

PATRÍCIA VÉRAS MARRONE

MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial  
da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta  
Mitigar a Escassez de Medicamentos

São Paulo

2023

PATRÍCIA VÉRAS MARRONE

MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial  
da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta  
Mitigar a Escassez de Medicamentos

Versão Corrigida

Tese de doutorado apresentada à  
Escola Politécnica da Universidade  
de São Paulo para obtenção do título  
de Doutora em Ciências

Área de Concentração: Sistemas de  
Potência

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mario  
Dias


São Paulo


2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu orientador.

São Paulo, 10 de novembro de 2023

Assinatura do autor: 

Assinatura do orientador: 

## FICHA CATALOGRÁFICA

Marrone, Patricia Vêras

MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta Mitigar a Escassez de Medicamentos / P. V. Marrone – versão corr. - São Paulo, 2023.

240 p.

Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Energia e Automação Elétricas.

1.TOMADA DE DECISÃO (MODELOS) 2.CADEIA DE SUPRIMENTOS  
3.INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 4.INVESTIMENTOS (PREVALÊNCIA)  
I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Energia e Automação Elétricas II.t.

Nome: MARRONE, Patricia Vêras

Título: MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta Mitigar a Escassez de Medicamentos

Dissertação apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em: 07 de novembro de 2023

Banca Examinadora

Prof. Dr. Eduardo Mario Dias

Instituição: Escola Politécnica -USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Raúl Gonzáles Lima

Instituição: Escola Politécnica -USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Roberto Brás Matos Macedo

Instituição: Faculdade de Economia e Administração - USP

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. José Luiz Antunes de Almeida

Instituição: Universidade de Sorocaba

Julgamento: Aprovada

Prof. Dr. Cícero Couto de Moraes

Instituição: Escola Politécnica -USP

Julgamento: Aprovada

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido, Ulrich, aos meus pais, Mario Júlio e Celina, e às minhas avós, Primavera e Rosalina.

## AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Gostaria de agradecer, com especial ênfase, ao Prof. Dr. Eduardo Mario Dias, pela dedicada orientação, e ao Prof. Dr. Sergio Luiz Pereira, pela coorientação e pelo constante e inestimável estímulo e apoio transmitidos durante todo o trabalho.

Agradeço, de igual forma, ao Prof. Dr. Vidal Augusto Zapparoli Castro Melo, ao Prof. Dr. Wanderley Marques Bernardo, às Dras. Marina Orlandini e Maria Andrade, que me ajudaram a corrigir os rumos metodológicos de minha pesquisa em seus momentos cruciais, principalmente na etapa da revisão de literatura de escopo.

À Prof. Dra. Maria Lídia Dias Scoton, quero, imensamente, expressar a minha gratidão... por tudo. Pela forma amiga e generosa com que sempre me incentivou e ajudou.

No envio de informações e na verificação do capítulo que tratou do setor farmacêutico agradeço ao Sr. Marcus Soalheiro, pelo envio de informações e à Sra Eloan Pinheiro e à amiga Erika Diago Rufino pelas observações construtivas e altamente qualificadas.

Na verificação crítica da parte que tratou dos modelos de decisão agradeço aos professores Gilberto Francisco Martha de Souza, Renan Favarão e Marjorie Maria Bellinello pelos valiosos *insights*.

Na etapa das previsões de demanda agradeço imensamente ao amigo e parceiro de trabalho Dr. Emerson Fernandes Marçal.

Aos meus colegas de doutorado, Juliano Marçal Lopes e Fabio Rampazzo Mathias, agradeço o bom convívio, as boas discussões e o grande apoio nas áreas de engenharia e programação, que não eram do meu domínio. Ao engenheiro José Antonio Tosta, pelo suporte nas questões burocráticas junto à Escola Politécnica.

