVIO, M. MITNE-NETO, O. K. OKAMOTO and M. ZATZ. Stem cells for amyotrophic lateral sclerosis modeling and therapy: myth or fact?. *Cytometry A* 87(3): 197-211. 2015.

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

ELKAYAM, U.; GLEICHER, N. Primary pulmonary hypertension and pregnancy. In: Elkayam U, Gleicher N. (editors). *Cardiac problems in pregnancy*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss. p. 183-90. 1998.

COUTO, O. H. C. Tudo azul com o sexual? Viagra e sexualidade. Belo Horizonte, 2011. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/reverso/v33n61/v33n61a10.pdf>. Acesso em: 25.06.2021.

ELLRAM, L. The use of the case study method in logistics research. *Journal of Business Logistics*. Oakbrook, Ill, v. 17, n. 2. 1996.

FARRERAS-ROZMAN. *Medicina Interna*. 14ta ed. Madrid: Harcourt S.A; 2000.

FAUCIA. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17 ed. USA: The Mc Graw Hill Companies; 2008.

FRAUNHOFER – Institute Systems and Innovation Research. Innovation and public procurement - review of issues at stake. Study for the European Commission - Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research. Germany, 2005.

GADELHA, C. A. G. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 8(2): 521 – 535, 2003.

GADELHA, C. A. G. & TEMPORÃO, J. G. A indústria de vacinas no Brasil: desafios e perspectivas. BNDES, Rio de Janeiro. 1999.

GOELDNER, I.; SKARE, T. L.; REASON, I. T. M.; UTIYAMA, S. R. R. Artrite reumatoide: uma visão atual • J Bras Patol Med Lab • v. 47 • n. 5 • p. 495-503 • outubro 2011.

GURNEY, M. E.; FLECK, T. J.; HIMES, C. S.; HALL, E. D. Hall. Riluzole preserves motor function in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 50(1): 62-66. 1998.

HARRISON, N. K.; MYERS, A. R.; CORRIN, B. *et al.* Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am. Ver. Respir. Dis.* 144(3 Pt 1): 706–713. 1991.

HART, C. *Doing literature review: releasing the social science research imagination.* Sage Publications. Califórnia. 1998.

HILTY, D.M.; BRADY, K.T.; HALES, R.E. A Review of Bipolar Disorder among Adults. *Psychiatric Services* 50(2): 201-213, 1999.

KAPUR, S.; REMINGTON, G. Dopamine D-2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: Still necessary and may even be sufficient. *Biological Psychiatry*, v. 50, n. 11, p. 873-883, 2001.

KAPUR, S.; SEEMAN, P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry*;158:360-9. 2001.

KELCHURE-COLE, C. Diploma in teaching in the lifelong learning sector (DTLLS). Action Research Project. The effective use of student feedback in curriculum and programme planning. 2016.

KOSHY, V. *Action Research for Improving Educational Practice (2nd Edition)* SAGE Publishers Ltd. 2010.

LACOMBLEZ, L.; BENSIMON, G. LEIGH, P. N.; GUILLET, P.; MEININGER, V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet.* 347(9013):1425-31. 1996.

LFM Histórico. LFM, 2021. Disponível em: <<https://www.marinha.mil.br/lfm/pn1-Hist%C3%B3rico>>. Acesso em: 30 de mai. de 2021.

LOADER, K. The challenge of competitive procurement: value for money versus small business support. *Public Money & Management.* November, 2007.

MILLER, R. G.; MITCHELL, J. D.; LYON, M.; MOORE, D. H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev.* (1):CD001447. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/p/parcerias-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>. Acessado em 01/04/2021.

NESTA – National Endowment For Science, Technology And The Arts. *Driving innovation through public procurement.* Londres, 2007.

PDP. Planilha Geral - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados. Disponível em <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/29/PDP/Medicamento-Vacina-e-Hemoderivados---Parcerias-Vigentes---Parcerias-Vigentes.pdf>>. Acesso em: 20 de mai. 2021.

PICON, D. P.; BELTRAME A. Ministério da Saúde: protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - medicamentos excepcionais. v. 1. Porto Alegre: Gráfica Pallotti; 2002.

REIS, C; PIERONI, J. P.; SOUZA, J. O. B. D. Biotecnologia para saúde no Brasil. BNDES 2015.

ROWLAND, L. P. & SCHNEIDER, N. A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 344(22): 1688-1700. 2001.

SMITH, K. M.; ROMANELLI, F. Recreational use and misuse of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Journal of the American Pharmacists Association*; 45: 63-75. 2005.

STIMMEL, G. L., GUTIERREZ, M. A.; LEE, V. Ziprasidone: An atypical antipsychotic drug for the treatment of schizophrenia. *Clinical Therapeutics*, v. 24, n. 1, p. 21-37, 2002.

STRAUSS, E. Hepatite C. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Vol.34, n.1, pp.69-82. 2001.

SWEETMAN, S. C. Martindale : the complete drug reference. London; Chicago: Pharmaceutical Press, 2009.

UNCTAD. Transfer of technology and knowledge-sharing for development. 2014.

WHO. World Health Organization. Hepatitis C: Global prevalence. Update. *Wkly Epidemiol Rec*;72(46):341-344. 1997.

YIN, R.K. Case study research, design and methods (applied social research methods). Thousand Oaks. California: Sage Publications. 2009.

YIN, R. K. Case Study Research and Applications: Design and Methods. (6th Edition). SAGE Publishers Ltd. 2018.

ZAGO, M. F. Poder de compra estatal como instrumento de políticas públicas / Marina Fontão Zago. Brasília: Enap, 2018.
