



I Prêmio SEAE de
Artigos em Advocacia da
Concorrência e Regulação
Econômica

Primeiro lugar
Categoria 1 - Advocacia da concorrência



A Regulação de Preços de Medicamentos Novos: Aprendizados para o Brasil a partir de Casos Internacionais

Caroline Miranda Alves de Souza

Julia Paranhos

Lia Hasenclever

**I PRÊMIO SEAE DE ARTIGOS EM ADVOCACIA DA CONCORRÊNCIA E
REGULAÇÃO ECONÔMICA**

CATEGORIA 1 - Advocacia da concorrência

TEMA 1.1. Impacto da regulação no acesso a produtos e serviços na área de saúde

**TÍTULO DO TRABALHO: A regulação de preços de medicamentos novos:
aprendizados para o Brasil a partir de casos internacionais**

A regulação de preços de medicamentos novos: aprendizados para o Brasil a partir de casos internacionais

RESUMO: Desde 2003, a indústria farmacêutica no Brasil é regulada, no que diz respeito ao preço, pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Todavia, com o passar dos anos, a regulação estabelecida começou a sofrer críticas, sobretudo por parte das empresas farmacêuticas nacionais, que buscam obter preços capazes de remunerar seus investimentos em inovação para desenvolvimento de medicamentos novos. Por este motivo, o objetivo deste artigo é apresentar como a literatura internacional aborda a interação entre inovação e regulação de preços voltadas para a indústria farmacêutica visando contribuir com o debate ainda incipiente desse tema no Brasil. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados *Web of Science* buscando por artigos que tratassem sobre a regulação de preços de medicamentos novos. Assim, foi possível observar que: (i) para incentivar o desenvolvimento de uma inovação no país não basta ter preços livres, é necessário todo um arcabouço (sistema de inovação) que propicie o desenvolvimento de inovações; (ii) a CMED é uma secretaria-executiva parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, seguindo o padrão de diversos países, em que se ressalta a importância de profissionais qualificados para avaliar a tecnologia e o preço solicitado; (iii) algumas agências internacionais possuem mecanismos de definição de preços inferiores aos de medicamentos que já estão no mercado ou ainda de revisão para baixo dos preços estabelecidos anteriormente, regra que está ausente na regulação brasileira; (iv) a seleção de países utilizados como referência para a definição de preços, assim como o monitoramento de como os preços variam ao longo do tempo nesses países são fatores-chave para uma boa prática de regulação; e (v) concorrência e regulação são complementares e devem atuar conjuntamente para se alcançar resultados mais desejáveis no mercado farmacêutico brasileiro. Ressalta-se que, neste artigo, a literatura analisada abrange apenas alguns dos países membros da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico e que, na maioria das vezes, estes países possuem apenas regulação de reembolso, visando a incorporação de medicamentos novos em seus sistemas de saúde. No caso do Brasil, a situação é bem diferente, pois não há um mecanismo de reembolso para medicamentos no sistema público, mas sim a previsão, pelo Sistema Único de Saúde, de acesso universal, integral e equânime à saúde. Dessa forma, a regulação de preços no Brasil se dá para compras privadas e públicas. Conclui-se que é de extrema importância que sejam feitas revisões periódicas na regulação de preços de medicamentos para que se obtenha resultados mais satisfatórios para consumidores e empresas.

Palavras-chave: Medicamentos novos. Inovação. Regulação de preços. Indústria farmacêutica.

INTRODUÇÃO

Em uma indústria baseada em ciência¹, como a farmacêutica, a inovação é essencial para a lucratividade e a sobrevivência das empresas a longo prazo (OMTA; BOUTERT; VAN ENGELLEN, 1994). Nessas indústrias, a inovação contínua depende do retorno do investimento para financiar o desenvolvimento da próxima geração de produtos. A indústria farmacêutica difere de outras indústrias inovadoras em três características: (i) a proporção do lucro reinvestido em pesquisa e desenvolvimento (P&D) é maior²; (ii) o custo médio de P&D de medicamentos de sucesso é alto³ devido aos requisitos regulatórios e as muitas incertezas técnicas e econômicas envolvidas; e (iii) a recuperação do investimento é altamente dependente da proteção de patentes (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011).

Parte dessas características pode ser explicada porque os produtos farmacêuticos estão inicialmente sujeitos à regulação de aprovação de comercialização no que diz respeito à sua segurança e eficácia, onde seus efeitos clínicos são avaliados em relação ao placebo ou à terapia padrão existente. Essa regulação sanitária também afeta a proteção da patente que, apesar de ser de 20 anos na maioria dos países, tem seu tempo corroído, por exemplo, pela duração dos ensaios clínicos para estabelecer a qualidade, segurança e eficácia do produto, que pode durar aproximadamente dez anos entre pesquisa pré-clínica e clínica (COSTA-FONT; MCGUIRE; VAROL, 2015).

Além disso, dado que a maioria dos medicamentos novos são adquiridos por seguradoras de saúde ou por governos, e devido ao rápido aumento nas despesas com medicamentos e a necessidade de controlar o orçamento de saúde, esses medicamentos podem estar também sujeitos à regulação de preços e reembolso (LEVAGGI, 2014; COSTA-FONT; MCGUIRE; VAROL, 2015). Segundo Shaikh, Del Giudice e Kourouklis (2021), a justificativa para regular os preços é direta, reduz os preços dos medicamentos e, portanto, restringe o aumento dos gastos de seguradoras, governos e consumidores. Todavia, a regulação pode reduzir também a disposição das empresas para investir em P&D. Isto se dá porque, em geral, a indústria farmacêutica financia sua P&D por meio de recursos próprios, e por isso a implementação de uma regulação de preços pode reduzir a inovação ou ainda direcionar a P&D (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011).

Desse modo, elaborar uma regulação de preços de medicamentos que seja capaz de garantir o acesso adequado a tratamentos eficazes, promover a inovação e gerar custo-benefício (“*value for money*”)⁴ tem se tornado um desafio global (GARATTINI; CORNAGO; DE COMPADRI, 2007; SOREK, 2014; PEREIRA *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2019).

No Brasil, a regulação que está em vigor atualmente foi estabelecida em 2003, e não foram feitas alterações significativas na mesma desde então. Ao mesmo tempo, entre os anos de 2003 e 2016, uma série de políticas industriais e de ciência, tecnologia e inovação voltadas à indústria farmacêutica foram implementadas no Brasil (HASENCLEVER *et al.*, 2016; CGEE, 2017; PARANHOS *et al.*, 2021) e ajudaram no fortalecimento da capacidade produtiva e inovativa das empresas farmacêuticas nacionais (PARANHOS; MERCADANTE;

¹ Segundo Bell e Pavitt (1993), nesse tipo de indústria, o conhecimento científico, gerado a partir de atividades internas e externas de P&D, desempenha um papel central na acumulação tecnológica e capacidade inovativa das empresas para geração de inovação e sustentação de sua concorrência.

² Segundo Scherer (2010), entre 1999 e 2003, as taxas de P&D farmacêutica/vendas foram quase cinco vezes maiores que as de suas contrapartes de manufatura nos EUA.

³ Estima-se que os investimentos em P&D variem entre US\$ 500 milhões e US\$ 2 bilhões dependendo da terapia em desenvolvimento (COSTA-FONT; MCGUIRE; VAROL, 2015).

⁴ A partir daqui será utilizada a tradução como custo-benefício, já que este termo se refere ao valor que o medicamento ‘merece’, ou seja, a pagar de acordo com o valor ou a utilidade do medicamento.

HASENCLEVER, 2020). Ou seja, todo o cenário sofreu alterações ao longo deste período, mas a regulação se manteve estática. Esse é um dos motivos que tem gerado críticas à regulação atual, além de outras questões que serão discutidas posteriormente, e que culminou na abertura de uma consulta pública em 2021, buscando fazer alterações na regulação de preços, sobretudo voltadas aos preços de medicamentos inovadores.

Ao mesmo tempo, poucos são os artigos que buscam investigar a regulação de preços no Brasil. Por exemplo, Dias, Santos e Pinto (2019) analisaram o modelo de reajuste de preços de medicamentos em vigor. Já Miziara e Coutinho (2015) investigaram o descolamento dos preços praticados nas farmácias ao preço máximo ao consumidor (PMC) estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), observando que muitos deles estavam bem abaixo do PMC, resultado muito similar ao encontrado por Souza, Paranhos e Hasenclever (2021a). Outros artigos que tratam sobre o mesmo tema chegam a observações e conclusões similares. Monte (2019) afirma que a regulação atual não garante a ampliação ao acesso a medicamentos e nem o interesse das empresas em aumentar a produtividade e reduzir custos. Já Delgado (2015) afirma que devem ser adotadas novas estratégias para corrigir ou ajustar o preço dos medicamentos. Todos os artigos têm em comum destacar a necessidade de alterações na regulação atual, porém, em sua maioria, visando a ampliação do acesso a medicamentos, sem discutir o papel da inovação.

Sendo assim, este artigo apresenta como a literatura internacional aborda a interação entre inovação e regulação de preços voltadas para a indústria farmacêutica com o objetivo de contribuir para o debate ainda incipiente desse tema no Brasil.

METODOLOGIA

Para o levantamento bibliográfico foi realizada uma busca na base de dados *Web of Science*, utilizando-se as seguintes palavras-chave: “Innovat*” AND “regulation” AND “pric*” AND “pharm*”, que deveriam aparecer conjuntamente no resumo. Essa pesquisa foi realizada em junho de 2021 e resultou em um total inicial de 52 artigos, os quais foram publicados entre os anos de 1992 e 2021. Todavia, dois dos artigos identificados não foram encontrados para *download*, sendo assim foram excluídos da análise.

Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos dos artigos identificados para verificar se os mesmos estavam relacionados ao estudo pretendido, quando estes não condiziam com o que era objetivado, realizava-se a leitura do resumo para decidir por sua exclusão ou não. Após a leitura do título foram excluídos 17 artigos, os quais não discutiam regulação de preços (na sua maioria, discutiam regulação sanitária ou outras questões relacionadas). Sendo assim, restaram 33 artigos para os quais foi realizada a análise a seguir, buscando investigar a pertinência desses artigos.

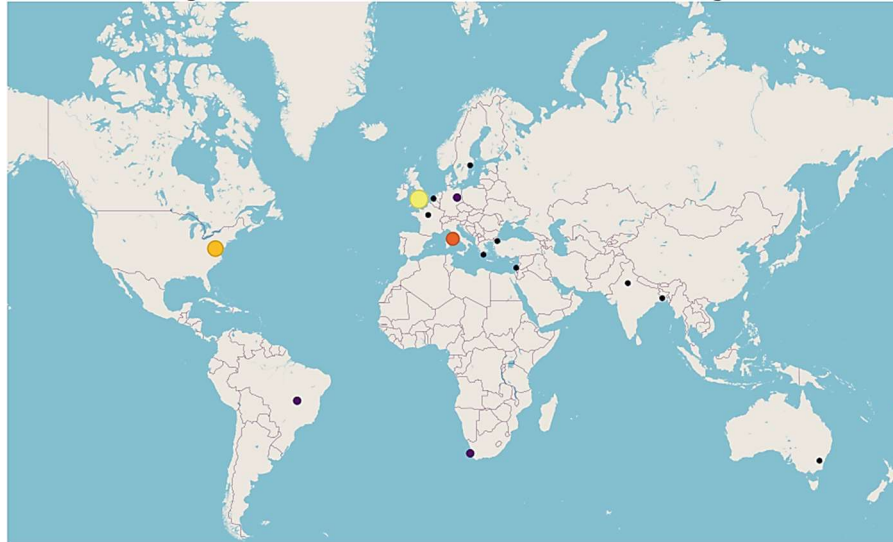
Quanto à quantidade de artigos publicados por ano, nota-se que há três anos com destaque, 2019 com seis publicações, 2007 com quatro e 2014 com três. Por sua vez, 2008, 2010, 2020 e 2021 aparecem com duas publicações cada. A quantidade de artigos publicados por ano pode estar indicando que a questão da regulação é uma preocupação mais recente, que ganha destaque sobretudo em meados dos anos 2000. Este fato pode estar relacionado a implementação pelos países do Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS, em inglês), que ampliou as barreiras à entrada no setor farmacêutico e o período de proteção de patentes, que passou a ser de 20 anos (CGEE, 2017).

