



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**MELISSA BORGES DE FARIAS**

CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NO BRASIL E EM  
PAÍSES SELECIONADOS: UMA REVISÃO COMPARADA

Rio de Janeiro

2021

**MELISSA BORGES DE FARIAS**

**CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NO BRASIL E  
EM PAÍSES SELECIONADOS: UMA REVISÃO COMPARADA**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientadora:

Márcia Ferreira Teixeira Pinto

Rio de Janeiro

2021

F224c Farias, Melissa Borges de.

Critérios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada / Melissa Borges de Farias – Rio de Janeiro, 2021.

180 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Sistemas de saúde. 2. Mecanismos de reembolso.  
3. Custos e análise. I. Título.

## MELISSA BORGES DE FARIAS

Critérios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Ferreira Teixeira Pinto  
Orientadora  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marisa da Silva Santos  
Membro interno  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano  
Membro interno (suplente)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Dr<sup>a</sup>. Aline Navega Biz  
Membro externo  
University of Sheffield (Inglaterra)

---

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann  
Membro interno (suplente)  
Instituto Nacional de Cardiologia

---

Dr<sup>a</sup>. Mayara Lisboa Soares de Bastos  
Membro externo (suplente)  
McGill University (Canadá)

---

Para a minha família, em especial para a minha filha, que nasceu durante o Mestrado e foi a minha principal motivação para seguir em frente e não desistir mesmo diante de todas as dificuldades que surgiram no caminho.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Márcia Ferreira Teixeira Pinto pela orientação, ensinamentos e, principalmente, pela compreensão;

Aos professores do Mestrado por todo o conhecimento repassado e por contribuírem muito para o meu crescimento profissional;

À amiga e colega de trabalho Daniela Souza Cruz por ser a minha maior incentivadora a fazer esse Mestrado e por acreditar desde o início de que eu seria capaz;

Aos colegas de turma pela convivência, pela troca de experiências, pelas palavras de motivação e pela amizade;

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que despertou em mim o interesse na área de Avaliação de Tecnologias em Saúde e por possibilitar o meu desenvolvimento profissional;

Aos companheiros de trabalho na Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) pela convivência e troca diária de conhecimento e experiências;

À minha família, em especial à minha mãe por sempre acreditar em mim, pelo amor incondicional e, principalmente, pela força para que eu não desistisse;

Ao meu marido que sempre me deu amor e apoio, cuidando tão bem da nossa filha para que eu conseguisse concluir o Mestrado.

## RESUMO

**Introdução:** O atual modelo de regulação do mercado de medicamentos no Brasil foi implementado para corrigir as falhas identificadas na década de 90 que culminaram em aumentos sucessivos de preços, acima da inflação. Para que um medicamento possa ser comercializado no país, é preciso obter tanto o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) quanto à autorização de preços máximos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). O estabelecimento de preços dos medicamentos é feito a partir de práticas recomendadas internacionalmente, como a utilização de Avaliação de Tecnologias em Saúde, o referenciamento externo e interno de preços, além da promoção de medicamentos genéricos. No entanto, ainda há lacunas no processo de definição de preços dos medicamentos, além de desafios gerados pelo surgimento de novas tecnologias com preços cada vez mais elevados que ameaçam a sustentabilidade dos sistemas de saúde do Brasil e de países do mundo inteiro.

**Objetivos:** Comparar os critérios de formação de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados, analisar o mecanismo de formação de preços de medicamentos no Brasil e analisar o mecanismo de formação de preços de medicamentos em países selecionados.

**Método:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio do levantamento de informações em bases de dados, em *sites/portais* das agências nacionais e organismos internacionais e em literatura “cinzenta”, a respeito dos sistemas de saúde e mecanismos de formação de preços de medicamentos no Brasil e nos países selecionados (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e Colômbia).

**Resultados:** A maioria dos países pesquisados utiliza o referenciamento externo e interno de preços, realiza ajustes e correções de preços ao longo do tempo e faz estudos de avaliação econômica. O valor da terapia ou seu benefício para o paciente ou sistema de saúde é um fator importante tanto na determinação do preço como da incorporação no sistema de saúde.

**Discussão e Conclusões:** Este trabalho permitiu identificar as semelhanças entre as práticas recomendadas e implementadas internacionalmente e as realizadas no Brasil, bem como os problemas relacionados à definição de preços das novas terapias, além das lacunas no modelo regulatório atual.

Palavras-chave: Sistemas de Saúde, Mecanismos de Reembolso, Custos e Análise de Custo

## ABSTRACT

**Introduction:** The current model of regulation of the drug market in Brazil was implemented to correct the flaws identified in the 90's that culminated in successive price increases, above inflation. For a drug to be marketed in the country, it is necessary to obtain both the health registration at the National Health Surveillance Agency (Anvisa) and the authorization of maximum prices by the Medicines Market Regulation Chamber (CMED). The pricing of medicines is based on internationally recommended practices, such as the use of Health Technology Assessment, external and internal price referencing, in addition to the promotion of generic medicines. However, there are still gaps in the drug pricing process, in addition to challenges generated by the emergence of new technologies with increasingly higher prices that threaten the sustainability of health systems in Brazil and countries around the world.

**Objectives:** To compare the criteria for setting prices of medicines in Brazil and in selected countries, to analyze the mechanism for setting prices of medicines in Brazil and to analyze the mechanism for setting prices of medicines in selected countries.

**Method:** A narrative review of the literature was carried out by collecting information in databases, on websites of national agencies and international organizations and in "gray" literature, regarding health systems and price formation mechanisms of medicines in Brazil and selected countries (Australia, Canada, Spain, United States, France, Greece, Italy, New Zealand, Portugal and Colombia).

**Results:** Most of the countries surveyed use external and internal price referencing, make price adjustments and corrections over time and carry out economic evaluation studies. The value of therapy or its benefit to the patient or health care system is an important factor in both pricing and incorporation into the health care system.

**Discussion and Conclusions:** This work allowed to identify the similarities between the practices recommended and implemented internationally and those carried out in Brazil, as well as the problems related to the pricing of new therapies, in addition to the gaps in the current regulatory model.

Keywords: Health Systems, Reimbursement Mechanisms, Costs and Cost Analysis

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências .....	31
2	Figura 2 – Estrutura da Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED).....	34
3	Figura 3 – Categorização na Definição de Preços dos Medicamentos pela Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED) .....	38
4	Figura 4 – Processo com Substituição Tributária .....	41
5	Figura 5 – Ciclo de vida dos medicamentos no Brasil.....	44
6	Figura 6 – Medicamentos passíveis de monitoramento e liberação de preços	51
7	Quadro 1 — Buscas estruturadas na base de dados Cortellis for Regulatory Intelligence .....	29
8	Quadro 2 – Busca estruturada na base de dados Medline .....	29
9	Quadro 3 — Mecanismos de definição de preços de medicamentos em países selecionados .....	136

## LISTA DE TABELAS

1 Tabela 1 – Fatores de conversão para cálculo do Preço Máximo ao Consumidor de acordo com as cargas tributárias do ICMS .....	35
2 Tabela 2 – Alíquotas Internas de ICMS .....	40
3 Tabela 3 – Histórico de Publicações dos Índices do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) .....	43
4 Tabela 4 — Histórico de Publicações dos Níveis de Ajustes de Preços de Medicamentos.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSS	<i>Australia Canada Singapore Switzerland Consortium</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AÉTMIS	<i>Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATS	Avaliações de Tecnologias em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAP	Coeficiente de Adequação de Preço
CEPS	Comité économique des produits de santé
CIPE	<i>Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica</i>
CIPM	<i>Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Cofins	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
Confaz	Conselho Nacional de Política Fazendária
CPI	Comissão Parlamentar de Inquérito
CTE	Comitê Técnico-Executivo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EMA	European Medicines Agency
EOF	<i>National Organization for Medicines</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDAP	<i>Human Drug Advisory Panel</i>
HIPC	<i>Highest International Price Comparison</i>
ICMS	Imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual e intermunicipal e de comunicação
IHH	Índice Herfindahl-Hirschman
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
INVIMA	<i>Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos</i>
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo

IVA	Imposto de Valor Agregado
Medsafe	<i>Medical Devices Safety Authority</i>
MIPC	<i>Median International Price Comparison</i>
MIPs	Medicamentos Isentos de Prescrição
MP	Medida Provisória
MSSSI	<i>Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Igualdad</i>
MVA	Margem de Valor Agregado
OCDE	Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico
OMPI	Organização Mundial de Propriedade Intelectual
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OTC	over-the-counter
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefit Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PF	Preço Fábrica
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PIS/Pasep	Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMPRB	<i>Patented Medicine Prices Review Board</i>
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PRE	Precificação com Referenciamento Externo
PRI	Precificação com Referenciamento Interno
Sammed	Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos
SCMED	Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
SISMED	Sistema de Informação para Medicamentos
SSN	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	<i>Therapeutic Class Comparison</i>
TFR	<i>Tarif forfaitaire de Responsabilité</i>
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TRIPS	<i>Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
UE	União Europeia
UF	Unidade da Federação
USPTO	<i>The United States Patent and Trademark Office</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>CONTEXTUALIZAÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS) .....</b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>RECOMENDAÇÕES DE ORGANISMOS INTERNACIONAIS SOBRE A DEFINIÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS .....</b>	<b>21</b>
2.2.1	Regulação da margem de comercialização na cadeia farmacêutica de fornecimento e distribuição.....	22
2.2.2	Isenções ou reduções fiscais para produtos farmacêuticos.....	22
2.2.3	Uso de Referenciamento Externo de Preços.....	22
2.2.4	Promoção do uso de medicamentos genéricos .....	23
<b>2.3</b>	<b>DEFINIÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NO BRASIL.....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
<b>5</b>	<b>MÉTODO.....</b>	<b>28</b>
5.1	REVISÃO DA LITERATURA .....	28
5.2	EXTRAÇÃO DE DADOS .....	30
5.3	ASPECTOS ÉTICOS .....	30
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>6.1</b>	<b>ASPECTOS REGULATÓRIOS DO MERCADO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL.....</b>	<b>32</b>
6.1.1	Caracterização do País e o Sistema de Saúde .....	32
6.1.2	Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos .....	33
6.1.3	Definição de Preços de Medicamentos.....	34
6.1.3.1	<i>Categorização na Definição de Preços dos Medicamentos .....</i>	<i>36</i>
6.1.3.2	<i>Definição de Preços de Medicamentos Biossimilares.....</i>	<i>38</i>
6.1.3.3	<i>Isenções ou Reduções Fiscais de Medicamentos .....</i>	<i>39</i>
6.1.3.4	<i>Compras Públicas de Medicamentos.....</i>	<i>42</i>
6.1.4	Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos.....	44
6.1.5	Revisão de Preços ou Provisoriamente .....	45

6.1.6	Medicamentos não Regulados.....	49
6.1.7	Monitoramento do Mercado de Medicamentos .....	51
6.1.8	Patente de Medicamentos .....	52
6.1.9	Novas Tendências na precificação de medicamentos no Brasil .....	54
6.1.9.1	<i>Compartilhamento de Riscos</i> .....	54
6.1.9.2	<i>Terapia Avançada</i> .....	55
6.1.9.3	<i>Inovação Incremental</i> .....	56
<b>6.2</b>	<b>ASPECTOS REGULATÓRIOS DO MERCADO DE MEDICAMENTOS NOS PAÍSES SELECIONADOS.....</b>	<b>57</b>
6.2.1	Austrália .....	57
6.2.1.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i> .....	57
6.2.1.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i> .....	58
6.2.1.3	<i>Incorporação e Reembolso</i> .....	59
6.2.1.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	60
6.2.1.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	62
6.2.1.6	<i>Revisão de Preços ou Provisoriedade</i> .....	63
6.2.1.7	<i>Medicamentos não Regulados</i> .....	64
6.2.1.8	<i>Patente de Medicamentos</i> .....	64
6.2.2	Canadá .....	65
6.2.2.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i> .....	65
6.2.2.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i> .....	66
6.2.2.3	<i>Incorporação e Reembolso</i> .....	66
6.2.2.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	68
6.2.2.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	72
6.2.2.6	<i>Revisão de Preços ou provisoriedade</i> .....	73
6.2.2.7	<i>Medicamentos não Regulados</i> .....	74
6.2.2.8	<i>Patente de Medicamentos</i> .....	75
6.2.3	Colômbia.....	76
6.2.3.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i> .....	76
6.2.3.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i> .....	77
6.2.3.3	<i>Incorporação e Reembolso</i> .....	77
6.2.3.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	78
6.2.3.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	81

6.2.3.6	<i>Revisões de Preços ou Provisoriedade</i>	82
6.2.3.7	<i>Medicamentos não Regulados</i>	82
6.2.3.8	<i>Patente de Medicamentos</i>	83
6.2.4	<i>Espanha</i>	83
6.2.4.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i>	83
6.2.4.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i>	84
6.2.4.3	<i>Incorporação e Reembolso</i>	85
6.2.4.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i>	86
6.2.4.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i>	89
6.2.4.6	<i>Revisões de Preços ou Provisoriedade</i>	91
6.2.4.7	<i>Medicamentos não Regulados</i>	91
6.2.4.8	<i>Patente de Medicamentos</i>	92
6.2.5	<i>Estados Unidos</i>	93
6.2.5.1	<i>Caracterização do país e o Sistema de Saúde</i>	93
6.2.5.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i>	94
6.2.5.3	<i>Incorporação e Reembolso</i>	94
6.2.5.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i>	95
6.2.5.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i>	95
6.2.5.6	<i>Revisões de Preços ou Provisoriedade</i>	96
6.2.5.7	<i>Medicamentos não regulados</i>	97
6.2.5.8	<i>Patente de Medicamentos</i>	97
6.2.6	<i>França</i>	98
6.2.6.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i>	98
6.2.6.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i>	98
6.2.6.3	<i>Incorporação e Reembolso</i>	99
6.2.6.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i>	100
6.2.6.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i>	103
6.2.6.6	<i>Revisões de Preços ou Provisoriedade</i>	104
6.2.6.7	<i>Medicamentos não Regulados</i>	105
6.2.6.8	<i>Patente de Medicamentos</i>	105
6.2.7	<i>Grécia</i>	106
6.2.7.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i>	106
6.2.7.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i>	107
6.2.7.3	<i>Incorporação e Reembolso</i>	107

6.2.7.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	108
6.2.7.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	111
6.2.7.6	<i>Revisões de Preços ou Provisoriedade</i> .....	112
6.2.7.7	<i>Medicamentos não Regulados</i> .....	112
6.2.7.8	<i>Patente de Medicamentos</i> .....	113
6.2.8	<i>Itália</i> .....	114
6.2.8.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i> .....	114
6.2.8.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i> .....	115
6.2.8.3	<i>Incorporação e Reembolso</i> .....	116
6.2.8.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	117
6.2.8.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	120
6.2.8.6	<i>Revisão de Preços ou Provisoriedade</i> .....	121
6.2.8.7	<i>Medicamentos não Regulados</i> .....	121
6.2.8.8	<i>Patente de Medicamentos</i> .....	122
6.2.9	<i>Nova Zelândia</i> .....	122
6.2.9.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i> .....	122
6.2.9.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i> .....	123
6.2.9.3	<i>Incorporação e Reembolso</i> .....	123
6.2.9.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	124
6.2.9.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	126
6.2.9.6	<i>Revisões de Preços ou Provisoriedade</i> .....	127
6.2.9.7	<i>Medicamentos não Regulados</i> .....	127
6.2.9.8	<i>Patente de Medicamentos</i> .....	127
6.2.10	<i>Portugal</i> .....	128
6.2.10.1	<i>Caracterização do País e o Sistema de Saúde</i> .....	128
6.2.10.2	<i>Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos</i> .....	129
6.2.10.3	<i>Incorporação e Reembolso</i> .....	129
6.2.10.4	<i>Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	130
6.2.10.5	<i>Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos</i> .....	134
6.2.10.6	<i>Revisão de Preços ou Provisoriedade</i> .....	134
6.2.10.7	<i>Medicamentos não Regulados</i> .....	135
6.2.10.8	<i>Patente de Medicamentos</i> .....	135
<b>7</b>	<b>ANÁLISE COMPARATIVA</b> .....	<b>136</b>

<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>140</b>
<b>9</b>	<b>LIMITAÇÕES .....</b>	<b>140</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>148</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>151</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O controle de preços de medicamentos no Brasil iniciou-se nas décadas de 70/80 com o extinto Conselho Interministerial de Preços, órgão que foi instituído com a atribuição de fixar e fazer executar as medidas destinadas à implementação da sistemática reguladora de preços. Foi criado em 1968, após a extinção da Comissão Nacional de estímulos à Estabilidade de Preços, para o qual as empresas passaram a submeter seus pedidos de aumentos <sup>1</sup>. Esse Conselho administrava praticamente todos os preços da economia, especialmente os de medicamentos, exceto dos medicamentos fitoterápicos, homeopáticos e oficinais (com fórmula não específica, feita em farmácias segundo indicações da farmacopeia brasileira). Contudo, esta política de controle de preços resultou no desabastecimento de medicamentos em virtude da falta de oferta de diversos produtos ocasionado pela insuficiência de margem de lucro, de acordo com os fornecedores <sup>2-4</sup>.

A década de 90 foi marcada por transformações no cenário econômico nacional, resultantes de modificações de fundo nas estruturas produtivas de diversos países. A partir desse momento, o Estado deixou de atuar ativamente no setor produtivo, privatizando empresas estatais. Esta privatização tornou a economia brasileira cada vez mais dependente e influenciada pela lógica do mercado externo passando a conviver com problemas econômicos crônicos, como o descontrole inflacionário, que desestabilizava e estagnava qualquer tentativa de crescimento econômico <sup>5</sup>. No início dos anos 90, perante o descontrole inflacionário, os preços dos medicamentos foram congelados, ainda sob a administração do Conselho Interministerial de Preços e, posteriormente, foi iniciado o processo de liberação de preços do setor, permanecendo sob controle apenas os medicamentos de uso contínuo. Esta liberação repercutiu em grandes aumentos de preços, levando a um novo congelamento de preços em níveis inferiores aos vigentes até então <sup>2,4</sup>.

No período em que os preços dos medicamentos passaram a ser descongelados novamente, foi instalada a Câmara Setorial da Indústria Farmacêutica que iniciou uma fase de reajustes de preços do setor, de forma linear para todos os medicamentos. No decorrer do ano de 1991, ocorreram reajustes graduais, de acordo com o uso dos medicamentos (contínuo e especial), além da liberação de preços dos homeopáticos, fitoterápicos e oficinais (tradicionalmente liberados pela política de controle de preços). Neste mesmo ano, foi iniciado um novo processo de liberação gradual dos preços dos medicamentos, o qual se

encerrou em maio de 1992 com a liberação de todos os preços dos produtos farmacêuticos da linha humana <sup>2,4</sup>.

No entanto, a liberação de preços ocasionou um aumento exacerbado nos preços dos medicamentos, entre maio de 1992 e abril de 1994 (ano de início do Plano Real), não alcançando a estabilidade de preços que se pretendia com esta política. O aumento contínuo dos preços dos medicamentos, acima da inflação, ocorreu durante toda a década de 90, crescendo em torno de 300% entre 1990 e 1998, o que demonstrava a ineficiência nas medidas adotadas para o controle de preços dos medicamentos durante este período <sup>2,4</sup>.

Neste contexto, destaca-se a aprovação da Política Nacional de Medicamentos em 1998 <sup>6</sup> e a adoção de um novo modelo de regulação sanitária, no contexto da reforma do Estado, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária em 1999 <sup>7</sup>, responsável pela vigilância e regulação sanitária de medicamentos (além de outros bens e serviços no setor de saúde).

Este cenário motivou, ainda, a instauração da Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) em 17/11/1999, “destinada a investigar os reajustes de preços e a falsificação de medicamentos, materiais hospitalares e insumos de laboratórios”. O relatório final da CPI de Medicamentos <sup>2</sup>, aprovado em maio de 2000, caracterizou a indústria então instalada no país como predominantemente de “transformação”, com baixo índice de inovação e desenvolvimento. Ademais, fez uma extensa análise do setor com enfoque na regulação sanitária e econômica e apresentou conclusões e recomendações em diversas áreas do setor farmacêutico. Este cenário era fruto, não só da ausência de políticas públicas de fomento à pesquisa e desenvolvimento, mas também do modelo incipiente de patentes, instituído pela Lei nº 9.279/1996 <sup>8</sup>.

A partir deste cenário, a CPI de Medicamentos verificou a necessidade de criação de um marco regulatório para corrigir as falhas do mercado de medicamentos, de forma a deixá-lo mais concorrencial e competitivo na formação de preços <sup>2</sup>.

Foram apontadas como falhas o poder de mercado provocado pela significativa concentração da oferta por classes terapêuticas, a inelasticidade da demanda frente ao comportamento dos preços, as elevadas barreiras à entrada de novos concorrentes, a presença do consumidor substituto, já que é o médico quem escolhe o medicamento que será consumido, além da forte assimetria de informações, que garantiam exercícios de grande poder de mercado aos produtores e aos vendedores <sup>2,9</sup>.

A atual regulação de preços de medicamentos no Brasil veio como resposta ao aumento generalizado dos preços destes produtos e como forma de superar os problemas decorrentes das falhas de mercado, apontados pela CPI de Medicamentos, com o intuito de investigar os reajustes de preços e a falsificação de medicamentos, além de condutas semelhantes para outros produtos relacionados à saúde <sup>2,9</sup>.

Desta forma, o relatório final da CPI de Medicamentos recomendou que fosse criado um órgão para regular os preços dos medicamentos, o que resultou na criação da Câmara de Medicamentos, em dezembro de 2000, com base em Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e práticas internacionais de referenciamento externo e interno de preços, iniciando a regulação do mercado de medicamentos do Brasil. Posteriormente, este órgão foi substituído pela atual Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), criada em junho de 2003 <sup>9-11</sup>.

O crescimento dos gastos farmacêuticos, em virtude do surgimento de medicamentos inovadores com preços elevados, tem gerado desafios financeiros para os sistemas de saúde, inclusive nos países desenvolvidos. Este cenário tem levado à busca de novas formas de garantir que a inovação relevante seja produzida e que os pacientes tenham acesso a ela de forma economicamente sustentável para os sistemas de saúde e para os orçamentos familiares. Neste contexto, é fundamental garantir que os preços dos medicamentos não sejam uma barreira ao acesso, ao mesmo tempo em que ganham importância a seleção para a incorporação tecnológica (priorização em saúde) com uso das melhores evidências disponíveis <sup>12</sup>.

Diante do contexto apresentado, o objetivo deste estudo foi o de identificar os critérios de precificação de medicamentos no Brasil e realizar uma revisão comparada da literatura com países selecionados. Pretende assim contribuir para o aprofundamento de pesquisas nesta área e na análise de tais critérios e suas adequabilidades para o contexto dinâmico da incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

A ATS é uma ferramenta para a qualificação do processo de gestão, pois oferece subsídios técnicos baseados na melhor evidência científica contemporânea com o objetivo de embasar decisões em saúde. Trata-se de uma forma de investigação multidisciplinar cuja ferramenta fundamental é a avaliação crítica da validade das pesquisas clínicas realizadas com a nova tecnologia <sup>13</sup>.

Entendem-se como tecnologias em saúde: medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população <sup>14</sup>.

A ATS é o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, e das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização <sup>15</sup>.

Apesar do uso da ATS estar relacionado na maioria das vezes à tomada de decisão por incorporação em saúde, é uma ferramenta válida e recomendada pela Organização Mundial da Saúde para precificação de medicamentos <sup>16</sup>.

No Brasil, a ATS é utilizada em diferentes processos de tomada de decisão em saúde, tais como o desenvolvimento de protocolos clínicos, o estabelecimento de preços de entrada de medicamentos, o monitoramento do horizonte tecnológico e a incorporação de tecnologias em sistemas de saúde, entre outros <sup>17</sup>.

Adicionalmente, a ATS é um instrumento utilizado no estabelecimento de preços dos medicamentos, principalmente no que se refere às novas tecnologias com superioridade comprovada, por meio da comparação entre duas tecnologias com a mesma indicação, levando em conta critérios como eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade <sup>9,18</sup>.

Os sistemas de saúde, incluindo de países desenvolvidos, enfrentam o desafio de decidir quais das novas tecnologias disponíveis devem ser utilizadas e disponibilizadas prioritariamente por meio da cobertura do Estado. Nesse contexto, a ATS vem sendo cada vez mais utilizada como ferramenta essencial para a tomada

de decisões baseadas em evidências que suportem as crescentes demandas em saúde com as melhores evidências disponíveis, com o consequente investimento efetivo de recursos <sup>19</sup>.

## **2.2 RECOMENDAÇÕES DE ORGANISMOS INTERNACIONAIS SOBRE A DEFINIÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS**

A *Diretriz da Organização Mundial da Saúde sobre Políticas de Definição de Preços de Medicamentos nos Países* <sup>16</sup> foi elaborada, por um grupo de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS), com o propósito de proporcionar assessoramento aos países na gestão dos preços de medicamentos a partir de uma revisão sistemática das melhores práticas de precificação e na experiência dos membros. Logo, foi desenvolvida para ajudar os formuladores de políticas nacionais e outras partes interessadas na identificação e implementação de políticas para gerenciar os preços dos produtos farmacêuticos <sup>16</sup>.

A Diretriz incluiu recomendações para as seguintes intervenções políticas: I) Regulação da margem de comercialização na cadeia farmacêutica de fornecimento e distribuição; II) Isenções ou reduções fiscais para produtos farmacêuticos; III) Uso de Referenciamento Externo de Preços; IV) Promoção do uso de medicamentos genéricos; e V) Uso de ATS <sup>16</sup>.

Embora a viabilidade dessas políticas em países de todos os níveis de renda tenha sido considerada, foram consideradas especialmente as necessidades de implementação em países de baixa e média renda, onde o setor farmacêutico pode ser menos regulado <sup>16</sup>.

As referências a países de baixa e média renda visam, portanto, destacar necessidades específicas de implementação e não excluir a adequação para ambientes de alta renda <sup>16</sup>.

### 2.2.1 Regulação da margem de comercialização na cadeia farmacêutica de fornecimento e distribuição

Uma margem de comercialização representa os valores cobrados e custos adicionais que são aplicados ao preço de uma mercadoria para cobrir custos indiretos, encargos de distribuição e lucro <sup>16</sup>.

No contexto da cadeia de abastecimento farmacêutico, recomenda-se a regulação de margens no atacado e varejo, bem como remuneração farmacêutica, com margens regressivas (margens menores para produtos de preços mais elevados) <sup>16</sup>.

### 2.2.2 Isenções ou reduções fiscais para produtos farmacêuticos

Existem dois tipos principais de impostos: o imposto direto, que é cobrado pelos governos sobre a renda de pessoas físicas e jurídicas, e impostos indiretos, que são adicionados aos preços de bens e serviços <sup>16</sup>.

Os impostos diretos, juntamente com os impostos de seguridade social, geralmente representam cerca de dois terços da receita total do governo em países de renda alta <sup>16</sup>.

Nos países de baixa renda, os impostos indiretos, no comércio internacional ou na compra de bens e serviços, são importantes fontes de receita do governo.

Recomenda-se a redução de impostos sobre medicamentos ou a isenção de impostos sobre medicamentos essenciais, particularmente os impostos sobre vendas para assegurar que estas reduções de preços sejam repassadas ao paciente/consumidor <sup>16</sup>.

### 2.2.3 Uso de Referenciamento Externo de Preços

A Precificação com Referenciamento Externo (PRE ou ERP, sigla em inglês, *external reference pricing*) refere-se à prática de usar o preço de um produto farmacêutico (geralmente preço de fábrica, ou outro ponto comum dentro da cadeia

de distribuição) em um ou vários países para derivar um *benchmark* ou preço de referência para os propósitos de estabelecer ou negociar o preço do produto em um determinado país <sup>16</sup>.

A PRE pode ser feita com referência a produtos de um único fornecedor ou de genéricos e similares (múltiplas fontes). O uso da PRE é recomendado como parte de uma estratégia mais ampla, em combinação com outros métodos de precificação de medicamentos <sup>16</sup>.

Ao adotar um sistema de PRE, os métodos e processos devem estar bem definidos e transparentes. Os países comparadores para a PRE devem ser selecionados com base no status econômico, sistemas de preços farmacêuticos em vigor, preços publicados reais versus preços negociados ou sigilosos, exatamente o mesmo produto comparado e carga similar da doença <sup>16</sup>.

Recomenda-se combinar a ATS com outras políticas e estratégias, particularmente a precificação com referenciamento externo (por entidade química, classe farmacológica ou indicação) <sup>16</sup>.

#### 2.2.4 Promoção do uso de medicamentos genéricos

Os medicamentos genéricos são produzidos e distribuídos sem proteção de patente e a promoção do seu uso é um método de gestão de preços farmacêuticos

<sup>16</sup>.

As várias abordagens utilizadas incluem a entrada facilitada no mercado de genéricos, substituição genérica por distribuidores, Precificação por Referenciamento Interno (PRI, ou IRP, sigla em inglês, *internal reference pricing*), estratégias para promover a concorrência no mercado e esquemas para incentivar o uso de genéricos entre fornecedores e consumidores <sup>16</sup>.

A premissa subjacente a essa política é que o uso de medicamentos genéricos reduzirá preços e, portanto, aumentará o acesso <sup>16</sup>. Recomenda-se que sejam adotadas medidas legais e administrativas que permitam a entrada antecipada de genéricos no mercado com revisão rápida e efetiva das solicitações regulatórias e estratégias para que os genéricos tenham preços mais baixos, dependendo do sistema e do mercado, tais como a PRI <sup>16</sup>.

Recomenda-se, também, a adoção de várias medidas de políticas e gestão,

além de medidas legislativas que permitam a prescrição por nome genérico,

substituição por genéricos e, licitações e co-pagamentos mais baixos, margens regressivas e incentivos para prescritores e distribuidores <sup>16</sup>.

### 2.3 DEFINIÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NO BRASIL

No Brasil, a definição de preços de medicamentos é estabelecida pela CMED com base nas práticas internacionais, como aquelas constantes da *Diretriz da OMS sobre Políticas de Definição de Preços de Medicamentos nos Países* <sup>16</sup>.

Dessa maneira, os critérios foram estabelecidos a partir da PRE, que é o preço do produto praticado em outros países, e da PRI, por meio do estabelecimento de preço-teto (*price cap*) <sup>20</sup>.

Para a PRE é adotado o menor preço de uma cesta de nove países comparadores (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal), além do país de origem do produto. Ademais, somente podem ser comercializados os medicamentos que tenham preços-teto, Preço Fábrica (PF), Preço Máximo ao Consumidor (PMC) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), que são estabelecidos pela CMED após a concessão do registro pela Anvisa. A base oficial do mercado de medicamentos é o Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (Sammed), no qual são cadastrados todos os preços-tetos de mais de 25 mil apresentações <sup>9,18,20</sup>.

O menor preço estabelecido nos nove países comparadores é o preço-teto no Brasil, porém há incertezas em relação aos critérios de estabelecimento de preços nesses países e, tampouco, se estes deveriam ser os países utilizados como referência <sup>20</sup>.

### 3 JUSTIFICATIVA

A legislação da CMED, vigente desde 2003, estabelece o ajuste anual de preços, como forma de trazer a estabilidade de preços, o que pode evitar o desabastecimento pela indústria, conforme ocorreu no passado <sup>2</sup>. No entanto, não prevê a redução de preços, que podem estar muito altos, pois, no início da regulação, os preços eram informados pelos fabricantes, prática que poderia sobrestimar tais preços <sup>2,11</sup>.

O mercado farmacêutico é dinâmico e há uma acomodação e redução nos preços à medida que novos concorrentes vão entrando neste mercado, o que demonstra a necessidade de uma revisão periódica nos preços atualmente estabelecidos pela CMED, mas que não ocorre por não haver previsão legal <sup>21</sup>. Por consequência, há incertezas em relação ao mecanismo de formação de preços dos medicamentos, uma vez que os preços que são publicados pela CMED podem não refletir os preços reais praticados pela cadeia farmacêutica (fabricantes, distribuidores e farmácias) <sup>21-23</sup>.

Ademais, um dos sérios agravantes da alta de preços de medicamentos é o sistema brasileiro de patentes, o qual é baseado no estímulo ao investimento em pesquisa e desenvolvimento, sendo considerado por muitos como sinônimo de inovação. Porém, o sistema de patentes cria um monopólio permitindo às corporações farmacêuticas cobrar preços injustificáveis baseando-se em práticas abusivas <sup>24</sup>.

A necessidade de maior transparência sobre os preços de todas as partes interessadas tem sido um fator relevante apontado por diversos países. Demanda, portanto, informações acerca dos gastos em pesquisas de descoberta por entidades públicas, gastos em ensaios clínicos e outras atividades de desenvolvimento por empresas privadas, custos relacionados à produção de medicamentos e quanto cada país paga por um medicamento <sup>25</sup>.

A principal legislação da CMED, Resolução nº 2/2004, estabelece os critérios para o estabelecimento de preços dos medicamentos, a qual não é atualizada desde então. Houve diversas publicações de Resoluções, Comunicados e Orientações Interpretativas para esclarecer e melhorar alguns pontos da legislação principal, entretanto o principal escopo desta legislação continua inalterado. Desde então, diversas tecnologias surgiram, como medicamentos biológicos, radiofármacos

e nanotecnológicos, porém o método de definição de preços desses medicamentos não acompanhou o avanço tecnológico<sup>20,26-28</sup>.

Outrossim, a regra atual não prevê mecanismos de definição de preços diferenciados para medicamentos essenciais de baixo custo com risco de desabastecimento (ex. penicilina benzatina) ou de não registro do medicamento no Brasil (ex. epinefrina auto injetável) por falta de interesse comercial<sup>20</sup>.

Diante do exposto, o presente estudo se justifica pela diversidade de mecanismos de formação de preços de medicamentos de um conjunto de países (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal), além da Colômbia e do Brasil. Como o país ancora seu método de definição de preços de medicamentos a partir dos métodos adotados por esses países, torna-se importante conhecê-los e discuti-los, diante de sua influência no acesso, sustentabilidade econômica do SUS e das famílias e geração de benefícios aos pacientes, bem como em indicadores macroeconômicos, como inflação, e microeconômicos, como a dinâmica do mercado farmacêutico no país.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar os critérios de formação de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar o mecanismo de formação de preços de medicamentos no Brasil.
- Analisar o mecanismo de formação de preços de medicamentos em países selecionados.

## 5 MÉTODO

### 5.1 REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão por meio do levantamento de dados na literatura técnico-científica a respeito dos mecanismos de formação de preços de medicamentos nos nove países da cesta (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal), incluindo a Colômbia por ser um país da América Latina com regulação de preços de medicamentos bem estabelecida <sup>29</sup>. A revisão também incluiu uma análise do processo de incorporação dos medicamentos, reembolso e propriedade industrial. Como o estudo incluiu vários países, foi necessário contextualizar os sistemas de saúde de cada um.

Foram realizadas buscas nas bases de dados *Cortellis for Regulatory Intelligence* (Clarivate Analytics) e Medline (via Pubmed), em *sites/portais* das agências nacionais e organismos internacionais e em literatura “cinzenta”, durante o período de abril de 2019 a dezembro de 2020. As buscas nas bases de dados encontram-se descritas nos quadros 1 e 2.

A base de dados *Cortellis for Regulatory Intelligence* compila os principais documentos e resumos sobre a regulação de medicamentos em diversos países do mundo, de forma a monitorar as mudanças regulatórias, entender as rotas de submissão e as práticas locais, comparar os requisitos regulatórios entre os países, principalmente no que se refere à formação de preços de medicamentos <sup>30</sup>. A partir da leitura dos documentos localizados nesta base foi possível identificar quais *sites/portais* seriam pesquisados.

Exemplos da literatura “cinzenta” incluem relatórios técnicos, apresentações em eventos técnico-científicos, artigos de opinião, editorial e textos publicados em *sites/portais* de entidades que atuam no setor, como associações de empresas, órgãos reguladores e empresas de prestação de serviços.

Para os documentos encontrados sobre os países com línguas distintas do inglês ou espanhol, como o grego, foi utilizada a ferramenta *Google Tradutor*.

Como critérios de inclusão foram utilizados documentos e artigos com informações gerais sobre a regulação do mercado de medicamentos, bem como os critérios de formação de preços de medicamentos adotados pelos países pesquisados.

Foram considerados como critérios de exclusão documentos mais antigos, considerados desatualizados, uma vez que se possuía documentos com informações mais recentes.

Quadro 1 – Buscas estruturadas na base de dados Cortellis for Regulatory Intelligence

<b>Base de Dados</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Documentos Recuperados</b>
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “australia” – realizada em 09/12/2020	315
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “canada” – realizada em 09/12/2020	536
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “colombia” – realizada em 09/12/2020	99
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “france” – realizada em 09/12/2020	1083
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “greece” – realizada em 09/12/2020	358
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “italy” – realizada em 09/12/2020	596
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “new zealand” – realizada em 09/12/2020	155
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “portugal” – realizada em 09/12/2020	736
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “spain” – realizada em 09/12/2020	493
Cortellis	“pricing” AND “reimbursement” AND “usa” – realizada em 09/12/2020	676

Quadro 2 – Busca estruturada na base de dados Medline

<b>Base de Dados</b>	<b>Estratégia de Busca</b>	<b>Documentos Recuperados</b>
Medline (via Pubmed)	((pharmaceutical preparations[MeSH Terms]) AND economics[MeSH Terms]) AND pricing[Text Word] OR pharmaceutical pricing[Text Word] – realizada em 31/12/2020	657

## 5.2 EXTRAÇÃO DE DADOS

Para a análise dos documentos, foi utilizada uma ficha de extração de dados composta das seguintes variáveis que compõem os critérios de formação de preços de medicamentos pelos países:

I) Medicamentos Regulados: quais categorias de medicamentos são regulados por cada país.

II) Medicamentos Não Regulados: quais grupos de medicamentos não são regulados pelo país.

III) Referenciamento Externo: se o país utiliza o preço praticado do medicamento em um ou mais países.

IV) Referenciamento Interno: se há comparação do custo de tratamento do medicamento com um comparador existente no mercado do país em questão.

V) Categorização: se há diferenciação na análise de preços por grupos/categorias de medicamentos.

VI) Avaliação Econômica: se esse tipo de estudo é utilizado na definição de preços de medicamentos.

VII) Revisão de Preços: se o país revisa os preços estabelecidos para os medicamentos, reduzindo ou aumentando quando necessário.

IX) Genéricos ou Biossimilares: se o país possui alguma política diferenciada para a definição de preços desses tipos de medicamentos.

X) Patente: funcionamento do sistema de patente no país, qual o seu período de vigência e como interfere na definição de preços de medicamentos.

Dentre essas variáveis, foram selecionadas as principais que compõem os critérios de formação de preços de medicamentos pelos países.

## 5.3 ASPECTOS ÉTICOS

Potencial conflito de interesses por parte dos autores: nenhum.

Não foi necessária a submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com o disposto no artigo 1º da Resolução Nº 510, de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, uma vez que a presente pesquisa foi realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica.

## 6 RESULTADOS

Foi realizada uma revisão comparada da literatura, a qual está dividida da seguinte maneira: na Parte 1 descreve os aspectos regulatórios do mercado de medicamentos no Brasil e na Parte 2 apresenta os aspectos regulatórios do mercado de medicamentos dos países pesquisados. Na Figura 1, encontram-se descritos os resultados da busca estratégica.