Agradeço à Paulo Alexandre Rocha Teixeira, Fanny Zygband e à Ana Paula Barbulho, pela colaboração nas revisões de texto, que muito me ajudaram em momentos de exaustão.

À Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (EPUSP) pela oportunidade de realização do curso de doutorado e pelo enriquecimento pessoal e acadêmico dele decorrentes. Ao InovaHC - CC&T agradeço pelo apoio na publicação de artigo e pela oportunidade de enriquecimento da participação das discussões com pesquisadores.

## RESUMO

MARRONE, Patrícia Vêras. **MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta Mitigar a Escassez de Medicamentos. 2023.** Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A pandemia da Covid-19 evidenciou a necessidade de conferir maior flexibilidade e agilidade às cadeias de produção e acarretou a escassez de produtos para a saúde, fenômeno que se revelou uma grande crise de saúde pública. Para mitigar esse risco, muitas indústrias farmacêuticas passaram a evitar a dependência em relação aos fornecedores e a buscar por maior autonomia. Surgiu a tendência de indústrias farmoquímicas mudarem o local da produção de determinados produtos críticos, evitando-se, com isso, a escassez de medicamentos. Considerando-se o amplo leque de opções de quase 2 mil variedades de IFAs para a produção de medicamentos, surgiu a necessidade de definir prioridades nesse sentido e responder à pergunta central que norteia a questão da seleção de IFAs: “Quais IFAs devem ser objeto de investimentos em realocação de produção ou *reshoring*, de modo a tornar o país menos vulnerável à dependência externa?”

A MADNIFA apresenta um método de suporte para fundamentar a tomada de decisão para a priorização dos insumos farmacêuticos de interesse nacional, incorporando opiniões e interesses dos atores envolvidos, são eles, a saber: a indústria, os agentes pagadores (SUS e seguradoras) e os representantes de usuários dos medicamentos. A MADNIFA caracteriza-se por uma metodologia de coleta de dados e de seleção e classificação que utiliza de modelos de decisão multiator e multicritérios no seu pré-processamento. Contribui academicamente para as áreas disciplinares de automação, gestão da saúde e economia industrial, sobretudo no que se refere ao tema de priorização de investimentos e de projetos industriais.

Ao longo da construção da metodologia, parte-se da definição e caracterização dos processos de IFAs e, por meio de tal caracterização, mostra-se a complexidade, custos e tempos necessários à sua produção. Segue-se, então, para a revisão dos conceitos teóricos e métodos sobre os quais a MADNIFA se

fundamenta, que estão fortemente relacionados a três temas, que são, a saber: i) à literatura que trata da escolha entre “comprar ou fazer”; ii) à teoria da localização industrial; e iii) à própria teoria de decisão. Adicionalmente, pelo método de revisão de literatura de escopo, levantou-se informações sobre dois temas.

No primeiro, discutiu-se a revisão abrangente da literatura sobre causas, efeitos e estratégias a serem adotadas para evitar a falta de medicamentos. Aqui, são identificadas as diversas opções de estratégias disponíveis para mitigar a sua escassez, como estocagem, aprimoramento do processo de distribuição, diversificação de fornecedores, sistema de notificação antecipada e rastreamento de dados sobre escassez, sendo a decisão de nacionalização parcial da cadeia de produção uma dentre essas várias alternativas.

No segundo tema, objeto de revisão de literatura, dedicou-se sobre o mapeamento de critérios de decisão, tendo-se identificado cinco, bem como os modelos e métodos de decisão apontados para o caso em estudo. O desenvolvimento e a apresentação da metodologia resultaram desse amplo levantamento.

Posteriormente, seguiu-se, então, para a aplicação e a comprovação dos benefícios propostos da MADNIFA por meio da incorporação de dados de um grupo de IFAs de antibióticos, dada crescente resistência das bactérias aos mesmos. Os algoritmos TOPSIS foram usados nos cálculos de priorização.