Quanto à localização dos primeiros autores dos artigos selecionados⁵, três artigos não informaram o endereço. Quanto aos demais artigos, observa-se que os países que concentram

⁵ Esses países são relativos à localização dos autores e não necessariamente refletem os países que estão discutidos em cada artigo.

o maior número de artigos foram Inglaterra (seis), Estados Unidos da América (EUA) (cinco) e Itália (quatro). África do Sul, Alemanha e Brasil possuíam dois artigos cada e Austrália, Bangladesh, França, Grécia, Holanda, Índia, Líbano, Suécia e Turquia possuíam apenas um artigo cada. A Figura 1 faz o georreferenciamento desses autores.

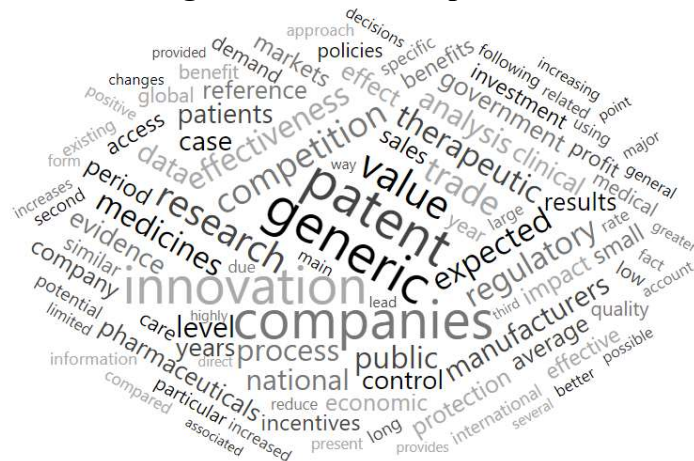
Figura 1 – Georreferenciamento dos artigos



Fonte: Elaboração própria.

Por meio do *software Orange*⁶, foi observado que as dez palavras que aparecem com maior frequência nos artigos foram: “generic”, “patent”, “companies”, “innovation”, “value”, “research”, “competition” e “trade”. Outras palavras que também aparecem com bastante frequência são: regulação/controle, custo-efetividade e governo. Essas palavras demonstram que os artigos analisados estão alinhados com o objetivo deste artigo, que é analisar a interação entre inovação e regulação de preços. As palavras em destaque também reforçam a ideia de que tanto os medicamentos genéricos quanto a inovação funcionam como formas de ampliar a concorrência no mercado farmacêutico. Por outro lado, cabe ao governo de cada país decidir pela implementação ou não da regulação de preços, as quais podem permitir que os medicamentos sejam adquiridos com base em seu custo-efetividade ou no seu valor de uso, por exemplo, como será visto ao longo deste artigo. A Figura 2 apresenta uma nuvem com as principais palavras mencionadas nos textos analisados.

Figura 2 – Nuvem de palavras

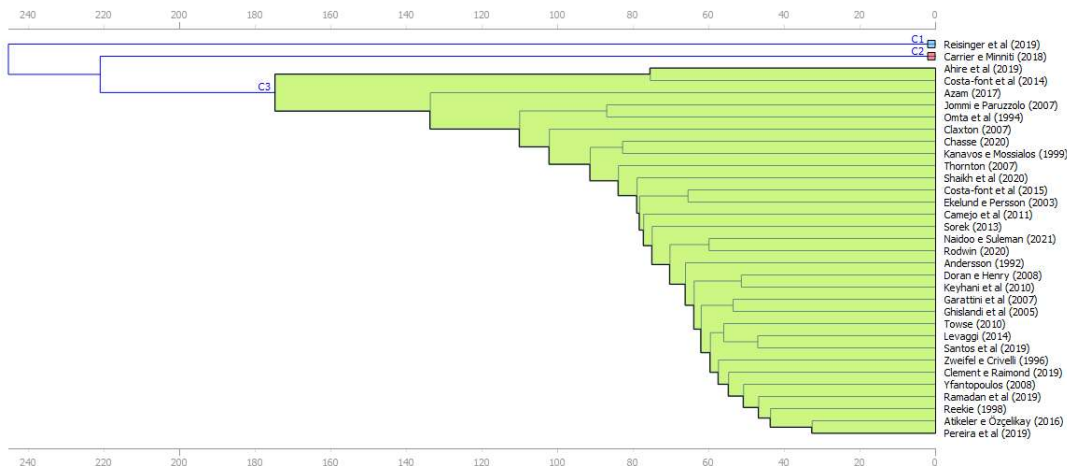


Fonte: Elaboração própria.

⁶ Disponível em: <https://orangedatamining.com/download/#windows>

Finalmente, quando elaborado um *cluster* hierárquico (Figura 3), com base no conteúdo dos artigos, é possível notar que a maior parte dos artigos analisados estão bastante conectados entre si, como, por exemplo, Claxton (2007) e Thornton (2007) que discutem a possibilidade de implementação de um modelo de precificação baseada em valor (VBP, sigla em inglês para *value-based pricing*) no Reino Unido.

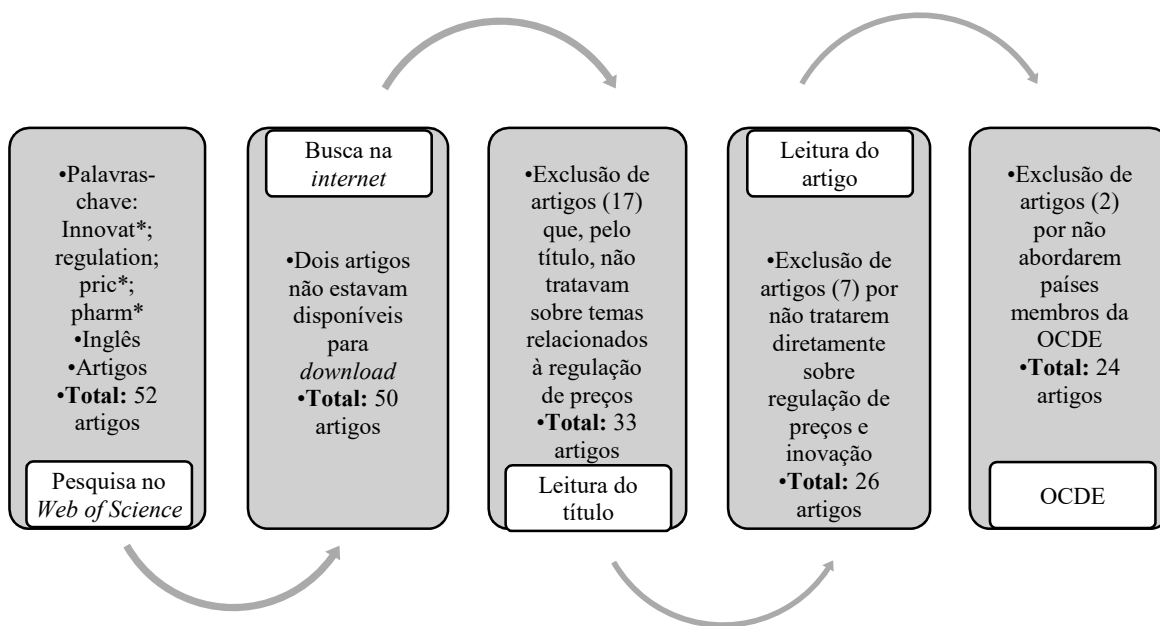
Figura 3 – Cluster hierárquico entre os textos



Fonte: Elaboração própria.

Após a leitura dos artigos selecionados, observou-se que alguns deles não correspondiam ao que era pretendido neste estudo, por isso foram excluídos mais sete artigos. A maior parte deles estava localizada nas pontas do *cluster* hierárquico. Além disso, optou-se por manter apenas os artigos que tratavam sobre os países que fazem parte da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), sendo excluídos mais dois artigos (um sobre a África do Sul e outro sobre o Líbano). Posteriormente, mais dois artigos foram excluídos porque não se enquadram no escopo deste artigo. A revisão da literatura se baseia, portanto, em 22 artigos. A Figura 4 apresenta resumidamente os procedimentos para seleção dos artigos.

Figura 4 – Procedimentos para seleção dos artigos



Fonte: Elaboração própria.

INTERAÇÃO ENTRE INOVAÇÃO E REGULAÇÃO DE PREÇOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Como visto na Introdução, a inovação é de suma importância para a indústria farmacêutica, mas a inovação nesta indústria difere de outras indústrias inovadoras (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011).

A indústria farmacêutica é considerada um oligopólio diferenciado, com a existência de barreiras à entrada decorrentes da estratégia de diferenciação das empresas, às quais são fortemente influenciadas pelas atividades de P&D e de *marketing* e propaganda. A lealdade à marca também é uma característica desta indústria, permitindo que as empresas obtenham lucros supranormais por um longo período de tempo devido à existência de patentes. Além disso, a indústria farmacêutica possui particularidades no tocante à estratégia de preços, nos esforços de propaganda e *marketing*, na definição das atividades de P&D e de patentes que podem variar de um país para outro (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

Um exemplo dessas particularidades diz respeito à regulação de preços de medicamentos. A regulação dos mercados farmacêuticos pode ocorrer por meio de duas óticas: (i) a da oferta, visando principalmente minorar os problemas decorrentes do funcionamento do mercado, com efeitos indiretos sobre os preços, ou por meio de políticas ativas sobre preços/margens de lucro, atuando de forma direta na redução dos preços; e (ii) a da demanda, que visa fortalecer o poder de barganha do comprador (HASENCLEVER, 2002).

Além disso, a regulação pode variar de acordo com o país e a motivação para sua implementação, em que, nos países em que uma parte substancial da população é coberta por esquemas de seguro saúde, a regulação de preços é parte da estratégia de contenção de gastos, e nos países em que os consumidores arcam com a maior parte das despesas, a regulação de preços é tida como uma forma de ampliar o acesso a medicamentos (HASENCLEVER, 2002).