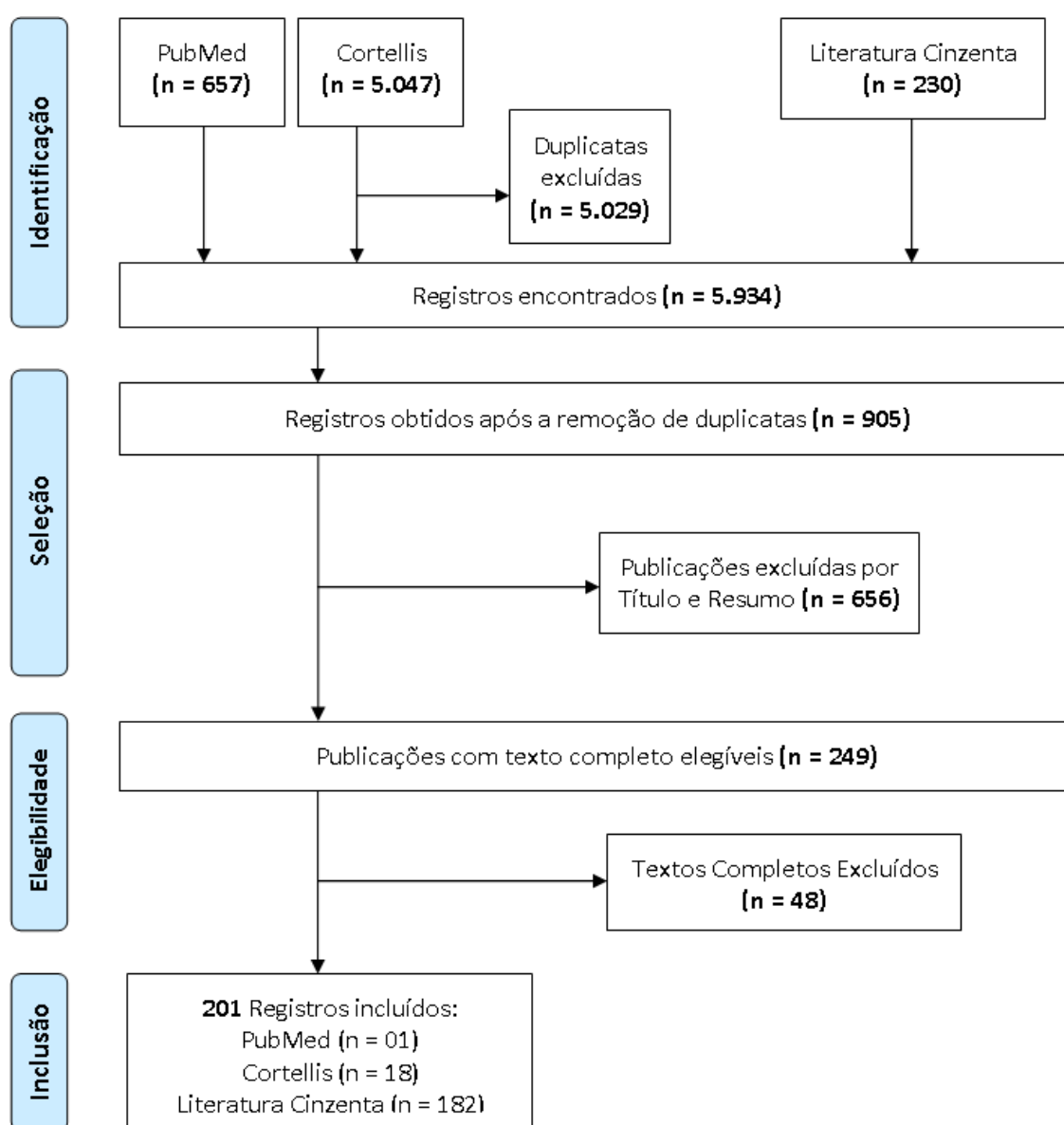


Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências

Fonte: Elaboração própria no formato PRISMA 2009.

## **Parte 1**

### **6.1 ASPECTOS REGULATÓRIOS DO MERCADO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL**

#### **6.1.1 Caracterização do País e o Sistema de Saúde**

O Brasil possui um sistema de saúde público, universal e gratuito, o SUS, o qual foi instituído pela Constituição Federal de 1988 <sup>31</sup>. A gestão do SUS é realizada pelas três esferas de governo (federal, estadual e municipal), com o princípio da descentralização e respeitando o caráter federativo do país <sup>31</sup>.

A participação social é um princípio balizador do SUS, a qual é feita por meio dos Conselhos de Saúde e das Conferências de Saúde. Todas as ações e serviços de saúde são ofertados à população brasileira de forma gratuita, incluindo os medicamentos <sup>12,31</sup>.

Mais de 70% da população brasileira depende essencialmente dos serviços de saúde do SUS, além de também utilizarem o setor privado por meio de gastos privados diretos <sup>12</sup>. Uma parcela da população possui planos privados de saúde, em caráter suplementar, que também é beneficiada pelas ações e pelos serviços oferecidos pelo SUS. Ademais, essa população costuma recorrer ao SUS quando os planos privados de saúde não cobrem procedimentos de alta complexidade e medicamentos de alto custo <sup>12</sup>.

O financiamento do SUS também compete às três esferas de governo, com o governo federal que provê cerca de 43% dos recursos provenientes de impostos e contribuições sociais e os governos estaduais e municipais com 27% e 30%, respectivamente, através de transferências do nível central e de tributos locais <sup>12</sup>.

### 6.1.2 Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos

A Anvisa é uma autarquia sob regime especial e está presente em todo o território nacional por meio das coordenações de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados <sup>7</sup>.

A Anvisa tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária. Compete, também, à Anvisa monitorar a evolução dos preços de medicamentos <sup>7</sup>.

A CMED é um órgão de Conselho de Ministros responsável pela regulação econômica do setor farmacêutico no país (Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003) <sup>21</sup>, e tem por objetivos a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltadas a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor <sup>21</sup>.

Essa Câmara é formada por um Conselho de Ministros, um Comitê Técnico-Executivo (CTE) e uma Secretaria-Executiva (SCMED). O Conselho de Ministros é o órgão de deliberação superior e final da CMED. É composto pelo Ministro de Estado da Saúde, que é o presidente; pelo Chefe da Casa Civil da Presidência da República; pelo Ministro de Estado da Justiça; e pelo Ministro de Estado da Economia. Suas deliberações são por meio de resoluções com a presença de todos os seus membros titulares, ou de suplentes formalmente indicados e suas decisões são tomadas por unanimidade <sup>32</sup>.

O CTE é o núcleo executivo colegiado da CMED e suas deliberações são tomadas pela unanimidade dos seus membros <sup>32</sup>. Compete ao CTE a discussão e formulação de propostas e a decisão, em instância final, dos recursos interpostos contra as decisões da SCMED <sup>33</sup>. É composto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, que é o coordenador; pelo Secretário-Executivo da Casa Civil; pelo Secretário Nacional do Consumidor do Ministério da Justiça; e pelo Secretário de Advocacia da Concorrência e Competitividade do Ministério da Economia <sup>34</sup>.

Por sua vez, a SCMED é exercida pela Anvisa <sup>32</sup>, a qual compete implementar deliberações e diretrizes determinadas pelo Conselho de Ministros e pelo CTE, preparar suas reuniões, coordenar grupos técnicos, instaurar e julgar processos

administrativos para apuração de infrações, dentre outras competências (Figura 2)

33.



Figura 2 – Estrutura da Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED).

Fonte: Modificada da SCMED/Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmmed/anuario-estatistico-do-mercado-farmaceutico-2018.pdf/view>

Dentre as principais atividades da SCMED encontram-se: a determinação de preços de produtos novos e novas apresentações; definição de margens de comercialização; definição de índices anuais de ajustes de preços para todos os medicamentos; repasse de alteração de carga tributária; estabelecimento de regras para compras públicas dos entes federados; monitoramento e análise do mercado de medicamentos; e realização de investigações preliminares e aplicação de sanções em primeira instância nos processos administrativos de empresas que infringem as regras de regulação econômica<sup>18,21</sup>.

### 6.1.3 Definição de Preços de Medicamentos

O principal instrumento para definição de preços de medicamentos, utilizado pela CMED, é a regulação por meio da fixação de preços-teto<sup>21</sup>, que se trata de um mecanismo que permite às empresas, a partir dos preços-teto estabelecidos, fixarem e ajustarem os seus preços dentro de um intervalo definido, entre os quais podem variar livremente, por meio de práticas de descontos comerciais<sup>35</sup>.

A Anvisa, enquanto Secretaria-Executiva da CMED, com base nos critérios estabelecidos na Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004<sup>20</sup>, determina o preço máximo pelo qual um medicamento pode ser comercializado, tanto pela

indústria, quanto pelas farmácias e drogarias, os chamados PF e PMC, que passaram a ser estabelecidos pela CMED por meio da Resolução nº 4, de julho de 2003 <sup>36</sup>.

O PF é o teto de preço pelo qual uma empresa produtora ou importadora de medicamentos, bem como o distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento, ou seja, é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública. Esse preço inclui os impostos incidentes <sup>37,38</sup>.

O PMC é o preço máximo permitido para venda ao consumidor, incluindo os impostos incidentes por Estado. Nesta categoria está o valor que só pode ser praticado por farmácias e drogarias, tendo em vista que este contempla tanto a margem de lucro como os impostos inerentes a esses tipos de comércio. Portanto, nenhum estabelecimento farmacêutico pode cobrar do cliente um valor acima do PMC <sup>38</sup>.

No caso do comércio varejista, a margem é determinada pela aplicação dos fatores previstos nas legislações de ajustes anuais de preços, logo o PMC é obtido por meio da divisão do PF pelos referidos fatores (Tabela 1), observadas as seguintes cargas tributárias previstas na Lei nº 10.147, de 21 de dezembro de 2001 <sup>39,40</sup>.

I) Imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual e intermunicipal e de comunicação (ICMS), praticadas nos Estados de destino.

II) Incidência da contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público (PIS/Pasep) e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social (Cofins).

Tabela 1 – Fatores de conversão para cálculo do Preço Máximo ao Consumidor de acordo com as cargas tributárias do ICMS

<i>ICMS</i>	<i>Lista Positiva</i>	<i>Lista Negativa</i>	<i>Lista Neutra</i>
0%	<b>0,723358</b>	<b>0,745454</b>	<b>0,740214</b>
12%	<b>0,723358</b>	<b>0,748624</b>	<b>0,742604</b>
17%	<b>0,723358</b>	<b>0,750230</b>	<b>0,743812</b>
17,5%	<b>0,723358</b>	<b>0,750402</b>	<b>0,743942</b>
18%	<b>0,723358</b>	<b>0,750577</b>	<b>0,744072</b>
20%	<b>0,723358</b>	<b>0,751296</b>	<b>0,744613</b>

Fonte: Resolução CMED nº 1, de 1º de Junho de 2020 <sup>39</sup>

### 6.1.3.1 *Categorização na Definição de Preços dos Medicamentos*

No Brasil, a definição de preços dos medicamentos é feita a partir de uma categorização que leva em consideração se o medicamento já é comercializado no país, se possui patente e traz ganho terapêutico e o tipo de medicamento. O lançamento de novos medicamentos de novas moléculas ou de novas marcas ou novas apresentações de moléculas já existentes no mercado são classificados em seis categorias <sup>20</sup>.

Cada uma das categorias possui seus critérios para a definição de preços. O medicamento novo com nova molécula (medicamento inovador) que seja objeto de patente no país e que traga ganho para o tratamento em relação aos medicamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica se enquadra na Categoria I, os quais são analisados com base no modelo PRE <sup>20</sup>.

Já os medicamentos inovadores que não possuem benefícios clínicos superiores aos equivalentes terapêuticos são classificados como Categoria II e entram no Brasil seguindo dois critérios concomitantes: menor preço internacional (de acordo com a média do câmbio dos últimos 60 dias) e custo de tratamento <sup>20</sup>. Desta forma, o custo de tratamento do novo produto não deve ser superior ao do seu comparador, ao mesmo tempo em que também não deve ultrapassar o preço dos países utilizados como referência. Ou seja, para essa categoria, tanto a PRE quanto a PRI são aplicadas.

Os medicamentos classificados como Categoria V são as novas formas farmacêuticas no país ou nova associação de princípios ativos já existentes no país que podem ter seus preços estabelecidos com base em mais de um critério, como custo de tratamento, soma do preço das monodrogas e preços praticados nos países de referência para medicamentos com ganhos comprovados para o tratamento em relação aos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro <sup>20</sup>.

O PF dos medicamentos classificados nas Categorias II ou V é definido tendo como base o custo de tratamento com os medicamentos utilizados para a mesma indicação terapêutica, mas não podendo, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado pela empresa nos países da cesta (Portugal, Espanha, França, EUA, Grécia, Canadá, Nova Zelândia, Austrália e Itália) e no país de origem do produto, excluídos os impostos.

Ou seja, para essas duas categorias, utiliza-se a análise de menor preço internacional junto com a análise de custo-efetividade. No caso de não haver preço

estabelecido em pelo menos três países, um preço provisório é estabelecido e a empresa assina um termo de compromisso que estabelece que o preço será revisado à medida que houver comercialização em novos países da cesta. Para casos não previstos na legislação (omissos), o CTE pode determinar a utilização de outros critérios para a definição de preços <sup>20</sup>.

Os critérios para a definição de preços das novas marcas ou apresentações de moléculas sem vantagens terapêuticas segue o modelo de PRI, ou seja, levam em consideração os preços dos produtos já comercializados no Brasil, seja da própria empresa ou dos concorrentes, e os preços dos medicamentos de referência correspondentes <sup>20</sup>.

As extensões de linha de medicamento para a empresa são classificadas na Categoria III e o preço não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações do medicamento, com igual concentração e mesma forma farmacêutica, já comercializadas pela própria empresa <sup>20</sup>.

As novas marcas de medicamentos são classificadas na Categoria IV e o preço não pode ultrapassar o preço médio das apresentações dos medicamentos com o mesmo princípio ativo e mesma concentração, disponíveis no mercado na mesma forma farmacêutica, ponderado pelo faturamento de cada apresentação <sup>20</sup>.

Enfim, os preços de medicamentos genéricos, definidos de acordo com a Lei e Política de Genéricos brasileiras <sup>41</sup>, são classificados na Categoria VI e não podem ser superiores a 65% do preço do medicamento de referência correspondente, como mostra a Figura 3 <sup>20</sup>.

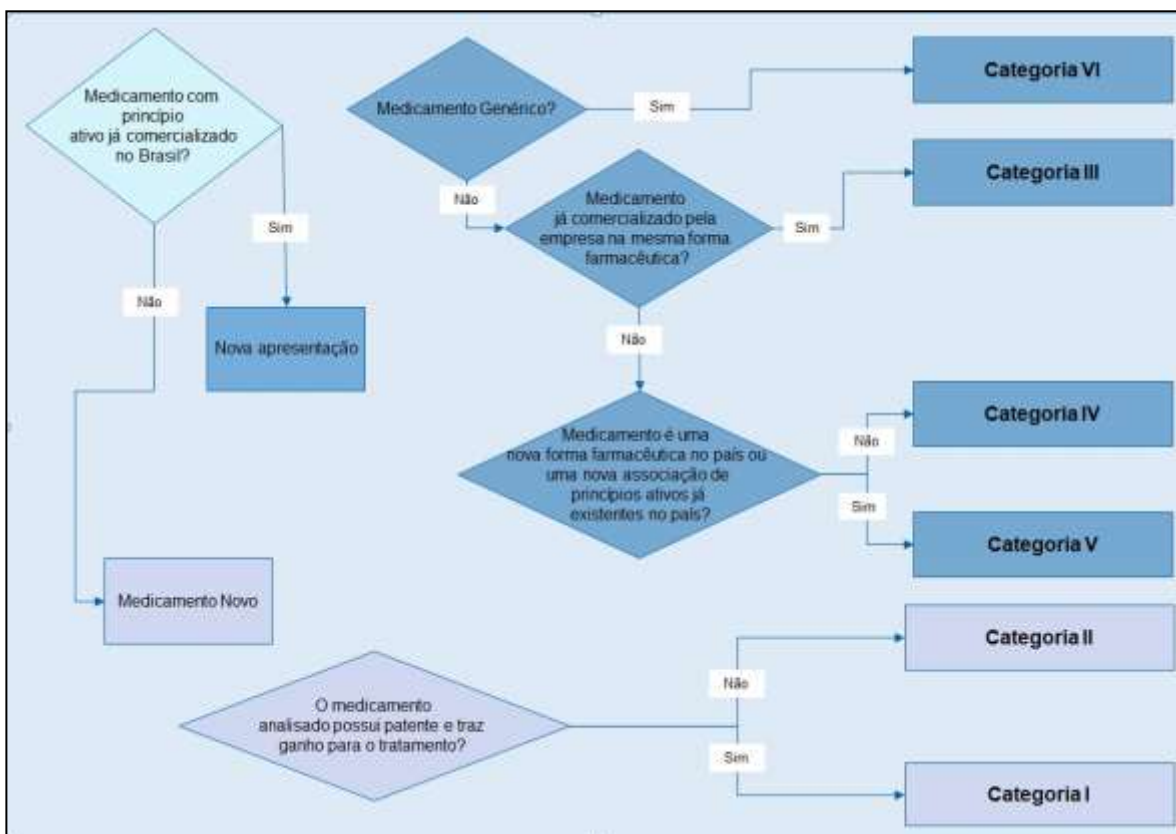


Figura 3 – Categorização na Definição de Preços dos Medicamentos pela Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED).

Fonte: SCMED/Anvisa.

### 6.1.3.2 Definição de Preços de Medicamentos Biossimilares

Os medicamentos biossimilares são aqueles registrados no Brasil pela via de desenvolvimento por comparabilidade, preconizada pela Resolução - RDC nº 55/2010.

O desenvolvimento destes medicamentos é feito por meio de um exercício de comparabilidade em relação ao produto biológico comparador. O objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os medicamentos. Portanto, o medicamento biossimilar não precisa estabelecer a eficácia e segurança da molécula, visto que estas já foram estabelecidas pelo produto biológico comparador.

O registro de medicamentos biossimilares no Brasil está alinhado com as recomendações atuais da OMS e de Guias internacionalmente reconhecidos de outras Agências Reguladoras, como a European Medicines Agency (EMA), *Health Canada* e *Food and Drug Administration (FDA)* <sup>26,42</sup>.

Em 2016, a CMED publicou o Comunicado nº 9 que estabeleceu os critérios de definição de preços de medicamentos biológicos não novos, os quais foram classificados em quatro categorias <sup>43</sup>:

1. Para os medicamentos biológicos que comprovam ganho terapêutico, o preço é definido com base no referenciamento externo adotando o menor preço de uma cesta de 9 países (aqui analisados), além do país de origem do medicamento, para o estabelecimento do preço teto de novos entrantes <sup>43</sup>.

2. Nos casos dos medicamentos biológicos que não comprovam ganho terapêutico e que é novo na lista dos medicamentos comercializados no país pela empresa, o preço é definido tendo como base o custo de tratamento com os medicamentos com molécula similar. Mas não pode, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado pela empresa em uma cesta de 9 países e no país de origem do medicamento <sup>43</sup>.

3. Aqueles medicamentos biológicos que não comprovam ganho terapêutico, mas que a empresa já possui em sua lista de medicamentos comercializados no país produto com molécula similar, o preço é definido tendo como base o custo de tratamento com os medicamentos comercializados pela própria empresa <sup>43</sup>.

4. Para as novas apresentações de medicamentos biológicos já comercializados pela própria empresa com a mesma marca comercial, o preço é definido tendo como base o custo de tratamento com o mesmo medicamento <sup>43</sup>.

### *6.1.3.3 Isenções ou Reduções Fiscais de Medicamentos*

Na comercialização dos medicamentos no Brasil ocorre a incidência dos seguintes tributos principais: (I) ICMS; e (II) PIS/Pasep e Cofins <sup>39</sup>.

#### **PIS/PASEP e Cofins**

A concessão de crédito presumido da contribuição para os PIS/Pasep e da Cofins é aplicada a medicamentos de empresas detentoras do registro dos medicamentos, que fazem adesão ao crédito. A Lista de Concessão de Crédito Tributário é classificação fiscal dos medicamentos em uma das listas, Positiva, Negativa e Neutra, conforme o regime tributário previsto na Lei nº 10.147/2000 <sup>40</sup>.

Na Lista Positiva (isento de PIS/COFINS) fazem parte os medicamentos cujas substâncias ativas constam do anexo do Decreto nº 3.803/2001 <sup>44</sup>, sujeitos à

prescrição médica, identificados com tarja vermelha ou preta, classificados em três categorias: Categoria I: monodrogas, com apenas uma das substâncias ativas.

Categoria II: associações, nas combinações de substâncias listadas; e

Categoria III: monodrogas ou associações destinadas à nutrição parenteral, reposição hidroeletrólítica parenteral, expansores do plasma, hemodiálise e diálise peritoneal.

Já a Lista Negativa (tributação de PIS/COFINS paga apenas pela indústria ou importador) estão os medicamentos pertencentes às classificações constantes da Lei nº 10.147/2000 <sup>40</sup>, cujas substâncias ativas não estejam relacionadas no anexo do Decreto nº 3.803/2001 <sup>44</sup>.

Enfim, a Lista Neutra (tributação normal de PIS/COFINS) são os medicamentos que não estão sujeitos ao regime tributário estabelecido na Lei nº 10.147/2000 <sup>21</sup>.

## ICMS

As alíquotas de ICMS são internas ou interestaduais, sendo no primeiro caso aplicadas para operações dentro da mesma Unidade da Federação (UF) e no segundo caso aplicadas em operações que iniciadas em uma UF se destinam à outra UF. O principal fato gerador para a incidência do ICMS é a circulação de mercadoria, cabendo a cada UF instituir, através de lei ordinária, o chamado "regulamento do ICMS" ou RICMS, que consiste na consolidação de toda a legislação sobre o ICMS vigente no Estado <sup>45</sup>.

Atualmente, as alíquotas internas de ICMS, estabelecidas para medicamentos, pelos Regulamentos de ICMS de cada UF variam de 12% a 20%, contudo a maior parte das Unidades da Federação utiliza a alíquota de ICMS 18% (Tabela 2).

Tabela 2 – Alíquotas Internas de ICMS

Unidade da Federação	Alíquota
Rio de Janeiro	20%
Amazonas, Amapá, Bahia, Ceará, Maranhão, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Paraná, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Sergipe, São Paulo, Tocantins e Rio de Janeiro (medicamentos da Portaria MS 1318/2002)	18%
Rondônia	17,5%
São Paulo (medicamentos genéricos) e Minas Gerais	12%
Demais Estados	17%

### Substituição Tributária

Caracteriza-se pela atribuição de recolhimento a um determinado contribuinte, normalmente, o primeiro na cadeia de comercialização (operações anteriores) como também pelo pagamento do valor do ICMS incidente nas operações subsequentes com a mercadoria, até sua venda ao consumidor ou usuário final. No processo com substituição tributária, no caso específico dos medicamentos, quando a indústria farmacêutica vende medicamentos, o recolhimento é feito por completo e antecipadamente por toda a cadeia farmacêutica, indústria, distribuidor, farmácia e consumidor final (Figura 4).



Figura 4 – Processo com Substituição Tributária

Para que a substituição tributária ocorra é necessário que o agente primário, no caso a indústria farmacêutica, saiba o valor final do produto que será entregue ao consumidor. Para isso foi elaborado um fator para todos os produtos classificados em substituição tributária, esse fator é chamado de MVA (Margem de Valor Agregado) <sup>47</sup>.

O MVA é uma porcentagem determinada pelas Secretarias da Fazenda dos Governos Estaduais para os produtos, ou grupo de produtos, a fim de calcular o ICMS que deve ser pago por substituição <sup>47</sup>. É variável em cada estado, pois ele é definido por cada UF para cada tipo de medicamento (referência, similar e genérico), separadamente ou não. Com isso, o MVA se torna a base de cálculo de um produto classificado em substituição tributária.

O Conselho Nacional de Política Fazendária (Confaz) estabeleceu que a base de cálculo para determinação do ICMS de substituição tributária dos medicamentos é o PMC, autorizado pela CMED. Na falta do PMC autorizado pela CMED, será o

preço praticado pelo remetente nas operações com o comércio varejista, incluídos os valores correspondentes a frete, seguro, impostos, contribuições e outros encargos transferíveis ou cobrados do destinatário <sup>47</sup>.

Algumas Unidades da Federação, como o Paraná, passaram a utilizar, como base de cálculo do ICMS devido pelo regime da substituição tributária, o preço divulgado em revistas especializadas de grande circulação <sup>48</sup>.

As desonerações dos Impostos Estaduais (como o ICMS) dependem da celebração de convênios entre os estados que são discutidas e aprovadas no âmbito do Confaz, como por exemplo o Convênio ICMS 87/2002 <sup>49</sup>, que concede isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados a Órgãos da Administração Pública Federal, Estadual e Municipal. Uma vez que o medicamento tenha sido contemplado com essa desoneração, ele só pode ser vendido ao PF na alíquota de 0% <sup>50</sup>. Portanto, nos casos de medicamentos com princípios ativos isentos de ICMS, de acordo com algum convênio do Confaz ou de legislações estaduais, o PF é desonerado daquele imposto na alíquota interna do Estado comprador. A desoneração do ICMS somente ocorre a partir da inclusão do princípio ativo em algum convênio.

A CMED publica os PFs máximos de comercialização dos medicamentos, para os casos de medicamentos com princípios ativos isentos de ICMS, de acordo com convênios do Confaz ou legislações estaduais, além dos preços de acordo com os impostos de cada UF <sup>46</sup>.

#### *6.1.3.4 Compras Públicas de Medicamentos*

A otimização do uso dos recursos públicos destinados à aquisição de medicamentos tem sido um grande desafio enfrentado pela Administração Pública, não apenas no nível federal, mas também nos níveis estaduais e municipais. Neste sentido, a CMED observou a necessidade de atuar também no âmbito das aquisições públicas de medicamentos, e, assim, criou o Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) no ano de 2006 <sup>51,52</sup>.

O CAP é um desconto mínimo obrigatório, atualizado anualmente, que é incidente sobre o Preço Fábrica de alguns medicamentos nas compras realizadas pelos entes da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. Na lista de medicamentos sujeitos ao CAP, que



definida pelo CTE da CMED periodicamente, somente podem ser incluídos medicamentos excepcionais ou de alto custo, hemoderivados e os medicamentos indicados para o tratamento de DST/AIDS e câncer. Além desses, o CAP também se aplica nas compras públicas de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial <sup>53</sup>.

O primeiro rol de produtos em cujos preços passaram a ser aplicados o CAP foi publicada apenas em junho de 2007 e contava com 128 produtos <sup>54</sup>. Com o passar dos anos, o rol de produtos foi sendo atualizado pelo CTE e, atualmente, estão sujeitos à aplicação do CAP um rol de 322 produtos <sup>55</sup>.

O cálculo do CAP é feito a partir da média da razão entre o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do Brasil e o PIB *per capita* da cesta ponderada pelo PIB. Este índice é extraído do Relatório do Índice de Desenvolvimento Humano das Nações Unidas e atualizado anualmente <sup>53</sup>. A CMED atualizou o índice do CAP ao longo dos anos, o qual foi divulgado por meio de Resoluções e Comunicados (Tabela 3).

Tabela 3 – Histórico de Publicações dos Índices do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP)

<b>CAP</b>	<b>Vigência</b>
24,69% 52	12/03/2007 a 30/12/2007
24,92% 56	31/12/2007 a 03/02/2010
22,85% 57	04/02/2010 a 08/03/2011
24,38% 53	09/03/2011 a 18/03/2012
21,87% 58	19/03/2012 a 09/09/2013
21,92% 59	10/09/2013 a 30/12/2014
18,77% 60	31/12/2014 a 15/06/2016
18,00% 61	16/06/2016 a 02/04/2017
19,28% 62	03/04/2017 a 23/09/2018
20,16% 63	24/09/2018 a 29/12/2019
20,09% 64	30/12/2019 a atualmente

A aplicação do CAP sobre o PF resulta no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). O PMVG é calculado a partir da seguinte fórmula <sup>53</sup>:

$$\text{PMVG} = \text{PF} * (1 - \text{CAP})$$

A CMED publica mensalmente, em seu sítio eletrônico, a lista de preços máximos para compras públicas, a qual consta o PMVG para cada medicamento nas diversas alíquotas de ICMS <sup>65</sup>. Desta forma, qualquer pessoa jurídica

(distribuidora, empresa produtora de medicamentos, representante comercial, posto de medicamentos, unidade volante, farmácia e drogaria), que pretenda vender medicamentos aos entes da Administração Pública, deve verificar o PMVG e o PF divulgado pela CMED nas listas de preços de medicamentos <sup>53,65</sup>.

#### 6.1.4 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos

No SUS, a ATS é utilizada em todo o ciclo de vida do medicamento desde o seu registro sanitário, no momento da definição do preço até a incorporação no SUS, como ilustra a Figura 5.

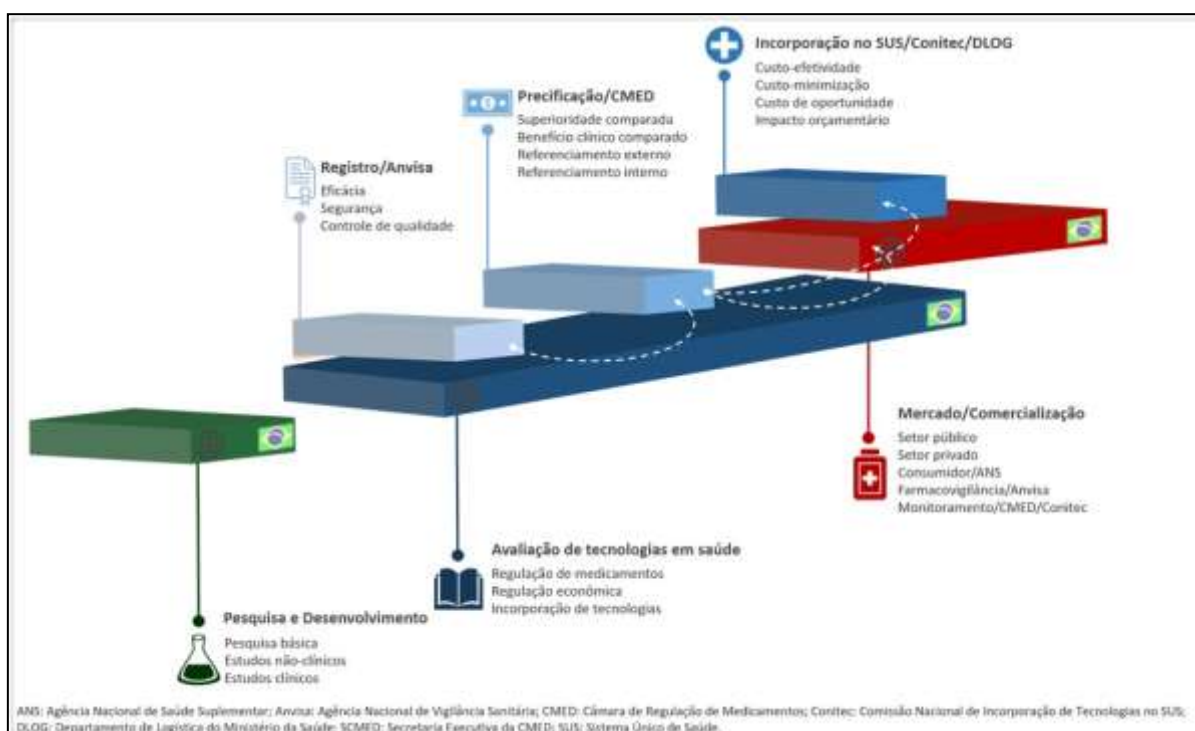


Figura 5 – Ciclo de vida dos medicamentos no Brasil. Fonte: SCMED/Anvisa.

Para registro do medicamento, a Anvisa realiza uma análise das evidências científicas voltada à comprovação de eficácia e segurança do novo medicamento, aplicando critérios e padrões como os utilizados pelas agências internacionais <sup>66</sup>.

Para a definição de preço do medicamento, a análise de evidências da CMED é voltada para a comprovação de benefício terapêutico frente aos comparadores

clínicos existentes no mercado brasileiro <sup>20</sup>. Já para as recomendações de incorporação, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) avalia evidências de segurança, eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário em relação às tecnologias já existentes no SUS <sup>12</sup>.

Durante a etapa de comercialização, também são realizados estudos clínicos e o monitoramento por meio de farmacovigilância, que é realizada pela Anvisa <sup>67</sup>.

Adicionalmente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) utiliza ATS para subsidiar o processo de incorporação no rol de procedimentos e eventos em saúde para o uso adequado das tecnologias no Sistema de Saúde Suplementar <sup>15</sup>.

As ferramentas da ATS são utilizadas pela SCMED desde 2003, para análise de novos medicamentos no país e para dar suporte às decisões de preço destes medicamentos <sup>68</sup>. O foco desta análise é verificar se o medicamento novo agrega ganho relevante ao tratamento quando comparado às alternativas terapêuticas já disponíveis no mercado brasileiro e, assim, orientar o critério de definição de preço do produto <sup>20</sup>.

### **Atuação da SCMED na definição de preços**

São realizados estudos rápidos de ATS, na definição de preços de medicamentos, seguindo a metodologia recomendada pelas Diretrizes Metodológicas de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde <sup>69</sup>.

A sua realização envolve etapas como revisão e análise crítica da literatura científica e, quando necessários, estudos de avaliação econômica simplificada (baseados em estudos de custo-minimização) que são utilizados para a definição do preço do medicamento <sup>20,69,70</sup>.

Nos estudos de custo-minimização não há consequências para a saúde entre as alternativas de tratamento avaliadas. A efetividade das intervenções comparadas é considerada equivalente, sendo o elemento principal da análise, a determinação de qual das alternativas implicará menor custo de tratamento <sup>70</sup>.

#### **6.1.5 Revisão de Preços ou Provisoriedade**

No Brasil, a revisão de preços de medicamentos ocorre por meio de ajustes anuais, os quais são calculados, desde o ano de 2005, com base em um índice de inflação (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo — IPCA), em um fator



produtividade (Fator X) e em fatores de preços relativos intrasetor (Fator Z) e entre setores (Fator Y) <sup>21,71,72</sup>.

Tanto o Fator X como o Fator Z são calculados pelo Ministério da Economia <sup>73</sup>. O Fator X é expresso em percentual e representa o mecanismo que visa repassar aos consumidores projeções de ganhos de produtividade das empresas produtoras de medicamentos. Este fator é estabelecido a partir da estimativa de ganhos prospectivos de produtividade da indústria farmacêutica <sup>74</sup>.

Já o Fator Y tem como objetivo ajustar os preços relativos entre o setor farmacêutico e os demais setores da economia. É utilizado com o intuito de minimizar o impacto dos custos não recuperáveis pela aplicação do IPCA. Esses custos são representados pelo risco cambial, que afeta diretamente o custo de importação, e pelo custo da energia elétrica, que simboliza o custo das tarifas públicas <sup>74-76</sup>. Neste caso, pretende-se contemplar a parcela dos custos dos medicamentos atrelada ao câmbio como, por exemplo, referente aos insumos como os princípios ativos que não tenham sido contemplados na variação do IPCA <sup>74</sup>.

O Fator Z é definido pela CMED e objetiva promover a concorrência nos diversos mercados farmacêuticos, ajustando preços relativos dos medicamentos de grupos econômicos de acordo com o nível de concorrência entre eles <sup>74</sup>.

A definição do Fator Z tem como ponto de partida o mercado relevante dos medicamentos, que é obtida a partir da classificação terapêutica do sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química (*Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*) nível 4 (ATC4) da *European Pharmaceutical Market Research Association – EPhMRA*, já cadastradas no Sammed.

O grau de concentração de mercado é definido a partir do Índice Herfindahl-Hirschman (IHH), que evidencia a concorrência e discrimina os mercados concentrados dos moderadamente concentrados e dos concorrenciais, classificados em três níveis <sup>74,77,78</sup>:

- Nível 1 - Sem evidências de concentração: Classes terapêuticas com IHH abaixo de 1.500, em que o Fator Z assume o valor integral do Fator X.
- Nível 2 - Moderadamente concentrado: IHH entre 1.500 e 2.500, em que o Fator Z assume a metade do valor do Fator X.
- Nível 3 - Fortemente concentrado: IHH acima de 2.500, em que o Fator Z assume valor igual a 0 (zero).

A fórmula adotada pela CMED para calcular o ajuste de preços é <sup>74</sup>:

$$\text{VPP (variação \% preço medicamento)} = \text{IPCA} - (\text{X} + \text{Y} + \text{Z})$$

Como na definição de preços de medicamentos, o principal instrumento para a definição dos índices de ajustes anuais utilizado pela CMED também é o modelo de teto de preços <sup>21</sup>.

Assim que são aprovados, os preços dos medicamentos somente podem ser ajustados uma vez ao ano, sempre na data base de 31 março (Tabela 4). Exclusivamente, no ano de 2020, o ajuste anual de preços de medicamentos foi suspenso pelo prazo de 60 dias, em razão dos efeitos da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional, declarada pelo Ministério da Saúde, em decorrência da infecção humana causada pelo coronavírus SARS-CoV2 <sup>39,79</sup>.

Tabela 4 – Histórico de Publicações dos Níveis de Ajustes de Preços de Medicamentos

<b>Vigência</b>	<b>Níveis de Reajuste</b>	
01/04/2005 a 31/03/2006 <sup>72</sup>	Nível 1	7,39%
	Nível 2	6,64%
	Nível 3	5,89%
01/04/2006 a 31/03/2007 <sup>80</sup>	Nível 1	5,51%
	Nível 2	4,57%
	Nível 3	3,64%
01/04/2007 a 31/03/2008 <sup>81</sup>	Nível 1	3,02%
	Nível 2	2,01%
	Nível 3	1,00%
01/04/2008 a 31/03/2009 <sup>82</sup>	Nível 1	4,61%
	Nível 2	3,57%
	Nível 3	2,52%
01/04/2009 a 31/03/2010 <sup>83</sup>	Nível 1	5,90%
	Nível 2	5,90%
	Nível 3	5,90%
01/04/2010 a 31/03/2011 <sup>84</sup>	Nível 1	4,83%
	Nível 2	4,64%
	Nível 3	4,45%
01/04/2011 a 31/03/2012 <sup>85</sup>	Nível 1	6,01%
	Nível 2	4,77%
	Nível 3	3,54%
01/04/2012 a 31/03/2013 <sup>86</sup>	Nível 1	5,85%
	Nível 2	2,80%
	Nível 3	-0,25%
01/04/2013 a 31/03/2014 <sup>87</sup>	Nível 1	6,31%
	Nível 2	4,51%
	Nível 3	2,70%
01/04/2014 a 31/03/2015 <sup>88</sup>	Nível 1	5,68%
	Nível 2	3,35%
	Nível 3	1,02%
01/04/2015 a 31/03/2016 <sup>89</sup>	Nível 1	7,70%
	Nível 2	6,35%
	Nível 3	5,00%

<b>Vigência</b>	<b>Níveis de Reajuste</b>	
01/04/2016 a 31/03/2017 <sup>90</sup>	<b>Nível 1</b>	<b>12,50%</b>
	<b>Nível 2</b>	<b>12,50%</b>
	<b>Nível 3</b>	<b>12,50%</b>
01/04/2017 a 31/03/2018 <sup>91</sup>	<b>Nível 1</b>	<b>4,76%</b>
	<b>Nível 2</b>	<b>3,06%</b>
	<b>Nível 3</b>	<b>1,36%</b>
01/04/2018 a 31/03/2019 <sup>92</sup>	<b>Nível 1</b>	<b>2,84%</b>
	<b>Nível 2</b>	<b>2,47%</b>
	<b>Nível 3</b>	<b>2,09%</b>
01/04/2019 a 31/05/2020 <sup>93</sup>	<b>Nível 1</b>	<b>4,33%</b>
	<b>Nível 2</b>	<b>4,33%</b>
	<b>Nível 3</b>	<b>4,33%</b>
01/06/2020 a atualmente <sup>39</sup>	<b>Nível 1</b>	<b>5,21%</b>
	<b>Nível 2</b>	<b>4,22%</b>
	<b>Nível 3</b>	<b>3,23%</b>

Nota:

Nível 1 – Classes terapêuticas sem evidências de concentração de mercado

Nível 2 – Classes terapêuticas moderadamente concentradas

Nível 3 – Classes terapêuticas fortemente concentradas

Em 2016, após 15 anos de existência de regulação econômica do mercado de medicamentos, foi publicada Medida Provisória (MP) nº 754, de 19 de dezembro de 2016 <sup>22</sup>, que alterava a Lei nº 10.742/2003, dava amparo legal expresso quanto à atuação da CMED tanto no ajuste positivo quanto negativo de preços de medicamentos, ao prever:

“Excepcionalmente, o Conselho de Ministros da CMED poderá autorizar ajuste positivo ou negativo de preços” <sup>22</sup>.

A mudança proporcionada pela MP permitiu que o CTE autorizasse, excepcionalmente, a redução ou o aumento dos preços dos medicamentos, sem delimitar qualquer data específica para essas autorizações <sup>22</sup>. Em 30 de dezembro de 2016, foi publicada a Resolução CMED nº 02/2016 <sup>94</sup>, que regulamentou e estabeleceu requisitos mínimos e procedimentos necessários para a autorização do ajuste extraordinário positivo de preços, considerando as seguintes condições <sup>94</sup>:

I - que os medicamentos integrem as listas de dispensação ou de procedimentos do Sistema Único de Saúde;

II - quando houver avaliação de potencial risco de desabastecimento de mercado;

III - quando houver falta de alternativa terapêutica custo-efetiva que supra o mercado nacional; e

IV — quando houver avaliação sobre a situação epidemiológica e essencialidade do produto.