Concluiu-se, portanto, que a MADNIFA pode auxiliar na referida priorização ao apresentar um modelo geral para especificação da lista de itens a serem verticalizados. Por isso, novos subcritérios podem ser incluídos ou excluídos para ajustar este estudo, caso surja interesse específico em IFAs de medicamentos baseados em materiais sintéticos, biológicos ou botânicos ou a enfermidades específicas. A adoção desse tipo de metodologia pode beneficiar a sociedade, ao promover uma ferramenta técnica para planejamento de políticas industriais e de saúde pública nacional. Com algumas adaptações, pode também servir de ferramenta para a definição de políticas industriais em outros setores e em outros países.

**Palavras-chave:** modelos de tomada de decisão; economia industrial; saúde; indústria farmacêutica; insumos farmacêuticos; cadeia de suprimentos; priorização de investimentos.



## ABSTRACT

MARRONE, Patrícia Vêras. **MADNIFA – Aid Methodology for the Decision of Partial Nationalization of the Production Chain of Pharmaceuticals and their Ingredients (APIs): A Proposal to Mitigate the Shortage of Medicines. 2023.** Thesis (P.h.D. in Science) – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

The Covid-19 pandemic highlighted the need to provide greater flexibility and agility to production chains and led to a shortage of health products, triggering a major public health crisis. To mitigate this risk, many pharmaceutical companies began to avoid dependence on suppliers and seek a greater measure of autonomy. A trend emerged for pharmaceutical industries to change the production location of certain critical products in an effort to avoid shortages of medicines. Considering the wide range of options for the production of medicines (up to two thousand types of APIs available) there was a need to define priorities, and in particular to find answers to the core question regarding the selection of APIs: “Which APIs should be targeted for investments in production relocation or reshoring in order to make the country less vulnerable to external dependence?”

MADNIFA is presented as a method to support decision-making on prioritizing pharmaceutical ingredients of national interest, considering the opinions and interests of the stakeholders involved, namely: the pharma industry, paying agents (SUS and insurance companies) and representatives of medicine users. MADNIFA can be described as a data collection, selection and classification methodology that uses multi-actor and multi-criteria decision models in its pre-processing. The method makes an academic contribution to the disciplines of automation, health management and industrial economics, especially with regard to prioritizing investments and industrial projects.

The methodology is built around, firstly, defining and characterizing API processes in order to determine the complexity, costs and time required for producing them. The next step is to review the theoretical concepts and methods on which

MADNIFA is based. These are closely related to three topics, namely: i) the literature that deals with the choice between “buying or making”; ii) industrial location theory; and iii) decision theory itself. Additionally, using the scoping review of the literature, it was possible to collect information on two topics in particular.

The first involved discussion on a comprehensive review of the literature to determine the causes, effects and strategies to be adopted to avoid drug shortages, and to identify the strategic options available to mitigate drug scarcity, such as storage, improvement of the distribution process, diversification of suppliers, early notification system and tracking data on scarcities. A decision to partially nationalize the production chain would be one of the alternatives.

The second topic, the objective of the literature review, focused on mapping five decision-making criteria already identified, together with the decision models and methods indicated for the case under study. The development and presentation of the methodology resulted from this broad survey.

Subsequently, data from a group of antibiotic APIs were incorporated in order to apply and substantiate the proposed benefits of MADNIFA, given the growing resistance of bacteria to these medications. TOPSIS algorithms were used in the prioritization calculations.

It was concluded that MADNIFA can assist prioritization by presenting a general model for specifying the list of items to be verticalized. New sub-criteria could be included or excluded to modify this study if there is special interest in APIs for drugs based on synthetic, biological or botanical materials, or for specific diseases. The adoption of this type of methodology can benefit society by promoting a technical tool for planning industrial policies and national public health. With some adjustments, it can also serve as a tool for defining industrial policies in other sectors and in other countries.