O número e o tipo de compradores nesta indústria estão fortemente ligados aos esquemas de financiamento e de distribuição de medicamentos. A realização da compra, seja por governos ou por seguradoras de saúde, como um único grande comprador, dá origem a formação de grandes monopólios, com grande possibilidade de negociação de preços (poder de barganha), isto tende a ocorrer em maior parte nos países desenvolvidos. Todavia, esse poder de barganha em relação aos produtores tende a ser quase inexistente nos países em que as despesas com medicamentos ocorrem, em sua maioria, por desembolso direto, que é o caso nos países menos desenvolvidos (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

A regulação pode ainda assumir as seguintes formas: acompanhamento dos preços; fixação de preços baseada em custos ou na rentabilidade; fixação de preços de referência por categoria terapêutica; fixação de preços menores para a entrada de medicamentos genéricos ou similares; fixação de preços por comparação internacional; fixação de preços considerando variações nas quantidades comercializadas; e, congelamento de preços reais (HASENCLEVER, 2002).

Desta forma, observa-se que existem diferentes políticas e métodos para regular os preços de medicamentos. Todavia, algumas políticas são mais apropriadas para medicamentos novos sob patente, por exemplo, a precificação de referência externa (PRE), que é a prática de usar o preço de um medicamento em um ou vários países para definir ou negociar o preço em um determinado país, enquanto outras tendem a ser mais específicas aos genéricos e similares, por exemplo, a precificação de referência interna (PRI), que utiliza preços de produtos idênticos ou similares no país ao definir um preço. Alguns países optam ainda por utilizar um sistema de preços de referência para reembolso (PRR), que implica em agrupar produtos idênticos ou similares e determinar um valor máximo de reembolso a ser coberto por terceiros, com o

paciente pagando apenas a diferença entre o PRR e o preço na farmácia (SOUZA; PARANHOS; HASENCLEVER, 2021b).

Esta seção discute como a literatura aborda a interação entre inovação e regulação de preços na indústria farmacêutica, e como a precificação atende ao duplo objetivo de promover maior acesso a medicamentos, por meio da redução de preços, e incentivar a inovação farmacêutica, por meio de preços que remunerem os investimentos inovadores. Na primeira subseção, apresenta-se uma discussão sobre como a regulação de preços pode influenciar no lançamento de medicamentos novos. A segunda subseção apresenta uma discussão sobre como a regulação de preços pode afetar a realização das atividades de P&D na indústria farmacêutica. Cabe ressaltar que todos os países apresentados nesta revisão de literatura são considerados países desenvolvidos e membros da OCDE, ao contrário do Brasil, que é um país em desenvolvimento.

Regulação de preços *versus* lançamento de medicamentos novos

Em geral, a literatura pontua que as regulações de preços são capazes de impedir o surgimento de medicamentos novos no mercado, atrasar a adoção destes ou ainda levar à retirada de produtos existentes do mercado. Há estudos que comprovam que regulações de preço têm potencial para influenciar na retirada de alguns medicamentos do mercado, mas sem que haja um efeito significativo no acesso a medicamentos, já que pode haver produtos rivais no mercado, sejam similares ou genéricos. Todavia, outros fatores relacionados às características dos medicamentos, além da regulação, conseguem influenciar positivamente na adoção de medicamentos novos no mercado, como será visto nesta subseção.

A suposição de que a existência de uma regulação de preços em um dado país pode dificultar o estudo e o surgimento de medicamentos novos no país, enquanto, por outro lado, a ausência de regulação proporcionaria um maior desenvolvimento de medicamentos foi estudada por Keyhani *et al.* (2010). Os autores investigaram se os EUA, que não regulam os preços dos medicamentos, são os responsáveis pelo desenvolvimento de uma parcela desproporcional de novas entidades moleculares (NME, sigla em inglês) produzidas no mundo, em contraponto com outros países que instituíram pelo menos uma forma de regulação de preços. As principais conclusões foram que: (i) os EUA responderam por 42% dos gastos com medicamentos prescritos e 40% do produto interno bruto (PIB) entre os países inovadores das NME e foram responsáveis pelo desenvolvimento de 43,7% das NME; (ii) o Reino Unido foi responsável pelo desenvolvimento de 12,5% das NME e por 4,7% dos gastos com medicamentos prescritos e 5,9% do PIB entre os países inovadores; (iii) o Japão foi responsável pelo desenvolvimento de 9,7% das NME e foi responsável por 18,9% dos gastos com medicamentos prescritos e 19,1% do PIB entre os países inovadores; (iv) Suíça e Bélgica inovaram proporcionalmente mais do que sua contribuição para o PIB ou gastos com medicamentos prescritos; e (v) Espanha, Coréia, Austrália e Itália inovaram proporcionalmente menos. Assim, apesar de se afirmar que a livre precificação e os preços mais altos nos EUA são fundamentais para incentivar a inovação, os autores concluem que a contribuição dos EUA para a descoberta global de NME foi aproximadamente proporcional à sua contribuição para a riqueza global e aos gastos com medicamentos prescritos, enquanto países com diferentes tipos de regulação de preços pareceram inovar proporcionalmente mais com relação às variáveis analisadas. Desse modo, os autores sugerem que a regulação de preços provavelmente não afeta a inovação específica do país, e que o sucesso relativo da indústria farmacêutica em cada país pode estar mais relacionado aos investimentos específicos em capital humano, educação, tecnologia, infraestrutura de informação e escolhas estratégicas (KEYHANI *et al.*, 2010).

Além de influenciar no surgimento de um medicamento novo no mercado, alguns autores argumentam que a existência de uma regulação de preços pode atrasar a adoção de

medicamentos novos no país (COSTA-FONT; MCGUIRE; VAROL, 2015), já que, em geral, se assume que os preços dos medicamentos precisam ser determinados livremente para que a indústria farmacêutica possa recuperar suas despesas associadas com P&D (CHASSE, 2020). Frente a essa hipótese, Costa-Font, Mcguire e Varol (2015) analisaram o impacto das regulações de preço e de reembolso nos tempos de lançamento de medicamentos novos em uma amostra de países da OCDE e uma subamostra de países europeus, e descobriram que a regulação pode de fato atrasar a adoção destes medicamentos. Os autores observaram ainda que a existência de interdependências nos preços pode ter um efeito indireto⁷ adicional da regulação sobre os tempos de lançamento, havendo fortes evidências de que a PRE retarda a adoção de inovação. Além disso, segundo os autores, economias de escala, a importância terapêutica de inovações⁸, o tamanho e o número de mercados em que uma empresa⁹ opera pode contrabalançar o impacto retardador da regulação na adoção de medicamentos novos, reduzindo o tempo de entrada. Assim, apesar dos autores destacarem a importância das regulações de preços e de reembolso no atraso da adoção de medicamentos novos, destaca-se que a relevância da inovação e a concorrência são fatores também importantes para promover a entrada mais rápida de medicamentos novos em um mercado.

Em resumo, constata-se que não é a regulação de preços, única e exclusivamente, que afeta a inovação e o seu lançamento no mercado, podendo haver outros fatores que contribuem para isso, seja com estímulos para promover a inovação (por exemplo, pesquisa financiada pelo governo ou compras públicas), ou ainda as próprias características do mercado em um país (por exemplo, importância terapêutica ou disponibilidade de outros medicamentos).

Regulação de preços *versus* estímulo às atividades de P&D na indústria farmacêutica

Alguns estudos apontam que o desenvolvimento de medicamentos novos está correlacionado com a lucratividade, e que a presença de uma regulação de preços pode afetar a P&D por meio da lucratividade. Argumenta-se que existe um *trade-off* entre a acessibilidade de medicamentos hoje e os incentivos para que as empresas forneçam medicamentos novos e melhores no futuro (SHAIKH; DEL GIUDICE; KOUROUKLIS, 2021). Em decorrência disto, Shaikh, Del Giudice e Kourouklis (2021), examinaram a ligação entre regulação de preços e intensidade de P&D e investigaram o papel do fluxo de caixa e da lucratividade como mecanismos intermediários em 10 grandes empresas farmacêuticas transnacionais. O resultado, obtido pelos autores, mostra que a exposição à regulação de preços¹⁰ está relacionada negativamente à intensidade de P&D, e este resultado é impulsionado pelo fato de a regulação de preços influenciar negativamente o fluxo de caixa e a lucratividade. Todavia, os autores observaram que, ao incluírem os efeitos fixos da empresa, não há uma relação significativa da regulação de preços com a intensidade de P&D, sugerindo que as grandes empresas estudadas por eles podem não usar suas vendas para financiar P&D. Dessa forma, segundo os autores, os resultados sugerem que as decisões de investimento das empresas são mais provavelmente impulsionadas por diferenças de longo prazo entre elas e que os efeitos das empresas determinam fortemente as estratégias delas em termos de investimento em P&D, sendo as

⁷ As empresas sabem que o preço de um medicamento em um país pode servir como referência para outros, assim o estabelecimento de um preço em um determinado mercado costuma impactar o preço obtido em outro lugar (COSTA-FONT; MCGUIRE; VAROL, 2015).

⁸ Isto se dá porque produtos que oferecem novidades terapêuticas ou vantagens com implicações significativas para os orçamentos da saúde podem ser elegíveis para uma aprovação rápida e podem receber um preço *mark-up* (COSTA-FONT; MCGUIRE; VAROL, 2015).

⁹ Segundo Costa-Font, Mcguire e Varol (2015), uma maior concentração leva a tempos de lançamento mais longos, destacando-se a importância de políticas voltadas para promover a concorrência.

¹⁰ Medida pela participação de mercado relativa na UE/EUA.

diferenças e estratégias¹¹ das empresas importantes para explicar a relação negativa entre regulação de preços e intensidade de P&D, de modo que o efeito da regulação de preços pode variar entre as empresas.

Como mencionam Shaikh, Del Giudice e Kourouklis (2021), a localização da empresa pode desempenhar um papel importante na determinação da lucratividade e da intensidade de P&D. Indo nesta direção, Jommi e Paruzzolo (2007) investigaram as variáveis que influenciam a localização da P&D por empresas farmacêuticas e de biotecnologia e as classificaram em quatro categorias¹²: ambiente regulatório, marco institucional, sistemas nacionais de inovação e desenvolvimento local e especialização. De modo geral, os autores afirmam que as empresas investigadas são atraídas por um ambiente regulatório que não lhes é hostil, e que as variáveis consideradas mais importantes para atrair investimentos são o sistema nacional de inovação, o ambiente regulatório e a qualidade científica da mão-de-obra. O investimento público em P&D também foi considerado crucial. O Quadro 2 resume os fatores que, segundo os autores, influenciam a localização da P&D.

Quadro 1 - Variáveis que influenciam a localização da P&D

Regulação	<ul style="list-style-type: none"> Processo de tomada de decisão <ul style="list-style-type: none"> Questões industriais, juntamente com questões de saúde e contenção de custos Participação da indústria no processo de tomada de decisão Parcerias público-privadas em projetos diferentes de P&D Transparência e rapidez das políticas
Políticas	<ul style="list-style-type: none"> Proteção de patente Procedimentos científicos rígidos em P&D Preço e reembolso Dinâmica competitiva
Estrutura institucional	<ul style="list-style-type: none"> Composição de propriedade Mercado de capitais orientado ao risco Governança corporativa (formal “vs.” habilitação por natureza) Mão de obra: qualidade, flexibilidade, custos
Sistema nacional de inovação	<ul style="list-style-type: none"> Fontes externas de conhecimento Conteúdo científico do formato de educação Interação entre academia, pesquisa e indústria Investimentos públicos em P&D Apoios públicos para transferência tecnológica Incentivos fiscais e financeiros para P&D privado Parcerias público-privadas em P&D
Desenvolvimento local e especialização	<ul style="list-style-type: none"> Desenvolvimento local (PIB, infraestrutura, etc.) Especialização local: baseada em <i>cluster</i>, específica do setor, de uso geral

Fonte: Traduzida de Jommi e Paruzzolo (2007).