Já o ajuste extraordinário negativo de preço ocorreria por meio de justificativa fundamentada da CMED, observando os seguintes aspectos <sup>94</sup>:

- I — a adequação do preço à realidade econômica e concorrencial, preservando o equilíbrio e a competitividade do mercado;
- II - a existência de margens de comercialização dos diferentes elos da cadeia do mercado;
- III - as alíquotas tributárias vigentes;
- IV - o comportamento dos preços dos medicamentos no mercado nacional e internacional.

No entanto, a MP nº 754/2016 perdeu a eficácia em 30 de maio de 2017 <sup>23</sup>. Com o cancelamento, voltou a valer a legislação anterior à edição da MP, que estabelece o reajuste dos preços dos medicamentos uma vez por ano. A decisão sobre aumentar ou reduzir o valor e definir o percentual de reajuste voltou a ser de competência do Conselho de Ministros da CMED.

#### 6.1.6 Medicamentos não Regulados

A partir de 2003, a CMED passou a realizar a liberação dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços para alguns grupos de medicamentos, como os fitoterápicos, homeopáticos e alguns alopáticos isentos de prescrição médica <sup>95,96</sup>. No ano seguinte, foi instituída a liberação de medicamentos alopáticos por similaridade aos medicamentos já liberados em 2003 <sup>97</sup>. Assim, a CMED publicou, ao longo dos anos, diversos Comunicados de liberação de medicamentos considerando o critério de similaridade <sup>73</sup>.

No ano de 2010, passaram a ser liberados os Medicamentos de Notificação Simplificada, os Anestésicos Locais Injetáveis Odontológicos constantes da subclasse terapêutica N01B2 e os medicamentos formulados à base de vitaminas e multivitamínicos com e sem sais minerais, isentos de prescrição <sup>98</sup>. Os Medicamentos de Notificação simplificada são aqueles que existe baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar conseqüências e ou agravos à saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade <sup>99</sup>.

Atualmente, a desregulação dos Preços Fábrica dos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs) evidencia o modelo de regulação do mercado de medicamentos que passou a vigorar no Brasil em março de 2019 <sup>100</sup>.

Por definição, os MIPs possuem reações adversas com casualidades conhecidas, baixo potencial de toxicidade e de interações medicamentosas. São utilizados por um curto período de tempo ou para o tempo previsto em bula, no



de medicamentos de uso preventivo, e para o tratamento de doenças não graves e com evolução inexistente. Além disso, são manejáveis pelo paciente, cuidador ou mediante orientação pelo farmacêutico, possuem baixo potencial de risco ao paciente e não apresentam potencial de dependência <sup>101</sup>.

A liberação dos preços dos MIPs ocorreu de forma escalonada de acordo com os IHH utilizados pela CMED, conforme especificados na Resolução CMED nº 1/2015 <sup>74</sup>. Primeiramente, foram liberados os medicamentos das classes concorrenciais (IHH < 1500) e uma classe com concentração moderada (1500 < IHH < 2500) que já se encontrava com mais de 50% (cinquenta por cento) de medicamentos liberados por resoluções e comunicados anteriores expedidos pela CMED <sup>102</sup>. Posteriormente, foram liberados os medicamentos das demais classes com concentração moderada (1500 < IHH < 2500) <sup>103</sup>. Por fim, foram liberados os medicamentos das classes fortemente concentradas (IHH > 2500) <sup>104</sup>. Desta forma, em março de 2020 o Brasil passou a ter 100% dos medicamentos isentos de prescrição liberados do controle de estabelecimento e ajuste de preços.

A Resolução CMED nº 2/2019 <sup>100</sup> estabeleceu os procedimentos para o monitoramento e liberação dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços de medicamentos isentos de prescrição médica, medicamentos fitoterápicos, produtos tradicionais fitoterápicos e anestésicos locais injetáveis de uso odontológico. Os medicamentos passaram a ser classificados, segundo a sua natureza, em 3 (três) grupos <sup>100</sup>:

- I — Grupo 1: medicamentos liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de Preços Fábrica e de Preços Máximos ao Consumidor;
- II — Grupo 2: medicamentos liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de Preços Fábrica, com Preços Máximos ao Consumidor regulados pela CMED; e
- III — Grupo 3: medicamentos com Preços Fábrica e Preços Máximos ao Consumidor regulados pela CMED.

Cada grupo é composto dos seguintes medicamentos <sup>105</sup>:

- I — Grupo 1: medicamentos dinamizados, medicamentos com preparação magistral, medicamentos de notificação e Produtos tradicionais fitoterápicos.
- II — Grupo 2: medicamentos industrializados como os fitoterápicos, anestésicos locais injetáveis odontológicos constantes da subclasse terapêutica N01B2, medicamentos isentos de prescrição médica formulados à base de vitaminas e multivitamínicos, com e sem sais minerais, medicamentos liberados em resoluções e comunicados anteriores expedidos pela CMED, exceto os medicamentos já enquadrados no Grupo 1 e

medicamentos isentos de prescrição médica com classes e subclasses terapêuticas definidas em regulamentação própria da CMED.

III – Grupo 3: medicamentos industrializados não incluídos nos Grupos 1 e 2.

Embora os PFs dos medicamentos integrantes do Grupo 2 se encontrem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços e possam ser ajustados pela indústria farmacêutica a qualquer tempo, os PMCs continuam regulados por meio dos fatores de conversão de preços estabelecidos pela CMED. Desse modo, apenas os medicamentos dinamizados, com preparação magistral, produtos tradicionais fitoterápicos e de notificação simplificada não são de fato regulados (Figura 6).



Figura 6. Medicamentos passíveis de monitoramento e liberação de preços. Fonte: Modificada da SCMED/Anvisa.

### 6.1.7 Monitoramento do Mercado de Medicamentos

No Brasil, o mercado de medicamentos é monitorado pela CMED por meio do envio de relatórios de comercialização pelas empresas, de denúncias ou investigações ativas e, quando há indícios de infrações às normas estabelecidas, há instauração de processo administrativo com possibilidade de aplicação de penalidades<sup>106</sup>.

O envio de relatórios de comercialização é obrigatório para todas as empresas detentoras de registro sanitário de medicamentos (indústria farmacêutica ou importadoras), o qual deve ser feito semestralmente, sendo em março as vendas realizadas no segundo semestre do ano anterior e em setembro as vendas realizadas no primeiro semestre do ano corrente. As informações de comercialização são enviadas por meio do Sammed, discriminadas por destinatário: Governo,

Distribuidor, Estabelecimento Privado de Saúde, Farmácias e Drogarias Privadas e outros destinatários <sup>107</sup>.

O Sammed, instituído no ano de 2015, constitui-se na base de dados oficial do mercado de medicamentos regulado no Brasil e contempla informações farmacêuticas relativas ao registro sanitário do produto, bem como as informações econômicas relativas aos preços, quantidade vendida e faturamento do mercado nacional dos medicamentos alopáticos, objetos da regulação de mercado. As informações contidas nesse sistema permitem identificar o comportamento do mercado farmacêutico ao longo do tempo e podem ser utilizadas em ações regulatórias e pesquisas <sup>35,108</sup>.

Em linhas gerais, os dados constantes na base Sammed permitem identificar o tamanho do mercado farmacêutico no Brasil, crescimento e comportamento ao longo do tempo e participação de mercado, dados estes que podem ser estratificados por empresas, tipo de medicamento e classes terapêuticas, por exemplo. Além disso, é possível monitorar a evolução dos preços dos medicamentos, os preços médios praticados pelos laboratórios, identificando, inclusive, as apresentações de medicamentos que possuem preços médios superiores aos estabelecidos pela CMED, além do nível de descontos oferecidos por tipo de medicamento, e sua evolução ao longo do tempo <sup>35</sup>.

#### 6.1.8 Patente de Medicamentos

Em 1994, foi instituída a Organização Mundial do Comércio e o Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio. Um dos principais tratados negociados pelos países foi o Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados com o Comércio (TRIPS, a partir da sigla em inglês *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), que entrou em vigor em 1995. Os debates relacionados ao TRIPS demonstraram que os países estavam aperfeiçoando o sistema de patentes e para acompanhar esse processo, alguns países precisaram adequar sua legislação, como o Brasil <sup>109</sup>.

Desta forma, a Lei de Patentes nº 9.279 <sup>110</sup> foi formulada em 1996 para que o Brasil se adequasse ao Acordo TRIPS, passando a regular direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Até então, vigorava no país o Código de

Propriedade Industrial, de 1971, que não previa a concessão de patentes a produtos farmacêuticos, químicos e alimentícios <sup>109</sup>.

No Brasil, o órgão responsável pelas patentes é o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), que foi criado em 1970 e atualmente é vinculado ao Ministério da Economia <sup>111,112</sup>. Uma das competências do INPI é a concessão de título de propriedade temporária (patente) aos inventores, autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação, incluindo os produtos químico-farmacêuticos e seus processos de obtenção <sup>113</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI), a patente é um direito concedido a uma invenção, podendo ser um produto ou um processo que fornece uma nova maneira de realizar algo ou uma nova solução técnica para um determinado problema. O titular da patente tem exclusividade sobre a invenção e pode impedir que outros explorem comercialmente a invenção patenteada <sup>113</sup>.

A OMPI foi criada em 1967, é uma das 16 agências especializadas da Organização das Nações Unidas (ONU), e administra todos os tratados internacionais ligados a Propriedade Intelectual, com sede em Genebra — Suíça <sup>114</sup>.

De acordo com a Lei de Propriedade Industrial, a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos depende da prévia anuência da Anvisa <sup>110</sup>. Os pedidos de patente são negados nos casos em que os produtos ou os processos farmacêuticos contidos nos mesmos apresentem risco à saúde, o qual é caracterizado a partir da proibição do uso de determinada substância no Brasil <sup>115</sup>.

Existem dois tipos de patente, a Patente de Invenção e a Patente de Modelo de Utilidade. Uma invenção pode ser definida como uma nova solução para um problema técnico específico, dentro de um determinado campo tecnológico. Já um modelo de utilidade pode ser definido como uma nova forma ou disposição em um objeto de uso prático ou parte deste, visando melhoria funcional no seu uso ou em sua fabricação. Patentes de medicamentos são do tipo invenção, pois qualquer alteração de molécula é voltada a alteração de benefícios clínicos <sup>110,116</sup>.

O prazo de vigência da patente de medicamentos não pode ser inferior a 10 anos, podendo vigorar por até 20 anos. A Lei de Patentes confere ao detentor da patente o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar e comercializar seu medicamento <sup>110</sup>.

Ademais, a Lei de Patentes prevê a Licença Compulsória <sup>110</sup>, que já ocorreu no ano de 2007, por interesse público, para as patentes referentes ao medicamento Efavirenz (indicado para o tratamento de DST/Aids) <sup>117</sup>. A Licença Compulsória é prevista no Acordo TRIPS e também foi reafirmada pela Declaração de Doha, para

fins de saúde pública <sup>118</sup>. Embora tenha havido a concessão de licenciamento compulsório, as patentes do Efavirenz não foram extintas ou anuladas, logo não há “quebra de patentes” no Brasil.

De acordo com a Lei dos Genéricos, esse tipo de medicamento geralmente é produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade <sup>41</sup>. Portanto, a patente farmacêutica veda a entrada de medicamentos genéricos no mercado brasileiro durante o período em que vigora a proteção.

### 6.1.9 Novas Tendências na precificação de medicamentos no Brasil

#### 6.1.9.1 *Compartilhamento de Riscos*

Em abril de 2019, o Ministério da Saúde assinou a Portaria de incorporação do medicamento nusinersena no SUS, o qual é indicado para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME 5q) tipo I. Até aquele momento, o Spinraza (nusinersena) era o único tratamento para AME 5q aprovado no Brasil, sendo o medicamento mais caro já incorporado pelo SUS <sup>119-121</sup>. Posteriormente, foi publicada a Portaria referente ao projeto piloto de compartilhamento de risco para possibilitar a incorporação, no âmbito do SUS, do medicamento. <sup>121</sup>.

O acordo do compartilhamento de risco foi celebrado entre o Ministério da Saúde e a empresa farmacêutica fornecedora de medicamento em virtude de incertezas quanto ao custo-efetividade do medicamento incorporado ao SUS em condições reais e à estimativa de consumo, tendo em consideração a quantidade de comprimidos/doses e o impacto orçamentário <sup>121,122</sup>.

De acordo com a Portaria, o projeto piloto tem por objetivo promover o equilíbrio do custo do medicamento nusinersena para o SUS, coletar evidências adicionais sobre o seu uso em condições reais, bem como possibilitar a reavaliação da incorporação da tecnologia diante das evidências adicionais <sup>122</sup>.

Estava previsto no acordo de compartilhamento de risco a redução de preço do medicamento, a descrição da doença e os critérios de elegibilidade dos subgrupos de pacientes beneficiados no acordo e a definição dos critérios de desfechos de saúde esperados e dos parâmetros de efetividade clínica <sup>121,122</sup>.

Nesse acordo há sujeição do preço a evento futuro, considerando o rastreamento e a avaliação do comportamento por meio da utilização do medicamento. Segundo o acordo, o Ministério da Saúde somente pagará pelo medicamento com a comprovação da melhoria das condições de saúde do paciente <sup>122</sup>.

Desta forma, neste tipo de acordo, o poder público e a empresa farmacêutica compartilham a responsabilidade pelas incertezas em relação ao uso da tecnologia, visando ao equilíbrio entre o preço do medicamento e o seu real valor terapêutico <sup>121</sup>.

Por se tratar de um projeto piloto, acordos de compartilhamento de risco ainda não possuem regulamentação específica e detalhada, portanto ainda é algo incipiente no Brasil. Porém, trata-se de uma nova tendência de compra no âmbito do SUS <sup>122</sup> que pode acabar afetando o preço dos medicamentos.

Embora o acordo de compartilhamento de risco esteja publicado entre o Ministério da Saúde e a empresa farmacêutica fornecedora do medicamento nusinersena, ele não foi implementado na prática.

#### *6.1.9.2 Terapia Avançada*

Em fevereiro de 2020, a Anvisa aprovou a norma referente ao registro de produtos de terapia avançada, como a terapia gênica, que envolve a análise da comprovação de segurança por meio de dados robustos de experimentos pré-clínicos, bem como de segurança e eficácia por meio de resultados de estudos clínicos capazes de evidenciar os benefícios ao paciente em determinada dose e posologia terapêutica <sup>123,124</sup>.

Terapia gênica trata-se de um produto de origem biológica cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a um resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico <sup>125</sup>.

As empresas devem apresentar outras análises pertinentes para garantir que o produto e o processo a serem registrados estejam adequados ao uso terapêutico, considerando que os novos produtos que estão surgindo envolvem também pacientes pediátricos <sup>124</sup>.

Posteriormente, em agosto de 2020, a Anvisa aprovou o primeiro produto de terapia avançada no Brasil, o Luxturna® (voretigene neparvoveque) que é indicado para o tratamento de doença rara relacionada a perda de visão decorrente de distrofia hereditária da retina (causada pela mutação do gene humano RPE65). Não havia tratamento para essa doença até o momento <sup>124</sup>.

No mesmo mês, a Anvisa aprovou outro produto de terapia avançada, o Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) que é indicado para o tratamento da AME tipo I (forma mais grave da doença) para crianças com até 2 anos de idade <sup>125</sup>.

A Anvisa firmou um Termo de Compromisso com a empresa detentora do registro do Luxturna® e do Zolgensma® no país, em virtude das especificidades dos produtos de terapia gênica e as suas características inovadoras. O referido termo visa assegurar a realização de estudos complementares com pacientes brasileiros,

de forma a acompanhar o perfil de segurança e de eficácia do produto em longo prazo <sup>124,125</sup>.

Por fim, a CMED autorizou, em dezembro de 2020, os preços máximos de comercialização dos medicamentos Zolgensma® e Luxturna®, dois tipos especiais de medicamentos de terapia avançada, denominados produtos de terapia gênica, os quais são de titularidade da empresa Novartis Biociências S.A <sup>124,126</sup>.

O medicamento Luxturna® teve o preço máximo estabelecido por dose (olho) em R\$ 1.930.768,81 (um milhão e novecentos e trinta mil e setecentos e sessenta e oito reais e oitenta e um centavos). O medicamento Zolgensma® teve o preço máximo estabelecido por tratamento em R\$ 2.878.906,14 (dois milhões e oitocentos e setenta e oito mil e novecentos e seis reais e quatorze centavos) <sup>127</sup>.

A partir da autorização da CMED, os medicamentos já podem ser comercializados no Brasil, independentemente de apresentação de pedido de reconsideração pela empresa <sup>127</sup>.

### *6.1.9.3 Inovação Incremental*

Considerando que a Anvisa passou a definir inovação incremental como sendo o desenvolvimento de melhorias em relação a um medicamento já registrado no país, foi instituído um Grupo de Trabalho, no final de 2019, com o objetivo de propor critérios de precificação de medicamentos que trazem inovação incremental à

CMED <sup>128,129</sup>. No entanto, até o momento não foi publicada nenhuma legislação a

respeito dos critérios de definição de preços para os medicamentos classificados como inovação incremental.

A definição atual de inovação incremental, pela Anvisa, é mais ampla que o limite definido pela Resolução nº 02/2004, que trata dos critérios para definição de preços, e não é condicionada ao ganho terapêutico <sup>20,129</sup>.

## **Parte 2**

### **6.2 ASPECTOS REGULATÓRIOS DO MERCADO DE MEDICAMENTOS NOS PAÍSES SELECIONADOS**

Os países são apresentados por ordem alfabética.

#### **6.2.1 Austrália**

##### **6.2.1.1 Caracterização do País e o Sistema de Saúde**

De acordo com os dados da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE) e da OMS, a Austrália tem uma população de cerca de 25 milhões (2018) <sup>130</sup>, um PIB per capita de US\$ 53.068 (2019) <sup>130</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 81 anos para homens e 84 anos para mulheres (2019) <sup>131</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 5.187, que corresponde a 9,7% do PIB (2019) <sup>130</sup>.

O país possui um sistema público de saúde, no qual a responsabilidade da assistência é compartilhada entre os governos federal e estadual. Cerca de 70% do gasto total em saúde no país é financiado pelo setor público. O governo federal contribui com dois terços deste montante e tem dois planos de subsídio nacional, o *Medicare* e o *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS). O *Medicare* subsidia os pagamentos pelos serviços prestados pelos médicos e outros profissionais de saúde e o PBS financia a maioria dos medicamentos comprados nas farmácias <sup>132</sup>.

Estima-se que mais de 90% dos medicamentos prescritos sejam subsidiados pelo PBS. Somente um pequeno volume de medicamentos prescritos é fornecido em prescrições privadas. Dessa forma, a principal estratégia de controle do uso das tecnologias em saúde é o financiamento público <sup>133</sup>.

### 6.2.1.2 Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos

O órgão australiano responsável por avaliar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento e conceder o registro sanitário, é o *Therapeutic Goods Administration* (TGA), que faz parte do governo federal. Além de conceder o registro sanitário, este órgão define a bula do medicamento e a população aprovada para o uso <sup>132,134</sup>.

A TGA é membro do *Australia Canada Singapore Switzerland Consortium* (ACSS) junto com *Health Canada*, Autoridade de Ciências da Saúde de Singapura, e *Swissmedic*, Agência Suíça de Produtos Terapêuticos <sup>135</sup>.

O ACSS é uma coalizão de tamanho médio, formada em 2007 por autoridades reguladoras com o mesmo objetivo de promover maior colaboração regulatória e alinhamento de requisitos regulatórios. Seu objetivo é maximizar a cooperação internacional, reduzir a duplicação e aumentar a capacidade de cada agência para garantir que os consumidores tenham acesso oportuno a produtos terapêuticos de alta qualidade, seguros e eficazes <sup>135</sup>.

O ACSS explora oportunidades de iniciativas de informação e compartilhamento de trabalho em áreas como <sup>135</sup>:

- registro de medicamentos genéricos
- relatórios de avaliação para novos medicamentos sujeitos a receita médica
- monitoramento de segurança de medicamentos pós-comercialização
- alinhamento de sistemas de TI para compartilhamento de informações
- desenvolvimento de diretrizes técnicas.

Ao trabalhar de forma conjunta, a TGA destaca a necessidade crescente de órgãos reguladores comunicarem-se uns com os outros rotineiramente frente à globalização de indústrias de produtos terapêuticos e o rápido surgimento de novas tecnologias, de forma a garantir uma abordagem consistente e contemporânea para avaliar os benefícios e riscos associados ao uso de produtos terapêuticos <sup>135</sup>.

### 6.2.1.3 Incorporação e Reembolso

Após o registro, as solicitações de incorporação de medicamentos na lista do PBS são avaliadas pelo Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (*Pharmaceutical Benefit Advisory Committee — PBAC*), área do Ministério da Saúde responsável pela ATS e que faz recomendações ao Ministro sobre os medicamentos que devem estar disponíveis na lista do setor público <sup>132</sup>.

As decisões realizadas pela PBAC se baseiam principalmente em cinco pilares <sup>134</sup>:

1. Uso previsto na prática e implicações financeiras para o PBS;
2. Acesso do paciente à terapia na ausência do subsídio do PBS;
3. Ganho terapêutico comparativo;
4. Razão de custo-efetividade incremental (principal determinante);
5. Implicações financeiras para o governo australiano.

Outros fatores avaliados são a credibilidade da evidência, a equidade, presença de alternativas terapêuticas efetivas, a gravidade da doença e questões de saúde pública (por exemplo: desenvolvimento de resistência bacteriana) <sup>134</sup>.

Não é necessária a submissão de genéricos ou novas marcas de produtos já incluídos na lista do PBS. A submissão para uma nova associação é a mesma dos novos medicamentos, contudo espera-se que o preço do medicamento associado não seja maior do que a soma dos componentes individuais, onde a avaliação é baseada na análise de custo-minimização. Quando um preço mais alto é solicitado, isso deve ser fundamentado pela evidência de resultados clínicos e custo aceitável <sup>134</sup>.

Depois da recomendação do PBAC, o medicamento ainda passa pelos seguintes processos para que possa finalmente ser listado no PBS: I) consideração pela Autoridade de Precificação de Benefícios Farmacêuticos (*Pharmaceutical Benefits Pricing Authority*); II) negociação de preço pelo fabricante e Ministério da Saúde; III) finalização dos detalhes para ser listado no PBS; IV) verificação de qualidade e disponibilidade; e V) aprovação pelo governo. Depois da recomendação do PBAC, o preço do medicamento é negociado entre essa autoridade e o fabricante. A Autoridade de Precificação de Benefícios Farmacêuticos é formada por representantes do governo, indústria e consumidores <sup>133</sup>.

Todas as recomendações do PBAC são avaliadas pelo governo. Caso a expectativa seja de que o medicamento vá custar mais de 5 milhões de dólares

australianos por ano, a incorporação ainda terá que ser aprovada pelo Ministério das Finanças e Administração. Se o gasto esperado for maior que 10 milhões de dólares australianos por ano, sua aprovação dependerá do conselho de Ministros <sup>132</sup>.

#### 6.2.1.4 Definição de Preços de Medicamentos

A definição de preços de medicamentos na Austrália é parte do processo de incorporação ao PBAC. As informações necessárias para protocolar o pedido de incorporação são <sup>134</sup>:

- As melhores evidências clínicas do medicamento e do principal medicamento considerado como comparador. É preferível que o medicamento pleiteado tenha ensaios clínicos *head-to-head* (comparação direta) com o medicamento que foi indicado como comparador.
- A avaliação econômica também deve ser encaminhada e o tipo desta avaliação dependerá da existência ou não de ganho terapêutico;
- Preço proposto;
- O uso do medicamento na prática clínica se há uma população que se beneficia mais com o uso deste medicamento.

O tipo de avaliação econômica exigido depende da relação entre o custo do tratamento e os resultados clínicos <sup>133</sup>.

Para serem incluídos no PBS, os medicamentos com inovação incremental precisam cumprir com os mesmos requisitos dos medicamentos com inovação radical <sup>132</sup>.

A única exceção abordada pelo Guia da PBAC refere-se às novas associações de medicamentos em dose fixa. A submissão para uma nova associação é a mesma dos medicamentos com nova molécula, contudo o preço do medicamento combinado não deve ser maior do que a soma dos componentes individuais, onde a avaliação é baseada na análise de custo-minimização <sup>132</sup>.

A empresa fabricante pode solicitar um preço superior para as associações em dose fixa, devendo este aumento de preço ser fundamentado por meio de comprovação de um dos seguintes critérios <sup>132</sup>:

- Benefício adicional em relação a efetividade do tratamento (melhoria dos desfechos clínicos ou redução da toxicidade);
- Maior conveniência para o paciente ou maior adesão ao tratamento;

- Redução do uso de outros recursos de saúde; e
- Redução das despesas no orçamento do governo australiano.

As alegações de melhoria precisam ser justificadas na submissão pela empresa. Caso não sejam comprovadas ou adequadamente fundamentadas, as alegações são dadas como incertas <sup>132</sup>. Por exemplo, para subsidiar a alegação de benefício terapêutico devido ao aumento de adesão ao tratamento, a PBAC exige diversos estudos que comprovem esta hipótese e que, ainda, suportem que este aumento de adesão seja clinicamente significativo.

Embora seja previsto um aumento de preço das novas associações por melhoria nos critérios supracitados, o racional aplicado para definição do preço do medicamento não é informado <sup>134</sup>.

A PBS busca fornecer medicamentos aos preços mais baixos possíveis. Isso é obtido definindo-se o preço de referência para cada grupo de medicamentos. Os medicamentos são listados em subgrupos terapêuticos de acordo com sua classificação ATC na Tabela de Benefícios Farmacêuticos <sup>133</sup>.

O preço de referência é o preço mais baixo dispensado para um item de PBS ou para um grupo terapêutico, que é o preço de base para outros medicamentos referenciados a ela. Os preços de referência são determinados por: preço de grupo terapêutico ou preço de referência, onde os medicamentos são considerados de segurança e eficácia semelhantes. A marca de menor preço define o preço de referência para outras marcas desse medicamento ou outros medicamentos dessa classe dentro do mesmo grupo terapêutico <sup>133</sup>.

É feito um cálculo do Custo de Tratamento Médio Ponderado Mensal, baseado no uso de dados de dosagem diária de um período recente de 12 meses, fornecidos pelos fabricantes e pela Comissão de Seguro Saúde. O custo calculado é comparado ao custo dos outros medicamentos do grupo, ponderado por dosagem, força e volume. O medicamento com o menor custo de tratamento mensal ponderado é então usado para definir o preço de referência para aquele grupo de medicamentos <sup>133</sup>.

Se um fabricante puder demonstrar ao PBAC uma vantagem clínica para um medicamento específico em relação aos medicamentos alternativos dessa classe, então esse medicamento pode receber um preço subsidiado mais alto em relação ao método alternativo <sup>133</sup>.

Há também o método *Cost Plus*, no qual uma margem bruta pode ser concedida no custo de fabricação de um medicamento. Essa margem pode variar e é determinada caso a caso. Esse método é normalmente usado quando há apenas

um medicamento em um grupo terapêutico ou quando se recomenda um preço de referência para um grupo terapêutico <sup>133</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

Para a primeira nova marca genérica de um medicamento listado atualmente a ser adicionado ao PBS, espera-se que o fabricante ofereça uma redução de preço de pelo menos 12,5%. Isso definirá um novo preço de referência para todas as marcas, formas e dosagens desse medicamento administrado da mesma maneira, a outros medicamentos do mesmo grupo pré-relacionado, ou seja, outros medicamentos da mesma classe terapêutica e de eficácia e segurança semelhante <sup>133,136</sup>.

Cada medicamento genérico só deve incorrer na redução de 12,5% uma vez. Este arranjo de preços afeta os medicamentos patenteados e não patenteados. Quando um fabricante não concorda com o preço reduzido de um medicamento, esse medicamento será listado e subsidiado, no entanto o paciente deve arcar com o custo adicional na forma de um aumento no copagamento do paciente PBS <sup>136</sup>.

Para os medicamentos biológicos, uma redução de preço de 16% se aplica a qualquer nova marca bioequivalente ou biossimilar de qualquer item farmacêutico listado no PBS que não tenha sido previamente sujeito a uma redução <sup>137</sup>.

#### *6.2.1.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

A avaliação econômica é um fator importante no gerenciamento do custo e distribuição de medicamentos na Austrália, tornando-se, em 1993, o primeiro país a exigir esse tipo de avaliação em apoio aos pedidos de subsídio de medicamentos. Isso foi em grande parte causado pela preocupação de conter custos e fornecer acesso igual para todos os australianos aos medicamentos prescritos <sup>133</sup>.

Os tipos de estudos recomendados para elaboração das avaliações econômicas são os ensaios clínicos randomizados com comparação direta. Na ausência destes, podem ser incluídos os estudos de comparação indireta de ensaios clínicos que comparem o medicamento em análise com o principal comparador. Em último caso, estudos não randomizados podem ser utilizados <sup>133</sup>.

Ademais, o ganho terapêutico é avaliado em termos da magnitude do efeito e da relevância clínica do efeito, considerando a efetividade e a segurança do medicamento. A conclusão do ganho é determinada em termos da razão de custo-efetividade incremental <sup>133</sup>.

#### 6.2.1.6 *Revisão de Preços ou Provisoriedade*

Para critérios de revisão de preços na Austrália, os medicamentos são divididos em dois grupos (formulários) <sup>133</sup>:

I) F1 — Medicamentos com apenas uma única marca listada (incluindo medicamentos patenteados e sem patentes) que não são substituíveis por outras marcas ou medicamentos.

II) F2 — Medicamentos com muitas marcas listadas e grupos de medicamentos que são intercambiáveis.

Os medicamentos do grupo F2 estão sujeitos a 12,5% de redução de preço quando a primeira nova marca de um medicamento é listada no PBS. A partir de 2008, foi aplicada uma redução de 2% ao ano, durante três anos, para os medicamentos em que a concorrência de preços entre as marcas era baixa e uma redução de 25% de uma única vez, onde a concorrência de preços entre as marcas era alta <sup>133</sup>.

Além desta redução de preços, os medicamentos classificados como F2 são submetidos à divulgação de preços simplificada, com intuito de aproximar o preço pago pelo governo com o preço real a que esses medicamentos são vendidos no mercado <sup>138</sup>. O Governo determina, a cada seis meses, que as empresas farmacêuticas forneçam informações relativas às vendas de medicamentos de marcas sujeitas a divulgação de preços. Com base nestas informações, é calculado um preço (divulgado) médio ponderado, que reflete o preço pelo qual o medicamento está sendo fornecido no mercado. Caso a diferença entre o preço de lista do PBS e este preço médio ponderado for maior que 10%, então o preço do PBS é reduzido para o menor preço. Esta divulgação de preços reduz progressivamente o preço dos medicamentos PBS e garante uma melhor relação custo-benefício. Os dois dias anuais de redução do preço são 1º de abril e 1º de outubro <sup>139</sup>.

### 6.2.1.7 Medicamentos não Regulados

O PBS é responsável por fornecer preço acessível (subsidiado) de medicamentos prescritos para todos os australianos. Apenas um volume relativamente pequeno de medicamentos prescritos é fornecido por meio de prescrições particulares. Alguns medicamentos não sujeitos a receita médica também estão disponíveis através do PBS <sup>133</sup>.

Medicamentos prescritos não listados no PBS são geralmente produtos especializados de pequeno volume para os quais um benefício de saúde necessário não foi estabelecido <sup>133</sup>.

### 6.2.1.8 Patente de Medicamentos

A IP Austrália é a agência federal responsável pela administração de patentes, marcas registradas e desenho industrial <sup>140</sup>. Existem dois tipos de patentes na Austrália: I) a patente padrão que oferece proteção e controle de uma invenção por até 20 anos (ou até 25 anos para substâncias farmacêuticas); e II) a patente de inovação é uma opção de proteção relativamente rápida e barata com duração máxima de 8 anos <sup>141</sup>.

Uma patente de inovação oferece proteção rápida, tem a duração de até oito anos, a partir da data de apresentação do seu pedido e pode ser adequada para uma invenção com vida curta no mercado que pode ser substituída por inovações mais recentes. <sup>141</sup>.

O desenvolvimento de um medicamento genérico na Austrália deve levar em consideração a proteção fornecida pela Lei de Patentes, de direito exclusivo de fabricar, vender, fornecer, exportar e importar medicamento nos termos da patente. O prazo padrão da patente na Austrália é de vinte anos, contados a partir da data de depósito do pedido completo. No entanto, extensões de até cinco anos podem ser obtidas para medicamentos <sup>136</sup>.

Mudanças legislativas estão planejadas para estabelecer um esquema de notificação de patente anterior para os primeiros medicamentos genéricos e biossimilares. Os fabricantes do primeiro medicamento genérico ou biossimilar de um produto inovador aprovado devem notificar o detentor da patente quando seu

pedido for aceito para avaliação pelo TGA. Essa medida de transparência visa permitir oportunidades melhores e mais precoces para negociação e resolução de violação de patente e invalidade antes da inclusão no PBS <sup>136</sup>.

## 6.2.2 Canadá

### 6.2.2.1 Caracterização do País e o Sistema de Saúde

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, o Canadá tem uma população de cerca de 37 milhões (2018) <sup>142</sup>, um PIB per capita de US\$ 50.666 (2019) <sup>142</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 80 anos para homens e 84 anos para mulheres (2019) <sup>143</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 5.418, que corresponde a 10,7% do PIB (2019) <sup>142</sup>.

O sistema de saúde canadense é uma combinação de financiamento público e provisão privada. Desde 1961, a população do Canadá tem acesso gratuito aos serviços de saúde cobertos por lei (não incluindo consultas médicas). Em 1964, o sistema de saúde passou a ser universal, incluindo consultas médicas e medicamentos prescritos <sup>132</sup>.

Em nível federal, o governo canadense oferece benefícios de medicamentos a cerca de um milhão de canadenses que pertencem a grupos elegíveis. Isso inclui militares, membros da Real Polícia Montada do Canadá, veteranos, presidiários, as primeiras nações não seguradas e indígenas <sup>137</sup>.

Os medicamentos administrados em hospitais são cobertos pelo *Medicare*, mas o Ato de Saúde do Canadá atualmente não prevê o reembolso de medicamentos fora dos hospitais <sup>137</sup>.

Cerca de 90% dos canadenses estão atualmente cobertos por um plano de medicamentos. A maioria das pessoas é coberta por um plano privado de benefícios para medicamentos, geralmente operado por seu empregador ou uma seguradora, embora cerca de um em cada cinco canadenses esteja coberto por um plano provincial de benefícios para medicamentos. A maioria dos planos provinciais cobre certos setores da comunidade, por exemplo, idosos, beneficiários de serviços sociais ou pessoas de baixa renda, crianças e pessoas com doenças crônicas. A cobertura,

entretanto, não é universal e a assistência pública no pagamento dos medicamentos varia consideravelmente <sup>137</sup>.

#### 6.2.2.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

A *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (AÉTMIS) trata-se de um órgão de ATS, criado pelo governo de Québec, com a missão de promover, apoiar e produzir avaliações de tecnologias em saúde, para aconselhar o Ministério e todos os atores chaves envolvidos no sistema de saúde <sup>132</sup>.

Já o órgão nacional para a ATS no Canadá é a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), criada com o objetivo de prover, aos tomadores de decisão no sistema de saúde canadense, baseadas em evidência, informações imparciais sobre a efetividade de medicamentos e outras tecnologias de saúde, visando facilitar a utilização apropriada e efetiva de tecnologias pelos no país <sup>132</sup>.

Para entrada no mercado canadense, os medicamentos devem ter registro na Agência de Saúde Pública do Canadá (*Health Canada*) <sup>144</sup>. No mercado privado, a regulação de preços dos medicamentos com patentes no Canadá é exercida pela *Patented Medicine Prices Review Board* (PMPRB), que tem como objetivo impedir a prática de preços excessivos, não tendo controle sobre as taxas cobradas pelos serviços farmacêuticos. O PMPRB não tem autoridade para regular os preços de medicamentos não patenteados, incluindo medicamentos genéricos <sup>145</sup>.

#### 6.2.2.3 *Incorporação e Reembolso*

Além do CADTH, outras províncias possuem instituições de ATS, logo as decisões acerca das tecnologias a serem incorporadas são feitas de forma descentralizada. Por consequência, a decisão de financiar uma determinada tecnologia pelo sistema público de saúde é independente do processo de avaliação. Além disto, o Canadá possui outro órgão independente que participa do sistema de incorporação de tecnologias em saúde que é o PMPRB <sup>132</sup>.

O CADTH e AÉTMIS recomendam o reembolso para as províncias do país. Contudo, a recomendação não é mandatória, cabendo a cada província definir os medicamentos que serão reembolsados <sup>132</sup>.

Desta forma, após a aprovação da *Health Canada*, os planos públicos de medicamentos do país decidem se o medicamento será elegível para reembolso. O CADTH é uma organização independente sem fins lucrativos que desempenha um papel importante a nível nacional. Por meio de seu processo de Revisão de Medicamentos Comuns, o CADTH avalia as evidências clínicas, econômicas e do paciente sobre medicamentos e usa essa avaliação para fornecer recomendações de reembolso e conselhos aos planos públicos federais, provinciais e territoriais de medicamentos do Canadá, com exceção de Quebec. O processo de revisão do CADTH foi introduzido em 2003 para substituir os 18 processos de revisão independentes que existiam em diferentes jurisdições naquela época. Essa abordagem Pan-Canadense levou a uma maior eficiência, redução da duplicação e melhor consistência das análises de medicamentos em todo o Canadá <sup>137</sup>.

Todas as províncias do Canadá têm programas de financiamento público que reembolsam medicamentos para alguns ou todos os residentes. Em várias províncias, o reembolso é limitado aos maiores de 65 anos e aos que recebem assistência social. Frequentemente, há outros subgrupos de pacientes, como aqueles com fibrose cística, que também recebem medicamentos subsidiados por programas especiais da Secretaria de Saúde provincial. Embora apenas 20% dos residentes provinciais possam ser elegíveis para receber um subsídio governamental para medicamentos, este grupo usa uma grande quantidade de medicamentos prescritos. Aproximadamente 40% de todos os medicamentos prescritos são pagos pelos governos provinciais <sup>145</sup>.

Um formulário provincial é uma lista de medicamentos eficazes do ponto de vista terapêutico, de qualidade comprovada, que foram aceites para reembolso. O formulário é compilado pelo Ministério da Saúde da província com o conselho de um comitê de especialistas. Uma receita, solicitada por um prescritor autorizado, é necessária para a maioria dos medicamentos dispensados sob um plano de medicamentos provincial. Existem várias exceções, como insulina e agentes para teste de sangue e urina usados por pacientes diabéticos <sup>145</sup>.

No Canadá, cada província tem seu próprio formulário listando medicamentos que são reembolsados. Embora a harmonização interprovincial de padrões esteja aumentando, não há, atualmente, nenhuma lista nacional e cada província tem seus

próprios critérios para aprovar e adicionar novos medicamentos ao seu formulário de reembolso <sup>137</sup>.

#### 6.2.2.4 *Definição de Preços de Medicamentos*

Os preços dos medicamentos patenteados no Canadá devem ser aprovados por 19 órgãos, incluindo 17 administrados por províncias. Em nível nacional, os preços dos medicamentos são monitorados pelo PMPRB <sup>137</sup>. As empresas não são obrigadas a obterem aprovação de preços antes da venda do medicamento, mas precisam notificar ao PMPRB a intenção de vender o medicamento no país. Os fabricantes devem relatar os preços iniciais dentro de 60 dias da primeira venda e continuar a fornecer informações sobre preços e vendas para cada período de seis meses enquanto o medicamento permanece patentado. Caso os preços sejam considerados excessivos, o Conselho pode reduzir os preços excessivos estabelecidos pelos fabricantes, devolver as receitas excedentes ao governo federal e multar ou prender o infrator <sup>137,145</sup>.

Após a notificação pelo fabricante, o PMPRB revisa o preço de todos os produtos patenteados novos e existentes, sejam eles medicamentos com ou sem receita (over-the-counter — OTC), para determinar um “Preço Potencial Médio Máximo”, assim como avaliar se o preço que está sendo praticado é excessivo. Portanto, o PMPRB não define os preços que os medicamentos patenteados podem ser vendidos, mas determina o preço teto que estes medicamentos podem ser vendidos no Canadá. O PMPRB poderá, a pedido, pré-aprovar o preço sob certas condições emitindo um certificado de aprovação antecipada <sup>137,145</sup>.