**Keywords:** decision-making models; industrial economy; health; pharmaceutical industry; pharmaceutical supplies; supply chain; investment prioritization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Perspectivas das partes interessadas sobre os critérios de tomada de decisão na Cadeia de Suprimentos Farmacêuticos (CSF).....	2
Figura 2 – Representação gráfica genérica da cadeia de produção dos insumos farmacêuticos que resultam na fabricação de especialidades colocadas no mercado consumidor.....	4
Figura 3 – Representação gráfica genérica da origem da aquisição de produtos farmoquímicos para a produção de medicamentos.....	13
Figura 4 – Novas Substâncias Ativas (New Active Substances – NAS) introduzidas no mercado global, desde 1996 e projeções para 2021-2025.....	14
Figura 5 – Novas Substâncias Ativas (NSAs) introduzidas no mercado global, de 1996 a 2020 no mundo, por doença-alvo e por tipo de molécula.....	15
Figura 6 – Organização do setor da química fina no Brasil.....	17
Figura 7 – Distribuição das empresas farmoquímicas no Brasil (2013).....	18
Figura 8 – Complexo químico e a cadeia produtiva de fármacos sintéticos (pequenas moléculas).....	21
Figura 9 – O IFA e a alocação global da cadeia de suprimentos de medicamentos....	23
Figura 10 – Fases e tempo necessário para o desenvolvimento de um novo IFA.....	26
Figura 11 – Impacto ambiental potencial na produção de IFAs.....	31
Figura 12 – Etapas do processo produtivo de um Biofármaco.....	35
Figura 13 – Etapas do desenvolvimento de um produto biológico.....	36
Figura 14 – Submissões anuais de Investigational New Drug (IND) (novo medicamento experimental) ou Pré-experimental New Drug (PIND) revisadas pela Equipe de Revisão Botânica do FDA de 1984 a 2018.....	43
Figura 15 – Áreas terapêuticas de Investigational New Drugs (INDs) (i.e. novo medicamento experimental) e Novas aplicações de drogas já existentes (NDAs) botânicos recebidos pelo FDA de 1984 a 2018.....	44
Figura 16 – Fluxograma da produção dos fitomedicamentos.....	47
Figura 17 – Regiões geográficas representativas das matérias-primas dos medicamentos botânicos em INDs e novas aplicações de drogas já existentes (NDAs) recebidos pelo FDA de 1984 a 2018.....	50

Figura 18 – Abordagem da FDA para garantir a consistência terapêutica de medicamentos botânicos.....	53
Figura 19 – Processo de desenvolvimento de medicamentos de origem botânica.....	56
Figura 20 – Exemplificação de problemas de escolha, ordenação e classificação.....	75
Figura 21 – Parâmetros para a seleção de um método MCDM.....	76
Figura 22 – Critérios adotados por Mastorakis e Siskos (2016) para decisões em investimentos no setor farmacêutico grego.....	85
Figura 23 – Critérios sugeridos por Kaló <i>et al.</i> (2015) para decisão quanto às políticas de medicamentos genéricos.....	86
Figura 24 – Fluxograma Prisma do processo de seleção de títulos para a leitura integral na revisão de escopo “Nacionalização parcial da cadeia de produção de produtos farmacêuticos e seus insumos (IFAs)”.....	95
Figura 25 – Fluxograma da metodologia MADNIFA.....	131
Figura 26 – Representação de um Modelo Multidecisor Multiator.....	166