Ainda em relação a questão da localização e sua influência na P&D, Chasse (2020) argumenta que várias empresas biofarmacêuticas são altamente inovadoras e lucrativas¹³,

¹¹ Fatores como tamanho da empresa, *know-how* tecnológico e conhecimento científico acumulados internamente podem fornecer às empresas uma vantagem competitiva distinta. Além disso, as características dos gerentes podem desempenhar um papel importante nas decisões de P&D (SHAIKH; DEL GIUDICE; KOUROUKLIS, 2021).

¹² Jommi e Paruzzolo (2007) destacam que alguns desses fatores dependem diretamente da ação das administrações públicas (por exemplo, proteção de patentes, regulação de preços, investimentos públicos e incentivos a empresas), enquanto outros são indiretamente influenciados por políticas públicas (por exemplo, crescimento do PIB).

¹³ A Suíça é a base da Roche e da Novartis. AstraZeneca e GlaxoSmithKline são da Inglaterra. A Irlanda tem Allergan, Mallinckrodt e Endo. O Canadá tem Bausch. Bayer e Fresenius são alemães. A Holanda tem Mylan e Novo Nordisk está localizado nas proximidades da Dinamarca. A Teva está localizada em Israel (CHASSE, 2020).

apesar de estarem sediadas em países com assistência médica universal e com regulação de preços ou lucros. Além disso, segundo a autora, em geral, representantes das empresas farmacêuticas argumentam que, se os EUA adotassem regulação de preços, as empresas farmacêuticas cairiam em valor e a produção de NME diminuiria, ou mesmo que, se os preços na Europa aumentassem, também aumentaria sua inovação¹⁴. Todavia, como colocado pela autora, inovação envolve mais do que depender apenas dos lucros e os EUA têm outros métodos para promover a inovação, além do preço não regulado de medicamentos, como pesquisa financiada pelo governo federal, um sistema de patentes forte e assistência acadêmica.

Assim, como destacado nesta subseção, observa-se que, apesar de, em geral, a indústria farmacêutica financiar sua P&D por meio de recursos próprios (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011) e a regulação de preços influenciar na lucratividade das empresas, a regulação de preços pode não ser a única variável a influenciar diretamente na intensidade de P&D, já que as decisões de investimento e estratégias das empresas podem levar em conta outros fatores que são, tão ou mais, importantes para a decisão de investir em P&D. Como visto no Quadro 2, fatores que expressam as características de um país ou da empresa devem ser também levados em consideração por influenciar as decisões de investimento em P&D. Em síntese, foi possível observar que: (i) a regulação de preços pode afetar o tempo de lançamento de um medicamento em um determinado país; e (ii) as decisões de P&D estão mais relacionadas a fatores internos da empresa do que a regulação de preços em si.

REGULAÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NOVOS

Nesta seção são apresentados alguns modelos teóricos de definição de preços de medicamentos novos e se discute como algumas regulações nacionais abordam a questão da incorporação de medicamentos novos nos seus sistemas de saúde, assim como de que forma definem os preços destes medicamentos. Todavia, cabe ressaltar que alguns países só regulam os preços de medicamentos incorporados no sistema de saúde, ao contrário do Brasil, em que, com exceção dos medicamentos isentos de prescrição, fitoterápicos e anestésicos odontológicos, todos os demais preços de medicamentos são regulados.

Modelos para definição de preço do medicamento novo

Muitos governos têm se voltado para a utilização de modelos baseados no valor de uso para precificar medicamentos novos. Os esquemas baseados em valor visam reduzir a incerteza no processo de listagem, estabelecendo um preço que está diretamente relacionado à eficácia do medicamento, ou seja, os preços são determinados com base no benefício esperado do medicamento para o paciente e não com base no custo de produção¹⁵ (LEVAGGI, 2014). Assim, o modelo de VBP deve garantir que as tecnologias sejam recomendadas para incorporação apenas quando os benefícios excedem as perdas (SANTOS *et al.*, 2019). Alternativamente, avaliação da tecnologia em saúde e análises de custo-efetividade se apresentam como métodos mais conhecidos para alcançar a eficiência em saúde. Análises de custo-efetividade¹⁶ podem ser utilizadas pelos governos para priorizar a incorporação de

¹⁴ York (2021) destaca o sucesso dos EUA em trazer inovações farmacêuticas para o mercado, ressaltando que a implementação de uma regulação de preços poderia reduzir os gastos em P&D. Segundo a autora, a implementação de regulação de preços em países europeus levou a deslocamentos das atividades de P&D daqueles países para, por exemplo, os EUA, assim como atrasam a adoção de medicamentos novos. Por fim, a autora ainda resalta que, no lugar de buscar políticas que poderiam desestimular a P&D, como a regulação de preços, os legisladores americanos deveriam continuar a garantir um ecossistema que incentive a tomada de riscos e a P&D.

¹⁵ O regulador identifica a disposição máxima a pagar por uma unidade de custo-efetividade e cada medicamento é precificado de acordo com o nível de custo-efetividade esperado derivado de ensaios clínicos (LEVAGGI, 2014).

¹⁶ Ou seja, comparar a efetividade clínica e os custos de uma nova tecnologia com os substitutos próximos disponíveis no mercado (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011).

medicamentos em seus sistemas de saúde, em que para serem incorporados e justificarem o investimento em P&D, os medicamentos novos precisam apresentar benefícios¹⁷ incrementais significativos para justificar a diferença de preço ou, se forem menos eficazes, devem propor um desconto no preço que compense isso (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011). Esses modelos de definição de preços estão diretamente relacionados com a regulação de reembolso, que é aplicada aos medicamentos que buscam incorporação nos sistemas de saúde.

Um primeiro modelo é sugerido por Santos *et al.* (2019), os quais sugerem que, por meio do preço-limite, o preço de uma tecnologia é definido com o valor máximo possível para que o produto seja econômico quando comparado com um limite de custo-efetividade definido. Assim, espera-se que os produtores adotem um comportamento estratégico e definam preços-limite para maximizar seus lucros¹⁸. Além disso, a disposição a pagar do sistema por um medicamento que inicia uma nova classe terapêutica tende a ser maior e medicamentos que incluem pacientes não tratados anteriormente, facilitam a administração ou melhoram a adesão podem merecer um melhor retorno sobre o investimento. Assim, os modelos de avaliações econômicas da saúde¹⁹ podem ser usadas para induzir preços aceitáveis para novas tecnologias por meio de preço-limite. Desse modo, para que uma tecnologia substituta seja listada, o custo do tratamento associado a ela deve ser menor do que o custo do tratamento da tecnologia incumbente adicionado à diferença de eficácia avaliada no limite.

Ainda buscando propor e discutir formas de se definir o preço de um medicamento novo, Camejo, Mcgrath e Herings (2011) demonstram que um limite arbitrário geral pode impedir uma P&D potencialmente mais eficiente, bloqueando a trajetória da inovação e fazendo com que a efetividade clínica acessível possa ser perdida, já que o investimento pode ser retirado antes que o ponto ideal de inovação seja alcançado²⁰. Assim, um limite geral de corte de custo-efetividade não será suficiente para direcionar a inovação e pode ser uma fonte de ineficiência no processo geral de P&D. Dentro da estrutura de custo-efetividade, o limite deve, portanto, não apenas refletir o custo de oportunidade da tecnologia substituída, mas também o potencial para inovação futura da área da doença em questão. Assim, os autores concluem que as características específicas da doença são uma consideração adicional nas regras de decisão de custo-efetividade para acomodar as particularidades da inovação nas áreas da doença.

Alternativamente, Levaggi (2014) buscou determinar um *trade-off* ideal entre os incentivos à inovação, proteção ao consumidor e custo-benefício. Com o modelo proposto, o autor observou que os esquemas baseados em valor podem melhorar o bem-estar total apenas se forem usados como uma alternativa à listagem, e esses esquemas podem converter os benefícios da introdução de medicamentos novos em lucro para a indústria. Por isso, ele sugere que seja introduzido um esquema de compartilhamento de risco quando os preços são definidos usando um esquema baseado em valor. O autor argumenta que esquemas de preços baseados

¹⁷ A inovação está frequentemente associada a benefícios derivados de características inovadoras de medicamentos que podem não ser necessariamente capturados em ensaios clínicos (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011).

¹⁸ Nos EUA, novas moléculas que não apresentam vantagem significativa sobre medicamentos mais antigos da mesma classe tendem a ser comercializados a preços mais baixos, e medicamentos com vantagem terapêutica entram no mercado a preços mais elevados. Já o Brasil não tem um limite explícito de custo-efetividade para apoiar uma recomendação (SANTOS *et al.*, 2019).

¹⁹ O resultado de uma análise de custo-efetividade é geralmente avaliado por meio da relação custo-efetividade (custo total dividido pela efetividade total) e a relação custo-efetividade incremental (diferença no custo total dividido pela diferença na eficácia total entre as alternativas terapêuticas) (SANTOS *et al.*, 2019).

²⁰ Em geral, vários candidatos a medicamentos são desenvolvidos ao mesmo tempo competindo por recursos de investimento disponíveis. Desse modo, se um medicamento não tiver os atributos necessários, o projeto pode ser abandonado para evitar os custos de realização de testes clínicos em humanos e os fundos são desviados para candidatos com maior chance de sucesso (CAMEJO; MCGRATH; HERINGS, 2011).

em valor com compartilhamento de risco²¹ são instrumentos superiores, mas a distribuição dos benefícios entre os consumidores e a indústria depende do desconto que deve ser pago se o medicamento não atingir uma meta de eficácia específica. Por fim, o autor destaca que as implicações de longo prazo desses instrumentos devem ser estudadas.

A implementação de um modelo de VBP foi amplamente discutida no Reino Unido, e os debates decorrentes da proposta do relatório do *Office of Fair Trading* (OFT) sobre o *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) trazem alguns pontos que merecem atenção sobre o modelo proposto. Segundo o relatório, a regulação de lucros e preços do PPRS não levavam em consideração o valor²² para os pacientes, focando nos insumos e não nos resultados, prejudicando assim a eficiência estática e dinâmica. Algumas das principais características do modelo de VBP proposto são: todas as novas substâncias ativas seriam avaliadas *ex ante* por meio de um processo de avaliação acelerado; o estoque existente de medicamentos seria avaliado em uma base contínua por meio de análises *ex post*; e contratos de compartilhamento de risco poderiam ser acordados em princípio se não houvessem informações suficientes para se chegar a uma visão sólida sobre o custo-efetividade de um medicamento. Porém, existem alguns perigos, como, por exemplo: o VBP com um limite inadequado de custo-efetividade, uma estrutura de preços inadequada ou que não leva em conta o valor da evidência pode levar à adoção de tecnologias a preços em que seus benefícios, em termos de resultados de saúde, não compensem a saúde deslocada em outro lugar no *National Health Service* (NHS). Dessa forma, para ser eficaz, o VBP deve ser baseado em informações robustas e dar aos fabricantes os incentivos corretos para fornecer as informações necessárias (CLAXTON, 2007; THORNTON, 2007).