Ao revisar os preços, o PMPRB exige que os fabricantes relatem os preços de fábrica pelos quais eles vendem seus produtos em qualquer um dos sete países comparadores especificados nos regulamentos (França, Alemanha, Itália, Suécia, Suíça, Reino Unido e EUA) <sup>137</sup>.

O PMPRB monitora apenas o preço fábrica do medicamento, ou seja, o preço que as empresas produtoras de medicamentos com patente cobram no mercado privado, sistema de saúde, farmácias, hospitais e distribuidores. Portanto, não monitora as taxas cobradas pelos serviços farmacêuticos, nem as margens de lucro dos distribuidores, tampouco define o preço que os planos públicos de medicamentos estão dispostos a reembolsar <sup>145</sup>.

O PMPRB criou o *Human Drug Advisory Panel* (HDAP) para constituir um comitê de especialistas, independentes com intuito de aumentar a credibilidade nas avaliações. O HDAP é responsável por fornecer as recomendações para categorizar os novos produtos e selecionar os comparadores, assim como os regimes de dosagem para comparação <sup>145,146</sup>.

As recomendações do HDAP, que se reúne quatro vezes por ano, são baseadas na maioria dos votos <sup>146</sup>.

O medicamento é categorizado em quatro grupos, conforme o nível de melhoria terapêutica <sup>145</sup>:

- I) Descoberta: Um medicamento inovador é o primeiro a ser vendido no Canadá, que trata efetivamente de uma doença em particular ou trata efetivamente de uma determinada indicação.
- II) Melhoria Substancial: Um produto farmacêutico que oferece melhoria substancial é aquele que, em comparação com outros medicamentos vendidos no Canadá, proporciona uma melhoria substancial nos efeitos terapêuticos.
- III) Melhoria Moderada: Um medicamento que oferece melhoria moderada é aquele que, em relação a outros medicamentos vendidos no Canadá, proporciona melhoria moderada nos efeitos terapêuticos.
- IV) Leve Melhoria ou Sem Melhoria: Medicamentos com pequenas melhorias ou nenhuma melhoria é aquele que, relativamente a outros medicamentos vendidos no Canadá, proporciona uma ligeira ou nenhuma melhoria nos efeitos terapêuticos.

Os critérios para precificação baseiam-se em dois pilares: Comparação de Classes Terapêuticas (*Therapeutic Class Comparison* — TCC) e a Comparação de Preços Internacionais Medianos (*Median International Price Comparison* — MIPC). No TCC são selecionados todos os comparadores possíveis, no qual o medicamento pleiteado apresentou melhoria terapêutica. O preço do produto comparador é obtido pelo preço de listas públicas, sendo utilizado o menor preço de todas as listas <sup>145,146</sup>.

Para MIPC utiliza-se os preços de 7 países: França, Alemanha, Itália, Suécia, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos. Quando o novo medicamento é vendido em menos de cinco países, o preço internacional mediano será calculado provisoriamente. Ao final de três anos ou quando o medicamento for vendido em pelo menos cinco países, o que ocorrer primeiro, será reestabelecido o preço internacional mediano. Com a definição do novo preço, a empresa precisa adequar o preço médio vendido nos próximos dois períodos de seis meses, caso não se

adeque neste prazo, o preço praticado antes da revisão é considerado excessivo e a empresa terá que ressarcir o lucro excedente obtido <sup>146</sup>.

As substâncias químicas a serem usadas para fins de comparação são tipicamente aquelas identificadas sob o Sistema de Classificação ATC da OMS, no nível de subclasse acima da substância química única. Este é normalmente o quarto nível de subclasse. O HDAP também pode escolher a partir da próxima subclasse superior ou outra subclasse. Em alguns casos, pode ser apropriado selecionar do quinto nível ou nível de única substância química <sup>146</sup>.

O HDAP determina comparadores para todos os níveis de melhoria terapêutica, exceto para a categoria “descoberta”, pois é, por definição, um medicamento para doença que não há tratamentos. Quando o produto não apresenta melhorias (leve melhoria/sem melhoria), o HDAP tenta identificar produtos comparáveis, tendo como base os fatores primários e secundários, com a mesma indicação aprovada do medicamento pleiteado <sup>145</sup>.

As posologias comparáveis para o comparador e o novo medicamento patenteado sob revisão deverão ser estabelecidas por meio de: doses aprovadas ou propostas, doses utilizadas em ensaios clínicos e doses recomendadas em diretrizes de prática clínica <sup>145</sup>.

O PMPRB disponibiliza uma lista de produtos avaliados e insere qual o nível de melhoria terapêutica definida pelo comitê e qual foi o critério de precificação utilizado <sup>146</sup>. As avaliações da CADTH são publicadas no sítio eletrônico da agência. Os preços negociados são confidenciais, mas costuma-se publicar a razão de custo-efetividade incremental estimada com o uso do medicamento <sup>147</sup>.

Empresas que fabricam medicamentos com inovações incrementais, ou seja, que comprovam melhoria terapêutica, costumam alegar ganhos terapêuticos relacionados aos fatores secundários. Destaca-se que medicamentos com ganhos apenas em relação aos fatores secundários são avaliados até o nível de melhoria terapêutica moderada. Ou seja, para que um medicamento seja classificado com uma melhoria substancial, o ganho terapêutico precisa ter sido demonstrado em termos de eficácia e segurança comparativa <sup>146</sup>.

Em 2017, o governo canadense propôs emendar seus regulamentos de preços de medicamentos pela primeira vez em mais de duas décadas para abordar uma tendência de aumento de preços que empurrou a conta de medicamentos de cerca de 10% dos gastos com saúde para 16%. As alterações aos Regulamentos de Medicamentos Patenteados centram-se em três medidas principais <sup>137</sup>:

- Aumento do uso de farmacoeconomia na precificação de medicamentos inovadores: O PMPRB levaria em consideração fatores como tamanho do mercado, PIB e PIB per capita no Canadá ao avaliar o valor do benefício à saúde fornecido por novos medicamentos. De acordo com a Health Canada, as mudanças permitiriam ao PMPRB considerar aspectos complementares e altamente relevantes do excesso de preço relacionados ao valor do benefício à saúde produzido pelo medicamento e a disposição e capacidade dos consumidores canadenses de pagar por ele. Esperava-se que isso reduza os gastos com medicamentos patenteados em CAD3,8 bilhões (US \$ 2,8 bilhões) em 10 anos.

- A metodologia do Canadá para preços de referência externo seria alterada: A nova cesta de referência seria composta por 12 países. A Suíça e os EUA seriam removidos porque se classificam como os países com maior gasto farmacêutico per capita globalmente, em grande parte devido aos altos preços dos medicamentos. A substituição desses países por aqueles com preços de medicamentos mais baixos (Austrália, Bélgica, Japão, Holanda, Noruega, Coreia do Sul e Espanha) deverá reduzir os preços para a mediana da OCDE e economizar cerca de CAD2,8 bilhões (US \$ 2,1 bilhões) em um determinado período.

- Mudanças nos preços do produto comparador. O PMPRB identifica preços excessivos de medicamentos usando os preços de outros medicamentos canadenses da mesma classe terapêutica (preço de referência interno). Atualmente, os fabricantes não são obrigados a relatar os ajustes de preços significativos (por exemplo, descontos) fornecidos a terceiros, como seguradoras. Portanto, em muitos casos, os preços usados para comparação são superiores ao preço real pago. Como resultado, os preços dos produtos de comparação que posteriormente entram no mercado são inflados. A nova legislação incluiu a exigência de que as empresas relatem os preços líquidos de qualquer ajuste e espera-se que isso resulte em preços de comparação mais baixos e preços mais baixos para novos participantes. Ao longo dos primeiros 10 anos, a Health Canada espera que essas mudanças economizem cerca de CAD 2,0 bilhões (US \$ 1,5 bilhões).

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

O setor de medicamentos genéricos do Canadá não tem um órgão formal para regular seus preços e os acordos de preços são voluntários. Os preços dos medicamentos genéricos têm sido geralmente altos em comparação com a maioria de seus pares <sup>137</sup>.

Ontário, a maior província do Canadá, exige que os fabricantes estabeleçam preços genéricos de acordo com a Estrutura de Preços em Camadas Genéricas, ou seja, 25% do produto de referência da marca para formas farmacêuticas sólidas (por exemplo, comprimidos e cápsulas) e 35% para formas farmacêuticas não sólidas (por exemplo, soluções e cremes). As províncias e territórios, com exceção de Quebec, têm trabalhado juntos para reduzir os preços dos medicamentos genéricos estabelecendo preços em todo o Canadá por meio da Iniciativa Pan-Canadense de Preços Competitivos para Medicamentos Genéricos <sup>148</sup>.

Os preços introdutórios de um novo medicamento genérico patenteado bioequivalente a um medicamento de marca vendido no Canadá, ou que seja uma versão licenciada do mesmo medicamento de marca vendido no Canadá, serão considerados excessivos se o preço médio de transação ou qualquer preço médio de transação específico do mercado exceder o preço do medicamento de marca patenteada <sup>146</sup>.

#### *6.2.2.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

As recomendações do CADTH são fundamentadas na revisão das evidências clínicas do medicamento, na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário das províncias canadenses, exceto do Quebec. <sup>145</sup>.

Cada província é responsável por decidir quais medicamentos serão fornecidos para a sua população. As agências de ATS estimam o preço que seria considerado custo-efetivo por meio de avaliações econômicas, não sendo determinado um limiar explícito de custo-efetividade <sup>145</sup>.

A empresa pode encaminhar ensaios clínicos de fase II, III, revisões sistemáticas, revisões sistemáticas de estudos de coorte ou caso-controle, sendo incentivada a encaminhar os estudos de maior nível de evidência. Outras evidências clínicas, como estudos observacionais, séries de casos e pesquisas comunitárias sobre o novo medicamento serão aceitos se a empresa está propondo melhorias terapêuticas devido aos fatores secundários <sup>146</sup>.

A melhoria terapêutica é recomendada de acordo com dois tipos de fatores analisados: I) Fatores primários (maior eficácia e redução na incidência ou grau de reações adversas importantes); e II) Fatores secundários (via de administração,

conveniência do paciente, melhorias na adesão que resulta em uma melhoria da eficácia terapêutica, conveniência do cuidador, tempo necessário para atingir o efeito terapêutico ideal, duração do curso de tratamento habitual, taxa de sucesso, porcentagem da população afetada que será efetivamente tratada e redução ou prevenção de incapacidades <sup>146</sup>.

Os fatores primários receberão o maior peso, seguido de uma avaliação de qualquer melhoria adicional como resultado dos fatores secundários. Isto significa que os fatores primários serão considerados, primeiramente, para definir o grau de melhoria terapêutica em relação aos demais medicamentos disponíveis no Canadá. Então, fatores secundários serão considerados. Esses fatores serão ponderados pelo HDAP com base em evidências sólidas e julgamento clínico razoável, podendo resultar no nível de melhoria terapêutica até moderada <sup>146</sup>.

Ao recomendar o nível de ganho terapêutico de novos medicamentos patenteados, os seguintes fatores geralmente não serão levados em consideração, a menos que o impacto desses fatores resulte em maior eficácia e/ou redução na incidência ou grau de reações adversas importantes: o mecanismo de ação, um novo componente químico e um perfil farmacocinético diferente <sup>146</sup>.

Para a análise de alguns produtos, a busca por evidência pelo HDAP não é necessária, a menos que a empresa alegue ganho terapêutico. Os produtos nestas condições incluem <sup>146</sup>:

- Medicamentos com o mesmo princípio ativo com forma farmacêutica diferente ou concentração diferente, desde que tenham a mesma indicação ou uso do medicamento já avaliado. A instituição também utiliza as formas farmacêuticas comparáveis com tabelas definindo o agrupamento farmacêutico.
- Nova associação de princípio ativos, cujos componentes individuais estão disponíveis com a mesma indicação ou uso.
- Genéricos bioequivalentes.

#### *6.2.2.6 Revisão de Preços ou provisoriedade*

Em referência à provisoriedade de preço, quando o PMPRB utiliza o racional de MIPC utiliza-se os preços da França, Alemanha, Itália, Suécia, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos. Quando o novo medicamento é vendido em

menos de

cinco países, o MIPC será calculado provisoriamente. Ao final de três anos ou quando o medicamento for vendido em pelo menos cinco países, o que ocorrer primeiro, será reestabelecido o MIPC. Com a definição do novo preço, a empresa precisa adequar o preço médio vendido nos próximos dois períodos de seis meses, caso não se adeque neste prazo, o preço praticado antes da revisão é considerado excessivo e a empresa terá que ressarcir o lucro excedente obtido <sup>145,146</sup>.

O PMPRB pode rever o preço de qualquer medicamento patenteado existente em qualquer mercado no Canadá. Os preços dos medicamentos podem ser ajustados anualmente de acordo com a “*Consumer Price Index - Adjustment Methodology*”, equivalente ao IPCA, desde que não exceda o *Highest International Price Comparison (HIPC)* <sup>145,146</sup>.

Caso o “Preço de transação médio nacional” exceder o HIPC, a empresa precisa adequar o preço médio vendido nos próximos dois períodos de seis meses, caso não se adeque neste prazo, o preço praticado antes da revisão é considerado excessivo. O titular da patente deve apresentar o Compromisso de Conformidade Voluntária (*Voluntary Compliance Undertaking*) e a empresa terá que ressarcir o lucro excedente obtido no HIPC. Se o titular da patente recusar a apresentação do Compromisso, o assunto será comunicado ao Presidente com a recomendação de que seja emitido uma notificação de Audiência <sup>146</sup>.

Em 2013, por meio da *Pan-Canadian Competitive Value Price Initiative for Generic Drugs*, todas as províncias reduziram em 18% os preços de seis medicamentos genéricos selecionados. Até 2016, mais 12 medicamentos foram adicionados para aplicar a mesma redução de preços <sup>149</sup>.

Em abril de 2018, um novo acordo de cinco anos foi negociado, no qual 67 moléculas genéricas, mais comumente prescritas no Canadá, foram selecionadas para serem reduzidas a 10% ou 18% do preço do produto de marca equivalente <sup>137,149</sup>.

Os aumentos de preços são permitidos anualmente até o nível do aumento do “Índice de Preços ao Consumidor” <sup>146</sup>.

#### 6.2.2.7 Medicamentos não Regulados

Os preços dos medicamentos genéricos e não patenteados ainda não são

regulados. No entanto, uma recomendação foi dada por um comitê de revisão de

que os poderes do PMPRB deveriam ser estendidos para cobrir a regulamentação de preços de medicamentos genéricos. Embora os produtos isentos de prescrição não sejam diferenciados de medicamentos prescritos sob a legislação de patentes atual, a associação da indústria de OTC, *Consumer Health Products Canada*, expressou sua preocupação ao comitê de que a extensão dos controles de preços para cobrir medicamentos genéricos OTC não beneficiaria a indústria nem o consumidor. A *Consumer Health Products Canada* acredita que a escolha do consumidor é suficiente para garantir que os fabricantes ofereçam a melhor relação custo-benefício e para estimular a inovação contínua <sup>137</sup>.

#### 6.2.2.8 *Patente de Medicamentos*

O Escritório Canadense de Propriedade Intelectual é uma agência operacional especial de Inovação, Ciência e Desenvolvimento Econômico do Canadá, portanto é órgão canadense responsável pelos serviços de propriedade intelectual <sup>150</sup>.

A proteção de patentes se aplica ao país ou região que emite a patente. No Canadá, uma patente dura 20 anos a partir da data do registro. <sup>150</sup>.

O titular da patente de uma invenção relativa a um medicamento que pretende vender o medicamento em um mercado no Canadá, no qual ele não foi vendido anteriormente, deverá, assim que possível após determinar a data em que o medicamento será oferecido pela primeira vez para venda nesse mercado, notificar o PMPRB da sua intenção e dessa data <sup>151</sup>.

Quando o PMPRB recebe um aviso de um titular da patente, ou de outra forma, tem motivos para acreditar que o titular da patente de uma invenção relativa a um medicamento pretende vender o medicamento em um mercado no Canadá em que o medicamento não tenha anteriormente sido vendido. O PMPRB pode, por ordem, exigir que o titular da patente forneça informações e documentos a respeito do preço a que o medicamento se destina a ser vendido naquele mercado <sup>151</sup>.

O Regime de Acesso a Medicamentos do Canadá autoriza a exportação de medicamentos patenteados para facilitar o fornecimento de produtos farmacêuticos a nações em desenvolvimento que enfrentam crises de saúde pública, como HIV/AIDS, malária e tuberculose <sup>150</sup>.

### 6.2.3 Colômbia

#### 6.2.3.1 *Caracterização do País e o Sistema de Saúde*

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, a Colômbia tem uma população de cerca de 49 milhões (2018) <sup>152</sup>, um PIB per capita de US\$ 16.087 (2019) <sup>152</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 76 anos para homens e 81 anos para mulheres (2019) <sup>153</sup>.

Em 1993, a Colômbia realizou uma reforma do sistema de proteção social que compreendeu saúde, riscos ocupacionais, pensões e serviços sociais. A reforma procurou alterar o modelo fragmentado para um modelo geral de seguridade composto por dois regimes de financiamento — o subsidiado e o contributivo, nos quais as funções de prestação, seguridade, financiamento e regulação estão separadas <sup>154</sup>.

O sistema de seguridade social na Colômbia é regulamentado pelo Governo Nacional. Os cidadãos colombianos se beneficiam do sistema de saúde ao serem filiados ao sistema, seja em regime contributivo ou subsidiado <sup>155</sup>.

O regime contributivo refere-se a todos os afiliados que pagam ou contribuem para o sistema por meio de uma mensalidade fixa legal (como funcionários ou independentes). Além do contribuinte, podem ser inscritos como beneficiários parentes em primeiro grau de consanguinidade (esposa, marido, filhos menores de 18 anos e filhos de 18 a 25 anos estudantes de ensino superior). Em alguns casos especiais (pessoas dependentes economicamente do contribuinte) podem ser incluídos filhos, pais e parentes até o terceiro grau de consanguinidade <sup>155</sup>.

No regime subsidiado refere-se a todo cidadão desempregado ou pertencente aos níveis 1 e 2 do Sisben (censo que classifica os níveis de pobreza dos filiados). O regime subsidiado inclui as famílias dos filiados <sup>155</sup>.

Ambos os regimes incluem uma lista de medicamentos, ou seja, os programas de saúde aprovam a comercialização de medicamentos. Os medicamentos contemplados são aqueles listados por meio de legislação, desde que prescritos pelo médico, no âmbito da Denominação Comum Internacional, e atendam aos princípios ativos, forma farmacêutica e padrões de concentração descritos no Plano de Benefícios à Saúde dos medicamentos <sup>155</sup>.

### 6.2.3.2 Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos

Os medicamentos precisam ter registro sanitário para comercialização na Colômbia. O *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA) é a autoridade responsável pela regulação sanitária dos medicamentos, a qual compete a avaliação da eficácia, segurança e qualidade para a entrada em comercialização de tecnologias sanitárias e concede os registros sanitários correspondentes <sup>154,156</sup>.

A Comissão Nacional dos Preços dos Medicamentos e dos Dispositivos Médicos é uma entidade tripartite responsável pela regulação econômica de medicamentos, composta por um delegado da Presidência da República da Colômbia, o Ministro do Comércio, Indústria e Turismo e o Ministro da Saúde e Proteção Social, a qual publica a lista atualizada de preços de medicamentos <sup>155,157</sup>.

### 6.2.3.3 Incorporação e Reembolso

Existem dois sistemas amplos de reembolso na Colômbia: 1) o esquema subsidiado para os pobres em que os medicamentos são fornecidos gratuitamente; e 2) o esquema contributivo em que os medicamentos são fornecidos gratuitamente para pacientes internados, desde que o hospital tenha fundos suficientes em seu orçamento <sup>137</sup>.

A legislação colombiana estabelece um procedimento de ressarcimento no Fundo de Solidariedade e Garantia para fornecimento de medicamentos, serviços médicos e benefícios de saúde não incluídos nos Benefícios do Plano de Saúde <sup>155</sup>.

Há uma lista positiva para reembolso, definida no Manual de Medicamentos Essenciais e Terapêutica (*Manual de Medicamentos Esenciales y Terapeutica*). Os medicamentos são listados por nome genérico e apresentação farmacológica <sup>137</sup>.

Um medicamento considerado essencial deve cumprir os seguintes critérios <sup>137</sup>:

- Ser o medicamento com melhor custo-benefício para o tratamento de uma doença, atendendo aos requisitos de segurança e eficácia farmacológica;
- Fornecer uma resposta favorável aos problemas de morbimortalidade na comunidade; e

- Ser economicamente viável.

Em circunstâncias normais, apenas os medicamentos que se enquadram no Manual de Medicamentos Essenciais e Terapêutica são gratuitos ou reembolsáveis. Outros medicamentos podem ser prescritos a pedido do paciente, mas só podem ser cobertos por um plano de saúde complementar <sup>137</sup>.

#### 6.2.3.4 *Definição de Preços de Medicamentos*

Existem três regimes de regulação de preços de medicamentos - liberdade regulada, controle direto e liberação monitorada -, dos quais a Comissão Nacional de Preços utiliza apenas os regimes de liberação monitorada e controle direto. O regime de liberação monitorada cobre todos os medicamentos comercializados na Colômbia com registro de saúde vigente e os titulares de registro podem determinar livremente o preço, os quais devem informar as operações comerciais. O regime de controle direto é aquele em que a Comissão estabelece um preço máximo de venda. A definição de preços ocorre simultaneamente ao registro sanitário <sup>155,157</sup>.

Os medicamentos têm um preço máximo de venda no ponto de atacado. Segundo a Colômbia, observa-se, internacionalmente, uma margem entre o preço fábrica e o preço do distribuidor de aproximadamente 7%, o que constitui a margem sugerida para transações no mercado colombiano. Em nenhum caso, para esses medicamentos regulamentados, nem os laboratórios (fabricantes ou importadores) nem os distribuidores podem comercializá-los a um preço superior ao preço regulamentado <sup>157</sup>.

Atualmente, os preços de venda dos medicamentos em farmácias e drogarias não são expressamente regulados pela Comissão Nacional de Preços, exceto para um medicamento (Kaletra® para o tratamento de AIDS) após pressão da sociedade civil. No entanto, é promovida entre esses atores a aplicação de uma margem entre o preço de compra junto aos distribuidores atacadistas e o preço de venda aos consumidores <sup>157</sup>.

Em 2011, a legislação colombiana estabeleceu que a Comissão Nacional de Preços definirá, pelo menos a cada ano, um preço de referência para todos os medicamentos comercializados no país. Este preço será considerado como instrumento regulatório para estabelecer o preço de cada apresentação comercial do medicamento <sup>155</sup>.

Todos os medicamentos OTC comercializados possuem um sistema de “preços livres” (*regimen de libertad vigilada*), o que significa que embora o preço seja definido pelo fabricante, deve ser comunicado à Comissão trimestralmente para efeito de fiscalização visando o controle de eventual excesso <sup>155</sup>.

Os medicamentos entram no sistema de preços livres desde que atendam às seguintes condições <sup>155</sup>:

1) A classe de produtos forma um grupo homogêneo, com pelo menos três ou mais referências do produto;

2) Apresentar preço de varejo igual ou inferior ao preço de referência do grupo homogêneo correspondente.

Um medicamento entra no sistema de controle direto, caso não cumpra com essas condições. Ademais, um medicamento que entra no sistema de preços livres permanece neste sistema durante um ano, até que a Comissão determine se existe um abuso de preços, caso em que é transferido para o sistema de controle direto. Se nenhum abuso for detectado, o medicamento permanece no sistema de preços livres <sup>155</sup>.

Um medicamento pode ser transferido de um sistema para outro em período menor que um ano quando o preço de varejo apresentar índice superior ao registrado para o produto de referência <sup>155</sup>.

O cálculo do preço de referência é feito a partir de um conjunto homogêneo de produtos, que é aquele formado por um conjunto de apresentações da mesma composição (composto do mesmo PA), concentração (dose) e forma farmacêutica. É necessário, para a integração do conjunto homogêneo, que os produtos em questão apresentem um certificado de bioequivalência. Considera-se que existe um conjunto homogêneo desde que estejam disponíveis no mercado colombiano pelo menos 3 apresentações comerciais do mesmo medicamento (em composição, concentração e forma farmacêutica), visto que a definição pressupõe tanto a possibilidade de substitutos comerciais quanto uma certa probabilidade de que tendam a competir entre si por preços, gerando uma dinâmica que pode avançar para a autorregulação de preços <sup>158</sup>.

Dois procedimentos são utilizados para estabelecer o preço de referência: a) mediana dos preços do conjunto homogêneo no mercado colombiano; e b) comparação internacional. O primeiro é utilizado sempre que o N de licitantes no mercado colombiano for igual ou superior a 3. O segundo é utilizado quando não for possível estabelecer conjuntos homogêneos porque o número de licitantes é

insuficiente para garantir comportamentos competitivos que permitam avançar na auto regulação de preços <sup>158</sup>.

A primeira etapa para o cálculo do preço de referência consiste em formar o conjunto de Códigos Únicos de Medicamentos que respondem à mesma composição, concentração e forma farmacêutica <sup>158</sup>.

A segunda etapa consiste em refinar a base de cálculo incluindo apenas as apresentações comerciais que reportaram vendas para o Sistema de Informação para Medicamentos (SISMED) durante o ano anterior. Isso significa que se a INVIMA concedeu o registro a 10 licitantes, mas no ano correspondente o SISMED apenas capturou informações correspondentes à comercialização de 3 apresentações, não se pode formar um conjunto homogêneo e definir o preço de referência do medicamento em questão, logo deve-se recorrer a comparações internacionais <sup>158</sup>.

Em terceiro lugar, é gerado o preço unitário (preço por dose), que constituirá a base de comparação e cálculo unitário do preço de referência, o que permite considerar dentro do mesmo conjunto homogêneo preços de apresentações com diferentes quantidades de unidades <sup>158</sup>.

Uma vez obtidos os preços unitários de todas as apresentações, calcula-se a mediana dos preços unitários. A etapa final consiste em multiplicar a unidade do preço de referência pelo número de unidades que cada apresentação comercial possui e assim se atinge o preço de referência para cada produto comercializado no mercado colombiano <sup>158</sup>.

Quando o número de fornecedores for insuficiente para usar uma medida de tendência central, será necessário recorrer a comparações internacionais. O regulamento atual estabelece um conjunto de países a serem considerados e propõe que pelo menos três deles sejam tomados e o preço médio calculado <sup>158</sup>. Uma lista de países de referência é aprovada pela Comissão Nacional de Medicamentos a cada 2 anos, considerando o PIB per capita dos países, membros da Organização Mundial de Propriedade Intelectual, sua proximidade geográfica com a Colômbia e a disponibilidade de informações <sup>155</sup>.

No momento, a lista conta com 17 países de referência: Argentina, Brasil, Equador, Chile, México, Panamá, Peru, Uruguai, Espanha, EUA, Reino Unido, Austrália, França, Noruega, Canadá, Alemanha e Portugal. Caso as informações de alguns desses países não estejam disponíveis, os dados de pelo menos quatro dos países de referência são suficientes <sup>155</sup>. O preço de referência internacional será a média dos três menores preços unitários dos mesmos medicamentos <sup>158</sup>.

A comparação de preços internacionais deve ser feita com base nos preços em dólares dos Estados Unidos, utilizando taxas de câmbio nominais. As comparações internacionais frequentemente requerem a correção da taxa nominal pela Paridade do Poder de Compra. Isso pode ser feito por meio da tabela de fatores de conversão publicada pelo Banco Mundial em seu site <sup>158</sup>.

O medicamento de interesse público são aqueles declarados pelo governo colombiano, atendendo a importantes razões envolvendo a saúde pública, independentemente de estarem protegidos por direitos de patente. Isso significa que o Ministério da Saúde deve tomar as medidas necessárias para declarar um contrato de licença compulsória de patente entre o detentor da patente e o governo, juntamente com uma estrutura de controle de preços sobre o direito de patente <sup>155</sup>.

Uma vez que o Ministério da Saúde fixa o preço do medicamento de interesse público, todos os atores envolvidos na oferta do medicamento devem seguir esse preço quando o medicamento é fornecido usando fundos públicos. Para medicamentos de interesse público adquiridos com recursos privados, são estabelecidas as seguintes regras <sup>155</sup>:

- I) Vendas no varejo diretamente a pessoas que compram o medicamento de interesse público com recursos privados: preço fixado não se aplicaria, mas ainda assim a Comissão Nacional de Preços de Medicamentos monitora o preço praticado.
- II) Venda no atacado a agentes comprando o medicamento de interesse público com recursos privados: Governo permite o custo adicional apenas relacionado a despesas logísticas que são aquelas necessárias para distribuir o medicamento do ponto de entrega até o destino final.

Não foi identificado critério específico de definição de preços de medicamentos genéricos e biossimilares.

#### *6.2.3.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

A solicitação de comercialização de um medicamento no país começa com a avaliação farmacológica, a qual compete à Comissão de Revisão de Produtos Farmacêuticos. Avaliação farmacológica é o procedimento pelo qual a autoridade

sanitária avalia a utilidade, conveniência e segurança de um medicamento. Essa avaliação é realizada inicialmente no grupo de apoio às salas em conjunto com as salas especializadas em medicamentos e produtos biológicos <sup>156</sup>.

A avaliação é realizada levando em consideração as características do produto: eficácia, segurança, dosagem, indicações, contra-indicações, interações, avaliação de risco-benefício, toxicidade, farmacocinética, condições de marketing e restrições especiais <sup>156</sup>.

São realizados estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Avaliação Econômica, no entanto não interferem na definição do preço <sup>155,156</sup>.

#### *6.2.3.6 Revisões de Preços ou Provisoriedade*

Para a categoria de controle direto é realizada a revisão anualmente, por meio da mesma metodologia de definição de preço <sup>155</sup>.

Em 2014, foi publicado um decreto que objetivava reduzir o preço dos medicamentos biotecnológicos em 30% a 60%. Os medicamentos biotecnológicos representam 35% do mercado farmacêutico da Colômbia e incluem tratamentos para diabetes e câncer. Com a Colômbia enfrentando uma crise de obesidade, o decreto veio em um momento em que as terapias biotecnológicas deveriam se tornar mais necessárias, criando uma necessidade de expandir o mercado biotecnológico, introduzindo mais concorrência por meio de preços mais baixos <sup>137</sup>.

#### *6.2.3.7 Medicamentos não Regulados*

Estabelece-se que todos os medicamentos isentos de prescrição comercializados têm um sistema de preços livres (liberdade monitorada), os quais são determinados pelo fabricante e devem ser comunicados trimestralmente à Comissão Nacional de Preços, que realiza o monitoramento para controlar possíveis excessos <sup>155</sup>.

### 6.2.3.8 Patente de Medicamentos

A Superintendência da Indústria e Comércio é a autoridade colombiana responsável administra o Sistema Nacional de Propriedade Industrial, no exercício das suas funções administrativas e jurídicas <sup>159</sup>.

Na Colômbia, produtos e procedimentos podem ser protegidos por patentes. Especificamente, no setor farmacêutico, os produtos podem corresponder à molécula com atividade terapêutica (princípio ativo), ao fármaco (princípio ativo misturado com excipientes), combinações de princípios ativos e todas as variações possíveis das moléculas (por exemplo, sais, polimorfos), bem como uma ampla variedade de composições farmacêuticas (por exemplo, xaropes, comprimidos, comprimidos de liberação prolongada <sup>159</sup>.

A patente tem uma vigência de 20 anos, contados a partir da data de apresentação das respectivas solicitações e seu titular está autorizado a explorar a invenção patenteada em qualquer país membro. Os detentores da patente devem pagar taxas periódicas, de conformidade com as disposições da autoridade nacional competente, sob pena de caducidade da patente. O registro de uma marca terá a duração de 10 anos, contados a partir da data de concessão, e poderá ser renovado indefinidamente por períodos similares <sup>160</sup>.

## 6.2.4 Espanha

### 6.2.4.1 Caracterização do País e o Sistema de Saúde

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, a Espanha tem uma população de cerca de 46 milhões (2018) <sup>161</sup>, um PIB per capita de US\$ 42.212 (2019) <sup>161</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 80 anos para homens e 85 anos para mulheres (2019) <sup>162</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 3.616, que corresponde a 8,5% do PIB (2019) <sup>161</sup>.

O Sistema Único de Saúde espanhol configura-se como o conjunto coordenado dos Serviços de Saúde da Administração do Estado e dos Serviços de

Saúde das Comunidades Autônomas, integrando todas as funções e benefícios de saúde que são responsabilidade dos poderes públicos <sup>163,164</sup>.

Atualmente, compete ao Ministério da Saúde, Consumo e Previdência Social (*Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Igualdad* - MSSSI) a proposição e execução da política do Governo em matéria de saúde, planejamento e assistência à saúde e ao consumo, bem como pelo exercício das atribuições da Administração Geral do Estado para assegurar aos cidadãos o direito à proteção da saúde <sup>163</sup>.

#### 6.2.4.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

Os medicamentos devem possuir a autorização de comercialização (registro sanitário) para comercialização na Espanha <sup>165</sup>. A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* — AEMPS) é a autoridade, vinculada ao Ministério da Saúde, responsável por garantir a qualidade, segurança, eficácia e informação correta dos medicamentos e produtos para a saúde, desde a pesquisa até a sua utilização, no interesse de proteger e promover a saúde humana, a saúde animal e o ambiente <sup>166</sup>. Os medicamentos são regulamentados ao longo de todo o seu ciclo de vida.

Todos os medicamentos utilizados na Espanha devem ter uma Autorização de Introdução no Mercado concedida pela AEMPS, uma vez que sua qualidade, segurança e eficácia tenham sido avaliadas favoravelmente. Qualquer variação que ocorra também deve ser autorizada ou notificada à AEMPS. Essas avaliações permitem garantir que uma relação positiva entre o benefício e o risco do medicamento seja mantida ao longo de todo o seu ciclo de vida no mercado. Os medicamentos regulamentados pela AEMPS incluem produtos tão diversos como medicamentos de origem química ou biotecnológica, hemoderivados, vacinas, fitoterápicos, medicamentos homeopáticos, radiofármacos ou terapias celulares <sup>167</sup>.

A decisão de precificação e reembolso dos medicamentos novos, previamente à sua comercialização, é realizada pela Comissão Interministerial de Preços de Medicamentos (*Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos* – CIPM), a qual é responsável pela regulação econômica de medicamentos. A Comissão inclui membros dos Ministérios da Saúde, Indústria, Economia e Fazenda, e membros de três regiões de forma rotativa. As regiões podem aplicar critérios



Quando um novo medicamento é aprovado, a Direção Geral de Farmácia e Produtos de Saúde (*Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*) do MSSSI decide se deve incluí-lo na lista de reembolso nacional <sup>137</sup>.

As decisões de reembolso ocorrem antes das decisões de preços. A decisão de reembolso é baseada apenas em critérios de saúde, enquanto as decisões de preços são baseadas em critérios econômicos e são aplicáveis apenas aos produtos reembolsados. Não há critérios econômicos de saúde formais usados e a apresentação de estudos farmacoeconômicos não é obrigatória <sup>137</sup>.

#### 6.2.4.3 *Incorporação e Reembolso*

A inclusão de medicamentos no financiamento do Sistema Único de Saúde espanhol é feita por meio de reembolso levando em consideração os seguintes critérios <sup>137,165</sup>: I) A gravidade, duração e sequelas das doenças; II) As necessidades especiais de alguns grupos de pacientes; III) A utilidade terapêutica e social do medicamento e seu benefício clínico incremental, considerando sua custo-efetividade; IV) A racionalização de despesas públicas e o impacto que terá no orçamento dos serviços farmacêuticos do Sistema Nacional de Saúde; V) A existência de outros medicamentos ou alternativas para as mesmas condições com menor preço ou menor custo de tratamento; e VI) O grau de inovação do medicamento.

O copagamento, para pacientes do Sistema Nacional de Saúde que usam serviços farmacêuticos ambulatoriais, incluindo farmácias, é baseado no nível de renda e os encargos podem ser atualizados anualmente. As modalidades de reembolso são <sup>137,165</sup>:

- a) 60% pago pelo paciente com um rendimento anual igual ou superior a EUR 100.000;
- b) 50% pago pelo paciente com uma renda anual superior a EUR 18.000 e inferior a EUR 100.000;
- c) 40% pagos pelo paciente com rendimento anual inferior a EUR 18.000 por;
- d) 10% pagos pelos aposentados, se não estiverem incluídos na alínea a;
- e) 40% pagos por pacientes estrangeiros sem registro ou autorização para residir na Espanha.

Há redução da percentagem paga pelo paciente, geralmente de 10% nos medicamentos indicados para crônicas ou patologias graves e para coletivos específicos previstos em lei <sup>165</sup>.

As contribuições dos aposentados que requerem tratamento de longo prazo para doenças crônicas são limitadas de acordo com o nível de renda. Aqueles cuja renda anual é inferior a EUR 18.000 pagarão um máximo de EUR 8 por mês, aqueles com renda entre EUR 18.000 e EUR 100.000 pagarão no máximo EUR 18 por mês e os pensionistas com rendimentos superiores a 100.000 euros pagarão no máximo 60 euros por mês <sup>137</sup>.

Certos grupos de beneficiários estão isentos de copagamentos, incluindo os desempregados de longa duração, pessoas em tratamento de acidentes ou doenças profissionais e mulheres solteiras que recebem uma pensão não contributiva <sup>137</sup>.

#### 6.2.4.4 *Definição de Preços de Medicamentos*

Após a concessão do registro sanitário, a AEMPS atribui o Código Nacional ao medicamento e informa o registro à Direção Geral de Carteira Básica de Serviços (*Dirección General de Cartera Básica de Servicios*) do MSSSI <sup>137,169</sup>.

A Direção Geral informa o titular do registro a respeito do recebimento da decisão de autorização pela AEMPS, bem como do início do procedimento de fixação de preços e reembolso. O titular do registro deve submeter um dossiê para solicitação de preços e reembolso, o qual será analisado e decidido após seis meses <sup>169</sup>.

O dossiê submetido deve conter informações técnicas, preço pretendido, expectativa de vendas, estudos de custo-efetividade, preço de comercialização em outros países europeus e informações sobre pesquisas e fabricação da companhia na Espanha e como a venda do produto irá beneficiar a economia espanhola <sup>170</sup>.

Desta forma, a Direção Geral decide se o medicamento é financiado ou não, a fixação do preço máximo industrial e sobre as condições de prescrição e dispensação <sup>169</sup>.

O MSSSI tem o poder de decisão final e pode estabelecer um período de tempo para o qual o preço de reembolso é válido. Os fabricantes recebem uma decisão preliminar sobre o preço proposto e, caso discordem, podem apelar antes

que uma decisão final seja divulgada. Se o medicamento não for reembolsado, o fabricante pode definir um preço e lançá-lo como um produto não reembolsado <sup>137</sup>.

O reembolso de medicamentos está sujeito ao Sistema de Preços de Referência. O preço de referência é o valor máximo com o qual são financiadas as apresentações dos medicamentos incluídos em cada um dos grupos de medicamentos, desde que prescritos e dispensados com fundos públicos <sup>165</sup>.

Os grupos de medicamentos são formados por todas as apresentações medicamentosas financiadas com a mesma substância ativa e via de administração, incluindo, pelo menos, um medicamento genérico ou biossimilar, a menos que o medicamento ou a sua principal substância ativa tenham sido autorizados com um pré-aviso mínimo de 10 anos em Estado membro da União Europeia (UE). Nesse caso, um grupo poderia ser formado sem um produto genérico ou biossimilar <sup>165</sup>.

O menor custo/tratamento/dia das apresentações dos medicamentos em cada grupo é utilizado para calcular o preço de referência desse grupo. No entanto, o preço de referência não pode ser inferior a 1,60 € e os medicamentos não podem ultrapassar o preço de referência correspondente ao seu grupo.

Os medicamentos órfãos são declarados isentos de inclusão no sistema de preços de referência <sup>171</sup>. A lista de Preços de Referência é publicada e atualizada regularmente no site do Ministério da Saúde <sup>165</sup>.

A definição do preço de referência é feita por apresentação do medicamento <sup>169</sup>. A composição dos preços é <sup>165</sup>:

- P.V.L: preço fábrica;
- P.V.P: preço de venda calculado a partir do P.V.L., de acordo com critérios estabelecidos pelas autoridades;
- P.V.P (IVA): preço de venda final incluindo 4% IVA.

O medicamento é categorizado em cinco grupos para a precificação <sup>165</sup>:

- I) Medicamentos financiados (preços regulados).
- II) Medicamentos genéricos (preços de referência).
- III) Medicamentos hospitalares (gratuitos para pacientes em sistema público de saúde).
- IV) Medicamentos isentos de prescrição não financiados e dispositivos médicos não financiados (liberdade de preços).
- V) Dispositivos médicos financiados.

No caso dos medicamentos hospitalares há dois sistemas de definição de preços. Existe uma lista de preços oficiais de medicamentos para a venda fora do Sistema Nacional de Saúde (importação paralela e pacientes privados). Além disto, o MSSSI pode também negociar “preços de reembolso” com descontos confidenciais para o Sistema Nacional de Saúde. Uma vez negociado o preço, a decisão final é da CIPM sobre a precificação e reembolso <sup>170</sup>.

Um dos critérios de definição de preços para os medicamentos novos é o referenciamento externo de preços, para o qual a Espanha utiliza o menor preço encontrado na França, Itália e Portugal <sup>137,172</sup>. Ademais, todos os preços de medicamentos existentes na UE, não apenas o preço médio dos medicamentos, são considerados ao estabelecer os preços dos medicamentos <sup>137</sup>.

Por lei, a decisão de definição de preços deve ser baseada nos seguintes critérios <sup>170</sup>:

- a) gravidade da doença;
- b) necessidades específicas de certos grupos de pessoas;
- c) valor terapêutico e social do medicamento e benefício incremental tendoem conta a sua custo-efetividade;
- d) uso racional dos recursos e impacto orçamentário ao serviço de saúde;
- e) existência de alternativas terapêuticas de menor custo;
- f) grau de inovação do medicamento.

Para apresentações de medicamentos com dosagens especiais de princípio ativo, úteis em doenças graves ou cujos preços tenham sido revisados por falta de rentabilidade, é calculado, excepcionalmente, um preço de referência industrial ponderado <sup>169</sup>.

O preço de referência industrial ponderado é calculado com base no custo/tratamento/dia e baseado nos dados agregados de faturamento do Sistema Único de Saúde espanhol dos últimos 12 meses disponíveis no momento do início do sistema de preços de referência <sup>169</sup>.

O MSSSI publica em seu site informações sobre política de preços de medicamentos, listas atualizadas de grupos e preços homogêneos de medicamentos, bem como o impacto nos preços pelas medidas adotadas. Uma lista de medicamentos incluídos em grupos homogêneos com informações de preços menores é publicada trimestralmente e preços de comercialização mais baixos são publicados mensalmente <sup>173</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

Na Espanha, produto genérico é um medicamento com a mesma qualidade e quantidade de composição em termos de princípio ativo e da mesma forma farmacêutica, e cuja bioequivalência com o produto de referência foi demonstrado por estudos de biodisponibilidade apropriados. Medicamento biossimilar é um medicamento biológico semelhante a outro medicamento biológico medicamento que já foi autorizado pela EMA e cuja patente expirou <sup>174</sup>.

A definição de preços de medicamentos genéricos e biossimilares está inserida dentro da definição de preços de referência. Desta forma, o preço dos produtos genéricos e biossimilares não pode ser superior ao preço de referência do seu grupo terapêutico <sup>174</sup>.

#### *6.2.4.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

A Espanha possui dois grupos de agências de ATS com papéis distintos. A AEMPS conduz uma ATS clínica para os medicamentos novos. A Rede Regional de Avaliação de Tecnologias em Saúde avalia a efetividade e custo de outras tecnologias, por exemplo testes diagnósticos, e normalmente não avalia medicamentos novos <sup>166,175</sup>.

Para a tomada de decisão sobre precificação e reembolso, a AEMPS geralmente produz um relatório de ATS clínico (Relatório de Posicionamento Terapêutico) sobre a eficácia e segurança relativas e a natureza da doença, outras opções terapêuticas, se algum grupo especialmente vulnerável se beneficiará do tratamento, e outros aspectos sociais e médicos. O relatório inclui poucas considerações de custo, principalmente por que é realizado antes da precificação do medicamento <sup>170</sup>.

Para a introdução de um medicamento novo, pretende-se responder às principais questões levantadas <sup>176</sup>:

- É mais eficaz do que as alternativas existentes?
- O que é realmente conhecido sobre sua segurança?
- Qual é o custo para os pacientes e para a sociedade como um todo?
- O seu uso é relevante?
- Há alguma circunstância que condicione tal uso?

A avaliação realizada pelo Comitê Conjunto para Avaliação de Novos Medicamentos (*Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos*) abrange novos princípios ativos, novas indicações, novas associações e, ocasionalmente, novas vias de administração e formas farmacêuticas de ingredientes ativos previamente disponíveis, bem como medicamentos para diagnóstico hospitalar, cuja principal utilização é a atenção primária. São excluídos do âmbito dessa avaliação medicamentos genéricos e de uso hospitalar, de um modo geral <sup>176</sup>.

Existem cinco categorias de qualificação de novos medicamentos de acordo com sua inovação terapêutica <sup>176</sup>:

- I. Não avaliável (0): informação insuficiente. A bibliografia disponível sobre a inovação é insuficiente, inconclusiva ou não há ensaios clínicos de qualidade disponíveis para os comparadores adequados, o que não permite identificar seu grau de contribuição terapêutica.
- II. Sem avanço terapêutico (1): A novidade não oferece vantagens sobre outros medicamentos já disponíveis na indicação para a qual foi autorizada.
- III. Contribui em situações específicas (2): A novidade pode ser útil em alguma situação clínica e/ou em um grupo específico de pacientes.
- IV. Melhora terapêutica modesta (3): A inovação traz vantagens relacionadas a comodidade posológica e/ou custo do tratamento.
- V. Melhoría terapêutica importante (4): A inovação representa uma vantagem clara em termos de eficácia e/ou segurança em comparação com as alternativas terapêuticas disponíveis para a mesma indicação ou condição clínica.

Entende-se que o novo fármaco proporciona melhorias, em termos de eficácia, em comparação a outras alternativas terapêuticas <sup>176</sup>.

Em termos de segurança, o medicamento é considerado como tendo vantagens, quando os estudos comparativos mostram reduções significativas na frequência de efeitos adversos que limitam o uso de opções anteriormente disponíveis. Quando não há estudos de evidência direta entre os comparadores para a mesma indicação clínica, eles já partem do princípio que o medicamento será classificado como 0 (Não avaliável) ou 1 (sem avanço terapêutico) <sup>176</sup>.

#### 6.2.4.6 *Revisões de Preços ou Provisoriedade*

Os preços podem ser revisados por questões técnicas, orçamentárias ou relacionadas à saúde, embora não haja revisões de preços formais pós-lançamento <sup>137</sup>.

Para os preços de referência, uma vez por ano, novos grupos são configurados e os preços dos grupos existentes são revisados. No entanto, preços menores de novos grupos de medicamentos são automaticamente estabelecidos, conforme apropriado, e os menores preços dos grupos existentes são revisados trimestralmente <sup>165</sup>.

A avaliação dos novos medicamentos é realizada durante o processo de comercialização, apoiada pela informação cuja validade pode ser limitada com o passar do tempo. O aparecimento de novas evidências científicas que apoiam a modificação do conteúdo, conclusões e/ou recomendações que constam no relatório de avaliação podem determinar a necessidade de realização de uma reavaliação do medicamento por parte do Comitê Conjunto para Avaliação de Novos Medicamentos. Estas reavaliações podem ocorrer por iniciativa própria, como demanda de solicitações de profissionais do sistema de saúde e/ou da indústria farmacêutica <sup>176</sup>.

#### 6.2.4.7 *Medicamentos não Regulados*

Os medicamentos que não são reembolsáveis pelo Sistema Nacional de Saúde espanhol não têm controle de preços, e o detentor da autorização de comercialização tem a liberdade de fixar o preço. Esses medicamentos são principalmente aqueles isentos de prescrição, além de alguns medicamentos sob prescrição que são excluídos do reembolso por lei <sup>165</sup>.

#### 6.2.4.8 Patente de Medicamentos

A Oficina Espanhola de Marcas e Patentes (*Oficina Española de Patentes y Marcas*) é o órgão público responsável pelo registro e outorga das diferentes formas de Propriedade Industrial <sup>177</sup>. Na Espanha, a proteção de patentes está harmonizada com a Convenção de Patente Europeia e garante ao mercado proteção dos produtos farmacêuticos originais por 20 anos. De acordo com a legislação da UE, existe a possibilidade de prorrogação por mais 5 anos ao abrigo de Certificado Complementar de Proteção <sup>174</sup>.

As informações sobre um medicamento de referência são protegidas por 8 anos (10 anos por medicamentos de referência, cujo pedido foi apresentado antes de 30 de outubro de 2005). Quando uma nova indicação para uma substância ativa bem conhecida é autorizada, o período de exclusividade de um ano é concedido, desde que tenham sido realizados estudos pré-clínicos e clínicos <sup>174</sup>.

A cláusula de exclusividade de dados está em conformidade com Aspectos Relacionados ao Comércio dos Direitos de Propriedade Intelectual (TRIPS) na Espanha <sup>174</sup>.

Os produtos genéricos e biossimilares não devem ser comercializados até 10 anos após a autorização inicial do medicamento de referência (em qualquer Estado-Membro da UE). Este período de 10 anos é estendido até um máximo de 11 anos, se durante os primeiros 8 anos o titular da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento de referência obtiver uma autorização para novas indicações terapêuticas que forneçam um benefício clínico significativo em comparação com as terapias atuais <sup>174</sup>.

Ademais, quando um medicamento sob prescrição médica é alterado para um medicamento isento de prescrição médica ou vice-versa, é concedido período de exclusividade de um ano <sup>174</sup>.

## 6.2.5 Estados Unidos

### 6.2.5.1 Caracterização do país e o Sistema de Saúde

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, os Estados Unidos (EUA) têm uma população de cerca de 327,2 milhões (2018) <sup>178</sup>, um PIB per capita de US\$

65.240 (2019) <sup>178</sup>, expectativa de vida ao nascer de 76 anos para homens e 80 anos para mulheres (2019) <sup>179</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 11.072, que corresponde a 17% do PIB (2019) <sup>178</sup>.

Nos EUA há dois programas de saúde principais, o *Medicare* e *Medicaid*, que são os maiores compradores de cuidados de saúde patrocinados pelo governo. Juntos, esses programas fornecem cobertura de cuidados para mais de 60 milhões de indivíduos. A maioria dos serviços para beneficiários desses programas são fornecidos por hospitais e serviços de saúde, instituições, médicos e farmácias <sup>180</sup>.

Embora a grande maioria das vendas de produtos farmacêuticos seja no setor privado, vários níveis do governo estão envolvidos com a compra de medicamentos. Em nível federal, os medicamentos são comprados pelo *Medicaid* e, em menor grau, pelo *Medicare*, os quais são administrados pelos Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid* <sup>137</sup>. Os Centros de Serviços são responsáveis pela supervisão dos programas, financiamento e implementação <sup>180</sup>.

Departamentos importantes, como o Departamento de Defesa e o Departamento de Veteranos (*Veterans Health Administration*) também são responsáveis por suas próprias compras farmacêuticas e gerenciam seus próprios formulários de medicamentos na tentativa de controlar os custos <sup>137</sup>. A organização publica preços de compra de medicamentos para os veteranos de guerra atendidos <sup>181</sup>.

Existem outros programas federais de aquisição de medicamentos específicos, tais como medicamentos para AIDS, programas de assistência e o Programa de Vacinas para Crianças. Além disso, vários programas e planos são administrados por 11 governos estaduais, que são destinados a cobrir principalmente pessoas idosas e deficientes que não se qualificam para o *Medicaid* <sup>137</sup>.

### 6.2.5.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

Para a entrada no mercado, os medicamentos devem ter registro sanitário concedido pela FDA, que é a agência responsável por proteger a saúde pública <sup>182</sup>.

A FDA não tem autoridade legal para investigar, regular ou controlar os preços cobrados por medicamentos prescritos ou não, portanto não define preços nem políticas relativas ao custo dos medicamentos. Também estão fora da jurisdição tradicional da FDA questões de custo no curso da revisão de novas aplicações de medicamentos <sup>183</sup>.

### 6.2.5.3 *Incorporação e Reembolso*

Cada programa estadual do *Medicaid* oferece um benefício de medicamentos prescritos. A Lei de Segurança Social descreve os descontos obrigatórios que os fabricantes devem fornecer como parte de seu acordo para medicamentos ambulatoriais cobertos por um programa estadual, para garantir que o *Medicaid* receba o melhor preço para esses medicamentos do fabricante <sup>184</sup>.

Quando um fabricante participa de *Medicaid*, deve afirmar que vai disponibilizar os seus medicamentos, com algumas exceções limitadas, para beneficiários do *Medicaid*. Estão previstos descontos legais sob os acordos firmados com os fabricantes, que varia de 13% a 23,1%. Há também um desconto inflacionário para todas as droga, além dos Estados também poderem negociar descontos suplementares ao abrigo de acordos de descontos suplementares <sup>184</sup>.

Embora a FDA não esteja envolvida em questões de reembolso, ela mantém um memorando de entendimento com os Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid* para melhorar e promover iniciativas relacionadas à revisão e uso de medicamentos, produtos biológicos, dispositivos médicos e alimentos regulamentados pela FDA, incluindo suplementos <sup>183</sup>.

#### 6.2.5.4 Definição de Preços de Medicamentos

Os preços dos medicamentos nos EUA são estabelecidos por um sistema empresarial de livre mercado, ou seja, os preços são definidos por fabricantes de medicamentos, atacadistas e distribuidores. A concorrência no mercado privado controla o preço dos medicamentos e quem paga são tipicamente seguradoras terceirizadas, com exceção do *Medicare* <sup>183</sup>.

Os fabricantes de medicamentos prescritos, biológicos e biossimilares que participam do programa de reembolso de medicamentos do *Medicaid* são obrigados, segundo o estatuto *Medicaid*, a se reportar à Secretaria de Saúde e Serviços Humanos, por meio dos Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid*, com informações trimestrais sobre preços de medicamentos, como o preço médio de venda, o número de unidades vendidas e, para alguns medicamentos, o custo de aquisição no atacado ou o preço de lista <sup>184</sup>.

O valor médio do medicamento no *Medicaid* é definido com base nas vendas trimestrais de um medicamento, por um fabricante, para todos os compradores dos EUA, dividido pelo total de unidades vendidas no mesmo trimestre <sup>184</sup>.

Por meio de outros processos legais, as ações do FDA podem ter um impacto indireto sobre os preços. Por exemplo, a Lei de Concorrência de Preços de Medicamentos e Restauração de Prazos de Patentes de 1984, mais comumente conhecida como Lei Hatch-Waxman, permite que os fabricantes solicitem a aprovação de comercialização por meio do pedido abreviado de novo medicamento. Isso resulta na disponibilidade de versões menos caras (genéricos) de medicamentos de marca no mercado <sup>183</sup>.

#### 6.2.5.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos

Nos Estados Unidos, a ATS é um processo altamente descentralizado, o qual é conduzido por uma série de atores (partes interessadas), incluindo agências governamentais, seguradoras e planos de saúde, entidades privadas com e sem fins lucrativos <sup>180</sup>.

A Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde (*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*) é a principal agência federal americana, encarregada pelo desenvolvimento e financiamento da ATS. As avaliações da AHRQ geralmente são utilizadas pelos Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid* para informar as políticas de cobertura para os programas nacionais e locais do *Medicare* <sup>180,185</sup>.

A AHRQ mantém a ATS principalmente por meio de três redes de pesquisa externas coordenado dentro do Programa Efetivo de Saúde da Agência <sup>180</sup>:

- 1) Centros de Prática Baseada em Evidências;
- 2) Centros para Educação e Pesquisa em Terapêutica; e
- 3) Desenvolvimento de evidências para informar decisões sobre eficácia.

Esses três programas conduzem sistematicamente análises de evidências para avaliar a eficácia, segurança e, em casos raros, a relação custo-benefício de tecnologias e intervenções médicas. Os tópicos de ATS são nominados por uma mistura de parceiros federais e não federais, pode ou não pode incluir questões de eficácia comparativa ou custo-eficácia e geralmente levam entre 15 e 18 meses para serem concluídas <sup>180</sup>.

As atividades de ATS da AHRQ são continuamente desafiadas por pressões políticas que se traduzem diretamente em decisões de financiamento <sup>180</sup>. Portanto, a AHRQ não faz recomendações e não utiliza a ATS para fins de definição de preços de medicamentos.

#### *6.2.5.6 Revisões de Preços ou Provisoriedade*

Não há revisão de preços nos EUA, uma vez que não há regulação econômica de medicamentos.

#### 6.2.5.7 Medicamentos não regulados

No âmbito federal dos EUA, não há regulação econômica para nenhum tipo de medicamento. No entanto, alguns estados, como a Califórnia, realizam regulação econômica de medicamentos <sup>183</sup>.

#### 6.2.5.8 Patente de Medicamentos

O Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (*The United States Patent and Trademark Office* — USPTO) é uma agência do Departamento de Comércio dos EUA, a qual é responsável por conceder patentes para a proteção de invenções e para registrar marcas. <sup>186</sup>.

A patente de uma invenção é a concessão de um direito de propriedade ao inventor, emitida pelo USPTO, que geralmente possui um prazo de 20 anos a partir da data em que o pedido de patente foi depositado nos Estados Unidos ou, em casos especiais, a partir da data em que um pedido anterior relacionado foi apresentado <sup>186</sup>.

Sob certas circunstâncias, extensões ou ajustes de prazo de patente podem estar disponíveis. O direito conferido pela concessão de patente não é o direito de fazer, usar, oferecer para venda, vender ou importar, mas o direito de excluir terceiros de fazer, usar, oferecer para venda, vender ou importar a invenção <sup>186</sup>.

No que se refere à concessão de patentes farmacêuticas, dois órgãos são responsáveis, o USPTO e a FDA, porém a competência e a esfera de atuação entre eles é distinta. Enquanto o USPTO é responsável pelos direitos patentários propriamente ditos, a FDA opera os direitos de exclusividade de comercialização, o que torna ilegal, por um tempo determinado, que os concorrentes vendam os mesmos medicamentos <sup>187</sup>.

A exclusividade é concedida pela FDA quando o medicamento é aprovado para comercialização, o que ocorre após a obtenção da patente primária concedida pelo USPTO. Durante esse prazo não pode haver concorrência, mesmo que a patente ainda não esteja em vigor. Desta forma, não pode haver nenhum tipo de comercialização, seja genérica, similar ou de imitação, de nada que possa equivaler ao objeto do pedido a partir da exclusividade concedida pela FDA <sup>187</sup>.

Os critérios da FDA para concessão dependem de ensaios clínicos bem sucedidos e o período de exclusividade é mais curto, normalmente de cinco anos para novas entidades moleculares e sete anos para medicamentos órfãos, pois possuem expectativa de mercado inferior a 200.000 pessoas <sup>187</sup>.

Além disto, há outros mecanismos utilizados pela indústria farmacêutica para prorrogar os prazos das patentes, tais como: a) testes em crianças que prorrogam o prazo em seis meses, mesmo que o medicamento não seja indicado para uso pediátrico; e b) mudanças em medicamentos que já foram aprovados anteriormente, o que prorroga o prazo em três anos <sup>187</sup>.

## 6.2.6 França

### 6.2.6.1 *Caracterização do País e o Sistema de Saúde*

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, a França tem uma população de cerca de 66 milhões (2018) <sup>188</sup>, um PIB per capita de US\$ 49.226 (2019) <sup>188</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 79 anos para homens e 85 anos para mulheres (2019) <sup>189</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 5.376, que corresponde a 10,9% do PIB (2019) <sup>188</sup>.

O sistema de seguro de saúde público francês foi implementado em 1945 e cobre atualmente quase 100% da população residente <sup>190</sup>.

O seguro saúde privado na França corresponde ao seguro saúde complementar que os pacientes assinam de forma geralmente voluntária. Um total de 93% da população está coberta por planos de saúde complementares, sendo 4% cobertos pelo Seguro Complementar Universal de Saúde, o qual é gratuito e destinado a pessoas de baixa renda <sup>190</sup>.

### 6.2.6.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

Na França, existem quatro principais atores envolvidos no sistema farmacêutico <sup>190</sup>:

- I) A Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos para Saúde (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*), por meio de uma Comissão de Autorização de Mercado (*Autorisation de Mise sur le Marché*), é responsável pela concessão de autorização de comercialização. A agência também é responsável pela classificação, vigilância e controle de propaganda.
- II) A Autoridade Nacional Francesa para a Saúde (*Haute Autorité de Santé – HAS*), por meio da Comissão de Transparência, é responsável por avaliar o valor terapêutico e valor terapêutico agregado de medicamentos e dispositivos médicos. A agência presta assessoria técnica sobre inclusão de produtos farmacêuticos na lista positiva de medicamentos reembolsáveis e emite recomendações, além de ser encarregada de realizar avaliações farmacoeconômicas.
- III) O Comitê Econômico dos Produtos de Saúde (*Comité économique des produits de santé – CEPS*) é responsável pela negociação dos preços dos medicamentos reembolsados. O CEPS estabelece preços de referência (*Tarif forfaitaire de Responsabilité – TFR*) e os preços dos medicamentos reembolsáveis, bem como os preços de uma lista de produtos hospitalares (sistema de custeio baseado no desempenho de medicamentos).
- IV) O Sindicato Nacional dos Fundos de Seguro de Saúde (*Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie*) define as taxas de reembolso para medicamentos reembolsáveis.

Duas autoridades estão envolvidas na determinação do preço e do reembolso. A Comissão de Transparência, sob a supervisão da HAS, e o CEPS, sob a supervisão do Ministro da Saúde. A Comissão de Transparência (*Commission de la Transparence*) faz a análise de benefício clínico e o CEPS faz a negociação de preços <sup>191</sup>.

### 6.2.6.3 Incorporação e Reembolso

Os medicamentos somente serão reembolsados pelo Seguro Nacional de Saúde francês se estiverem listados como medicamentos reembolsáveis (lista

positiva estabelecida por Ordem) e, se forem prescritos por um médico (ou outro prescritor) para a indicação terapêutica admitida para reembolso <sup>191</sup>.

Existe uma lista positiva para os medicamentos reembolsáveis, que é determinada pelo Ministério dos Assuntos Sociais e da Saúde (*Ministere des Affaires Sociales et de La Sante*) após recepção do parecer técnico da Comissão de Transparência e da definição de preços pelo CEPS. Somente produtos farmacêuticos que fornecem benefício médico adicional ou economia no custo do tratamento são elegíveis para reembolso pelos fundos de seguro saúde. A taxa de reembolso é baseada no Serviço Médico Prestado (*Service Medical Rendu*) <sup>137</sup>.

Após a decisão do Serviço Médico Prestado, o medicamento segue para a segunda avaliação, na qual a Comissão define a ASMR ou a melhoria do benefício médico do produto considerando a relação risco/benefício do produto em comparação com outros produtos destinados ao mesmo fim <sup>191</sup>.

#### 6.2.6.4 Definição de Preços de Medicamentos

Os medicamentos podem ser vendidos com preço livre após obtenção do registro. Entretanto, caso o titular do registro que deseja que seu produto entre na lista de medicamentos reembolsáveis pelo governo, ele deve fazer uma solicitação. É durante esse processo que há a definição de preço do medicamento <sup>190,191</sup>.

Para iniciar o processo de definição de preço, a empresa efetua uma solicitação com o objetivo de o medicamento entrar na lista de medicamentos reembolsáveis. É definido um preço máximo de venda, portanto os medicamentos reembolsáveis não podem ser vendidos a preços superiores aos preços regulados <sup>191</sup>.

O Sistema Francês de Precificação e Reembolso de Medicamentos funciona basicamente com dois procedimentos distintos <sup>191</sup>:

1. Sistema de Preços Regulados: para medicamentos prescritos com um interesse terapêutico relevante em doenças clinicamente e epidemiologicamente relevantes. Esses produtos são total ou parcialmente reembolsados ao paciente pelo sistema nacional de seguro saúde, denominado Segurança Social (*Sécurité Sociale*) se estiverem inscritos na lista de produtos reembolsados.

2. Preço Gratuito ou Sistema de Preços “Desregulados” para medicamentos prescritos não reembolsados com menor interesse terapêutico e medicamentos isentos de prescrição. Estes produtos são totalmente pagos pelos pacientes e o seu preço é livremente determinado pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou pelo responsável pela colocação do produto no mercado.

Os preços dos produtos farmacêuticos reembolsáveis são fixados pelo CEPS, o qual também fixa preços de referência (TFR) e uma lista de preços de produtos hospitalares fora do regime de pagamento de taxa por serviço (*fee-for-service*). Os preços são negociados entre o CEPS e os fabricantes farmacêuticos de acordo com o nível de melhoria do benefício clínico (*Amelioration du Service Medical Rendu — ASMR*), proporcionado pelo produto em comparação com outros produtos na mesma área terapêutica <sup>137</sup>.

O ASMR é avaliado pela Comissão de Transparência e classificado em uma escala de níveis de I a V <sup>137</sup>:

- I. ASMR I: grande melhoria como uma nova área terapêutica ou redução da mortalidade;
- II. ASMR II: melhora importante na eficácia e/ou redução dos efeitos colaterais;
- III. ASMR III: melhora moderada da eficácia e/ou redução dos efeitos colaterais;
- IV. ASMR IV: pequena melhora; e
- V. ASMR V: sem melhora.

O preço de produtos farmacêuticos inovadores, classificados como ASMR níveis I a III, deve ser consistente com os preços de produtos farmacêuticos semelhantes em outros países europeus (Alemanha, Espanha, Itália e o Reino Unido). Se não for alcançado um acordo durante as negociações, o preço é fixado pelos Ministros da Segurança Social, Saúde e Economia após consulta à CEPS. Nesses casos, o produto não é incluído na lista positiva <sup>137</sup>.

Vários fatores são levados em consideração ao definir um preço. Isso inclui <sup>137</sup>: a) O nível ASMR; b) O preço dos comparadores locais; c) O preço em outros mercados da UE, principalmente Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido; d) Projeções de vendas para os próximos três anos; e) Condições previsíveis ou reais de uso; e f) O tamanho da população-alvo.

O preço de venda dos medicamentos pode ser fixado por contrato entre o titular do registro e o CEPS ou por uma decisão vinculativa da Comissão de Transparência. Os preços são definidos em um nível de preço de atacado (preço-fábrica), porém os preços de venda em farmácia para medicamentos reembolsáveis (incluindo as margens de distribuidores e farmacêuticos) também são regulados. Existe um sistema de preços gratuito para produtos farmacêuticos não reembolsáveis, sendo a maioria dos produtos farmacêuticos aprovados para uso hospitalar e produtos farmacêuticos isentos de prescrição <sup>137,191</sup>.

O preço de produtos reembolsáveis é composto de 4 partes principais: <sup>191</sup>

- 1) Preço do fabricante que é o preço fábrica.
- 2) Preço do varejista que é mais 6,68% do preço fábrica, mas:
  - Se o cálculo: preço fábrica x 6,68% for inferior a 0,30 €, a margem é automaticamente aumentada para 0,30 €.
  - Para o preço fábrica > 450 €: o limite máximo da parte do fabricante é = 6,68% x 450 €.
- 3) Preço do farmacêutico que é igual:
  - 0% do preço fábrica para preços entre 0 e 0,82 €.
  - 25,50% do preço fábrica para preços entre 0,83 e 22,90 €.
  - 8,5% do preço fábrica para preços entre 22,91 e 150,00 €.
  - 6% do preço fábrica para preços entre 150,01 e 1 500,00 €.
  - 0% do preço fábrica para preços > 1 500,00 €.

#### 4) IVA.

A taxa de IVA é de 2,1% para produtos farmacêuticos reembolsáveis e 5,5% para produtos farmacêuticos não reembolsáveis <sup>137</sup>.

Existem duas categorias de taxa de dispensação: uma taxa por embalagem ou uma taxa de prescrição complexa para uma prescrição contendo pelo menos 5 linhas diferentes. É adicionada à parte do farmacêutico uma taxa de dispensação por embalagem (1,02 € incluindo IVA). Nos casos de entrega fracionada, a taxa de dispensação é cobrada com base na embalagem usada para o fracionamento. Esta taxa é cobrada pelo seguro de saúde e pelas seguradoras adicionais <sup>191</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

O preço para medicamentos genéricos é estabelecido em menos 60% do preço do originador (referência). Ao entrar o primeiro medicamento genérico no mercado, o preço do medicamento originador é então reduzido em 20%. Ao final de

18 ou 24 meses de comercialização, o CEPS decide se coloca o grupo genérico sob

TFR (originador + genéricos para DCI, forma farmacêutica e uma dosagem), ou seja, a queda no preço dos medicamentos originais em 12,5% e dos medicamentos genéricos em 7%), dependendo da penetração dos genéricos <sup>192,193</sup>.

Para incentivar a substituição, a margem oficial, para medicamentos genéricos não TFR, é calculada com base no preço do originador: em termos absolutos, o farmacêutico ganha a mesma margem, quer ele venda o originador ou o genérico <sup>193</sup>.

Quando o medicamento de referência/produto biológico de referência é reembolsável (já inscrito na lista de medicamentos reembolsáveis), os respectivos genéricos/biossimilares devem cumprir os mesmos requisitos, nomeadamente a condição de benefício terapêutico. A Comissão de Transparência não é consultada no caso geral. É submetido diretamente ao CEPS, que fixa o preço do produto genérico/biossimilar <sup>192</sup>.

#### *6.2.6.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

O parecer da Comissão de Transparência da HAS inclui uma avaliação de ASMR, que trata-se de uma avaliação do progresso terapêutico (ou diagnóstico) feito pelo medicamento, em particular em termos de eficácia ou tolerância em relação às alternativas atividades existentes. Ele mede o valor médico agregado do medicamento em comparação com o existente <sup>194</sup>.

O medicamento pode ser qualificado como maior (ASMR I), importante (ASMR II), moderado (ASMR III), menor (ASMR IV) ou inexistente (ASMR V), o último qualificador correspondendo a uma ausência de progresso terapêutico. O ASMR permite, em particular, definir o quadro para a negociação de preços <sup>194</sup>.

Na avaliação da Comissão é dada atenção especial aos seguintes critérios <sup>194</sup>:

1. A qualidade da demonstração, que inclui a comparação e a escolha dos comparadores, a qualidade metodológica do estudo, a adequação da população incluída a indicação, a relevância do critério de julgamento clínico e sua importância, entre outros;
2. A quantidade de efeito em termos de eficácia clínica, qualidade de vida e tolerância em relação a robustez da demonstração; e

3. A relevância clínica deste efeito em relação aos comparadores clinicamente relevantes no que diz respeito à necessidade médica.

Como a avaliação de ASMR é uma abordagem relativa, a primeira etapa na avaliação da qualidade de demonstração pressupõe, portanto, que: a) uma comparação está disponível; b) um comparador clinicamente “relevante” foi identificado; e c) que os dados disponíveis permitem avaliar a contribuição do medicamento em relação a este comparador <sup>194</sup>.

O comparador clinicamente relevante pode ser um medicamento (ativo ou placebo, com ou sem autorização de comercialização), um dispositivo médico ou qualquer outra terapia não medicamentosa (ou método de diagnóstico) <sup>194</sup>.

Assim, um medicamento que se beneficia de uma autorização temporária de uso, uma recomendação temporária para uso ou uso off-label na prática atual, a indicação avaliada pode ser considerada um comparador clinicamente relevante. A comparação com o comparador clinicamente relevante é uma etapa importante no raciocínio da Comissão de Transparência na avaliação ASMR <sup>194</sup>.

A ausência de uma comparação direta com o comparador clinicamente relevante deve ser justificada pelo fabricante e podem ser aceitos pela Comissão em certas situações, como populações específicas para as quais uma extrapolação da eficácia pode ser alcançada com base em dados farmacocinéticos ou dados de vida real <sup>194</sup>.

Na ausência de uma comparação direta, uma comparação indireta, realizada com base em critérios definidos e validados metodologicamente, podem ser levados em consideração. Comparações indiretas que não são realizadas de acordo com esses métodos geralmente não são consideradas para reivindicar um ASMR. Por outro lado, os novos métodos de comparação indireta podem ser usados para especificar o posicionamento na estratégia terapêutica, por exemplo. Dados de estudos da vida real também podem ser levados em consideração <sup>194</sup>.

#### *6.2.6.6 Revisões de Preços ou Provisoriedade*

A revisão de preços está prevista para o medicamento de referência com a entrada do medicamentos genéricos no mercado, os quais também podem ser revistos após 18 ou 24 meses de comercialização <sup>192,193</sup>.

A estabilidade do preço francês é garantida por cinco anos para os medicamentos ASMR I a III e sob certas condições para ASMR IV e antibióticos. Além disso, é concedida uma prorrogação de um ano da garantia de estabilidade de preços aos medicamentos pediátricos para os quais foram realizados estudos em conformidade com um plano de investigação pediátrica <sup>193</sup>.

#### 6.2.6.7 Medicamentos não Regulados

Os medicamentos que não são reembolsáveis pelo sistema de seguro de saúde público francês não têm controle de preços, logo o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou responsável pela colocação do produto no mercado tem a liberdade de determinar o preço. Esses medicamentos são os medicamentos prescritos não reembolsados com menor interesse terapêutico e os medicamentos isentos de prescrição <sup>191</sup>.

#### 6.2.6.8 Patente de Medicamentos

O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (*Institut National de la Propriété Industrielle*) é a autoridade francesa responsável pelo registro e emissão de títulos de propriedade industrial) <sup>195</sup>.

As patentes são concedidas por um período de 20 anos a partir do depósito e mediante o pagamento de anuidades. No entanto, os produtos farmacêuticos requerem uma autorização de comercialização para poderem ser comercializados <sup>192,195</sup>.

Para compensar esse período em que a patente não pode ser explorada, foi criado um título especial, o Certificado de Proteção Complementar que amplia por mais 5 anos os direitos do titular de uma patente relativa a um produto farmacêutico <sup>192,195</sup>.

Para genéricos e biossimilares é possível apresentar um pedido de autorização de comercialização antes da data de expiração da patente protegendo a molécula original se o produto de referência estiver registrado há pelo menos 8 anos. A autoridade francesa entrega a autorização de comercialização do genérico

ao requerente e informa ao titular da autorização do produto de referência sobre a existência deste genérico. No entanto, a comercialização do produto genérico só pode ocorrer após o vencimento da patente <sup>192</sup>.

Em 2019, o regulamento relativo ao certificado complementar de proteção para medicamentos foi alterado a fim de permitir que os fabricantes de genéricos e biossimilares estabelecidos na União fabriquem medicamentos para exportação para mercados de outros países ou para armazenamento até a expiração de um certificado. Esta alteração introduziu uma exceção que limita a proteção conferida por um certificado e prevê que certos atos que de outra forma exigiriam o consentimento do titular do certificado podem ser realizados sem serem considerados como uma violação dos direitos do titular <sup>195</sup>.

## 6.2.7 Grécia

### 6.2.7.1 *Caracterização do País e o Sistema de Saúde*

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, a Grécia tem uma população de cerca de 10 milhões (2018) <sup>196</sup>, um PIB per capita de US\$ 30.869 (2019) <sup>196</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 78 anos para homens e 83 anos para mulheres (2019) <sup>197</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 2.384, que corresponde a 7,7% do PIB (2019) <sup>196</sup>.

O Sistema Nacional de Saúde Grego foi estabelecido em 1983, baseado nos princípios básicos de equidade e eficiência. Trata-se de um sistema universal de assistência médica gratuita no local de uso e oferece cuidados de saúde primários e hospitalares <sup>198</sup>.

Há cobertura universal para assistência farmacêutica. A principal responsabilidade pelo planejamento e implementação da política farmacêutica é do Ministério da Saúde e da Solidariedade Social <sup>198</sup>. No entanto, vários outros ministérios compartilham responsabilidades em questões farmacêuticas. O preço é responsabilidade do Ministério da Saúde <sup>137,198,199</sup>.

### 6.2.7.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

Os medicamentos devem possuir registro sanitário para comercialização na Grécia. A Organização Nacional para Medicamentos (*National Organization for Medicines, EOF*) é a autoridade, vinculada ao Ministério da Saúde, responsável pela avaliação, aprovação, monitoramento da qualidade, segurança e eficácia dos produtos durante a circulação no país, dentre outros <sup>200</sup>.

Um medicamento detentor de uma autorização de introdução no mercado não pode ser vendido na Grécia antes do preço ser definido <sup>198</sup>. A responsabilidade pela definição do preço dos medicamentos é da EOF sob a supervisão do Ministério da Saúde <sup>137,199</sup>.

### 6.2.7.3 *Incorporação e Reembolso*

De acordo com a lei de reembolso, os fundos de saúde cobrem as despesas com medicamentos para pessoas de baixa renda e não segurados. Os medicamentos de venda livre e medicamentos que só podem ser prescritos para certas indicações são excluídos do reembolso <sup>198</sup>. A evolução dos reembolsos fez com que a Grécia adotasse periodicamente listas positivas e negativas. Esta última foi introduzida como parte das medidas governamentais de contenção de custos <sup>137</sup>.

Novos genéricos são incluídos automaticamente na lista se o produto de referência for incluído. O preço de referência é calculado como a média ponderada do menor custo diário de tratamento dos genéricos <sup>137</sup>.

Em geral, os medicamentos são reembolsados pela Segurança Social em 75%, ou seja, o paciente tem de pagar 25% do preço. Para certas categorias de doenças, que são definidas por decretos ministeriais, os medicamentos são reembolsados em 90% ou 100%. Em casos específicos, os medicamentos genéricos são totalmente reembolsados <sup>199</sup>.

Se o paciente escolher um medicamento com um preço de varejo superior ao preço de reembolso, o paciente é responsável pelo pagamento da diferença entre os dois, além do copagamento. No entanto, se o preço de varejo for inferior ao preço de reembolso, até 50% da diferença de preço é deduzida do copagamento aplicável <sup>137</sup>.

O valor máximo que um paciente pode pagar além do copagamento definido não pode exceder EUR 50 por pacote. Alguns medicamentos incluídos em lista são totalmente reembolsados e estão disponíveis para os pacientes sem copagamento <sup>137</sup>. Quando um medicamento não tem alternativa genérica disponível e seu preço de varejo é maior que o preço de reembolso, a diferença restante sobre o copagamento é compartilhada pela metade entre o paciente e a empresa farmacêutica na forma de um desconto <sup>137</sup>.

#### 6.2.7.4 *Definição de Preços de Medicamentos*

Um medicamento somente pode ser colocado no mercado grego depois de o seu preço ter sido fixado pelo Ministério numa lista de preços oficial. O preço de cada novo medicamento é determinado após o respectivo pedido da empresa. O pedido só pode ser apresentado após a emissão da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento <sup>199</sup>.

Para que um medicamento seja avaliado pela primeira vez na Grécia, ele deve ter sido avaliado em pelo menos três países da UE. A exceção se aplica a medicamento órfão, cujo preço pode ser definido mesmo que os preços estejam disponíveis apenas em outros dois países membros da UE <sup>137,199</sup>.

Para medicamentos fabricados exclusivamente na Grécia e que não podem ser exatamente correlacionados, como para a forma farmacêutica, o dispositivo de administração ou a dosagem, aos produtos de referência comercializados na Grécia e para medicamentos sob patente grega, fabricados exclusivamente na Grécia, o preço é determinado considerando os dados de custo <sup>137,199</sup>. Portanto, o preço é definido com base na fatura/tarifa que contém custos detalhados, incluindo custos de produção e embalagem, administração, distribuição, divulgação e pesquisa e desenvolvimento <sup>137</sup>.

Os medicamentos são classificados em novos e genéricos. O referenciamento externo de preços é aplicado a todos os medicamentos novos, incluindo os medicamentos isentos de prescrição. O preço externo é usado para determinar o preço de fábrica dos medicamentos, no entanto não se aplica a medicamentos genéricos <sup>198</sup>.

Para a determinação do preço de um medicamento, é necessário que a mesma forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem do produto tenha

um preço aprovado em pelo menos três Estados-Membros da UE. O preço do medicamento é determinado com base na média dos dois preços mais baixos diferentes na área do euro <sup>199</sup>.

Após pesquisar os preços dos medicamentos em outros países da UE e verificar os dados de custos apresentados pelas empresas farmacêuticas, a EOF sugere ao Ministério da Saúde o preço de cada medicamento. Em seguida, os preços dos medicamentos são determinados em listas de preços oficiais emitidas pelo Ministério da Saúde <sup>199</sup>.

Quatro preços se aplicam aos medicamentos <sup>198,199</sup>:

- 1) O preço à saída da fábrica (preço do fabricante).
- 2) O preço de atacado (preço de compra pela farmácia): é o preço que o medicamento é comprado pelo farmacêutico. Este preço inclui a margem de lucro bruto do atacadista com base no preço à saída da fábrica do produtor ou importador.
- 3) O preço de varejo da farmácia: deriva do preço de compra da farmácia mais a margem de lucro do farmacêutico e o IVA
- 4) O preço de hospital: é o preço de venda ao Setor Público, incluindo Hospitais Estaduais, Unidades de Assistência Social, Farmácias Estaduais e Instituições sob tutela dos Ministérios da Saúde, Solidariedade Social, clínicas privadas. O preço do hospital é definido com base no preço máximo à saída da fábrica.