Assim, como destacado nesta subseção, há diferentes modelos para estabelecer a determinação dos preços de medicamentos, como, por exemplo, esquemas de preços baseados em valor com ou sem compartilhamento de risco e análises de custo-efetividade. Os diferentes artigos apresentados nesta subseção destacaram as vantagens e desvantagens dessas diferentes metodologias.

Regulações nacionais de preços com foco em medicamentos novos

Como ressaltam Garattini, Cornago e De Compadri (2007), apesar das diferenças entre os países, seus problemas estão se tornando cada vez mais semelhantes, e a avaliação da inovação terapêutica tem se tornado uma questão crucial. Esses autores sugerem que uma solução razoável para recompensar a inovação real seria admitir um preço *premium* para medicamentos muito inovadores com base em sua relação custo-efetividade estimada e medicamentos novos com modesta melhora poderiam ser agrupados em *clusters* terapêuticos e submetidos a um preço de referência comum. Segundo os autores, essa abordagem dupla poderia ser um meio-termo sensato para restringir as despesas farmacêuticas e recompensar as empresas que investem em pesquisa básica de alto risco. Os autores mencionam ainda que os preços para um mesmo medicamento em outros países também podem ser levados em consideração, mas as autoridades devem estar cientes de que alguns países não regulam nem negociam preços, podendo levar a preços mais elevados. A partir daqui serão apresentados alguns modelos regulatórios colocados em prática pelos países, apresentando como estes países

²¹ A indústria paga uma parte do preço por meio de descontos se a eficácia *ex post* cair abaixo de um limite específico, ou se a quantidade vendida for “muito alta”, ou seja, o preço do medicamento pode ser reduzido *ex post* se o custo efetivo real cair abaixo do nível esperado (LEVAGGI, 2014).

²² Segundo Thornton (2007), isto porque a lucratividade máxima permitida para uma empresa que produz medicamentos de alto valor não é diferente daquela para uma empresa menos inovadora. Além disso, os cortes de preços do PPRS também não levam em consideração o valor dos medicamentos para os pacientes.

tratam a questão dos medicamentos novos em suas regulações de preços. Todavia, cabe ressaltar que a maioria dos países europeus implementa apenas regulação de reembolso.

Na Austrália, a regulação de preços imposta pelo *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), em seu processo de listagem, exige que os fabricantes recebam aprovação de qualidade, segurança e eficácia, além da avaliação de custo-efetividade e aprovação do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), que é utilizada pela *Pharmaceutical Benefits Pricing Authority* (PBPA) para avaliar o preço solicitado pelo fabricante e comparar a um PRE²³. Ao defender preços mais altos para produtos inovadores, as empresas devem demonstrar uma relação custo-efetividade incremental aceitável e o PBS não lista medicamentos cuja eficácia comparativa seja baixa em relação ao seu custo. O Acordo de Livre Comércio entre EUA e Austrália (AUSFTA, sigla em inglês) incluiu medidas e negociações que visavam mudar a regulação de preços australiana, argumentando que tais mudanças seriam necessárias para corrigir a desvalorização da inovação de medicamentos e estimular mais inovação e desenvolvimento da indústria, buscando maior reconhecimento e recompensa pela inovação. O AUSFTA já estava impondo o princípio da inovação ao PBS, com iniciativas do governo visando modificar o sistema de preços de referência para recompensar a inovação²⁴, e se afastando das abordagens baseadas em evidências (DORAN; HENRY, 2008).

Na Bélgica, a regulação de preços se aplica a produtos com prescrição que buscam admissão para reembolso. O Ministério da Economia define o preço máximo (PM) em até 90 dias, levando em conta: (i) preço-fábrica (PF) em outros países europeus, (ii) preços de produtos similares no país, (iii) despesas gerais e administrativas e (iv) investimentos em P&D. Desde 2002, o fabricante deve apresentar um estudo farmacoeconômico, que inclui informações sobre custos totais, efetividade, relações de custo-efetividade e população-alvo, caso seja solicitada a inclusão como um medicamento com aumento do valor terapêutico (GARATTINI; CORNAGO; DE COMPADRI, 2007).

O governo canadense, em 2019, havia anunciado regulações para reduzir os preços dos medicamentos patenteados, que poderiam economizar cerca de US\$ 10 bilhões para os canadenses ao longo de uma década. As mudanças propostas constituem a maior reforma do regime de preços de medicamentos do Canadá desde 1987. Sob as novas regras, o Canadá mudará a lista de países com os quais o *Patented Medicine Prices Review Board* (PMPRB) irá comparar os preços, excluindo os EUA e a Suíça, onde os preços são mais altos. Também permitirá que a agência considere a relação custo-efetividade de medicamentos novos e forçará as empresas a divulgar alguns descontos confidenciais. As novas características das regulações, que levam em conta a relação custo-efetividade dos medicamentos e seu impacto nos orçamentos governamentais, aplicam-se apenas aos medicamentos aprovados pela *Health Canada* depois que as regras forem publicadas. Mudanças na lista de países de comparação podem afetar os preços de alguns medicamentos já existentes no mercado. A abordagem do Canadá para a precificação de medicamentos é incomum. Em vez de barganhar os preços para baixo, o PMPRB declara que alguns preços são um abuso ilegal dos direitos de patente (REUTERS, 2019).

²³ A legislação exige que o PBAC baseie sua recomendação em uma comparação farmacoeconômica da “efetividade e custo de um medicamento proposto para listagem em relação a uma alternativa da classe terapêutica relevante”. Se o produto proposto for substancialmente mais caro do que o comparador, ele não será recomendado, a menos que forneça uma melhoria significativa em relação às terapias disponíveis (DORAN; HENRY, 2008).

²⁴ As mudanças sugerem a criação de uma nova categoria para medicamentos novos, em que os medicamentos desta nova categoria possuiriam preços mais elevados, embora possam não oferecer maior benefício clínico em comparação com os tratamentos alternativos estabelecidos (DORAN; HENRY, 2008).

A regulação de preços na França é feita por meio de contratos governamentais para a compra de medicamentos novos a um preço que reflita seu valor terapêutico adicionado²⁵. Os preços são fixados pelo *Comité Economique des Produits de la Santé* (CEPS) conforme a melhoria na classificação de benefícios médicos – ou seja, pelo seu valor terapêutico adicionado (ASMR, da sigla em francês)²⁶, avaliada pela *Commission de la Transparence* (CT). Para os medicamentos reembolsados, a CT avalia o valor terapêutico do medicamento e o classifica numa escala de um a cinco indicando seu ASMR²⁷. Poucos medicamentos recebem pontuações ASMR de I, II ou III, o que permite preços mais altos do que as terapias existentes. Por sua vez, os preços dos medicamentos ASMR IV não devem exceder os do seu comparador e dos ASMR V recebem preços 5% a 10% mais baixos do que os do seu comparador. Os preços não devem exceder os do Reino Unido e da Alemanha e devem estar em linha com os da Itália e da Espanha. O CEPS pode ainda rever os preços caso os países de referência alterem os seus preços²⁸, e deve responder no prazo de 15 dias, caso contrário, o preço é aceito tacitamente por cinco anos. Ademais, quando medicamentos novos são lançados no mercado “às pressas” e a CT carece de evidências de uma classificação ASMR confiável, o CEPS pode usar um contrato de desempenho sobre o qual o fabricante reembolsa uma parte do preço se o medicamento não produzir os resultados clínicos especificados. Usando autorização temporária de uso, as empresas definem os preços dos medicamentos qualificados e reembolsam ao *National Health Insurance* (NHI) a diferença entre o preço inicial e o preço negociado posteriormente pelo CEPS (GARATTINI; CORNAGO; DE COMPADRI, 2007; RODWIN, 2020).

Rodwin (2020) apresenta algumas lições da regulação de preços na França para os formuladores de políticas que buscam estratégias para controlar os gastos farmacêuticos, já que a França conseguiu desacelerar o crescimento total dos gastos farmacêuticos a partir de 2008, sem restringir o acesso a medicamentos inovadores. Dentre as lições, estão: (i) definir preços com base no valor terapêutico adicionado é um meio para limitar os preços dos medicamentos novos e fornece incentivos para que os fabricantes negociem os preços; (ii) a PRE²⁹ pode reduzir a discriminação de preços, mas é difícil de implementar. A França usa preços de referência para limitar os preços dos medicamentos novos; (iii) os países podem garantir acesso rápido a medicamentos novos enquanto controlam os preços³⁰; e (iv) regulação e concorrência são estratégias complementares para controlar os gastos com medicamentos. A França revela que a regulação não impede a concorrência de preços e pode ainda fazer uso dos preços de mercado.

Em 1998, a Grécia introduziu uma lista de reembolsos e o sistema de preços de referência buscando controlar o crescimento das despesas farmacêuticas. Em 2006, foi

²⁵ Uma característica distintiva do sistema francês de regulação é que ele se baseia em duas abordagens para avaliar o valor agregado pelos medicamentos, o custo por *quality-adjusted life year* (QALY) ganho e a classificação ASMR (CLÉMENT; RAIMOND, 2019).

²⁶ As classificações são ASMR I: progresso principal; ASMR II: progresso importante; ASMR III: progresso moderado; ASMR IV: pequenos progressos; ASMR V: sem progresso (RODWIN, 2020).

²⁷ Ele determina se o medicamento é mais eficaz do que terapias comparáveis, tem menos efeitos indesejáveis ou riscos, ou tem diferenças na mortalidade, morbidade e desfechos substitutos (se clinicamente significativos) (RODWIN, 2020).

²⁸ O CEPS emprega políticas de coerência (medicamentos da mesma classe terapêutica devem ter preços consistentes) e convergência (sustenta que, com o tempo, os preços dos medicamentos de alto custo em uma classe terapêutica devem se mover em direção aos de menor preço) para baixar os preços (RODWIN, 2020).

²⁹ Os fabricantes podem aumentar ou manter os preços de tabela, enquanto fornecem descontos confidenciais de forma seletiva, e podem oferecer descontos maiores em troca de preços de tabela mais altos (RODWIN, 2020).

³⁰ Na França, os fabricantes vendem todo o espectro de medicamentos novos disponíveis na União Europeia, sem que a regulação de preços retarde o acesso a esses medicamentos. Além disso, o programa de autorização temporária de uso da França permite que os fabricantes de medicamentos novos possam comercializá-los antes de o CEPS negociar um preço (RODWIN, 2020).

promulgada uma nova legislação farmacêutica. O processo de regulação de preços é baseado em um acordo entre as autoridades de saúde e a indústria farmacêutica que visa aprovar medicamentos seguros e eficazes a preços razoáveis, incentivando investimentos e políticas econômicas competitivas (YFANTOPOULOS, 2008).

Na Holanda, a Lei de Preços de Medicamentos foi introduzida em 1996 e define que todos os preços de medicamentos prescritos devem ser referenciados aos preços na Bélgica, França, Alemanha e Reino Unido. Os fabricantes são livres para definir e revisar seus preços, sem que excedam o PM definido. Os PRE nunca foram atualizados desde sua introdução, enquanto os PM são atualizados a cada semestre e são afetados pela expiração de patentes na cesta dos quatro países. As avaliações econômicas devem ser conduzidas conforme as diretrizes nacionais, tomando uma perspectiva social e incluindo custos indiretos devido a perdas de produtividade, custos médicos e não médicos diretos (GARATTINI; CORNAGO; DE COMPADRI, 2007).