Os preços de hospital não são publicados nas listas de preços oficiais que são divulgados no *site* do Ministério da Saúde Grego. No entanto, o preço máximo do hospital é obrigatório para as vendas ao setor público.

O preço de varejo é uniforme em todo o país, exceto para alguns distritos onde se aplicam taxas reduzidas de impostos <sup>198</sup>. O IVA é aplicável a produtos farmacêuticos com taxas reduzidas de 6% para alguns produtos e 13% para outros

<sup>137</sup>.

Não são emitidos preços para medicamentos que, embora sejam registrados, não foram colocados no mercado dentro de 3 anos <sup>199</sup>.

Para os medicamentos isentos de prescrição médica, a EOF divulga no *site* um projeto de lista de preços com os preços indicativos de atacado <sup>199</sup>.

Para a determinação do preço de um produto registrado como “medicamento de uso bem estabelecido”, é feita a correlação com outros medicamentos com a mesma forma farmacêutica ativa e relativa. Se esse preço não estiver disponível, o

preço é determinado como a média dos dois preços mais baixos diferentes na área

do euro, quer do mesmo produto, quer de produtos com a mesma forma farmacêutica ativa e relativa. Se esse preço não estiver disponível, o preço é determinado como o preço disponível em apenas um Estado-Membro da UE <sup>199</sup>.

O regime de definição de preços de medicamentos foi atualizado no final do ano de 2016. Foram estabelecidos limites para os preços mínimos de medicamentos inovadores, incluindo aqueles ainda protegidos por patentes e aqueles com patentes expiradas recentemente, para promover o uso de tratamentos mais baratos <sup>137</sup>.

### **Medicamentos Isentos de Prescrição Médica**

A determinação de preços máximos, procedimento e documentação para a determinação ou revisão de preços e descontos não se aplicam a medicamentos isentos de prescrição médica <sup>199</sup>.

Para medicamentos isentos de prescrição médica que são fabricados exclusivamente na Grécia e o preço não pode ser calculado com base no referenciamento externo, o preço é determinado com base nos dados de custo <sup>199</sup>.

Desta forma, para a determinação do preço de um medicamento isento de prescrição médica, o departamento competente da EOF investiga os preços noutros países da UE, onde existem dados relativos das autoridades competentes ou de organismos europeus oficiais. Não são permitidos aumentos no preço atual do hospital dos medicamentos isentos de prescrição, durante o procedimento de definição de preços ou reajuste <sup>199</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

O preço dos produtos genéricos é definido com base em 65% do preço do produto de referência relativo. Para os produtos genéricos para os quais não existe um produto de referência ou outro genérico semelhante na Grécia, o preço é fixado em 65% do produto de referência na área do euro. Se houver diferenças no tamanho ou resistência do pacote, correlações relevantes são feitas <sup>199,201</sup>.

Caso o preço não possa ser determinado desta forma, o preço do produto genérico é calculado como a média dos dois preços diferentes mais baixos da área do euro, após pesquisa de produtos do mesmo ativo, forma farmacêutica relativa e mesmo tamanho de embalagem, se disponível. Se o preço não puder ser encontrado em dois países, seu preço será definido com base no preço de apenas um país <sup>199,201</sup>.

Para a determinação do preço de um produto biossimilar, é necessário que o mesmo medicamento na mesma forma farmacêutica, dosagem e tamanho de

embalagem tenha uma autorização de introdução no mercado e um preço aprovado em pelo menos três Estados-Membros da área do euro. O preço do biossimilar é calculado como a média dos dois preços diferentes mais baixos da área do euro <sup>199,201</sup>.

#### *6.2.7.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

No pedido de inclusão de um produto na lista de reembolso, o titular da autorização do medicamento deve apresentar quaisquer estudos farmacoepidemiológicos disponíveis realizados em relação à população grega ou qualquer outra população estrangeira e os relatórios de avaliação pertinentes, caso o medicamento em questão tiver sido avaliado por qualquer Organização de Avaliação de Tecnologia da Saúde oficial estrangeira <sup>199</sup>.

Ademais, o titular da autorização também deve apresentar a análise de custo-efetividade do medicamento e análise de impacto orçamentário, ou seja, a análise dos efeitos fiscais decorrentes da inclusão do medicamento na lista de medicamentos reembolsáveis. Espera-se, também, que o titular da autorização calcule e apresente à Comissão de Avaliação informações sobre os efeitos orçamentários que se esperam que surjam caso o medicamento seja autorizado para reembolso <sup>199</sup>.

Em 2017, o Ministério da Saúde Grego publicou o seu projeto de lei, que descreve o mecanismo proposto para a adoção da ATS na Grécia. Isso inclui a criação de um Comitê de Avaliação de Medicamentos para Uso Humano que avaliará os seguintes critérios usados para avaliar os medicamentos <sup>137</sup>:

- 1) Benefício clínico, levando em consideração a gravidade da doença, o efeito sobre a mortalidade e morbidade, dados de segurança, o tamanho da população da doença e o impacto no orçamento;
- 2) Comparação com produtos reembolsados existentes;
- 3) Confiabilidade de dados de ensaios clínicos; e
- 4) Relação custo-eficácia.

Os medicamentos serão reavaliados a cada três anos. <sup>137</sup>.

Portanto, a utilização de ATS, para fins de definição de preços de medicamentos, está em curso na Grécia.

#### 6.2.7.6 *Revisões de Preços ou Provisoriedade*

O preço máximo dos produtos não patenteados é automaticamente reduzido para 50% do último preço do produto mantido sob proteção de patente, ou para a média dos três preços mais baixos nos países membros da UE, dependendo de qual for mais baixo <sup>137</sup>.

O sistema de preços estipula que os preços dos novos produtos farmacêuticos serão revistos anualmente e, em conformidade, ajustados durante os primeiros quatro anos após a fixação dos preços. O período de revisão pode ser estendido além dos primeiros 4 anos em circunstâncias especiais <sup>198</sup>.

Após cada revisão de preços, a Lista de Reembolso Positivo também é revisada, a fim de atualizar os preços reembolsados de acordo <sup>199</sup>.

Produtos que não são reembolsados (ou seja, que constam na lista negativa) e medicamentos isentos de prescrição são excluídos da reavaliação de preços <sup>137,199</sup>. Categorias específicas de produtos (medicamentos derivados de sangue humano e vacinas) também estão excluídas do procedimento de reavaliação <sup>199</sup>.

Na primeira reavaliação, o preço de um medicamento na Grécia não pode ser reduzido em mais de 7% do seu preço na lista de preços oficial anterior, com um limite mínimo de média de dois preços mais baixos diferentes na área do euro. <sup>199</sup>.

Nenhum aumento de preço é permitido para produtos de referência e genéricos durante o procedimento de reavaliação de preços <sup>199</sup>.

#### 6.2.7.7 *Medicamentos não Regulados*

Desde 2014, as disposições de determinação de preço e preços máximos não se aplicam a medicamentos isentos de prescrição médica. O preço de varejo da farmácia não é obrigatório para os titulares da Autorização de Introdução no Mercado, os atacadistas e as farmácias, uma vez que podem determinar livremente as suas políticas de preços para esses produtos <sup>199</sup>.

### 6.2.7.8 Patente de Medicamentos

A Organização Helênica da Propriedade Industrial (*Organization of Industrial Property*) tem competência exclusiva na Grécia para o registro de invenções e desenhos e modelos industriais, bem como para questões relacionadas à informação tecnológica e transferência de tecnologia. Desta forma, é a única instituição legalmente habilitada para a proteção de invenções e a concessão de patentes gregas <sup>198,202</sup>.

A patente grega é um título de proteção com duração de 20 anos, concedido ao inventor ou beneficiário de uma invenção, que é nova, envolve uma atividade inventiva e é suscetível de aplicação industrial. No entanto, é necessário que a patente seja renovada todos os anos durante a fase de aplicação e posterior concessão de patente. A renovação é alcançada pelo pagamento de as taxas anuais de proteção <sup>202,203</sup>.

Uma invenção é considerada "nova" se não tiver sido do conhecimento do público por qualquer meio (escrito ou oral ou de qualquer outra forma), antes da data de seu depósito, envolver atividade inventiva se, na opinião de um especialista, não tiver fundamento no estado da técnica existente de qualquer maneira óbvia e é passível de aplicação industrial onde pode ser produzido e utilizado em qualquer campo da atividade industrial <sup>202</sup>.

É permitida a realização dos estudos e ensaios necessários para o registro de um produto genérico, antes do vencimento da patente para o produto de referência. Um pedido genérico pode ser apresentado às autoridades oito anos após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado do produto de referência num Estado-Membro da UE <sup>201</sup>.

O medicamento genérico só pode ser colocado no mercado se tiver decorrido um período de 10 anos a contar da data da primeira autorização de introdução no mercado do medicamento de referência. Este período de 10 anos é alargado para 11 anos se, durante os primeiros oito anos, o titular da autorização de introdução no mercado obtiver uma autorização para uma ou mais novas indicações terapêuticas que, durante a avaliação científica anterior à sua autorização, for considerado um benefício clinicamente significativo em comparação com as terapias existentes <sup>201</sup>.

Não há nenhuma disposição explícita na legislação sobre o licenciamento compulsório ou "uso governamental" de medicamentos patenteados. De qualquer

forma, em caso de risco grave para a saúde pública, podem ser utilizadas disposições gerais relativas a medidas urgentes e provisórias <sup>198</sup>.

## 6.2.8 Itália

### 6.2.8.1 Caracterização do País e o Sistema de Saúde

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, a Itália tem uma população de cerca de 60 milhões (2018) <sup>204</sup>, um PIB per capita de US\$ 44.368 (2019) <sup>204</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 80 anos para homens e 84 anos para mulheres (2019) <sup>205</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 3.649, que corresponde a 8,2% do PIB (2019) <sup>204</sup>.

Desde 1978, a Itália tem um Serviço Nacional de Saúde (*Servizio Sanitario Nazionale* — SSN), que foi criado com base na universalidade dos cuidados de saúde, na solidariedade do financiamento através da tributação geral e na equidade de acesso aos benefícios <sup>206,207</sup>. O SSN cobre toda a população, oferece cuidados uniformes e abrangentes, é financiado por impostos e oferece a maioria dos cuidados gratuitamente no local de atendimento <sup>206</sup>.

O sistema de saúde público é caracterizado pelo reembolso completo ou parcial do produto prescrito, pelo SSN italiano. Há um sistema de saúde privado, caracterizado pelo pagamento integral dos produtos pelos pacientes <sup>208</sup>.

As regiões italianas são livres para prestar serviços adicionais que não estão incluídos nos níveis essenciais de atenção, mas devem financiá-los com receitas de suas próprias fontes. As despesas privadas representam uma parcela significativa das despesas totais com saúde. No entanto, apenas 15% dos italianos possuem seguro saúde privado. Logo, a maioria das despesas privadas são pagamentos diretos <sup>190</sup>.

### 6.2.8.2 Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos

A autoridade responsável pela regulação sanitária de medicamentos na Itália é a Agência Italiana de Medicamentos (*Agenzia Italiana del Farmaco* — AIFA), que foi criada em 2004 e é responsável pela autorização de comercialização, farmacovigilância, preços e reembolso de todos os produtos farmacêuticos para uso humano, juntamente com a governança de despesas farmacêuticas <sup>206,209</sup>. Os produtos veterinários e dispositivos médicos são de responsabilidade do Ministério da Saúde <sup>137,206,208</sup>.

Para ser comercializado na Itália, um medicamento deve ter obtido a liberação da Autorização de Introdução no Mercado da AIFA ou da Comissão Europeia, que é emitida após uma avaliação científica dos requisitos de qualidade, segurança e eficácia do medicamento <sup>209</sup>.

A autoridade e autonomia científica da AIFA é sustentada pela atividade de duas comissões técnico-científicas integradas por especialistas com experiência comprovada e documentada no setor: a Comissão Consultiva Técnico-Científica e a Comissão de Preços e Reembolsos <sup>209</sup>.

A Comissão Técnica Científica trata das atividades relacionadas com os pedidos de autorização de introdução no mercado de novos medicamentos, tanto para procedimentos nacionais como comunitários, dos quais determina a relação custo-eficácia, além de avaliar e expressar opinião consultiva sobre a classificação de medicamentos para fins de reembolso <sup>208,209</sup>.

A Comissão de Preços e Reembolso (*Comitato Prezzi e Rimborso*) desempenha funções de apoio técnico-consultivo à AIFA para fins de negociação dos preços dos medicamentos reembolsados pelo SSN <sup>208,209</sup>. Esta Comissão deve definir os critérios gerais para negociação de preços com a indústria farmacêutica de acordo com os critérios de transparência, estabelecido pelo Comitê Interministerial de Planejamento Econômico (*Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica* — CIPE), das restrições de reembolso (preço de referência); e de negociação de preços para cada novo produto com o respectivo fabricante.

### 6.2.8.3 Incorporação e Reembolso

Na Itália, os preços e os reembolsos são determinados principalmente a nível nacional com as decisões publicadas oficialmente. As regiões são responsáveis por implementar as decisões de preços e reembolso e retêm o direito de impor copagamentos aos pacientes, logo o custo do mesmo medicamento para os pacientes pode variar de região para região <sup>137</sup>.

A definição de preço e reembolso de medicamentos é baseado em dois procedimentos distintos <sup>137,208</sup>:

1) “Sistema de Preços Regulados”: regula medicamentos com grande interesse terapêutico em doenças clínica e epidemiologicamente relevantes ou com importante avanço tecnológico. Além disso, o seu preço é avaliado pela AIFA como sendo proporcional ao benefício terapêutico. Esses produtos, que só estão disponíveis mediante receita médica, são totalmente reembolsados pelo SSN e, de acordo com sua cadeia de distribuição, estão listados na Classe A. Os medicamentos da Classe A são subdivididos em Classe A e Classe H.

2) “Sistema de Preço Desregulados ou Preço Gratuito”: regula os medicamentos com menor interesse terapêutico/tecnológico ou cujo preço foi avaliado pela AIFA como não proporcional ao benefício terapêutico. Estes medicamentos estão listados na Classe C.

Os preços dos produtos listados nas classes A e H são negociados entre a AIFA e o titular do registro, por serem reembolsáveis pela SSN, e de acordo com as modalidades e os seguintes critérios comprovados a favor do medicamento pleiteado <sup>208</sup>: a) relação custo/eficácia; b) relação risco/benefício; c) custo diário da terapia em comparação aos medicamentos com eficácia terapêutica equivalente; d) avaliação do impacto econômico para o SSN; e) penetração no mercado e número estimado de pacientes para o novo produto; e f) preço e consumo do medicamento em outros países da Europa (usualmente o menor preço na Europa é considerado pela AIFA como referência de negociação de preço).

O preço acordado entre a AIFA e o titular do registro pode estar condicionado à volume de negócios do produto, o volume de negócios da empresa para outros produtos, a disponibilidade do SSN, o desconto para a compra de grandes lotes, entre outros. Não há um padrão de acordo de preços. O preço para cada medicamento é negociado com base em suas características <sup>208</sup>.

O preço acordado é mantido por 24 meses e, depois desse período, o preço pode ser renegociado. Entretanto, o preço pode ser renegociado antes desse período, caso as vendas sejam maiores que o esperado <sup>208</sup>.

#### 6.2.8.4 *Definição de Preços de Medicamentos*

A definição de preços de medicamentos é realizada para todos os medicamentos com registro sanitário na Itália <sup>209</sup>. Os produtos listados nas classes A e H, todos sujeitos à prescrição e reembolsáveis, têm os preços estabelecidos pelo Sistema de Preço Regulado de acordo com o benefício terapêutico proporcional <sup>208</sup>.

Medicamentos não reembolsados, da Classe C, têm preço livre. No entanto, os medicamentos desta Classe são monitorados pela CIPE e pelo Ministério da Saúde <sup>137</sup>.

Desde o ano de 2004, os preços dos medicamentos reembolsados pelo SSN são estabelecidos por meio de negociação entre a AIFA e as empresas farmacêuticas <sup>137,208</sup>.

Os preços são negociados no nível à saída da fábrica e também definem os preços de varejo da farmácia. Os preços negociados representam, no caso dos hospitais, o preço máximo de venda do SSN, mas as empresas farmacêuticas devem conceder abatimento/desconto aos hospitais <sup>206</sup>.

As decisões de preço e reembolso estão estritamente interligadas porque são de responsabilidade do mesmo órgão e também porque ambas as decisões são tomadas dentro do mesmo procedimento. A Comissão Técnico Científica da AIFA emite um parecer sobre a classificação do reembolso. O processo de negociação ocorre somente após sua avaliação de reembolso <sup>206</sup>.

Os preços são negociados pela Comissão de Preços e Reembolso, que representa a AIFA, a CIPE, as regiões e o Ministério da Indústria, de acordo com os seguintes critérios <sup>137,209</sup>:

- Taxa de custo/eficácia para medicamentos que provaram ser efetivos na prevenção e tratamento de doenças desprovidas de quaisquer terapias efetivas.
- Taxa de risco/benefício em comparação com outros produtos medicinais que já são autorizados para a indicação terapêutica pleiteada.

- Custo diário da terapia em comparação com outros medicamentos de eficácia terapêutica equivalente.
- Avaliação do impacto econômico para o SSN.
- Número estimado de pacientes a serem tratados com o novo produto.
- Preço e consumo do medicamento em outros Estados-Membros da UE (usualmente é considerado o menor preço).

A Comissão Técnica e Científica e o Conselho de Administração da AIFA avaliam os resultados para estabelecer a classificação e o preço do reembolso do medicamento <sup>137</sup>. Na ausência de acordo sobre o preço em decorrência da negociação, a decisão de reembolso tomada pelo Comitê Técnico Científico é alterada e o medicamento é classificado como não reembolsável e listado na Classe C <sup>206</sup>.

Os medicamentos inovadores são avaliados de acordo com a gravidade da condição que abordam e a eficácia dos tratamentos existentes. Existem três categorias de gravidade <sup>137</sup>:

- I) Condições com risco de vida (por exemplo, drogas para o tratamento de câncer e AIDS);
- II) Outras doenças graves (por exemplo, hipertensão, obesidade); e
- III) Doenças não graves. Onde já existem tratamentos eficazes, novos medicamentos são avaliados para ver se eles fornecem benefícios adicionais, como maior segurança ou um novo método de ação. Os produtos são então classificados de acordo com a inovação terapêutica que eles oferecem (importante, moderada ou secundária).

Os medicamentos listados na Classe C e monitorados pelo Sistema de Preços Desregulados ou de Preços Livre estão divididos em <sup>208</sup>:

- Medicamentos tarjados com baixa evolução terapêutica ou tecnológica: têm o preço definido pelo titular da autorização antes da primeira comercialização, o qual pode ter o preço ajustado positivamente em janeiro de todos os anos ímpares. Porém, o ajuste negativo pode ocorrer em qualquer momento.
- Medicamentos isentos de prescrição podem ter o preço controlado pelos atacadistas e varejistas farmacêuticos.

Nas duas situações da Classe C, o governo italiano pode exercer controle sobre as variações de preços a fim de manter a taxa de inflação nacional baixa. Para produtos listados nesta Classe, o varejista fixa o preço de venda ao público com base no preço de compra do medicamento <sup>208</sup>.

As margens dos produtos farmacêuticos reembolsáveis são fixadas por lei para empresas farmacêuticas em 66,5%, para atacadistas em 6,65% e para farmácias em 26,7% do preço líquido de varejo farmacêutico. Desde 1997, a alíquota do IVA aplicada a todos os produtos farmacêuticos é de 10% <sup>206</sup>.

Dessa maneira, na Itália, os preços dos medicamentos reembolsados pelo SSN são regulados em nível central e são iguais em todo o país. Os preços dos medicamentos não reembolsados são estabelecidos livremente, com algumas limitações, pelas empresas farmacêuticas. Os preços de medicamentos de venda livre podem ser abatidos/descontados pelos farmacêuticos, portanto o preço real pode ser diferente do preço máximo oficial <sup>206</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

A AIFA deve convidar o titular do registro do medicamento genérico ou biossimilar a apresentar uma proposta de preço no prazo de 30 dias. No caso do titular ter apresentado uma proposta de preço após esse prazo ou se o preço proposto não for obviamente conveniente para o SSN, o medicamento será classificado na Classe C <sup>210</sup>.

Caso o medicamento genérico ou biossimilar for classificado na Classe C, o titular da autorização pode, a qualquer momento, solicitar a reclassificação para o reembolso e a negociação do preço. Após a negociação do preço do primeiro genérico, para todos os genéricos colocados no mercado posteriormente, o preço é determinado de acordo com o Sistema de Preços de Referência para todos os medicamentos listados na Classe A sem proteção de patente válida ou para compostos com uma patente expirada <sup>210</sup>.

O Preço de Referência passou a ser o preço máximo pago pelo SSN por genéricos e biossimilares. Na verdade, o Preço de Referência de produtos com idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, forma de administração, dosagem, entre outros, é igual ao menor preço disponível em uma base regional, não importando se o produto é de marca ou genérico <sup>210</sup>.

#### 6.2.8.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos

A atividade de avaliação econômica na AIFA consiste em avaliar a relação custo-efetividade e o perfil de sustentabilidade dos medicamentos como parte do processo de definição do reembolso e do preço cobrado ao SSN.<sup>209</sup>

Uma outra atividade consiste em estimar o impacto econômico potencial dos medicamentos em desenvolvimento que foram identificados como prioritários nas atividades do *Horizon Scanning* (monitoramento do horizonte tecnológico)<sup>209</sup>.

As análises farmacoeconômicas são importantes para efeitos das negociações da Comissão de Preços e Reembolso com as empresas farmacêuticas, em particular no caso dos medicamentos inovadores em relação aos tratamentos já disponíveis, e no caso dos medicamentos órfãos para o tratamento de doenças raras<sup>209</sup>.

A atividade preliminar envolve as seguintes fases<sup>209</sup>:

- I. Avaliação crítica dos estudos farmacoeconômicos apresentados pelas empresas farmacêuticas no Dossiê Reembolsável e Preço;
- II. Revisão do modelo farmacoeconômico quando transmitido pela empresa em formato aberto e editável;
- III. Revisão da literatura para identificação de outros estudos farmacoeconômicos publicados relacionados ao contexto nacional ou internacional;
- IV. Identificação de recomendações e decisões tomadas em outros países sobre o medicamento em questão;
- V. Análise dos custos do tratamento em relação às alternativas terapêuticas;
- VI. Avaliação do impacto econômico-financeiro.

A avaliação crítica dos estudos farmacoeconômicos apresentados pelas empresas farmacêuticas é realizada por meio da verificação do cumprimento dos padrões desenvolvidos pela Força-Tarefa ISPOR para análises de custo-efetividade e impacto orçamentário. Além disso, para a avaliação da qualidade e robustez dos estudos, a AIFA faz uso de ferramentas internacionalmente reconhecidas e validadas, como *checklists* (Drummond e Philips)<sup>209</sup>.

#### 6.2.8.6 *Revisão de Preços ou Provisoriedade*

O preço acordado é válido por 24 meses. Após esse período, o preço pode ser renegociado. No entanto, o preço também pode ser renegociado antes do finaldo período de 24 meses, caso as vendas sejam superiores ao esperado <sup>208</sup>.

De acordo com a AIFA, a solicitação de Revisão de Preço de Medicamentos, os pedidos de aumento de preço, exceto em "circunstâncias excepcionais", são examinados com base em um aumento documentado dos custos de fabricação devido à matéria-prima ou às disposições regulamentares relativas à qualidade e perfil de segurança do medicamento específico <sup>208,209</sup>.

O reconhecimento da inovação e os consequentes benefícios são válidos por 36 meses. A capacidade inovadora atribuída a um medicamento será reconsiderada mediante evidências que suportem a reavaliação. No entanto, para medicamentos com potencial inovador, uma reavaliação após 18 meses será obrigatória <sup>208</sup>.

Caso seja autorizada uma nova indicação de um medicamento já reconhecido como inovador em relação a outra indicação, a AIFA pode avaliar o requisito de inovação, quer a pedido, quer de forma independente. A duração do benefício, entretanto, não pode ultrapassar 36 meses a partir da data em que a nova indicação for reconhecida como inovadora <sup>208</sup>.

#### 6.2.8.7 *Medicamentos não Regulados*

Os medicamentos listados na Classe C, ou seja, aqueles com menor interesse terapêutico/tecnológico ou cujo preço foi avaliado pela AIFA como não proporcional ao benefício terapêutico, não são regulados <sup>137,208</sup>.

Os medicamentos listados na Classe C podem ser sob prescrição médica (com baixa evolução terapêutica ou tecnológica) ou isentos de prescrição. Portanto, esses medicamentos não são reembolsados e têm preço livre, ou seja, podem ter o preço controlado pelos atacadistas e varejistas farmacêuticos <sup>208</sup>.

#### 6.2.8.8 Patente de Medicamentos

O Escritório Italiano de Patentes e Marcas (*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*) é a autoridade responsável pela concessão de títulos de propriedade industrial (patentes e modelos) e o registro de marcas e desenhos <sup>211</sup>.

Na Itália, as patentes de produtos farmacêuticos podem ter uma duração mais longa em comparação com outros países, de 20 anos para produtos farmacêuticos em um máximo de mais 18 anos, para um período de cobertura total de 38 anos <sup>206</sup>.

#### 6.2.9 Nova Zelândia

##### 6.2.9.1 Caracterização do País e o Sistema de Saúde

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, a Nova Zelândia tem uma população de cerca de 4,9 milhões (2018) <sup>212</sup>, um PIB per capita de US\$ 44.152 (2019) <sup>212</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 80 anos para homens e 83 anos para mulheres (2019) <sup>213</sup>, gasto total em saúde per capita de US\$ 4.204, que corresponde a 9,5% do PIB (2019) <sup>212</sup>.

O sistema de saúde da Nova Zelândia é financiado principalmente por impostos gerais. Os serviços de saúde são prestados por uma combinação de provedores públicos e privados. Os residentes no país que atendem aos critérios de elegibilidade têm acesso a serviços de saúde com financiamento público, incluindo serviços ambulatoriais e de internação de hospitais públicos gratuitos <sup>214</sup>.

No entanto, a maioria das pessoas tem de pagar por alguns custos de cuidados de saúde primários e fazer um copagamento para os medicamentos. Os copagamentos do paciente são necessários para o clínico geral e medicamentos prescritos não hospitalares <sup>214</sup>.

Em 2007, foi lançado pelo Ministério da Saúde a estrutura *Medicines New Zealand*, que trata-se de uma estratégia para fornecer uma abordagem coerente às questões farmacêuticas na Nova Zelândia <sup>214,215</sup>.

### 6.2.9.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

Na Nova Zelândia há duas autoridades responsáveis pela regulação sanitária de medicamentos, a *Medical Devices Safety Authority (Medsafe)* e a *Pharmaceutical Management Agency of New Zealand (PHARMAC)* <sup>214</sup>. A Medsafe é responsável pelo registro de medicamentos e realização da avaliação de medicamentos para garantir a segurança e eficácia <sup>214,216</sup>. A PHARMAC é responsável por regular os preços dos medicamentos e decidir sobre os níveis de subsídio após a aprovação da Medsafe <sup>214,217</sup>.

A PHARMAC foi criada, em 1993, para gerenciar ativamente os gastos do governo com medicamentos, com o objetivo de introduzir a concorrência de preços <sup>217</sup>. A Medsafe regulamenta os produtos usados para fins terapêuticos e inclui os medicamentos <sup>216</sup>.

### 6.2.9.3 *Incorporação e Reembolso*

A PHARMAC toma suas decisões de financiamento reunindo informações de três fontes distintas: I) aconselhamento clínico de um comitê de especialistas; II) análise econômica e priorização; e III) consulta pública <sup>137</sup>.

A PHARMAC decide sobre a incorporação de medicamentos, negocia os preços com as empresas farmacêuticas, define os níveis de subsídios e condições para garantir que os gastos permaneçam dentro do orçamento, analisando os seguintes fatores <sup>137,214</sup>: I) Necessidade (considera o impacto da doença sobre a pessoa e o sistema de saúde); II) Benefício para a saúde (considera o impacto para a pessoa com a doença, para a família e para a comunidade); III) Custo e economia (considera os custos e economia relacionados à decisão de financiamento de um medicamento proposto à pessoa, sua família e à sociedade em geral) e IV) Adequação (considera os aspectos não clínicos que ainda podem impactar nos resultados de saúde).

Os fabricantes têm o direito de fixar seus próprios preços às farmácias e, quando esses preços excederem o subsídio, o farmacêutico pode compensar a diferença marcando o preço para o paciente <sup>214</sup>.

#### 6.2.9.4 Definição de Preços de Medicamentos

Os preços dos medicamentos reembolsáveis na Nova Zelândia são definidos pela PHARMAC em cooperação com os Distritos Sanitários, que controlam o orçamento <sup>137</sup>. A definição de preços de medicamentos é realizada como parte do processo de incorporação dos medicamentos a serem financiados pelo sistema de saúde. Entre as estratégias da PHARMAC, para a otimização dos recursos do orçamento farmacêutico, estão o uso de preços de referência, licitações, bonificações e descontos <sup>214</sup>.

O preço de referência é aquele em que a PHARMAC paga o mesmo subsídio para medicamentos que tenham o mesmo efeito terapêutico ou semelhante. Um fornecedor pode definir seu preço de venda mais alto do que o subsídio de preço de referência, porém o medicamento será parcialmente subsidiado, o que significa que o paciente terá de pagar a diferença (sobretaxa do fabricante) <sup>217</sup>.

Quando a PHARMAC abre uma licitação, a empresa vencedora passa a ser a única fornecedora do medicamento subsidiado, por um prazo determinado (normalmente três anos). Esse prazo estabelecido é uma forma de incentivo para oferecer o melhor preço. O contrato com o fornecedor inclui a exigência de que eles garantam e mantenham o fornecimento do medicamento <sup>217</sup>.

Os preços são definidos usando uma combinação de <sup>137</sup>:

- Mecanismos de direcionamento (Autoridades Especiais);
- Acordos de compartilhamento de risco com fornecedores, pelos quais as despesas acima de um nível acordado são devolvidas à PHARMAC; e
- Licitações.

A PHARMAC também decide quais medicamentos serão aprovados para financiamento a cada ano. O orçamento cobre tanto a Programação Farmacêutica quanto as compras hospitalares. Todos os medicamentos subsidiados estão listados na Programação Farmacêutica <sup>137</sup>.

Todos os produtos farmacêuticos em qualquer subgrupo terapêutico, aos quais a PHARMAC decida aplicar preços de referência, são subsidiados ao nível dos produtos farmacêuticos com preços mais baixos nesse subgrupo. O preço de referência baseia-se na classificação de produtos farmacêuticos em diferentes grupos terapêuticos e também em subgrupos <sup>214</sup>.

Um grupo terapêutico é definido como um conjunto de produtos farmacêuticos que são utilizados para tratar condições iguais ou semelhantes. Um subgrupo terapêutico é definido como um conjunto de fármacos que produzem efeito terapêutico semelhante no tratamento da mesma condição ou similar <sup>214</sup>.

O objetivo da PHARMAC é ter pelo menos um medicamento totalmente subsidiado em cada subgrupo terapêutico. Isso significa que, se houver uma sobretaxa do fabricante sobre um medicamento, as pessoas podem optar por mudar para a opção totalmente subsidiada <sup>217</sup>.

Os contratos com empresas farmacêuticas também podem incluir um desconto no custo do medicamento. Os descontos são pagos pela empresa farmacêutica aos Conselhos Distritais de Saúde (via PHARMAC). Os descontos significam que o preço publicado na Programação Farmacêutica é maior do que o preço líquido real pago pelos Distritos Sanitários <sup>217</sup>.

Desta forma, a Nova Zelândia define os preços de medicamentos por meio da negociação de descontos confidenciais. Isso permite que os governos obtenham melhores preços sem colocar o fabricante em uma posição de negociação com menor preço com o setor privado ou em outros mercados <sup>218</sup>.

Ademais, a Nova Zelândia também pratica “agrupamento” (acordos multi-produto), pelo qual o governo concorda em oferecer benefício para um determinado medicamento, se o fabricante concordar em descontar os preços de um ou mais de seus outros medicamentos comercializados na lista do formulário. Isso permite que a PHARMAC obtenha reduções de preços para produtos antigos e libere financiamento para novas terapias subsidiadas <sup>217,218</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

Uma vez que a proteção de patente para um medicamento termina, outros fornecedores podem registrar e vender versões genéricas desses medicamentos, permitindo a competição entre uma série de fornecedores <sup>219</sup>. Essa competição pode levar a reduções de preços significativas (em alguns casos, mais de 90%) durante um processo licitatório <sup>217</sup>.

### 6.2.9.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos

A PHARMAC utiliza a avaliação econômica com o objetivo de fornecer informações sobre os ganhos de saúde e os custos associados a várias opções de financiamento <sup>220</sup>.

A maioria das análises realizadas pela PHARMAC é na forma de análise de custo-utilidade devido a praticidade e por permitir comparações entre diferentes produtos farmacêuticos e oportunidades de financiamento da saúde <sup>220</sup>.

A modelagem econômica na PHARMAC tem duas fases distintas <sup>220</sup>:

- 1) Fase 1: Obtenção de evidências clínicas.
- 2) Fase 2: Processamento de evidências para estimar a eficácia e a relação custo-efetividade do produto farmacêutico para as indicações propostas no ambiente clínico da Nova Zelândia.

Os comparadores utilizados nas análises da PHARMAC devem já ser financiados pelo sistema, e ainda <sup>220</sup>: I) Compôr a maioria das prescrições na prática clínica da Nova Zelândia para a doença; II) O tratamento ser dado ao maior número de pacientes, se isso diferir do tratamento que a maioria dos prescritores ou médicos substituiria; III) A análise deve considerar tanto a prática clínica atual quanto a prática futura provável, ou seja, o regime de tratamento no momento em que o medicamento provavelmente será financiado. Isto permite quaisquer alterações que possam ocorrer nos regimes de tratamento ao longo do tempo; e IV) O comparador usado no modelo não deve ser restringido pela disponibilidade de dados. É aceitável e muitas vezes apropriado usar um comparador, mesmo que não haja estudos diretos entre esse comparador e a intervenção proposta.

Nos casos em que os regimes de tratamento diferem substancialmente em toda a Nova Zelândia, recomenda-se que uma série de comparadores seja usada na análise. Os resultados da análise usando os diferentes comparadores devem ser relatados separadamente, bem como relatar uma média ponderada dos QALYs (anos de vida ajustado pela qualidade) por um resultado investido de US \$ 1 milhão. O resultado deve ser ponderado pelo número estimado de pacientes prescritos nos tratamentos comparativos <sup>220</sup>.

Se houver alguma incerteza sobre o comparador mais apropriado para usar na análise de custo-utilidade, recomenda-se que seja solicitado aconselhamento clínico especializado. O Comitê de Farmacologia e Assessoria Terapêutica

frequentemente desempenha esse papel para análises conduzidas pela PHARMAC<sup>220</sup>.

O foco da PHARMAC é o financiamento baseado em evidências. Embora não esteja explicitamente declarado, as decisões de reembolso da PHARMAC sugerem que um produto farmacêutico deve atingir um custo por QALY de menos de NZD 10.000 (US \$ 6.944) a NZD 15.000 (US \$ 10.417) para ser considerado rentável<sup>137</sup>.

#### *6.2.9.6 Revisões de Preços ou Provisoriedade*

Não foram encontrados critérios específicos para revisões de preços ou provisoriedades. No entanto, a PHARMAC, por meio do processo de licitação, convida as empresas a oferecerem seu medicamento para ser vendido a um preço especificado e, se vencer o processo de licitação (normalmente o medicamento de menor preço vence), ele recebe direitos exclusivos de fornecimento na Nova Zelândia por um período fixo de tempo<sup>137</sup>.

#### *6.2.9.7 Medicamentos não Regulados*

Somente os medicamentos reembolsáveis são regulados, portanto todos os medicamentos que não fazem parte da lista de reembolso não estão sujeitos a regulação<sup>214</sup>.

#### *6.2.9.8 Patente de Medicamentos*

O Escritório de Propriedade Intelectual da Nova Zelândia é a agência governamental responsável pela concessão e registro de direitos de propriedade intelectual<sup>219,221</sup>.

O prazo de patente padrão na Nova Zelândia é de vinte anos<sup>219</sup>. Uma patente dá o direito legal de impedir que outras pessoas façam, usem ou vendam algo do

inventor por até 20 anos. Os direitos da patente existem apenas no país ou região onde sua patente foi concedida <sup>221</sup>.

A Medsafe determina antes de avaliar um pedido de autorização para comercializar um medicamento multifuncional se o período de proteção para o produto inovador ainda está em vigor <sup>219</sup>.

A avaliação de um medicamento multifuncional pode começar antes do final do período de proteção. Nenhuma referência pode ser feita aos dados do inovador sem o consentimento da empresa inovadora e o consentimento para distribuir o Medicamento Múltiplo não será concedido até o final do período de proteção <sup>219</sup>.

Medicamentos de múltiplas fontes e biossimilares não podem ser fornecidos ao mercado da Nova Zelândia até que todos os termos de patentes do medicamento original na Nova Zelândia tenham expirado <sup>219</sup>.

Um período de proteção de 5 anos para informações de apoio confidenciais fornecidas para apoiar um pedido de consentimento para distribuir um medicamento contendo uma nova substância ativa está previsto em Lei <sup>219</sup>.

A Medsafe determina, antes de avaliar um pedido de consentimento para comercializar um medicamento genérico, se o período de proteção para o inovador produto ainda está em vigor. A avaliação de um medicamento genérico pode começar antes do final do período de proteção de 5 anos <sup>219</sup>.

## 6.2.10 Portugal

### 6.2.10.1 *Caracterização do País e o Sistema de Saúde*

De acordo com os dados da OCDE e da OMS, Portugal tem uma população de cerca de 10 milhões (2018) <sup>222</sup>, um PIB per capita de US\$ 36.760 (2019) <sup>222</sup>, uma expectativa de vida ao nascer de 78 anos para homens e 84 anos para mulheres (2019) <sup>223</sup>, gasto total em saúde per capital de US\$ 3.379, que corresponde a 9,2% do PIB (2019) <sup>222</sup>.

Todos os residentes em Portugal têm acesso a cuidados de saúde prestados pelo Serviço Nacional de Saúde, financiados principalmente por meio de impostos, e esquemas especiais de seguros públicos e privados para certos profissionais (25% da população) e seguros privados para 10 a 20% da população <sup>224,225</sup>.

### 6.2.10.2 *Panorama Regulatório do Mercado de Medicamentos*

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) é um organismo central com jurisdição sobre todo o território nacional, sem prejuízo da colaboração dos órgãos próprios das Regiões Autónomas, de acordo com as suas atribuições. Tem por missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros <sup>226</sup>.

As comissões técnicas especializadas são órgãos consultivos do Infarmed, constituídos por personalidades com qualificações e experiência nas respetivas áreas, e atuam com independência técnica e científica, de acordo com as respetivas competências <sup>226</sup>.

No contexto internacional, o Infarmed assegura as funções que competem a Portugal no quadro do Sistema Europeu do Medicamento, nomeadamente, garantindo a representação e participação nos órgãos e atividades de avaliação e supervisão da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos, nas instâncias próprias da Comissão Europeia, bem como na Rede Europeia de Autoridades do Medicamento e Produtos de Saúde <sup>226</sup>.

### 6.2.10.3 *Incorporação e Reembolso*

Portugal tem listas positivas que regulam o reembolso de medicamentos sujeitos a receita médica, que são comparadas com as de outros países desenvolvidos. O reembolso total do custo dos medicamentos está disponível apenas para grupos populacionais selecionados (todos os aposentados de baixa renda têm direito a 100% de reembolso) e para medicamentos genéricos e medicamentos de marca, onde o custo está abaixo dos valores de referência do preço <sup>137</sup>. Alguns medicamentos podem ser totalmente reembolsados pelo Estado se incluídos em determinados grupos. É o caso de alguns produtos para certas patologias ou grupos de pacientes, tais como: insuficiência renal grave, HIV, síndrome de Turner, diabetes, lúpus <sup>227</sup>.

O reembolso de medicamentos sujeitos à aprovação do preço de venda ao público depende do cumprimento das seguintes situações: demonstração de inovação técnico-científica terapêutica ou da sua equivalência terapêutica e demonstração de vantagem econômica <sup>227</sup>.