Desde 2004, na Itália, a responsabilidade pelo preço e reembolso cabe à *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA). Em particular, a responsabilidade pelas negociações é assumida pela *Commissione Prezzi e Rimborsi* (CPR), uma vez que a eficácia foi avaliada pela *Commissione Tecnica e Scientifica* (CTS). As negociações para obter um PF e acesso ao reembolso concentram-se em quatro áreas principais: (i) preços em outros países da União Europeia, (ii) preços de produtos semelhantes no país, (iii) previsões de mercado e (iv) relação custo-efetividade. Em 2001, o Governo introduziu um preço *premium* para medicamentos inovadores, buscando tornar a Itália um país atraente para investimentos industriais em P&D. O orçamento³¹ (originalmente 0,1% das despesas farmacêuticas totais) deveria ter sido distribuído entre os fabricantes de medicamentos inovadores recém-aprovados que investem em P&D na Itália. No entanto, não havia sido reconhecido nenhum preço *premium* até 2007. Os estudos farmacoeconômicos, embora não sejam explicitamente obrigatórios, devem ser um dos principais pontos de discussão durante as negociações de preços de medicamentos inovadores. A AIFA não havia estabelecido diretrizes sobre como conduzir as avaliações econômicas, sendo os estudos deixados ao critério das empresas (GHISLANDI; KRULICHOVA; GARATTINI, 2005; GARATTINI; CORNAGO; DE COMPADRI, 2007).

Após toda a discussão realizada em decorrência do relatório do OFT, mencionado na seção anterior, uma abordagem para lidar com a incerteza no lançamento sobre o valor subjacente foi definida no PPRS de 2009, com a implementação de Preços Flexíveis e Esquemas de Acesso do Paciente (PASs, sigla em inglês). O diálogo pós-PPRS entre as indústrias de ciências da vida e o governo por meio do *Office of Life Sciences* (OLS), levou ao estabelecimento de um mecanismo de “passe de inovação” a ser administrado pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), por meio do qual um pequeno número de medicamentos novos com evidência de eficácia inicial limitada, mas muito positiva, seria usado pelo NHS enquanto um programa de coleta de evidências ocorre para facilitar uma avaliação do NICE até três anos após o lançamento. O NHS e as empresas estavam trabalhando juntos para alinhar melhor preço, valor e uso (TOWSE, 2010). O PPRS de 2009 foi modificado em 2014³² e, posteriormente, substituído pelo esquema voluntário para preços e acesso a medicamentos de marca de 2019, que ficará em vigor até 2023. O esquema voluntário visa: (i) melhorar o acesso a medicamentos, fazendo com que os medicamentos de melhor valor e mais

³¹ O orçamento foi restrito a 10,2 milhões de euros para 2003. Apesar disso, segundo os autores, o esquema de preço *premium* poderia não ser suficiente para aumentar os investimentos em P&D na Itália, dado que a negligência no investimento em pesquisa na Itália não envolve apenas o setor farmacêutico (GHISLANDI; KRULICHOVA; GARATTINI, 2005).

³² *Pharmaceutical price regulation scheme 2014*. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/pharmaceutical-price-regulation-scheme-2014>

eficazes sejam usados mais rapidamente; (ii) manter os gastos com medicamentos de marca acessível para o NHS por meio de um limite no crescimento das vendas de marca; e (iii) apoiar a inovação e uma indústria de ciências da vida de sucesso no Reino Unido³³.

Por fim, cabe mencionar o caso dos EUA, que não regulam os preços dos medicamentos, mas, em consequência disto, possuem preços de medicamentos muito mais altos do que em outros países³⁴ e que crescem acima da inflação, afetando sobretudo os pacientes, que deixam de tomar os medicamentos prescritos devido ao custo. Por estes motivos, Waldrop (2021) defende a implementação de um modelo de VBP³⁵ nos EUA. O autor menciona que países como Alemanha e Austrália usam VBP, garantindo que o preço de um medicamento seja baseado no benefício oferecido aos pacientes em termos de qualidade de vida ou eficácia, tornando os medicamentos mais baratos e mais valiosos para os pacientes nos dois países e promovendo o acesso a medicamentos. O autor ainda ressalta que o VBP permite que os medicamentos sejam precificados a um alto valor, desde que sejam consistentes com o valor que o medicamento representa para os pacientes (e com benefício clínico comprovado).

Em síntese, nota-se a existência de dois tipos de discussões em relação a regulação de preços: uma com foco em permitir que as empresas sejam recompensadas com preço de incentivo pela inovação que desenvolveram, possibilitando a prática de preços *premium*; e outra com foco em reduzir os preços dos medicamentos, visando garantir o acesso a estes pela população. As palavras em destaque na Figura 2 também reforçam esse entendimento, sobretudo devido à relevância das palavras concorrência, genéricos e patentes. Essas palavras demonstram que há uma grande preocupação em promover tanto o acesso a medicamentos, que pode se dá por meio dos genéricos, quanto a inovação farmacêutica, que pode se dá com os medicamentos patenteados. Além disso, observa-se que a concorrência farmacêutica pode ser impulsionada tanto pela produção de genéricos quanto por meio de medicamentos inovadores, o que pode influenciar na determinação dos preços dos medicamentos.

O DEBATE ATUAL SOBRE A REGULAÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NOVOS NO BRASIL

Como destaca Moraes (2021), a indústria farmacêutica é considerada uma das que mais investe em inovação, apesar das dificuldades inerentes à atividade. Nos últimos 20 anos, diversas políticas foram implementadas no Brasil visando ampliar a competitividade e a capacidade inovativa das empresas farmacêuticas nacionais. Como resultado das diversas medidas estabelecidas no país, houve o fortalecimento e destaque das empresas nacionais como produtoras de genéricos. Segundo Roberto Amazonas, diretor do Grupo NC Farma, “os genéricos [...] nos trouxeram um grande *know-how* técnico no desenvolvimento de produtos, fazendo com que as empresas nacionais apostassem cada vez mais em inovações”. Inclusive, segundo Edson Bernes, diretor do Aché, “inovações radicais consistentes já podem ser observadas no país e projetos complexos, que envolvem novas moléculas sintéticas, extratos e produtos biológicos, estão sendo desenvolvidos” (MORAES, 2021).

Todavia, no Brasil, desde 2003, a indústria farmacêutica é regulada, no que diz respeito ao preço, pela CMED, criada pela Lei nº 10.742/03 (KORNIS *et al.*, 2011; NISHIJIMA; BIASOTO JR; LAGROTERIA, 2014). Por meio desta Lei foram estabelecidas, no art. 4, as regras para o ajuste e a determinação dos preços dos medicamentos, com data-base em março,

³³ *Voluntary scheme for branded medicines pricing and access*. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access>

³⁴ Como mostra Waldrop (2021), um relatório de 2021 mostrava que os preços dos medicamentos nesse país eram duas a quatro vezes mais altos do que os preços desses mesmos medicamentos na Austrália, Canadá e França.

³⁵ O VBP refere-se ao pagamento de medicamentos em proporção aos benefícios que eles fornecem aos pacientes em relação às opções de medicamentos existentes (WALDROP, 2021).

seguindo um modelo de teto de preços, e considerando o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), um fator de produtividade e um fator de ajuste de preços relativos intrasetor e entre setores (BRASIL, 2003). Além disso, a CMED também é responsável por controlar os preços de entrada dos medicamentos no mercado brasileiro conforme regras específicas por tipo de medicamento, de acordo com a Resolução nº 2 de 2004 (CMED, 2004).

Como aponta Paranhos (2010), havia críticas das empresas nacionais quanto à determinação dos preços dos medicamentos inovadores no Brasil, pois, segundo entrevistados, não eram considerados os investimentos necessários para o desenvolvimento de tais medicamentos. Os entrevistados informaram que não adiantava fazer inovação, pois a CMED não permitia margens capazes de remunerar o investimento em P&D, indicando que o principal problema da inovação incremental era o controle do preço pela CMED. Ainda segundo os entrevistados, com a inovação incremental, apesar de se estar desenvolvendo uma molécula conhecida, são destinados recursos para o desenvolvimento e utilização de uma tecnologia diferente, sendo preciso obter um retorno desse investimento. Em pelo menos dois casos ocorridos com uma das empresas entrevistadas, a CMED determinou um preço muito baixo para um medicamento inovador e levou quase dois anos para avaliar cada um, todavia a empresa conseguiu mostrar que o preço previamente estabelecido desestimulava sua estratégia de investimento no desenvolvimento de inovações e o preço solicitado foi concedido.

Assim, em 2019 começou a ser debatida a necessidade de modernização da resolução nº 2, de 5 de março de 2004, pela CMED. Segundo Santana (2019), a plataforma de análise de impacto regulatório (AIR), apontou mais de 100 problemas a serem melhorados e diversos manifestos do setor privado. Uma das prioridades era a inovação incremental, havendo a necessidade de investigar como precificá-la e quais as melhores práticas no mundo. Além disso, Santana (2019) destacou que, quando houver regras claras sobre inovação incremental, os centros de P&D seriam estimulados.

Posteriormente, Carlos da Costa, secretário especial de produtividade, emprego e competitividade, informou em 19 de maio de 2021, em uma transmissão ao vivo da Confederação Nacional da Indústria (CNI)³⁶, que, na secretaria em que atua, para o setor farmacêutico, estavam trabalhando com a ideia de livre mercado, em que desregulamentaram os preços dos medicamentos isentos de prescrição médica (MIP) e estavam avançando para mudar a forma de precificação das inovações incrementais que possuem eficácia terapêutica. Segundo ele, moléculas com uma forma mais eficaz de administração ou que garantam maior adesão ao tratamento merecem ser reconhecidas como inovações e, portanto, precisam ter uma precificação capaz de estimular a inovação, caso contrário serão desestimuladas as inovações incrementais que podem beneficiar o mercado interno. Desse modo, segundo Costa, com liberdade para cobrar preços adequados, seria estimulada a inovação na indústria nacional.

Segundo representantes das empresas nacionais, a regulação de preços dos medicamentos tem atuado como um entrave ao aumento de pesquisas no Brasil. Para Gabriela Mallmann, diretora-executiva do Aché Laboratórios Farmacêuticos, é preciso ter “uma precificação justa e adequada, especialmente para medicamentos inovadores, levando em consideração a tecnologia embutida, os benefícios e as vantagens terapêuticas”. Segundo Roberto Amazonas, diretor do Grupo NC Farma, para conseguir inovar, as empresas investem tempo e recursos em capacitação de pessoas, P&D e estudos clínicos, entre outras ações, mas “muitas vezes benefícios terapêuticos como maior adesão ao tratamento e comodidade para o paciente não são levados em conta no momento da precificação dos medicamentos, o que acaba desencorajando as empresas a seguirem inovando”. Walker Lahmann, diretor-executivo da

³⁶ Webinar realizado pela Confederação Nacional da Indústria. As indústrias farmacêuticas nacionais na América do Sul e no mundo. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=SR8897Cw4kk>

Eurofarma, destaca que “as empresas brasileiras amadureceram e investem quantias significativas em inovação, tanto incremental quanto radical”, mas precisam ter segurança jurídica e regras de precificação claras para avaliar se um produto será ou não viável economicamente (MORAES, 2021).

Deste modo, como destacam os representantes das empresas, é necessário que o preço estabelecido para medicamentos inovadores seja capaz de remunerar os investimentos realizados pelas empresas no desenvolvimento das inovações. Em 26 julho de 2021, a Secretaria de Advocacia da Concorrência e Competitividade, do Ministério da Economia, abriu uma consulta pública (SEAE nº 02/2021) para definir critérios para precificação de medicamentos, sobretudo para os medicamentos inovadores³⁷. Como destaca Gamba (2021), representantes das empresas sugerem que deve haver uma liberdade na definição do preço dos medicamentos que envolvam inovação incremental, no modelo *sandbox* regulatório. O modelo proposto pela indústria, de preço referenciado inicialmente pela indústria, ficaria em vigência por um período, sendo monitorado o comportamento do mercado e, havendo uma estabilidade, a proposta receberia o aval da CMED e seria “oficializada”.

Todavia, apesar do que havia sido informado anteriormente por Santana (2019), representantes da sociedade civil e outros entes relacionados à saúde coletiva argumentaram que a Consulta Pública SEAE nº 02/2021 “carece de uma fundamentação técnica de análise de impacto regulatório e deixa inúmeras brechas para aumentos de preço”. Apesar de concordar com a importância de estimular a capacidade inovativa da indústria farmacêutica brasileira, argumenta-se ainda que os “critérios estabelecidos para a bonificação na consulta pública são vagos e abrem portas para ‘inovações’ supérfluas, sem quaisquer impactos sanitários para os usuários”. Deste modo, afirma-se que “a regulação deve garantir um equilíbrio entre o estímulo à inovação, competitividade e a garantia do acesso e da sustentabilidade do SUS [Sistema Único de Saúde]” (ABRASCO, 2021).

No mesmo sentido, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) publicou recomendação para suspensão da Consulta Pública SEAE nº 02/2021, afirmando que “há ausência de subsídios técnicos suficientes para análises dos impactos previstos na norma, o que representa graves prejuízos para a sociedade em geral”. A recomendação pede ainda que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a CMED realizem audiências públicas ampliando o debate sobre a precificação de medicamentos e apresentando estudos de impacto regulatório realizados. O documento pede ainda que a Câmara dos Deputados e o Senado realizem audiências públicas para estabelecer, “a partir da ampla participação de setores do mercado farmacêutico, governos, especialistas, controle social e cidadão”, discussões visando contribuir para a melhor definição dos parâmetros de precificação de medicamento, aprimorando assim a legislação vigente (CNS, 2021).

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS NA LITERATURA *VIS-A-VIS* O DEBATE BRASILEIRO SOBRE A REGULAÇÃO DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS NOVOS

Como foi ressaltado ao longo deste artigo, muito se argumenta que o maior número de inovações farmacêuticas nos EUA é decorrente da ausência de regulação de preços, mas a literatura mostra que, na verdade, os EUA possuem outros mecanismos capazes de impulsionar a inovação neste setor, dentre eles o fato de muitos medicamentos terem a pesquisa inicial financiada pelo governo, o que reduz o risco de desenvolver a inovação. Este poderia ser um

³⁷ Consulta pública SEAE nº 02/2021 - critérios para precificação de medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-seae-n-02-2021-criterios-para-precificacao-de-medicamentos>

mecanismo melhor trabalhado no Brasil, visando incentivar a inovação interna por meio de fundos governamentais ou de garantia de compra pelo SUS, por exemplo.

Por outro lado, apesar de muito se argumentar que os altos preços cobrados pelas empresas farmacêuticas são uma forma de remunerar a P&D e fazer com que estas empresas dediquem mais recursos para atividades de P&D, isso não é totalmente verdade, como foi demonstrado ao longo do artigo, já que boa parte dos recursos obtidos com vendas, sobretudo das grandes empresas farmacêuticas transnacionais, podem não ser utilizados para financiar a P&D, sendo dedicados principalmente para atividades de *marketing*. Além disso, como mostraram Shaikh, Del Giudice e Kourouklis (2021), as decisões de investimento das empresas são mais provavelmente impulsionadas por diferenças de longo prazo entre elas e as características específicas dos presidentes e gerentes das empresas, que podem ser mais ou menos aversos ao risco, podendo afetar a forma e o desejo de inovar das empresas. No caso do Brasil, os empresários têm pouca disposição a se arriscar em inovações farmacêuticas, e poucas são as empresas que têm se dedicado a isto de forma mais atuante³⁸.

Como foi amplamente discutido, o Reino Unido é um bom exemplo de país que está sempre revendo a sua regulação de preços. De tempos em tempos é avaliado como se pode mudar a regulação para se obter resultados mais eficientes e capazes de beneficiar pacientes e empresas, além de ressaltar a necessidade de se manter sob controle o orçamento público para a saúde, sobretudo em relação aos gastos com medicamentos. No Brasil, a regulação está em vigor desde 2003, sem que haja alterações significativas capazes de promover melhorias e de proporcionar uma regulação satisfatória para consumidores e empresas. O exemplo do Reino Unido deixa claro como é importante a revisão periódica da regulação e do seu funcionamento. Além disso, o orçamento do Ministério da Saúde no Brasil está cada vez mais comprometido com gastos com medicamentos, sobretudo pela aquisição de medicamentos de alto custo (INESC, 2020), por isso é necessário que a regulação seja revisada visando promover também um maior equilíbrio nos gastos do governo.

Em 2021, iniciou-se um projeto que visa retirar a secretaria-executiva da CMED da Anvisa, a transferindo para o Ministério da Economia (ABRASCO, 2021). Todavia, cabe enfatizar que, como demonstraram os casos da França e do Reino Unido, é fundamental que a instituição que controla a regulação de preços entenda e esteja em parceria direta com a agência que trata sobre as evidências clínicas dos medicamentos, para que haja maior compreensão sobre as solicitações de preços a serem feitas. Dessa forma, ressalta-se que a retirada da CMED da Anvisa pode ser prejudicial em diversos sentidos para a população.

Tendo em vista a minuta que passou por consulta pública em 2021, cabe destacar que é de suma importância que, na própria regulação, seja considerada também a possibilidade de estabelecer preços mais baixos que os dos medicamentos comparadores utilizados para definir os preços sempre que o medicamento entrante tiver benefícios clínicos inferiores ao seu comparador, tal qual é feito na França. Na nova categoria de medicamentos com inovação incremental proposta na minuta foi apenas estabelecido preços *premium*, com uma bonificação de até 35%. Entretanto, a regulação atual não permite ajustes anuais de preços de medicamentos para baixo, o que pode agravar ainda mais a situação elevando os preços dos medicamentos sem que se possa voltar atrás de uma decisão, encarecendo o custo para consumidores e governo. Ademais, como destacam Souza, Paranhos e Hasenclever (2021b), é essencial reavaliar os países utilizados como referência na regulação brasileira para que sejam incorporados países com maiores semelhanças socioeconômicas com o Brasil, inclusive há um projeto de lei (nº 5591/2020) no Senado que busca fazer essa alteração, assim como propõe

³⁸ Com base nas palavras de Ogari Pacheco, fundador do laboratório Cristália, no Webinar realizado pelo Grupo FarmaBrasil. O complexo industrial da saúde no Brasil e as farmacêuticas nacionais. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=15oVMHXxx8Q>

reajustes negativos para os preços dos medicamentos³⁹. Além disso, na França é observado como os preços variam nos países de referência ao longo dos anos após a sua entrada no mercado francês, algo que deveria ser feito no Brasil com maior frequência.

Quanto à definição dos preços com base no valor terapêutico adicionado, como é feito na França por meio de avaliação de tecnologia, é preciso compreender que isto requer pessoas qualificadas capazes de fazer tal análise para estabelecer o preço. Inclusive, não ficou claro na minuta como esta análise seria feita no Brasil. Ademais, foi observado que, por exemplo, França e Reino Unido, quando na ausência de evidências para avaliar uma nova tecnologia, passaram a estabelecer contratos com as empresas em que “compartilham o risco”, e que, no caso do medicamento não produzir os resultados clínicos especificados, os países recebem uma parte do valor cobrado “acima do preço” da empresa.

Como enfatizado por Rodwin (2020) e Souza (2020), é importante compreender que regulação e concorrência não são rivais, mas, na verdade, devem ser complementares para que haja um resultado mais eficiente de mercado, buscando sempre promover a concorrência no mercado de medicamentos para que haja redução de preços, e com a regulação de preços atuando para que os preços estejam sempre dentro de um patamar aceitável para consumidores e empresas. Sendo assim, cabe enfatizar que a regulação de preços proposta e colocada em prática pela CMED no Brasil tem como principal objetivo promover o acesso a medicamentos e ampliar a oferta destes (ANVISA, 2019), incentivando a concorrência farmacêutica, que pode se dar tanto pela entrada de inovações no mercado quanto pela entrada de cópias de medicamentos.

Por fim, destaca-se que, além dos pontos abordados acima, outros pontos podem ser apreendidos do levantamento da literatura, sendo de suma importância que haja uma maior investigação tanto da literatura disponível quanto de maior comunicação com outras agências reguladoras para que haja um maior aprendizado e benefícios para a sociedade brasileira. Dentre as limitações, ressalta-se que, neste artigo, foi analisada apenas a literatura que abrange os países desenvolvidos, sendo de extrema importância se considerar também como países em desenvolvimento e com maiores semelhanças socioeconômicas ao Brasil abordam a questão da regulação de preços de medicamentos inovadores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como foi visto ao longo deste artigo, a maior parte das regulações de preços, para medicamentos novos, em vigor nos países desenvolvidos que foram analisados dizem respeito à regulação de reembolso e estão diretamente relacionadas à questão da incorporação de medicamentos novos em seus sistemas de saúde. Todavia, ao contrário desses países, que só regulam preço de medicamentos novos que serão incorporados no sistema de saúde, a regulação em vigor para definição do preço dos medicamentos novos no Brasil engloba a maior parte dos medicamentos a serem comercializados no mercado nacional, sem que esteja diretamente relacionado à incorporação destes pelo SUS, e com exceção dos medicamentos isentos de prescrição, fitoterápicos e anestésicos odontológicos, todos os demais preços de medicamentos são regulados.

Apesar disso, alguns aprendizados podem ser extraídos da análise da literatura, como, por exemplo: (i) observou-se que a inovação na indústria farmacêutica não é única e exclusivamente decorrente da ausência ou existência de uma regulação de preços, mas sim de um conjunto de outros mecanismos existentes em um país necessários para impulsionar a inovação, como a questão do financiamento; (ii) mecanismos de redução de preços também devem ser incorporados à regulação de preços, seja na determinação de preços inferiores para

³⁹ Projeto de Lei nº 5591, de 2020. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/146083>

medicamentos com menores benefícios que àqueles aos quais são comparados ou ainda pela reavaliação dos preços em vigor nos mercados tidos como referência; e que (iii) regulação e concorrência devem atuar de forma complementar para que se alcance um resultado mais eficiente neste mercado.