A inclusão na lista de reembolso ocorrerá se o medicamento for <sup>227</sup>: I) Inovador (preenche uma lacuna terapêutica definida por uma maior eficácia, eficácia ou segurança aos tratamentos alternativos existentes); II) Novo (com composição qualitativa idêntica a outros medicamentos comercializados com reembolso se, com forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem semelhantes, apresentar vantagem econômica comparativamente aos medicamentos comercializados não genéricos reembolsados); e III) Nova forma farmacêutica, nova dosagem ou nova embalagem significativamente diferente de um medicamento já reembolsado com idêntica composição qualitativa, desde que comprovadas vantagens terapêuticas e econômicas.

Novos medicamentos que não sejam considerados inovação terapêutica significativa serão incluídos na lista de reembolso desde que seja demonstrada uma vantagem econômica em relação a um medicamento já reembolsado, utilizado com os mesmos fins terapêuticos comprovados por documentos entregues.

O preço máximo de compra de medicamentos para uso hospitalar não pode exceder o preço de atacado atualmente aprovado nos países de referência. Se o mesmo medicamento não existir nos países de referência, a aplicação do preço deve ser baseada em medicamentos semelhantes aprovados nos países de referência <sup>227</sup>. Geralmente, os medicamentos OTC não são reembolsáveis, exceto em casos excepcionais, por razões de saúde pública <sup>227</sup>.

#### 6.2.10.4 *Definição de Preços de Medicamentos*

A partir de 2015, a autoridade competente responsável pela aprovação do Preço de Venda ao Público de medicamentos reembolsados, sujeitos a receita médica e não sujeitos a receita médica, passou a ser o Infarmed <sup>227</sup>. Os medicamentos de uso hospitalar são regulados de forma separada e possuem uma lista à parte <sup>224</sup>.

Os pedidos de preços são apresentados ao Infarmed que estabelece o preço máximo autorizado para o medicamento, o qual é determinado de acordo com um

preço de referência. O preço de referência corresponde ao valor médio resultante da comparação dos preços em vigor nos países de referência. Os países de referência são estabelecidos anualmente por portaria do membro do Governo responsável pela área da saúde <sup>226,227</sup>. Os países de referência selecionados para o ano de 2021 são Espanha, França, Itália e Eslovénia <sup>226</sup>.

Em caso de inexistência do mesmo medicamento, medicamento idêntico ou essencialmente similar, nos países de referência ou no mercado nacional, o preço a utilizar é o preço do atacadista em vigor no país de origem <sup>227</sup>.

Da comparação de preços com os países de referência resulta um Preço de Venda ao Armazenista — PVA (Preço Fábrica) médio, em que acresce as restantes variáveis (margens de comercialização, taxa de comercialização e o IVA) resultando o Preço de Venda ao Público (PVP) máximo a vigorar <sup>226,228</sup>.

A composição do PVP é <sup>227,228</sup>:

- preço fábrica;
- margem do atacadista (8%);
- margem da farmácia (20%);
- imposto sobre a comercialização de medicamentos;
- imposto sobre o valor acrescentado (IVA).

A composição do preço de venda ao hospital é <sup>227</sup>:

- preço fábrica;
- imposto sobre a comercialização de medicamentos;
- imposto sobre o valor acrescentado (IVA).

O imposto sobre a comercialização de medicamentos é corresponde a 0,4% do volume de vendas de cada medicamento, estimado com base num preço público de referência, o qual também se aplica a produtos hospitalares. O pagamento desse imposto é feito mensalmente com base nas vendas de cada mês por meio de uma ferramenta web no site da Infarmed <sup>227</sup>.

As taxas de IVA de 6% são aplicadas a medicamentos de prescrição e OTC, em comparação com uma taxa de IVA padrão de 23% <sup>137</sup>.

Dependendo se o produto comparador é comercializado em todos ou em alguns dos países de referência, as seguintes regras se aplicam <sup>137</sup>:

- Se medicamentos idênticos ou semelhantes existem em apenas um dos países referência, o PVA mais baixo no lançamento nesse país é aplicado para idênticos ou semelhantes.

- Se medicamentos idênticos ou semelhantes puderem ser encontrados em dois ou mais países de referência, é usado o PVA mais baixo no lançamento nos países de referência para medicamentos idênticos ou semelhantes. Se houver uma diferença superior a 30% entre o PVA mais baixo e o PVA médio nos dois países com preços mais baixos, então o PVA português é a soma do PVA mais baixo mais um terço da média dos dois PVAs mais baixos.
- Se o produto idêntico não existir nos países de referência, mas existir tal produto no mercado português, o preço do novo produto é igual ao PVP (preço público ou de retalho) mais elevado do produto similar em Portugal no momento da decisão de preço.
- Se um produto idêntico ou semelhante puder ser encontrado apenas no país de origem, o governo usa o PVA no lançamento do produto naquele país. Nesse caso, o preço deve ser reavaliado anualmente. Caso um produto idêntico ou similar seja posteriormente introduzido em qualquer um dos países de referência, o preço de lançamento em Portugal será revisto de forma a convergir para este preço (para cima ou para baixo - em aumentos ou reduções anuais de 10%). Por exemplo, se o preço em Portugal foi definido em EUR 1.000 e o produto foi subsequentemente lançado na Espanha em EUR 700, o preço português passaria a ser EUR900 na primeira revisão anual, EUR 810 na segunda, EUR 729 na terceira e EUR700 na quarta revisão.

Sem prejuízo da fixação de outros critérios técnico-científicos de avaliação das tecnologias de saúde, a avaliação prévia estabelece as condições de aquisição de medicamentos pelas entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, ponderando cumulativamente <sup>228</sup>:

- a) Critérios técnico-científicos que demonstrem inovação terapêutica, ou a sua equivalência terapêutica, para as indicações terapêuticas reclamadas;
- b) A sua vantagem econômica.

Cabe ao titular do registro do medicamento o ônus da prova quanto à eficácia, ao valor terapêutico acrescentado ou à sua equivalência terapêutica e à sua vantagem econômica <sup>228</sup>.

A vantagem econômica decorrente de uma análise de minimização de custos, ou de uma análise comparativa de preços, a aplicar quando da demonstração de equivalência terapêutica, deve ser <sup>228</sup>:

a) No mínimo, de 10 % inferior em relação à alternativa ou o correspondente a uma redução de 5 % no preço do medicamento, acrescida de uma redução do preço noutros medicamentos com avaliação prévia que tenha um efeito equivalente em termos de valor global de despesa do SNS;

b) Redução de preço em relação à alternativa, nos casos de nova forma farmacêutica, novas dosagens ou dimensão de embalagem significativamente diferente de medicamentos com igual composição qualitativa, desde que seja demonstrada a necessidade de ordem terapêutica;

A vantagem econômica para os medicamentos genéricos deve ser, no mínimo, de 30 % relativamente ao medicamento de referência <sup>228</sup>.

Está prevista a celebração de contratos por meio de negociação entre o Infarmed e o titular do registro do medicamento, os quais definem as condições de utilização e as indicações terapêuticas para as quais o medicamento pode ser utilizado <sup>226</sup>.

### **Definição de Preços de Medicamentos Genéricos e Biossimilares**

O preço máximo dos medicamentos genéricos é definido com base no preço máximo do medicamento de referência, com igual dosagem, ou, não havendo, com a dosagem mais aproximada e na mesma forma farmacêutica, devendo ser, no mínimo, inferior em 50% ao preço daquele, ou inferior em 25% para os medicamentos cujo preço de venda ao armazenista em todas as apresentações seja igual ou inferior a 10 euros <sup>226,228</sup>.

O preço máximo do medicamento de referência é determinado pela média do preço máximo desse medicamento nos dois anos imediatamente anteriores ao pedido de preço do primeiro medicamento genérico. Caso o medicamento de referência não esteja ou não tenha sido autorizado em Portugal, mas esteja ou tenha sido autorizado em outro Estado membro da UE, é calculado com base na mesma regra <sup>228</sup>.

Não há diferença entre genéricos e biossimilares na definição de preços <sup>229</sup>.

#### 6.2.10.5 *Avaliação de Tecnologias em Saúde para fins de Definição de Preços de Medicamentos*

Em Portugal, a ATS é efetuada para os medicamentos desde 1999, no âmbito dos processos de coparticipação, e desde 2007, no âmbito dos processos de avaliação prévia, que ocorre antes da decisão de financiamento e como instrumento de apoio à decisão <sup>230</sup>.

A avaliação das tecnologias de saúde é pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde <sup>230</sup>. A evidência submetida e que suporta o pedido de financiamento é avaliado por um Grupo de Avaliação da Evidência, constituído por peritos da Comissão <sup>226</sup>.

Para situações em que existe demonstração técnico-científica da inovação terapêutica ou da sua equivalência terapêutica para as indicações requeridas, o pedido de financiamento é objeto de avaliação econômica. O requerente pode apresentar um estudo de avaliação econômica se, no âmbito da avaliação farmacoterapêutica, tiver sido reconhecido valor terapêutico acrescentado em relação ao tratamento comparador. <sup>226</sup>.

#### 6.2.10.6 *Revisão de Preços ou Provisoriamente*

Com exceção dos genéricos e biossimilares, os medicamentos prescritos estão sujeitos a uma revisão anual dos preços de aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, mesmo se o preço de varejo permanecer no nível autorizado <sup>137</sup>.

Depois que a patente de um medicamento expira, o preço dos medicamentos de marca cai automaticamente <sup>229</sup>. Em 2012, os medicamentos genéricos sofreram redução média de 20% no preço <sup>137</sup>.

A redução de preços dos medicamentos pode ser requerida pela própria empresa a qualquer momento <sup>227</sup>.

A elevação dos preços ocorre anualmente e podem variar, no máximo, 10% do valor máximo de venda ao público aprovado, ou € 2,5 se a percentagem do valor for maior que isso. Casos excepcionais de revisão de preços estão previstos em um manual <sup>227</sup>.

#### 6.2.10.7 *Medicamentos não Regulados*

Somente os medicamentos reembolsáveis são regulados, portanto todos os medicamentos que não fazem parte da lista de reembolso não estão sujeitos a regulação <sup>227</sup>.

#### 6.2.10.8 *Patente de Medicamentos*

O Instituto Nacional de Propriedade Industrial é a agência federal portuguesa responsável pela administração de patentes. <sup>231</sup>.

A proteção de patentes portuguesa é harmonizada sob a Convenção de Patente Europeia e garante a proteção de mercado de produtos farmacêuticos originais por 20 anos. Ao abrigo da legislação da UE, existe a possibilidade de uma prorrogação por um máximo de 5 anos por meio de um Certificado de Proteção Complementar <sup>229</sup>.



País	VARIÁVEIS								
	Medicamentos Regulados	Medicamentos Não Regulados	Referenciamento Externo	Referenciamento Interno	Categorização	Avaliação Econômica	Revisão de Preços	Genéricos e/ou Biossimilares	Patente
França	medicamentos sob prescrição reembolsáveis	medicamentos isentos de prescrição e medicamentos sob prescrição não reembolsáveis	sim (4 países)	sim	sim	sim	sim	sim	de 20 a 25 anos
Grécia	medicamentos sob prescrição	medicamentos isentos de prescrição	sim (27 países da UE)	sim	sim	não	sim	sim	20 anos
Itália	medicamentos sob prescrição reembolsáveis	medicamentos isentos de prescrição e medicamentos sob prescrição não reembolsáveis	sim (27 países da UE)	sim	sim	sim	sim	não	de 20 a 38 anos
Nova Zelândia	medicamentos reembolsáveis	medicamentos não reembolsáveis	não	sim	não	sim	não	não	20 anos
Portugal	medicamentos de uso hospitalar, sob prescrição e isentos de prescrição	medicamentos não reembolsáveis	sim (Espanha, França, Itália e Eslovénia)	sim	não	sim	sim	sim	de 20 a 25 anos

Em muitos países, no sistema de medicamentos isentos de prescrição, é permitido que seus fabricantes possam estabelecer seus próprios preços para esses tipos de medicamentos. Estes países são: Austrália, Colômbia, Espanha, França, Grécia e Itália. Ademais, a política de medicamentos não reembolsáveis aplica-se para Austrália, Espanha, França, Itália, Nova Zelândia e Portugal.

No geral, a definição de preços de medicamentos é realizada como parte do processo de incorporação dos medicamentos a serem financiados pelos sistemas de saúde dos países. No entanto, o Brasil e a Colômbia definem os preços de medicamentos independente de serem incorporados ou não.

No Canadá, a definição de preços dos medicamentos também não está relacionada com a incorporação. As empresas fabricantes podem definir os preços antes da venda do medicamento, os quais são monitorados e podem ser reduzidos, caso sejam considerados excessivos.

A implementação do referenciamento externo varia entre os países. O Brasil, a Espanha e Portugal (para medicamentos hospitalares) utilizam o menor preço. O Canadá, a Itália e Portugal (para medicamentos ambulatoriais) utilizam o preço médio. A Grécia utiliza a média dos dois preços mais baixos, enquanto a Colômbia

utiliza a média dos três preços mais baixos. Já a França utiliza preços similares aos países de referência e não inferior ao menor preço.

Para a maioria dos países, o preço determinado a partir do referenciamento externo é considerado um ponto de partida para o preço de referência ou negociações de preços com a indústria, exceto para a Austrália e Nova Zelândia que utilizam apenas o referenciamento interno de preços.

Os países europeus tendem a fazer referência a outros países com características econômicas semelhantes. Já o Brasil faz referência a países com características econômicas bem diferentes, enquanto a Colômbia faz referência a países com características econômicas tanto semelhantes como diferentes.

Alguns países costumam usar o referenciamento interno para determinar o preço máximo para medicamentos de um determinado grupo, seja equivalente ao medicamento de menor preço desse grupo ou derivado como uma porcentagem de um medicamento similar do grupo. Em termos gerais, o referenciamento interno de preços pode ser classificado com base no fato de os medicamentos referenciados terem ingredientes ativos idênticos aos do medicamento patenteado ou terapeuticamente semelhantes (ou seja, produtos que são equivalentes dentro de um grupo de medicamentos que não tenham, necessariamente, a mesma composição química).

Em alguns casos, como na Nova Zelândia e na Austrália, os fabricantes podem cobrar preços mais altos, mas o reembolso do governo é limitado com base no preço de referência (que é o medicamento de menor preço para o grupo).

Há diferenças também em que tipo de preço é utilizado (preço fábrica ou preço de venda ao consumidor), fonte de dados, taxa de câmbio e frequência de revisão de preços.

Na maioria dos países, a definição de preços de medicamentos envolve avaliações econômicas, com exceção da Colômbia. A Grécia considera as avaliações econômicas enviadas pelas empresas detentoras do registro, porém não está claro se realiza algum tipo de avaliação.

Alguns países, como a Austrália, o Canadá, a Itália e a Nova Zelândia utilizam análise de custo-efetividade para calcular o preço pelo qual o medicamento é econômico para direcionar suas negociações de preços com os fabricantes.

A análise de custo-minimização é a mais utilizada na definição de preços pelos países e costuma ser realizada quando os medicamentos apresentam o mesmo nível de eficácia. Normalmente, o Brasil utiliza esse tipo de análise na definição de preços dos medicamentos, porém já realizou uma análise de custo-

efetividade para a definição do preço da vacina contra a dengue, uma vez que não havia preço nacional e internacional estabelecido.

Outra estratégia muito utilizada pelos países é a análise de impacto orçamentário, baseada em avaliações farmacoeconômicas, para avaliar o impacto líquido do reembolso/subsídio no orçamento dos sistemas de saúde. Análises de custo-utilidade e custo-efetividade também são utilizadas por alguns países na definição de preços dos medicamentos.

A maioria dos países têm sistemas de revisão periódica de preços, com exceção da Nova Zelândia e do Brasil, o qual apenas realiza um ajuste positivo de preços que não se trata de uma revisão de preços propriamente dita. A frequência de revisão dos preços varia de um país para outro. Por exemplo, na França as revisões ocorrem a cada cinco anos, em Portugal as revisões ocorrem com frequência trimestral, na Grécia as revisões ocorrem a duas vezes ao ano, já na Itália as revisões de preços são mais frequentes, pois são realizadas mensalmente.

Um dos critérios muito utilizado para a revisão do preço de um medicamento novo é a expiração da patente ou a entrada de um concorrente no mercado, na maior parte dos casos de medicamentos genéricos. Desta forma, assim que a patente de um medicamento expira, automaticamente é reduzido o preço do medicamento originador.

Cabe destacar que apenas o Canadá (para algumas províncias), a Austrália, o Brasil, a França, a Grécia e Portugal possuem políticas de definição de preços para genéricos, as quais preveem um percentual de redução do preço a partir do medicamento originador. Alguns países também aplicam essa política de definição de preços para medicamentos biossimilares, como a França, a Itália e Portugal.

O prazo de validade das patentes normalmente é de 20 anos, podendo ser estendido por mais 5 anos em alguns países como a Austrália, Espanha, França e Portugal. Na Itália, esse prazo pode ser estendido por mais 18 anos, chegando a 38 anos de proteção patentária.

## 8 DISCUSSÃO

Esta revisão narrativa apresentou uma comparação com informações disponíveis a respeito da regulação econômica de medicamentos no Brasil em comparação com os países pesquisados, objetivando identificar os principais critérios utilizados na formação de preços dos medicamentos e os possíveis problemas no regramento atual.

Para cada critério, os países pesquisados tendem a usar uma abordagem personalizada e contam com várias estratégias para obter os melhores preços visando conter o aumento dos custos e alcançar a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Alguns países utilizam critérios de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para estabelecer se o medicamento possui ou não benefícios terapêuticos em relação aos comparadores ou corresponde a uma necessidade médica não atendida na definição de preços dos medicamentos <sup>20,133,145,165,191,199,208,214</sup>.

Desse modo, os países categorizam os medicamentos considerando o seu benefício clínico para assim estabelecer preços de acordo com a inovação e o ganho terapêutico. Há também categorização pelo tipo de medicamento, como o caso dos medicamentos genéricos<sup>20,136,148,192,201,229</sup> e, também, dos biossimilares que passaram a ter em determinados países uma definição de preços com um redutor a partir do preço do medicamento originador <sup>136,229</sup>.

A avaliação econômica das tecnologias de saúde nas políticas de definição de preços e reembolso visa à medição dos custos e dos benefícios que estão envolvidos no uso de um dado medicamento, para determinar se irá ou não contribuir para uma melhoria quando comparado com as alternativas já existentes. Logo, o principal objetivo da avaliação econômica é determinar quais as inovações que possibilitam uma utilização eficiente dos recursos disponíveis, de modo a maximizar os benefícios em saúde.

A OMS recomenda o uso do referenciamento externo de preços como um componente de uma estratégia de definição de preços mais ampla, em combinação com outros métodos <sup>16</sup>. Os países comparadores para o referenciamento externo devem ser selecionados com base no status econômico, sistemas de preços farmacêuticos em vigor, preços publicados reais versus preços negociados ou sigilosos, exatamente o mesmo produto comparado e carga similar da doença <sup>16</sup>.

No entanto, os países selecionados como comparadores, para o referenciamento externo no Brasil <sup>20</sup>, possuem status econômicos bem distintos, além de serem considerados apenas os preços publicados. Logo, os preços podem ser definidos com base em preços que não são de fato praticados ou reais, como os preços negociados diretamente com os fabricantes (preços ocultos). Por exemplo, é comum os fabricantes concederem descontos e oferecerem embalagens de bônus para as compras de medicamentos realizadas em grande em volume.

Ademais, os EUA fazem parte da cesta de países que são utilizados no referenciamento externo de preços no Brasil, sendo que esse país não possui regulação de preços de medicamentos, o que pode incorrer em um preço muito mais alto. Desta forma, as empresas fabricantes de medicamentos podem adotar como estratégia comercial o lançamento de um determinado medicamento primeiramente nos EUA para logo em seguida lançar no Brasil, antes de lançar em outros países, com o intuito de obter um preço mais elevado.

Outro país que utiliza os EUA no referenciamento externo é o Canadá <sup>146</sup>. No entanto, em 2017, o Governo Canadense propôs efetuar algumas alterações no regulamento relacionado à definição de preços de medicamentos para conter o aumento crescente de preços. Dentre as proposta está a alteração da cesta de países utilizados no referenciamento externo, que passaria de 7 para 12 países, excluindo os EUA em virtude dos altos preços dos medicamentos <sup>146,147</sup>.

Para medicamentos novos que são lançados em poucos países ou inicialmente no Brasil, existe limitação no modelo de definição de preços por meio do referenciamento externo. Observa-se esta limitação, pois atualmente não há previsão na norma brasileira de critérios alternativos para estas situações <sup>20</sup>. Logo, as empresas fabricantes podem aproveitar as lacunas da legislação, uma vez que se torna interessante essa estratégia de tentar obter um preço mais alto no Brasil.

Um fator que deve ser levado em consideração no referenciamento externo é que em alguns países os preços usados para comparação podem ser superiores aos preços que foram realmente pagos, conforme ocorre no Canadá em que os fabricantes não são obrigados a relatar os descontos de preços significativos na venda dos medicamentos <sup>137</sup>. Por consequência, não é possível saber o preço real dos medicamentos nos países, o que demanda o acompanhamento de preços contínuo, que não é feito pelo Brasil.

Outro fator que deve ser levado em consideração é o fato dos países utilizarem no referenciamento externo os preços de outros países que também utilizam esse critério na definição de preços de medicamentos. Como exemplo a

Colômbia, que utiliza os preços estabelecidos por 17 países, dentre eles o Brasil que já utilizou os preços dos medicamentos estabelecidos na Espanha, EUA, Austrália, França, Canadá e Portugal, que também são utilizados pela Colômbia <sup>20,158</sup>, ou seja, é a referência da referência.

No que diz respeito ao referenciamento interno, países como o Canadá e a Colômbia utilizam a mediana dos preços de um conjunto de medicamentos, o qual pode ser determinado pelo mesmo princípio ativo, classe terapêutica, dentre outros <sup>146,158</sup>. Já o Brasil utiliza a média aritmética dos preços das apresentações do medicamento, com igual concentração e mesma forma farmacêutica, seja comercializadas pela própria empresa ou pelos concorrentes <sup>20</sup>.

Observou-se que a definição de preços por referenciamento interno é uma estratégia para promover a concorrência no mercado e esquemas para incentivar o uso de genéricos entre fornecedores e consumidores. A premissa implícita a essa política é que o uso de medicamentos genéricos resultará em preços mais baixos e, portanto, aumentará o acesso <sup>16</sup>.

A vantagem do referenciamento de preços, em relação a outras metodologias, tais como a definição de preços baseada no custo ou no valor, é que geralmente é mais simples e demanda menos recursos, embora requeira expertise no desenvolvimento, coleta de dados, análise e interpretação. O referenciamento pode ser utilizado para a definição de preço ou para subsidiar o processo de negociação de preços.

Além dos medicamentos com regulação de preços, há uma tendência de liberação de preços do setor de medicamentos isentos de prescrição em diversos países, a qual passou a ser adotada recentemente pelo Brasil <sup>100</sup>. Uma das características desse mercado é a baixa elasticidade-preço da demanda em função da essencialidade do medicamento, ou seja, as mudanças nos preços exercem pouca influência sobre a oferta <sup>9</sup>.

No Brasil, é possível verificar que existem preços-teto diferentes para um mesmo princípio ativo <sup>46</sup>. Isso ocorre porque os preços anteriores à regulação encontravam-se altos e discrepantes entre si para os mesmos princípios ativos e assim foram incorporados no marco regulatório inicial <sup>232</sup>. Como a legislação atual não prevê a revisão de preços <sup>20,21</sup>, alguns preços de medicamentos tornaram-se muito discrepantes em relação a outros medicamentos com a mesma composição de princípios ativos.

Importante destacar que muitos países têm sistemas de revisão periódica de preços <sup>133,145,155,165,191,199,208,227</sup>. Por consequência, os preços definidos no Brasil

podem ser estabelecidos tendo como parâmetro preços provisórios de outros países. No Brasil, somente há previsão de revisão de preço para os casos em que é determinado um preço provisório quando o medicamento não possui preço aprovado em mais de três países utilizados no referenciamento externo <sup>20</sup>.

Apesar disso, a variação cambial pode reduzir (ou aumentar) os efeitos do preço provisório, visto que o preço atualizado pode ser superior ao preço aprovado inicialmente, mesmo após a queda dos preços internacionais. Isto pode ocorrer, pois o regramento atual prevê uma média do câmbio dos últimos 60 dias <sup>20</sup>.

Outro fator que merece destaque é que o preço internacional é o único critério para definir os preços de medicamentos novos sem comparador. A legislação atual delimita em nove países, mais o país de origem, a cesta de países de referência para preço internacional <sup>20</sup>. Portanto, na ausência de preços nesses países, não há como definir o preço do medicamento no Brasil.

Há uma tendência internacional de revisar os preços dos medicamentos ao longo do tempo com o surgimento de novas evidências, com a entrada de outros medicamentos concorrentes, entre outros fatores. Ainda, há evidências de que nos outros países é adotado um preço-teto sem diferenciar por marca do produto.

Tendo em vista esse cenário, um preço máximo estabelecido no Brasil com base no referenciamento externo de um país ou mais países com revisão periódica pode, ao longo dos anos, ser o preço mais elevado do mundo.

Ademais, no Brasil existem regras diferentes de definição de preços para medicamentos sintéticos semelhantes (similares, genéricos, produto novo, entre outros). Para a entrada de um produto novo com mais de uma apresentação podem existir dois critérios diferentes de definição de preços (preço internacional e custo de tratamento, prevalecendo o menor entre eles). Além disto, após 5 anos da entrada de um produto no mercado brasileiro, as novas apresentações têm o preço estabelecido seguindo regras que se baseiam na proporcionalidade da concentração do princípio ativo <sup>20</sup>.

Desta forma, pode acontecer de diferentes apresentações terem preços definidos de acordo com critérios diferentes gerando discrepâncias entre apresentações de um mesmo produto. É possível que diferentes apresentações de um mesmo medicamento com concentrações diferentes de princípio ativo tenham preços iguais ou diferentes entre si.

O atual modelo de definição de preços brasileiro é focado na proporcionalidade de concentração de princípio ativo enquanto alguns modelos

internacionais são focados no tratamento e por isso podem ter preço flat (mesmo preço para apresentações com concentrações diferentes) <sup>20,133,145,233</sup>.

Segundo esse modelo brasileiro, o preço de um medicamento é diretamente proporcional à concentração do princípio ativo. Logo, um paciente que utiliza uma concentração de 10 mg de um determinado medicamento pagaria metade do preço comparado a outro paciente que utiliza uma concentração de 20 mg do mesmo medicamento <sup>20</sup>. Em alguns países, tanto o paciente que utiliza 10 mg quanto o que utiliza 20 mg de um determinado medicamento pagariam o mesmo preço <sup>133,145</sup>.

Entretanto, no caso de radiofármacos, a atividade não está diretamente relacionada à concentração do princípio ativo presente na formulação, mas sim na radioatividade do produto. Portanto, o atual regramento brasileiro não prevê as particularidades desse e de outros tipos de medicamento.

Outro problema apresentado na regra atual de definição de preços pelo Brasil é a falta de previsão de critérios diferenciados para medicamentos essenciais de baixo custo, os quais possuem risco de desabastecimento por falta de interesse comercial.

Um dos critérios muito utilizados internacionalmente para revisão do preço de um medicamento novo é a expiração da patente ou a entrada de um concorrente no mercado <sup>136,137,192,229</sup>. Diferente de vários países, no Brasil a expiração da patente não incorre em revisão de preços.

Ademais, o prazo para a obtenção de uma patente no Brasil é muito longo, podendo superar 10 anos a partir da data do depósito do pedido. Porém, o depositante passa a ter todos os direitos a partir do dia que pediu a patente, o que, na prática, pode tornar a validade das patentes de medicamentos muito maior que 20 anos.

A validade das patentes impede a entrada de medicamentos genéricos no mercado, o que influencia na competitividade, na redução dos preços e, conseqüentemente, no acesso <sup>234</sup>. Embora o sistema de patentes tenha o objetivo de permitir que as empresas fabricantes recuperem seus investimentos em pesquisa e desenvolvimento, os lucros em geral são muitas vezes superiores aos investimentos (exemplo do medicamento Sovaldi® para o tratamento de hepatite C) <sup>172,235</sup>.

Além disso, preços para medicamentos especializados para o tratamento de condições complexas crônicas, tais como câncer e doenças raras têm atingido preços elevados, alimentando um debate se estes preços são realmente

justificáveis, uma vez que são muitas vezes superiores aos custos de pesquisa, desenvolvimento e produção <sup>172,235</sup>.

Entre os problemas identificados está o fato dos medicamentos serem um mercado extremamente dinâmico, os quais têm sido introduzidos no mercado com preços excessivamente elevados, cada vez mais precocemente, e com evidências muitas vezes preliminares ou pouco robustas <sup>127,236</sup>. Este tem sido um desafio tanto para países em desenvolvimento como para países desenvolvidos e tem sido temade debates internacionalmente, na busca de alternativas.

Desta maneira, deve-se pensar no potencial impacto das novas tecnologias nos custos e nos ganhos para garantir o acesso aos medicamentos que realmente representem benefícios para o paciente e os sistemas de saúde, a preços acessíveis tanto para os sistemas de saúde como para os pacientes.

O regramento atual de definição de preços de medicamentos no Brasil não acompanhou o dinamismo de mercado frente aos avanços tecnológicos, como na farmacogenômica, radiofármacos, entre outros.

Medicamentos de terapia gênica, como o Zolgensma® e o Luxturna®, ao serem incorporados aos preços atuais terão grande impacto nos orçamentos de saúde dos diferentes países, uma vez que são de altíssimo custo devido ao preço do tratamento por pessoa. Há que se pensar também naqueles medicamentos que geram um impacto orçamentário relevante para os sistemas de saúde em virtude do grande volume, ou seja, por abrangerem um grande grupo populacional de pacientes.

Assim sendo, cada vez mais o aparecimento de novos medicamentos de especialidade e de custo elevado vão ter um grande impacto nos sistemas de saúde. É necessário que seja feita uma introdução e gestão cuidadas da sua entrada no mercado para que se garanta acesso, equidade e sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. Qualquer inovação terapêutica não pode ser limitada apenas aos benefícios e resultados que proporciona, uma vez que traz consigo uma grande complexidade terapêutica que requer também o uso de uma série de recursos de saúde que facilmente torna num desafio a introdução de inovações terapêuticas nos sistemas de saúde.

Embora a Farmacoeconomia seja cada vez mais usada para que se determine o custo-efetividade dos medicamentos inovadores <sup>20,133,145,165,208,214</sup>, muitos países ainda têm dificuldades, não só em perceber aquilo que constitui o avanço inovador relativamente às alternativas existentes, como também determinar o valor que estão dispostos a pagar pelos benefícios adicionais que as inovações

terapêuticas proporcionam relativamente às alternativas existentes e mais baratas. Ou seja, nem todos os países possuem um limiar de custo-efetividade que balize as decisões de incorporação <sup>237</sup>.

## 9 LIMITAÇÕES

É importante destacar as limitações deste trabalho, pois outros países da UE, da América Latina e da Ásia poderiam ter sido selecionados para descrição de seus mecanismos de formação de preços de medicamentos. Trazer as experiências destes países selecionados (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e Colômbia) é somente uma das comparações possíveis a serem feitas com o Brasil.

Ademais, uma limitação importante foi o uso da ferramenta *Google Tradutor* que, embora tenha sido satisfatória, alguma informação pode ter sido interpretada com um contexto diferente.

Para superar estas limitações, poderia contar com a participação de colaboradores dos países pesquisados, de preferência com expertise na área de regulação, para validação das informações pesquisadas, além de estabelecer contato direto com as agências e organismos internacionais.

## 10 CONCLUSÕES

Decorridos 20 anos da criação e implementação de um modelo de regulação econômica de medicamentos no Brasil, são observados muitos avanços comparativamente aos cenários anteriores a CPI de medicamentos. O atual regramento brasileiro permanece em vigor há 16 anos e a definição de preços de entrada de medicamentos novos no mercado se baseia na comparação de custos de tratamentos e de preços internacionais, tendo como base a análise crítica das melhores evidências científicas disponíveis.

No entanto, o mercado de medicamentos tem evoluído ao longo dos anos e a desatualização do marco regulatório, frente ao rápido desenvolvimento tecnológico e a falta de mecanismos de ajustes de preços, principalmente para baixo, pode acarretar em grandes distorções entre os preços máximos estabelecidos e os preços efetivamente praticados.

As lacunas regulatórias e os desafios gerados pelo desenvolvimento de novos produtos e pelas mudanças conjunturais do próprio setor farmacêutico, tanto no Brasil como no exterior, sinalizam a necessidade de aperfeiçoamento do marco regulatório.

Um dos principais problemas do atual modelo de precificação de medicamentos no Brasil é a possibilidade de medicamentos com o mesmo princípio ativo terem o preço teto definido a partir de duas formas diferentes (preço internacional e custo de tratamento), o que gera muitas discrepâncias de preços entre medicamentos da mesma categoria regulatória. Portanto, a definição de preços deveria seguir o mesmo racional para medicamentos da mesma categoria regulatória, como acontece no caso dos genéricos, além de equiparar os preços que já estão estabelecidos para cada substância.

Quanto ao modelo de regulação voltada para um preço diretamente proporcional à concentração do princípio ativo, essa lógica é baseada no fato de que, em tese, a maior parte do custo do medicamento está relacionada ao princípio ativo. No entanto, é sabido que para muitos medicamentos o princípio ativo pode representar a menor parte dos custos. Logo, o Brasil poderia avaliar a viabilidade de definir os preços dos medicamentos por tratamento, seguindo a lógica de preço *flat*.

A política de preços por meio de referenciamento externo (preços internacionais) parte da premissa de que serão utilizados como referência países de região geográfica, economias e situações de saúde similares. Todavia, não há

clareza quanto a escolha dos países que compõem, atualmente, a cesta de países utilizados pelo Brasil no referenciamento externo de preços.

Países como a Alemanha e Inglaterra, cujas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e precificação são referências mundiais, e países asiáticos que podem ter experiência em inovação incremental, como a República da Coreia e Japão, poderiam compor a cesta de países do Brasil, além de países da América Latina que possuem situação de saúde e econômica similares.

Em contrapartida, países que não possuem regulação de preços de medicamentos não deveriam compor a cesta do Brasil. O uso de preços dos Estados Unidos, no referenciamento externo, tem incentivado a indústria farmacêutica a priorizar lançamentos de medicamentos novos nesse país, onde os preços são mais altos, acarretando nos maiores preços possíveis para o Brasil.

Adicionalmente, não se sabe, de fato, quais países estão influenciando a formação de preços de medicamentos no Brasil.

Para superar os problemas do atual regramento brasileiro é fundamental o fortalecimento do uso de ferramentas para a avaliação da qualidade da evidência no marco regulatório e outros mecanismos que garantam uma definição de preço adequada para o benefício terapêutico. Além disso, é necessária a implementação de mecanismos de monitoramento proativo para que a tecnologia possa ser monitorada e mantenha uma revisão de preço ao longo do seu ciclo de vida e não somente na sua entrada no mercado.

Entre os desafios que estão postos para este aprimoramento do marco regulatório, está a necessidade de alternativas para a precificação adequada de medicamentos com preços muito elevados e muitas vezes com evidências preliminares ou pouco robustas e sem referenciamento externo de preços, como por exemplo, os medicamentos para o tratamento de câncer e enfermidades raras. Ainda, mesmo para os medicamentos que apresentam evidências mais robustas, verifica-se a necessidade de mecanismos para a correção ou ajuste de preços diante de fatos novos, de forma que estes preços sejam justos e garantam a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

A regulação e o controle de preços dos medicamentos têm um papel fundamental para a sustentabilidade dos sistemas de saúde, porém se deve buscar promover o equilíbrio entre lucros aceitáveis para a indústria e preços acessíveis para consumidores e sustentáveis para financiadores públicos e privados.

Desta forma, é fundamental proteger os avanços já alcançados na regulação econômica de medicamentos no Brasil. Todavia, o aprimoramento do marco

regulatório é de suma importância para que o país continue mantendo uma posição de referência, como pioneiro na regulação econômica de medicamentos entre os países emergentes, e com um nível de excelência comparado ao dos países desenvolvidos, contribuindo para o crescimento do setor e melhoria do acesso.

A principal contribuição deste trabalho é iniciar uma discussão sobre os critérios de definição de preços de medicamentos utilizados atualmente pelo Brasil por meio da comparação com outros países. Seria necessário aprofundar, por intermédio de estudos futuros, o conhecimento dessas e de outras experiências internacionais para que se possa realizar mais comparações com o intuito de contribuir com propostas para a revisão da norma de regulação do mercado de medicamentos do Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Nunes C de MSC. A Inflação e o Sistema de Controle de Preços no Brasil [monografia] [Internet]. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2005 [acesso em 2020 Mai 22]. Disponível em: [http://www.econ.puc-rio.br/uploads/adm/trabalhos/files/Carolina\\_de\\_Macedo\\_Soares\\_Cavaleiro\\_Nunes.pdf](http://www.econ.puc-rio.br/uploads/adm/trabalhos/files/Carolina_de_Macedo_Soares_Cavaleiro_Nunes.pdf)
2. Brasil. Congresso. Câmara dos Deputados. Relatório da CPI-Medicamentos [Internet]. Brasília; Mai 30, 2000. Disponível em: [https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/parlamentar-de-inquerito/51-legislatura/cpimedic/cpimedic\\_relp.PDF](https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/parlamentar-de-inquerito/51-legislatura/cpimedic/cpimedic_relp.PDF)
3. Brasil. Decreto nº 63.196, de 29 de Agosto de 1968. Dispõe sobre o sistema regulador de preços no mercado interno e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Ago 30, 1968. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1960-1969/decreto-63196-29-agosto-1968-404693-publicacaooriginal-1-pe.html>
4. Büchler M. A Câmara Setorial da Indústria Farmoquímica e Farmacêutica: Uma Experiência Peculiar [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
5. Carmagos MA de. XXII Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Reflexões Sobre o Cenário Econômico Brasileiro na Década de 90 [Internet]. Enegep. Curitiba; 2002. Disponível em: [http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2002\\_TR30\\_0918.pdf](http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2002_TR30_0918.pdf)
6. Ministério da Saúde (Brasil). Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Medicamentos [Internet]. Brasília; 2001 [acesso em 2020 Mai 22]. 40 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)
7. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jan 27, 1999. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm)
8. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mai 15, 1996. Disponível em:

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm)

9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2016 [Internet]. Brasília; 2017 [acesso em 2019 Mai 1]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed>
10. Brasil. Medida Provisória nº 2.138-2, de 28 de Dezembro de 2000. Define normas de regulação para o setor de medicamentos, institui a Fórmula Paramétrica de Reajuste de Preços de Medicamentos - FPR, cria a Câmara de Medicamentos e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2000 [acesso em 2019 Mai 1]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/MPV/2138-2.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/MPV/2138-2.htm)
11. Brasil. Medida Provisória nº 123, de 26 de Junho de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED, altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 27, 2003. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/mpv/Antigas\\_2003/123.htmimpressao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/mpv/Antigas_2003/123.htmimpressao.htm)
12. Vianna Araujo D, Distrutti M, Elias F. Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro. J Bras Econ da Saúde [Internet]. 2017 [acesso em 2020 Set 12];9(Suppl1):4–40. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/09/859393/jbes9-suppl1-02-nota-tecnica.pdf>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): O Caminho para a Decisão Fundamentada em Saúde. Bol Bras Avaliação Tecnol em Saúde [Internet]. 2006 [acesso em 2020 Set 8];1. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avaliação+de+Tecnologias+em+Saúde+%28BRATS%29+nº+01/0e913b8a-f607-4bc4-a3ac-2110656330e8>
14. Organização Pan-Americana da Saúde (OMS). Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde disponibiliza estudos [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Set 8]. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3184:rede-brasileira-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-disponibiliza-estudos&Itemid=838](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3184:rede-brasileira-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-disponibiliza-estudos&Itemid=838)
15. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde [Internet]. Brasília; 2010 [acesso em 2020 Mai 22]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_gestao\\_tecnologi](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologi)

as\_saude.pdf

16. World Health Organization (WHO). Switzerland. WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies [Internet]. Geneva; 2015 [acesso em 2020 Mai 22]. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/153920/9789241549035\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/153920/9789241549035_eng.pdf)
  
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Rede das Américas discute avaliação de tecnologias em saúde [Internet]. Brasília; 2016 [acesso em 2020 Set 8]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=2669519&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=2](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2669519&_101_type=content&_101_groupId=2)
  
18. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED). Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Relatório de Atividades-2017 [Internet]. Brasília; 2018 [acesso em 2019 Mai 2]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/relatorio-de-atividades-scmmed-2017.pdf/view>
  
19. World Health Organization (WHO). 2015 Global Survey on Health Technology Assessment by National Authorities: Main findings [Internet]. Geneva; 2015 [acesso em 2021 Mar 2]. 1–40 p. Disponível em: [www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)
  
20. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 5 de Março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos-resolucoes/6324json-file-1>
  
21. Brasil. Lei nº 10.742, de 6 de Outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Out 7, 2003. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/2003/l10.742.htm#:~:text=LEI No 10.742%2C DE 6 DE OUTUBRO DE 2003.&text=Define normas de regulação para,1976%2C e dá outras providências.](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.742.htm#:~:text=LEI No 10.742%2C DE 6 DE OUTUBRO DE 2003.&text=Define normas de regulação para,1976%2C e dá outras providências.)
  