Por fim, cabe ressaltar que a regulação de preços brasileira está em vigor desde 2003, sem quaisquer alterações significativas, mas os resultados observados mostram a importância da revisão periódica da regulação de preços para absorver as mudanças do mercado, das empresas e, no caso do Brasil, do SUS. Por isso, é necessário que mais estudos sejam realizados sobre o tema visando alcançar uma regulação mais satisfatória para empresas e consumidores.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico – 2018**. Brasília: Anvisa, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA – ABRASCO. **Nota sobre a Proposta de Reforma do Controle de Preços de Medicamentos**. 9 de agosto de 2021. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/posicionamentos-oficiais-abrasco/nota-sobre-a-proposta-de-reforma-do-controle-de-precos-de-medicamentos/61344/>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BELL, M.; PAVITT, K. Technological accumulation and industrial growth: Contrasts between developed and developing countries. **Industrial and Corporate Change**, v. 2, n. 1, p. 157–210, 1993.

BRASIL. Presidência da República. 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. **Diário Oficial da União**: 7 Out 2003.

CAMEJO, R. R.; MCGRATH, C.; HERINGS, R. A dynamic perspective on pharmaceutical competition, drug development and cost effectiveness. **Health Policy**, v. 100, p. 18–24, 2011.

CÂMARA DE REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS – CMED . Resolução 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. **Diário Oficial da União**: 5 Mai 2004.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS – CGEE. **Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira**. Brasília, DF: 2017. 126p

CHASSE, C. Caps on Capsules: Prescription for Lower Drug Prices in the United States. **Food & Drug L.J.**, v. 75, p. 280-310, 2020.

CLAXTON, K. OFT, VBP: QED? **Health economics**, v. 16, p. 545–558, 2007.

CLÉMENT, V.; RAIMOND, V. Was it worth introducing health economic evaluation of innovative drugs in the French regulatory setting? The case of new hepatitis C drugs. **Value in Health**, v. 22, p. 220-224, 2019.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE – CNS. **CNS recomenda que Economia suspenda consulta pública para precificação de medicamentos.** 22 set. 2021. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2040-cns-recomenda-que-anvisa-suspenda-consulta-publica-para-precificacao-de-medicamentos> Acesso em: 23 set. 2021.

COSTA-FONT, J.; MCGUIRE, A.; VAROL, N. Regulation effects on the adoption of new medicines. **Empirical Economics**, v. 49, p. 1101–1121, 2015.

DELGADO, J. S. Medicamentos: o preço da saúde. **Revista de Direito Setorial e Regulatório**, v. 2, n. 1, p. 269-288, 2015.

DIAS, L. L. S.; SANTOS, M. A. B.; PINTO, C. B. S. Regulação contemporânea de preços de medicamentos no Brasil – uma análise crítica. **Saúde Debate**, v. 43, n. 121, p. 543-558, 2019.

DORAN, E.; HENRY, D. A. Australian Pharmaceutical Policy: Price Control, Equity, and Drug Innovation in Australia. **Journal of Public Health Policy**, 29, p. 106–120, 2008.

GAMBA, K. **Inovação incremental: Economia deve defender posição mais alinhada à indústria.** Jota. 27/09/2021. Disponível em: <https://www.jota.info/tributos-e-empresas/saude/inovacao-incremental-economia-deve-defender-posicao-mais-alinhada-a-industria-27092021> Acesso em: 27 set. 2021.

GARATTINI, L.; CORNAGO, D.; DE COMPADRI, P. Pricing and reimbursement of in-patient drugs in seven European countries: A comparative analysis. **Health Policy**, 82, p. 330–339, 2007.

GHISLANDI, S.; KRULICHOVA, I.; GARATTINI, L. Pharmaceutical policy in Italy: towards a structural change? **Health Policy**, 72, p. 53–63, 2005.

HASENCLEVER, L. (COORD.). **Diagnóstico da indústria farmacêutica brasileira.** Brasília/Rio de Janeiro, Unesco/FUJB/IE-UFRJ. 2002.

HASENCLEVER, L.; FIALHO, B.; KLEIN, H.; ZAIRE, C. **Economia Industrial de Empresas Farmacêuticas.** Rio de Janeiro: E-papers, 2010.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; CHAVES, G. C.; DAMASCENO, C. Uma análise das políticas industriais e tecnológicas entre 2003-2014 e suas implicações para o Complexo Industrial da Saúde. In: HASENCLEVER, L.; OLIVEIRA, M. A.; PARANHOS, J.; CHAVES, G. C. (Orgs.). **Desafios de operação e desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde.** Rio de Janeiro: E-papers, 2016, p. 99-126.

INSTITUTO DE ESTUDOS SOCIOECONÔMICOS – INESC. **Despesas do Ministério da Saúde com medicamentos subiu em 2019 e chegou a R\$ 19,8 bi.** 17 dez. 2020. Disponível em: <https://www.inesc.org.br/despesas-do-ministerio-da-saude-com-medicamentos-subiu-em-2019-e-chegou-a-r-198-bi/> Acesso em: 17 mar. 2021.

JOMMI, C.; PARUZZOLO, S. Public administration and R&D localisation by pharmaceutical and biotech companies: A theoretical framework and the Italian case-study. **Health Policy**, 81, p. 117–130, 2007.

KEYHANI, S.; WANG, S.; HEBERT, P.; CARPENTER, D.; ANDERSON, G. US Pharmaceutical Innovation in an International Context. **American Journal of Public Health**, v. 100, n. 6, p. 1075-1080, June 2010.

KORNIS, G. E. M.; BRAGA, M. H.; FAGUNDES, M.; DE PAULA, P. A. B. A regulação em saúde no Brasil: um breve exame das décadas de 1999 a 2008. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 21, n. 3, p. 1077-1101, 2011.

LEVAGGI, R. Pricing schemes for new drugs: A welfare analysis. **Social Science & Medicine**, v. 102, p. 69-73, 2014.

MIZIARA, N. M.; COUTINHO, D. R. Problemas na Política Regulatória do Mercado de Medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, p. 1-6, 2015.

MONTE, R. G. **Regulação jurídica e econômica do mercado de medicamentos: fundamento, desafios e impactos regulatórios**. 2019. Dissertação (Mestrado em Direito) – Faculdade de Direito do Recife, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

MORAES, F. de. Indústria precisa de incentivo à inovação para investir em novos medicamentos. Setorial Saúde. **Revista Facto**, n. 66, ano XV, mai-ago 2021.

NISHIJIMA, M.; BIASOTO JR, G.; LAGROTERIA, E. A competição no mercado farmacêutico brasileiro após uma década de medicamentos genéricos: uma análise de rivalidade em um mercado regulado. **Economia e Sociedade**, v. 23, n. 1 (50), p. 155-186, abr. 2014.

OMTA, S. W. F.; BOUTERT, L. M.; VAN ENGELÉN, J. M. L. Managing industrial pharmaceutical R&D. A comparative study of management control and innovative effectiveness in European and Anglo-American companies. **R&D Management**, v. 24, n. 4, p. 303-315, 1994.

PARANHOS, J. **Interação entre Empresas e Instituições de Ciência e Tecnologia no Sistema Farmacêutico de Inovação Brasileiro: Estrutura, Conteúdo e Dinâmica**. 2010. Tese (Doutorado em Economia da Indústria e da Tecnologia) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

PARANHOS, J.; MERCADANTE, E.; HASENCLEVER, L. Os esforços inovativos das grandes empresas farmacêuticas no Brasil: o que mudou nas duas últimas décadas? **Rev. Bras. Inov.**, v. 19, e0200015, p. 1-28, 2020.

PARANHOS, J.; PERIN, F.; MIRANDA, C.; FALCÃO, D.; VAZ, M. **Desenvolvimento da indústria farmoquímica no Brasil e na Argentina e sua integração com a América Latina: diagnóstico, desafios e propostas de recuperação pós-pandemia**. Relatório de pesquisa. Banco Interamericano de Desenvolvimento. GEI/IE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2021.

PEREIRA, L. C.; STURZENEGGER, D. V. R.; ORTIZ, J.; AYAD, N. M. E.; CORTOPASSI, W. A.; SAFATLE, L. P.; KHURI, N. Challenges in the Regulation of High-Cost Treatments – An Overview From Brazil. **Value in Health Regional Issues**, v. 20, p. 191-5, 2019.

REUTERS. **Canada announces regulations to cut price of prescription drugs.** The Guardian. 9 Aug 2019. Disponível em: <https://www.theguardian.com/world/2019/aug/09/canada-prescription-drugs-cut-cost> Acesso em: 26 out. 2021.

RODWIN, M. A. Pharmaceutical Price and Spending Controls in France: Lessons for the United States. **International Journal of Health Services**, v. 50, n. 2, p. 156–165, 2020.

SANTANA, R. Inovação incremental é tema prioritário na CMED. Entrevista. **Revista Facto**, n. 60, abr-jul 2019. Disponível em: www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=754 Acesso em: 21 out. 2019.

SANTOS, A. S.; GUERRA-JUNIOR, A. A.; NORONHA, K. V. M. S.; ANDRADE, M. V.; RUAS, C. M. The price of substitute technologies. **Value in health regional issues**, v. 20, p. 154-8, 2019.

SHAIKH, M.; DEL GIUDICE, P.; KOUROUKLIS, D. Revisiting the relationship between price regulation and pharmaceutical R&D investment. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 19, n. 2, p. 217-229, mar. 2021.

SCHERER, F. M. Pharmaceutical Innovation. *In*: HALL, B. H.; ROSENBERG, N. (eds.) **Handbook of the Economics of Innovation**. v. 1, 1 ed. Amsterdam: North-Holland, 2010.

SOREK, G. Price controls for medical innovations in a life cycle perspective. **Health Econ**, v. 23, p. 108–116, 2014.

SOUZA, C. M. A. **A regulação do preço dos medicamentos genéricos no Brasil**. 2020. Dissertação (Mestrado em Economia da Indústria e da Tecnologia) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

SOUZA, C. M. A.; PARANHOS, J.; HASENCLEVER, L. Comparativo entre preço máximo ao consumidor de medicamentos e preços praticados na internet no Brasil: desalinhamentos e distorções regulatórias. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 11, p. 5463-5480, 2021a.

SOUZA, C. M. A.; PARANHOS, J.; HASENCLEVER, L. Experiências de regulação de preços de medicamentos em países selecionados: lições para o Brasil. **Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 3, p. 14-22, 2021b.

THORNTON, S. Drug price reform in the UK: debunking the myths. **Health Econ.**, v. 16, p. 981–992, 2007.

TOWSE, A. Value based pricing, research and development, and patient access schemes. Will the United Kingdom get it right or wrong? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 3, p. 360–366, 2010.

WALDROP, T. **Value-Based Pricing of Prescription Drugs Benefits Patients and Promotes Innovation**. Center for American Progress. September 13, 2021. Disponível em: <https://www.americanprogress.org/issues/healthcare/reports/2021/09/13/503709/value-based-pricing-prescription-drugs-benefits-patients-promotes-innovation/> Acesso em: 21 set. 2021.

YFANTOPOULOS, J. Pharmaceutical pricing and reimbursement reforms in Greece. **Eur J Health Econ**, v. 9, p. 87–97, 2008.

YORK, E. **Don't copy European drug pricing policies that reduced R&D and innovation.** Tax Foundation. September 9, 2021. Disponível em: <https://taxfoundation.org/drug-pricing-policies/> Acesso em: 21 set. 2021.