22. Brasil. Medida Provisória nº 754, de 19 de Dezembro de 2016. Altera a Lei nº

- 10.742, de 6 de outubro de 2003, que define normas de regulação para o setor farmacêutico [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 20, 2016. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2016/Mpv/mpv754impresao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Mpv/mpv754impresao.htm)
23. Brasil. Ato Declaratório do Presidente da Mesa do Congresso Nacional nº 31, de 2017. Encerra a Vigência da Medida Provisória nº 754, de 19 de dezembro de 2016 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mai 31, 2017. Disponível em: [http://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20246410/do1-2017-05-31-ato-declaratorio-do-presidente-da-mesa-do-congresso-nacional-n-30-de-2017-20246357](http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20246410/do1-2017-05-31-ato-declaratorio-do-presidente-da-mesa-do-congresso-nacional-n-30-de-2017-20246357)
24. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). O peso das patentes no preço dos medicamentos [Internet]. Rio de Janeiro; 2017 [acesso em 2020 Set 10]. Disponível em: <https://cee.fiocruz.br/?q=node/509#:~:text=No período de 2008a,bilhões para o mesmo período.>
25. World Health Organization. Fair pricing forum 2017 [Internet]. 2017 [acesso em 2019 Mai 2]. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/access/fair\\_pricing/fair\\_price\\_report/en/](https://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/fair_price_report/en/)
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 17, 2010. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055\\_16\\_12\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0055_16_12_2010.html)
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 64, de 18 de Dezembro de 2009. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 23, 2009. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0064\\_18\\_12\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0064_18_12_2009.html)
28. Lima A, Rocha M. Nanotecnologia Aplicada à Área de Saúde: Mercado e Regulação [monografia] [Internet]. Vol. 16, Revista Acadêmica Oswaldo Cruz. São Paulo: Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz; 2017 [acesso em 2020 Mar 30]. Disponível em: [http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_16\\_LIMA\\_Andrea\\_Xavier\\_de.pdf](http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_16_LIMA_Andrea_Xavier_de.pdf)
29. Andia T. El “efecto portafolio” de la regulación de precios de medicamentos. Nota técnica [Internet]. 2018;44. Disponível em: <http://www.med->

- informatica.com/OBSERVAMED/RegulacionPreciosMedicamentos/El-efecto-portafolio-de-la-regulacion-de-precios-de-medicamentos\_STAR\_BID\_Sep2018.pdf
30. Clarivate Analytics. Regulatory Intelligence and Solutions - Cortellis [Internet]. 2021 [acesso em 2021 Mar 2]. Disponível em: <https://clarivate.com/cortellis/solutions/regulatory-intelligence-solutions/>
  31. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Out 5, 1988. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm)
  32. Brasil. Decreto nº 4.766, de 26 de Junho de 2003. Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 27, 2003. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/2003/D4766.htm#:~:text=Regulamenta a criação%2C as competências,que lhe confere o art.](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/D4766.htm#:~:text=Regulamenta a criação%2C as competências,que lhe confere o art.)
  33. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 3, de 29 de Julho de 2003. Dispõe sobre o Regimento Interno da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jul 29, 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
  34. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Representantes 2020 [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Set 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/cmed-composicao-quadro-para-publicacao-no-sitio-eletronico-23-11-2020.pdf>
  35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018 [Internet]. Brasília; 2019 [acesso em 2020 Set29]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed>
  36. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 4, de 29 de Julho de 2003. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jul 29, 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
  37. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Orientação Interpretativa CMED nº 01, de 13 de Novembro de 2006. O distribuidor de

- Medicamentos é obrigado a vender seus produtos para farmácias e drogarias pelo preço fabricante, repassando o ICMS quando for o caso [Internet]. Nov 13, 2006. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/orientacao-interpretativa-n-01-de-13-de-novembro-de-2006#:~:text=O Distribuidor de Medicamentos é,ICMS quando for o caso.>
38. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Orientação Interpretativa CMED nº 02, de 13 de novembro de 2006. Nos fornecimentos para órgãos públicos através de licitações ou não, o Distribuidor é obrigado a vender os produtos tendo como referencial máximo o preço fabricante [Internet]. Nov 13, 2006. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/orientacao-interpretativa-n-02-de-13-de-novembro-de-2006>
39. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 1, de 1º de Junho de 2020. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de maio de 2020, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
40. Brasil. Lei nº 10.147, de 21 de Dezembro de 2000. Dispõe sobre a incidência da contribuição para o PIS/Pasep e Cofins, nas operações de venda dos produtos que especifica [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 22, 2000. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/LEIS/L10147.htm#:~:text=Dispõe sobre a incidência da,venda dos produtos que especifica.](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L10147.htm#:~:text=Dispõe sobre a incidência da,venda dos produtos que especifica.)
41. Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Fev 11, 1999. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9787.htm#:~:text=L9787&text=LEI Nº 9.787%2C DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999.&text=Altera a Lei no,farmacêuticos e dá outras providências.](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm#:~:text=L9787&text=LEI Nº 9.787%2C DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999.&text=Altera a Lei no,farmacêuticos e dá outras providências.)
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Nota de esclarecimento nº 003 de 2017. Intercambialidade entre produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (“biossimilares”) e o produto biológico comparador [Internet]. Jun, 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Biológicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c?version=1.1>
43. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 09, de 10 de agosto de 2016. Divulga decisão do CTE sobre os critérios de precificação de medicamentos biológicos não novos. Diário Oficial

[da] República Federativa do Brasil; Ago 11, 2016.

44. Brasil. Decreto nº 3.803, de 24 de Abril de 2001. Dispõe sobre o crédito presumido da contribuição para os Programas de Integração Social e de Formação do Patrimônio do Servidor Público - PIS/Pasep e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social - Cof [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Abr 25, 2001. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto/2001/D3803.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/D3803.htm)
45. Brasil. Lei Complementar nº 87, de 13 de Setembro de 1996. Dispõe sobre o imposto dos Estados e do Distrito Federal sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual e intermunicipal e de comunicação [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Set 16, 1996. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/lcp/lcp87.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/lcp87.htm)
46. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Lista de Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor) [Internet]. Brasília; Set 3, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
47. Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ). Convênio ICMS 76/94 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jul 8, 1994. Disponível em: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV076\\_94](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV076_94)
48. Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ). Convênio ICMS 231/17, de 22 de dezembro de 2017. Autoriza o Estado do Paraná a convalidar os procedimentos adotados pelos contribuintes relativamente às operações submetidas ao regime da substituição tributária com produtos farmacêuticos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 26, 2017. Disponível em: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2017/CV231\\_17](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2017/CV231_17)
49. Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ). Convênio ICMS 87/02. Concede isenção do ICMS nas operações com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jul 5, 2002. Disponível em: [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2002/CV087\\_02](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2002/CV087_02)
50. Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ). Histórico [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Set 22]. Disponível em: <https://www.confaz.fazenda.gov.br/menu-de-apoio/historico>
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Câmara de Regulação do

- Mercado de Medicamentos - CMED. Compras Públicas [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Set 23]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/compras-publicas>
52. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 4, de 18 de Dezembro de 2006. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços — CAP, sua aplicação, e altera a Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 12, 2007. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
  53. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 3, de 2 de Março de 2011. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, a sua aplicação, a nova forma de cálculo devido à mudança de metodologia adotada pela Organização das Nações Unidas – ONU, e sobre o PMVG. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 9, 2011.
  54. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 7, de 11 de Junho de 2007. Divulga o primeiro rol de produtos em cujos preços serão aplicados o Coeficiente de Adequação de Preços — CAP [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 15, 2007. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6198json-file-1>
  55. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 03, de 21 de Maio de 2020. Divulga o novo rol de produtos sobre os quais se deve aplicar o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 19, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/5975json-file-1>
  56. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 15, de 28 de Dezembro de 2007. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços — CAP para o ano de 2008 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 31, 2007. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6190json-file-1>
  57. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado nº 1, de 3 de Fevereiro de 2010. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços -CAP para o ano de 2010 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Fev 4, 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6165json-file-1>
  58. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 3, de 16 de Março de 2012. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP para o ano de 2012 [Internet]. Diário Oficial [da] República

Federativa do Brasil; Mar 19, 2012. Disponível em:

- <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6145json-file-1>
59. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 5, de 5 de setembro de 2013. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP para o ano de 2013 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Set 10, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6133json-file-1>
  60. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 12, de 30 de Dezembro de 2014. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP para o ano de 2014 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 31, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6114json-file-1>
  61. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 06, de 14 de Junho de 2016. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP para o ano de 2016 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 16, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6081json-file-1>
  62. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 06, de 30 de Março de 2017. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) para o ano de 2017 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Abr 3, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6053json-file-1>
  63. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 15, de 21 de Setembro de 2018. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP para o ano de 2018 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Set 24, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6000json-file-1>
  64. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 11, de 19 de Dezembro de 2019. Divulga o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) para o ano de 2019 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 30, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/5978json-file-1>
  65. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Lista de Preços de Medicamentos para Compras Públicas [Internet]. Brasília; Set 3, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/5978json-file-1>

br/assuntos/medicamentos/cmed/precos

66. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 200, de 26 de Dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jan 29, 2018. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619)
67. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Farmacovigilância [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Set 25]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>
68. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 1, de 27 de Junho de 2003. Estabelece os critérios de definição de preços iniciais de novas apresentações e produtos novos de que tratam o art. 7º da Medida Provisória nº 123, de 26 de julho de 2003 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 27, 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
69. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. [Internet]. Brasília; 2014 [acesso em 2020 Set 25]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_parecer\\_tecnico.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf)
70. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde [Internet]. Brasília; 2009 [acesso em 2020 Set 25]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_economica\\_tecnologias\\_saude\\_2009.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf)
71. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 01, de 25 de Fevereiro de 2005. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de medicamentos a partir de 31 de março de 2005. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Fev 28, 2005.
72. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 14 de Março de 2005. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2005, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2005. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>

73. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Legislação. Comunicados [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Set 26]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/comunicadoscmed>
74. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 01, de 23 de Fevereiro de 2015. Estabelece os critérios de composição de fatores para o ajuste de preços de medicamentos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 2, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos-resolucoes/6290json-file-1>
75. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado nº 08, de 27 de Novembro de 2019. Divulga o Fator de Produtividade (Fator X) para o ano de 2020, referente ao ajuste de preços de medicamentos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Nov 28, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/5982json-file-1>
76. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 01, de 5 de março de 2020. Divulga o Fator de Ajuste de Preços Relativos Entre Setores (Fator Y) para o ano de 2020, referente ao ajuste de preços de medicamentos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 9, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/5972json-file-1>
77. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado nº 5, de 25 de Março de 2015. Dispõe que a definição do Fator de Ajuste de Preços Relativos Intrasetores (Fator Z) será utilizado o índice Herfindahl-Hirschman (IHH) [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 27, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6103json-file-1>
78. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 9, de 19 de Dezembro de 2019. Divulga o índice de concentração demercado por subclasse terapêutica para o estabelecimento dos três níveis do Fator Z que serão utilizados no ajuste de preços de 2020 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 24, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/comunicado-n-9-de-19-de-dezembro-de-2019-235245207>
79. Brasil. Medida Provisória nº 933, 31 Março de 2020. Suspende, pelo prazo que menciona, o ajuste anual de preços de medicamentos para o ano de 2020 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 31, 2020. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/CCIVIL\\_03/\\_Ato2019-](http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2019-)

2022/2020/Mpv/mpv933.htm#:~:text=MEDIDA PROVISÓRIA Nº 933%2C DE 31 DE MARÇO DE 2020&text=Suspende%2C pelo prazo que menciona,Art.

80. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 10 de Março de 2006. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2006, estabelece a forma de apresentação de Relatório de comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 13, 2006. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
81. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 19 de Março de 2007. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 30 de março de 2007, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CM [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2007. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
82. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 14 de Março de 2008. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2008, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 17, 2008. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
83. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 11 de Março de 2009. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2009, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à CMED. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 12, 2009.
84. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 8 de Março de 2010. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2010, estabelece a forma de apresentação de Relatório de Comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CME. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 9, 2010.
85. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 4, de 9 de Março de 2011. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2011, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 14, 2011. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>

86. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 12 de Março de 2012. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2012, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 19, 2012.
87. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 3 de Abril de 2013. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Apr 4, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
88. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 12 de Março de 2014. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2014, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CM [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 12, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
89. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 04, de 12 de Março de 2015. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2015, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 31, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
90. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 01, de 14 de Março de 2016. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2016, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Abr, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
91. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 1, de 10 de Março de 2017. Dispõe sobre a forma de definição do PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2017, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 31, 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
92. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 01, de 09 de Março de 2018. Dispõe sobre a forma de definição



- PF e do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2018, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 29, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
93. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 1, de 26 de Março de 2019. Dispõe sobre a forma de definição do PFe do PMC dos medicamentos em 31 de março de 2019, estabelece a forma de apresentação do Relatório de Comercialização à CMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 29, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
94. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 02, de 20 de Dezembro de 2016. Dispõe sobre ajuste extraordinário positivo de preços ante o risco de desabastecimento e dá diretrizes para o ajuste negativo de preços [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 30, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
95. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 27 de Junho de 2003. Ficam liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 27, 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
96. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 5, de 9 de Outubro de 2003. Ficam liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços, de que trata o inciso IV do art. 6º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, os medicamentos homeopáticos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
97. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 3, de 5 de Março de 2004. Libera dos critérios de ajuste ou estabelecimento de Preço Fábrica as novas apresentações de medicamentos reconhecidas pelo CTE [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
98. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 3, de 18 de Março de 2010. Dispõe sobre os medicamentos de Notificação Simplificada, Anestésicos Locais Injetáveis Odontológicos e vitaminas [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 19, 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>

br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes

99. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 199, de 26 de Outubro de 2006. Dispõe sobre os medicamentos de Notificação Simplificada [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; 2006. Disponível em:  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res0199\\_26\\_10\\_2006.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res0199_26_10_2006.html)
100. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 2, de 26 de Março de 2019. Estabelece procedimentos para o monitoramento e liberação dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços de medicamentos isentos de prescrição médica, medicamentos fitoterápicos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 29, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
101. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução - RCD nº 98, de 1º de Agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Ago 3, 2016. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23376708/do1-2016-08-03-resolucao-rdc-n-98-de-1-de-agosto-de-2016-23376586#:~:text=Dispõe sobre os critérios e,prescrição%2Ce dá outras providências.](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/23376708/do1-2016-08-03-resolucao-rdc-n-98-de-1-de-agosto-de-2016-23376586#:~:text=Dispõe sobre os critérios e,prescrição%2Ce dá outras providências.)
102. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 05, de 25 de Abril de 2019. Divulga os grupos de medicamentos a serem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços, nos termos da Resolução CMED nº 02, de 20 de março de 2019 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mai 2, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/comunicados-1>
103. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 10, de 19 de Dezembro de 2019. Divulga os grupos de medicamentos a serem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços, nos termos da Resolução CMED nº 02, de 20 de março de 2019 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 24, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/comunicados-1>
104. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 2, de 5 de Março de 2020. Divulga os grupos de medicamentos a serem liberados dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços, nos termos da Resolução CMED nº 02, de 26 de março de 2019 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 11, 2020. Disponível em:

- <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/comunicados-1>
105. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 4, de 26 de março de 2019. Divulga os grupos de medicamentos e estabelece procedimentos para o monitoramento e liberação dos critérios de estabelecimento ou ajuste de preços de medicamentos isentos de prescrição médica [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 29, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/comunicados-1>
  106. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020Set 29]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
  107. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Comunicado CMED nº 11, de 12 de Agosto de 2015. Aprova a periodicidade semestral de entrega e o novo modelo do Relatório de Comercialização a ser preenchido de acordo com as instruções que constarão no Manual de Utilização do SAMMED [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Ago 14, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/comunicados-1>
  108. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Brasil). Resolução CMED nº 02, de 23 de Fevereiro de 2015. Institui o Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (SAMMED) a que se refere o inciso XII do artigo 6º da Lei nº 10.742, de 2003 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mar 2, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
  109. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (Brasil). Patentes: História e Futuro [Internet]. Brasília; 2002 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: [https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/arquivos/patente\\_historia\\_e\\_futuro.pdf](https://www.gov.br/inpi/pt-br/composicao/arquivos/patente_historia_e_futuro.pdf)
  110. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de Maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mai 15, 1996. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L9279.htm#:~:text=LEI Nº 9.279%2C DE 14,obrigações relativos à propriedade industrial.&text=Art.,obrigações relativos à propriedade industrial.&text=5º Consideram-se bens móveis,os direitos de propriedade industri](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9279.htm#:~:text=LEI Nº 9.279%2C DE 14,obrigações relativos à propriedade industrial.&text=Art.,obrigações relativos à propriedade industrial.&text=5º Consideram-se bens móveis,os direitos de propriedade industri)
  111. Brasil. Lei nº 5.648, de 11 de Dezembro de 1970. Cria o Instituto Nacional da Propriedade Industrial e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 14, 1970. Disponível em:

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L5648.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L5648.htm)

112. Brasil. Decreto nº 9.660, de 1º de Janeiro de 2019. Dispõe sobre a vinculação das entidades da administração pública federal indireta [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jan, 2019. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2019-2022/2019/decreto/D9660.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/D9660.htm)
113. Pontes CEC. Patentes de Medicamentos e a Indústria Farmacêutica Nacional: Estudo dos Depósitos Feitos no Brasil. Rev Produção e Desenvol [Internet]. 2017 Aug [acesso em 2020 Out 18];3:38–51. Disponível em: <http://revistas.cefet-rj.br/index.php/producaoedesenvolvimento>
114. Organização das Nações Unidas (ONU). Nações Unidas Brasil. Academia da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: <https://brasil.un.org/>
115. Ministério da Saúde (Brasil) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria Conjunta nº 1, de 12 de Abril de 2017. Regulamenta os procedimentos para a aplicação do artigo 229-C da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, acrescido pela Lei nº 10.196, de 14 de fevereiro de 2001, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Abr 13, 2017. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20163436/do1-2017-04-13-portaria-conjunta-n-1-de-12-de-abril-de-2017-20163370](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/20163436/do1-2017-04-13-portaria-conjunta-n-1-de-12-de-abril-de-2017-20163370)
116. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (Brasil). Guia Básico de Patentes [Internet]. Rio de Janeiro; 2020 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico>
117. Brasil. Decreto nº 6.108, de 4 de Maio de 2007. Concede licenciamento compulsório, por interesse público, de patentes referentes ao Efavirenz, para fins de uso público não comercial [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Mai 7, 2007. Disponível em: [http://www.aid.gov.br/pt-br/legislacao/decreto-6108-de-4-de-maio-de-2007#:~:text=Concede licenciamento compulsório%2C por interesse,de uso público não-comercial.](http://www.aid.gov.br/pt-br/legislacao/decreto-6108-de-4-de-maio-de-2007#:~:text=Concede%20licenciamento%20compuls%C3%B3rio%20por%20interesse%20p%C3%BAblico%20n%C3%A3o-comercial)
118. World Trade Organization (WTO). The Doha Declaration explained [Internet]. Genebra; 2020 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: [https://www.wto.org/english/tratop\\_e/dda\\_e/dohaexplained\\_e.htm#top](https://www.wto.org/english/tratop_e/dda_e/dohaexplained_e.htm#top)
119. Caetano R, Hauegen RC, Osorio-De-Castro CGS. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. Cad Saude Publica [Internet]. 2019 [acesso em 2021 Fev 14];35(8):1–15. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2019001005010](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001005010)

120. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 24, de 24 de Abril de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Abr 25, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-nº-24-de-24-de-abril-de-2019-85049724>
121. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 1.297, de 11 de Junho de 2019. Institui projeto piloto de acordo de compartilhamento de risco para incorporação de tecnologias em saúde, para oferecer acesso ao medicamento Spinraza (Nusinersena) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jun 12, 2019. Disponível em: <https://in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.297-de-11-de-junho-de-2019-163114948>
122. Ramos TM, Thomasi TZ, Duarte Jr DP. Acordos de compartilhamento de riscos para aquisição do medicamento Spinraza® no Brasil: novas perspectivas sobre a proteção jurídica dos pacientes. Cad Ibero-Americanos Direito Sanitário [Internet]. 2020 [acesso em 2021 Fev 18];9(2):99–115. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/656/738>
123. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução - RCD nº 338, de 20 de Fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Fev 26, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>
124. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Notícias. Aprovado primeiro produto de terapia avançada no Brasil [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2021 Fev 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-primeiro-produto-de-terapia-avancada-no-brasil>
125. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Notícias. Aprovado registro de produto de terapia gênica [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2021 Fev 8]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-registro-de-produto-de-terapia-genica>
126. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Notícias. CMED autoriza preços das primeiras terapias gênicas no Brasil [Internet]. Brasília; 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/cmed-autoriza-precos-das-primeiras-terapias-genicas-no-brasil>

127. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Notícias. Precificação dos medicamentos Luxturna e Zolgensma: entenda [Internet]. Brasília; 2020 [acesso em 2021 Fev 18]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/precificacao-dos-medicamentos-luxturna-e-zolgensma-entenda>
128. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RESOLUÇÃO RDC nº 200, de 26 de Dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jan 29, 2018. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017--2198619)
129. Ministério da Saúde (Brasil) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria Conjunta nº 1.837, de 13 de Novembro de 2019. Institui Grupo de Trabalho com o objetivo de propor critérios de precificação de medicamentos que trazem inovação incremental à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Nov 14, 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.837-de-13-de-novembro-de-2019-227906942>
130. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Australia [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/australia.htm>
131. World Health Organization (WHO). Countries: Australia [Internet]. Genebra; 2020 [acesso em 2020 Set 12]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/aus/>
132. Santos VCC. As análises econômicas na incorporação de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira [dissertação] [Internet]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2010 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: [https://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25775\\_santosvccm.pdf](https://bvssp.icict.fiocruz.br/pdf/25775_santosvccm.pdf)
133. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Australia) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
134. Department of Health (Australian Government). Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Camberra; 2016 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>

135. Department of Health (Australian Government). Therapeutic Goods Administration. Australia-Canada-Singapore-Switzerland ( ACSS ) Consortium [Internet]. Camberra; 2020 [acesso em 2020 Out 18]. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/australia-canada-singapore-switzerland-acss-consortium>
136. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (Australia) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
137. Fitch Solutions Group Limited. Worldwide Guide to Pharmaceutical Pricing and Reimbursement. London; 2019 Jul.
138. Department of Health (Australian Government). The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Price Disclosure [Internet]. Camberra; 2020 [acesso em 2020 Dez 29]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/pricing/price-disclosure-spdc>
139. Department of Health (Australian Government). The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Pricing Forum [Internet]. Camberra; 2020 [acesso em 2020 Dez 29]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing>
140. Tecnologia S, Nobel L, Coiffeur W. Como Exportar Austrália. 2008;1–6. Disponível em: <https://www.fecomerciomg.org.br/wp-content/uploads/2014/07/Australia1.pdf>
141. IP Australia (órgão de patentes). 2020;2–3. Disponível em: <https://www.ipaustralia.gov.au/patents/applying-patent/international-application-process>
142. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Canada [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/canada.htm>
143. World Health Organization (WHO). Countries: Canada [Internet]. Genebra; 2021 [acesso em 2021 Jan 5]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/can/>
144. Government of Canada. Health Canada [Internet]. Ottawa; 2021 [acesso em 2021 Jan 5]. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>
145. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Canada) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>

146. Government of Canada. Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB). Regulatory Process [Internet]. Ottawa; 2020 [acesso em 2021 Jan 6]. Disponível em: <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/pmpMedicines.asp?x=611>
147. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Evidence Driven [Internet]. Ottawa; 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
148. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (Canada) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
149. The Council of the Federation. Canada's Premiers. The pan-Canadian Pharmaceutical Alliance [Internet]. Ottawa; 2021. 1–7 p. Disponível em: [https://www.canadaspremiers.ca/pan-canadian-pharmaceutical-alliance-archives/#:~:text=Generic drugs,-On January 18&text=As of April 1%2C 2018,\(pan-Canadian molecules\).](https://www.canadaspremiers.ca/pan-canadian-pharmaceutical-alliance-archives/#:~:text=Generic drugs,-On January 18&text=As of April 1%2C 2018,(pan-Canadian molecules).)
150. Government of Canada. Canadian Intellectual Property Office. Patent [Internet]. Ottawa; 2020 [acesso em 2021 Jan 6]. Disponível em: [http://www.ic.gc.ca/eic/site/cipointernet-internetopic.nsf/eng/h\\_wr00001.html](http://www.ic.gc.ca/eic/site/cipointernet-internetopic.nsf/eng/h_wr00001.html)
151. Government of Canada. Justice Laws Website. Patented Medicines [Internet]. Ottawa; 2020 [acesso em 2021 Jan 6]. Disponível em: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/P-4/page-20.html#h-413371>
152. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Colombia [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/colombia.htm>
153. World Health Organization (WHO). Countries: Colombia [Internet]. Geneva; 2021 [acesso em 2021 Jan 9]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/col/>
154. Banco Interamericano de Desarrollo (BID). La priorización en salud paso a paso: cómo articulan sus procesos México, Brasil y Colombia [Internet]. 2018 [acesso em 2021 Jan 9]. Disponível em: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/La-priorización-en-salud-paso-a-paso-Cómo-articulan-sus-procesos-México-Brasil-y-Colombia.pdf>
155. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Colombia) [Internet]. 2019 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>

156. Ministerio de Salud (Colombia). Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) [Internet]. Bogotá; 2021 [acceso em 2021 Jan 9]. Disponível em: <https://www.invima.gov.co/>
157. Ministerio de Salud (Colombia). Abecé. Regulación de Precios de Medicamentos. Funciones Administrativas de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) [Internet]. Bogotá; 2019 [acceso em 2021 Jan 9]. Disponível em: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abecce-regulacion-precios-medicamentos.pdf>
158. Ministerio de Comercio Industria y Turismo (Colombia). Asistencia técnica a las autoridades nacionales presentando propuesta de metodología para fijación de precios de medicamentos al sector farmacéutico [Internet]. Bogotá; 2001 [acceso em 2021 Jan 9]. Disponível em: <https://www.mincit.gov.co/minindustria/estrategia-transversal/regulacion/comision-nacional-de-precios-de-medicamentos-y-dis/precios-de-medicamentos>
159. Gobierno de Colombia. Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) [Internet]. Bogotá; 2021 [acceso em 2021 Jan 11]. Disponível em: <https://www.sic.gov.co/>
160. Ministério das Relações Exteriores (Brasil). Como Exportar: Colômbia [Internet]. Brasília; 2012 [acceso em 2021 Jan 11]. Disponível em: <https://sistemas.mre.gov.br/kitweb/datafiles/Bruxelas/pt-br/file/CEXBelgica.pdf>
161. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Spain [Internet]. Paris; 2021 [acceso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/spain.htm>
162. World Health Organization (WHO). Countries: Spain [Internet]. Geneva; 2021 [acceso em 2021 Jan 12]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/esp/>
163. Gobierno de España. La Moncloa [Internet]. Madrid; 2021 [acceso em 2021 Jan 12]. Disponível em: <https://www.lamoncloa.gob.es/Paginas/index.aspx>
164. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid; 2012 [acceso em 2021 Jan 12]. Disponível em: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/docs/sns2012/SNS012\\_\\_Espanol.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/docs/sns2012/SNS012__Espanol.pdf)
165. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and

- Reimbursement (Spain) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
166. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid; 2021 [acesso em 2021 Jan 12]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/>
167. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). AEMPS. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. Segunda edición [Internet]. Madrid; 2014 [acesso em 2021 Jan 14]. Disponível em: [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf?x54046](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf?x54046)
168. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Reglamento Interno De La Comisión Interministerial De Precios De Los Medicamentos (CIMP) [Internet]. 2019 [acesso em 2021 Jan 14]. Disponível em: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO\\_CIMP\\_30\\_09\\_2019.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/REGLAMENTO_CIMP_30_09_2019.pdf)
169. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 177/2014 [Internet]. Boletín Oficial del Estado; Mar 25, 2014. Disponível em: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-3189>
170. Epstein D, Espín J. Evaluation of new medicines in Spain and comparison with other European countries. Gac Sanit [Internet]. 2020 [acesso em 2021 Jan 22];34(2):133–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.02.009>
171. Ministerio de Sanidad (España). Resolución de 2 de junio de 2020 [Internet]. Boletín Oficial del Estado; Jun 12, 2020. Disponível em: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-6025#:~:text=A-2020-6025-,Resolución de 2 de junio de 2020%2C de la Dirección,amparo de la previsión del](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2020-6025#:~:text=A-2020-6025-,Resolución de 2 de junio de 2020%2C de la Dirección,amparo de la previsión del)
172. World Health Organization (WHO). Pricing of cancer medicines and its impacts [Internet]. Geneva; 2018 [acesso em 2021 Jan 22]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1>
173. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Profesionales. Farmacia [Internet]. Madrid; 2021 [acesso em 2021 Jan 22]. Disponível em: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/home.htm>
174. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (Spain) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9].

Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>

175. Gobierno de España. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) [Internet]. Madrid; 2021 [acesso em 2021 Jan 22]. Disponível em: <https://www.isciii.es/QuienesSomos/CentrosPropios/AETS/Paginas/default.aspx>
176. Servicio Navarro de Salud (España). Evaluación de nuevos medicamentos en España. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM) [Internet]. 2007 [acesso em 2021 Jan 22]. Disponível em: <http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>
177. Gobierno de España. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) [Internet]. Madrid; 2021 [acesso em 2021 Jan 22]. Disponível em: <http://www.oepm.es/es/index.html>
178. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: United States [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/united-states.htm>
179. World Health Organization (WHO). Countries: United States of America [Internet]. Genebra; 2021 [acesso em 2021 Jan 24]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/usa/>
180. Sullivan SD, Watkins J, Sweet B, Ramsey SD. Health Technology Assessment in Health-Care Decisions in the United States. Value Heal [Internet]. 2009 [acesso em 2021 Jan 24];12(SUPPL. 2):S39–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00557.x>
181. United States Government. US Department of Veteran Affairs [Internet]. 2021 [acesso em 2021 Jan 25]. Disponível em: <https://www.va.gov/>
182. United States Government. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. 2021 [acesso em 2021 Jan 25]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
183. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Estados Unidos) [Internet]. 2018 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
184. United States Senate. Committee on Finance. The Prescription Drug Pricing Reduction Act of 2019 [Internet]. Washington; 2019 [acesso em 2021 Jan 24]. Disponível em: [https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/PDPRA Committee Report 092519 FINAL.pdf](https://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/PDPRA%20Committee%20Report%20092519%20FINAL.pdf)

185. United States Government. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [Internet]. Rockville; 2021 [acesso em 2021 Jan 24]. Disponível em: <https://www.ahrq.gov/>
186. United States Government. United States Patent and Trademark Office (USPTO) [Internet]. Alexandria; 2021 [acesso em 2021 Jan 25]. Disponível em: <https://www.uspto.gov/patents/basics>
187. Gontijo FM. Patentes Farmacêuticas: Uma Análise do Sistema Brasileiro de Concessão de Pedidos à Luz das Novas Tendências Internacionais [dissertação] [Internet]. [Nova Lima: Faculdade de Direito Milton Campos]; 2009 [acesso em 2021 Jan 25]. Disponível em: <http://www3.mcampos.br:84/u/201503/fabiolamoreiragontijopatentesfarmaceuticasumaanalisedosistemabrasileirode.pdf>
188. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: France [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/france.htm>
189. (WHO) WHO. Countries: France [Internet]. Genebra; 2021 [acesso em 2021 Jan 25]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/fra/>
190. Van Ganse E, Chamba G, Bruet G, Becquart V, Stamm C, Lopes S MC. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. PPRI Pharma Profile France 2008 [Internet]. 2008 [acesso em 2021 Jan 26]. Disponível em: [https://ppri.goeg.at/ppri\\_pharma\\_profiles](https://ppri.goeg.at/ppri_pharma_profiles)
191. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (France) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
192. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (France) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
193. Les Entreprises du Médicament (France). Prix, résultats et fiscalité des entreprises [Internet]. Paris; 2020 [acesso em 2021 Jan 27]. Disponível em: <https://www.leem.org/prix-resultats-et-fiscalite-des-entreprises>
194. Haute Autorité de Santé (France). Commission de La Transparence. Rapport d'activité 2019 [Internet]. Saint-Denis; 2020 [acesso em 2021 Jan 27]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1267546/fr/publications-institutionnelles](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1267546/fr/publications-institutionnelles)

195. Ministère Chargé de la Propriété Industrielle (France). l'INPI [Internet]. Courbevoie; 2021. Disponível em: <https://www.inpi.fr/fr>
196. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Greece [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/greece.htm>
197. World Health Organization (WHO). Countries: Greece [Internet]. Genebra; 2021 [acesso em 2021 Jan 28]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/grc/>
198. Vardica A K V. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information. PPRI Pharma Profile Greece 2007 [Internet]. 2007 Jun [acesso em 2021 Jan 29]. Disponível em: [https://ppri.goeg.at/ppri\\_pharma\\_profiles](https://ppri.goeg.at/ppri_pharma_profiles)
199. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Greece) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
200. National Organization for Medicines (Greece). Organization [Internet]. Athens; 2021 [acesso em 2021 Fev 10]. Disponível em: <https://www.eof.gr/web/guest>
201. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (Greece) [Internet]. 2019 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
202. Hellenic Industrial Property Organisation (Greece). OBI Profile [Internet]. Athens; 2021 [acesso em 2021 Fev 13]. Disponível em: <http://www.obi.gr/en/>
203. National Organization for Medicines (Greece). Guidelines on how to acquire Patent, Patents of Addition and Utility Model Certificates [Internet]. Athens; 2002 [acesso em 2021 Fev 13]. Disponível em: [https://www.obi.gr/obi/Portals/0/ImagesAndFiles/Files/odhgies\\_de\\_pyx\\_en.pdf](https://www.obi.gr/obi/Portals/0/ImagesAndFiles/Files/odhgies_de_pyx_en.pdf)
204. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Italy [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/italy.htm>
205. World Health Organization (WHO). Countries: Italy [Internet]. Genebra; 2021 [acesso em 2021 Fev 14]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/ita/>
206. Martini N, Folino Gallo P MS. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement



em: [https://ppri.goeg.at/ppri\\_pharma\\_profiles](https://ppri.goeg.at/ppri_pharma_profiles)

207. Ministero della Salute (Italia). Punti di forza del Servizio Sanitario Nazionale [Internet]. Rome; 2019 [acesso em 2021 Fev 14]. Disponível em: <http://www.salute.gov.it/portale/cureUE/homeCureUE.jsp>
208. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Italy) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
209. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'agenzia [Internet]. Rome; 2021 [acesso em 2021 Fev 14]. Disponível em: <https://www.aifa.gov.it/>
210. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (Italy) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
211. Ministero dello, sviluppo economico (Italia). Ufficio Italiano Brevetti e Marchi [Internet]. Rome; 2021 [acesso em 2021 Fev 15]. Disponível em: <https://uibm.mise.gov.it/index.php/it/>
212. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: New Zealand [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/new-zealand.htm>
213. World Health Organization (WHO). Countries: New Zealand [Internet]. Geneva; 2021 [acesso em 2021 Fev 17]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/nzl/>
214. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (New Zealand) [Internet]. 2019 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
215. Ministry of Health (New Zealand). Medicines New Zealand [Internet]. Wellington; 2011 [acesso em 2021 Fev 17]. Disponível em: <https://www.health.govt.nz/publication/medicines-new-zealand>
216. Ministry of Health (New Zealand). New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe) [Internet]. Wellington; 2021 [acesso em 2021 Fev 17]. Disponível em: <https://www.medsafe.govt.nz/>
217. New Zealand Government. Pharmaceutical Management Agency of New Zealand (PHARMAC) [Internet]. Wellington; 2021 [acesso em 2021 Fev 17].

Disponível em: <https://pharmac.govt.nz/>

218. Vergheze NR, Barrenetxea J, Bhargava Y, Agrawal S, Finkelstein EA. Government pharmaceutical pricing strategies in the Asia-Pacific region: an overview. *J Mark Access Heal Policy* [Internet]. 2019 [acesso em 2019 Mai 5];7(1):1601060. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1601060>
219. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (New Zealand) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
220. Ministry of Health (New Zealand). Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Prescription for Pharmacoeconomic Analysis: Methods for cost-utility analysis [Internet]. 2015 [acesso em 2021 Fev 18]. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/pfpa-2-2.pdf>
221. Ministry of Business, Innovation and Employment (New Zealand). Intellectual Property Office of New Zealand [Internet]. Wellington; 2021 [acesso em 2021 Fev 17]. Disponível em: <https://www.iponz.govt.nz/about-ip/patents/>
222. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Data: Portugal [Internet]. Paris; 2021 [acesso em 2021 Mar 6]. Disponível em: <https://data.oecd.org/portugal.htm>
223. World Health Organization (WHO). Countries: Portugal [Internet]. Geneva; 2021 [acesso em 2021 Jan 7]. Disponível em: <https://www.who.int/countries/prt/>
224. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, Dedet G, Eckhardt H, Fogarty E, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit* [Internet]. 2016 [acesso em 2021 Jan 7];18(5):1–122. Disponível em: <https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23163en>
225. World Health Organization (WHO). Regional Office for Europe. Countries. Portugal. 2021 [acesso em 2021 Jan 7]; Disponível em: <https://www.euro.who.int/en/countries/portugal>
226. Serviço Nacional de Saúde (Republica Portuguesa). Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) [Internet]. Lisboa; 2021 [acesso em 2021 Jan 7]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/>
227. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. Pricing and Reimbursement (Portugal) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Dez 9].



- em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
228. Portugal. Decreto-Lei n.º 97/2015 [Internet]. 2015 [acesso em 2021 Jan 8]. Disponível em: [https://dre.pt/home/-/dre/67356991/details/maximized?p\\_auth=2jnk7Nkz](https://dre.pt/home/-/dre/67356991/details/maximized?p_auth=2jnk7Nkz)
  229. Clarivate Analytics. Cortellis for Regulatory Intelligence. How to Market Generics and Biosimilars (Portugal) [Internet]. 2019 [acesso em 2020 Dez 9]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/>
  230. Serviço Nacional de Saúde (Republica Portuguesa). Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed). Avaliação de tecnologias de saúde [Internet]. Lisboa; 2021 [acesso em 2021 Jan 8]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude>
  231. Ministério das Relações Exteriores (Brasil). Divisão de Inteligência Comercial. Como Exportar: Portugal. Brasília; 2013.
  232. Câmara de Medicamentos (Brasil). Resolução nº 1, de 08 de Janeiro de 2001.Regulamenta a apresentação do Relatório de Comercialização (Apresentações e Salários e encargos) à Câmara de Medicamentos [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Jan 9, 2001. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/resolucoes>
  233. Truong J, Chan KKW, Mai H, Chambers A, Sabharwal M, Trudeau ME, et al. The impact of pricing strategy on the costs of oral anti-cancer drugs. *Cancer Med.* 2019;8(8):3770–81.
  234. Marques MB. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* [Internet]. 2000;7(1):07–21. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-264323>
  235. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability* [Internet]. 2017 [acesso em 2021 Mar 5]. Disponível em: <https://www.politico.eu/wp-content/uploads/2017/01/OECD-on-new-drugs-and-pricing.pdf>
  236. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução - RDC nº 205, de 28 de Dezembro de 2017. Dispõe sobre procedimentos especiais de registro de novos medicamentos e outros trâmites para medicamentos destinados a doenças raras [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil; Dez 29, 2017. Disponível em: [https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1486126/do1-2017-12-29-](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1486126/do1-2017-12-29-)

resolucao-rdc-n-205-de-28-de-dezembro-de-2017-1486122

237. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and care excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2015 [acesso em 2021 Mar 5];19(14):1–503. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19140/#/abstract>