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resumo das características dos medicamentos, segundo a origem do fármaco ou IFA.....	60
Quadro 2 – Fundamentação teórica da decisão de “Fazer ou Comprar” .....	63
Quadro 3 – Exemplos de fatores que podem ser considerados nas decisões de localização industrial.....	65
Quadro 4 – Vantagens avaliadas numa decisão de localização industrial a partir da “Teoria eclética da produção internacional” .....	66
Quadro 5 – Métodos de análise multicritério e suas vantagens e desvantagens.....	80
Quadro 6 – Quadro-resumo dos principais métodos de MCDM aplicados às decisões com características semelhantes às que se deseja resolver com a MADNIFA.....	89
Quadro 7 – Estratégia de busca da revisão de escopo intitulada: “Nacionalização parcial da cadeia de produção de produtos farmacêuticos e seus insumos (IFAs)” .....	92
Quadro 8 – Possíveis causas e consequências da escassez de medicamentos.....	102
Quadro 9 – Estratégias e mecanismos de prevenção da escassez de medicamentos.....	109
Quadro 10 – Resumo dos temas identificados na revisão de escopo para a seleção de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica com critérios, subcritérios e respectivas descrições.....	122
Quadro 11 – Artigos selecionados por pergunta da revisão de escopo para a identificação de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica.....	125
Quadro 12 – Métodos e técnicas de decisão identificados na revisão de escopo para a decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica.....	127
Quadro 13 – Ações de aquisição estratégica de medicamentos que apresentem risco de escassez sem prioridade de <i>reshoring</i> .....	137
Quadro 14 – Ações de aquisição estratégica de medicamentos que apresentem risco de escassez com prioridade de <i>reshoring</i> .....	138

Quadro 15 – Correspondência entre a recomendação terapêutica AWaRe de cada antibiótico e os códigos de morbidade CID-10.....	155
Quadro 16 – Tabulação das respostas ao questionário para a atribuição de pesos aos critérios de decisão, agrupamentos segundo os atores.....	240

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comercialização de medicamentos por tipo de produto no Brasil (2019).....	5
Tabela 2 – Gastos com medicamentos e taxa de crescimento por regiões e países-chave em US\$ bilhões.....	16
Tabela 3 – Pesos atribuídos no trabalho de Sussex <i>et al.</i> (2013) para avaliar medicamentos para doenças órfãs.....	87
Tabela 4 – Dados Gerais do Grupo de IFAs selecionados: Listagem OMS dos antibióticos, via de administração predominante, vigência da patente, processo industrial de produção, consumo recomendado em DDD e disponibilidade de dados para simulação do MADNIFA.....	144
Tabela 5 – Previsão de demanda de IFAs de antibióticos no Brasil selecionados para a simulação do MADNIFA.....	146
Tabela 6 – Critério econômico no lado da oferta: Hipóteses adotadas para a estimativa do cálculo do VPL de investimentos em IFAs de antibióticos.....	149
Tabela 7 – Critério econômico no lado da oferta: Competitividade industrial comparada entre Índia, China, EUA e Brasil nos quesitos relevantes referentes ao ambiente de negócios para a instalação de fábricas de IFAs de antibióticos, ano de 2023.....	151
Tabela 8 – Critério econômico no lado da oferta: Concorrência na produção industrial e possibilidade de auferimento de economias de escala e de escopo na fabricação de IFAs de antibióticos pelo Brasil.....	152
Tabela 9 – Critério econômico no lado da demanda: Impacto no orçamento do SUS e ganho potencial de saúde dos antibióticos da lista AwaRe para o Brasil em 2022.....	156
Tabela 10 – Critério estratégico: Pontuação de risco de escassez segundo o número de fabricantes de IFAs .....	159
Tabela 11 – Critério estratégico: Métricas de risco de escassez, preparação para enfrentamento de RMB e possibilidade de transbordamento tecnológico.....	159
Tabela 12: Critério de impacto ambiental: Nível da concentração de impurezas nos rios receptores de efluentes industriais de indústrias farmacêuticas na China. Fonte da Emissão: Esgoto não Tratado.....	164

Tabela 13 – Estimativa dos pesos dos critérios de decisão, com base nas respostas ao questionário, calculados pelo método AHP.....	168
Tabela 14 – Resultado do teste da MADNIFA: Estimativa da prioridade de verticalização da produção de antibióticos no Brasil, calculada pelo método TOPSIS com pesos colhidos junto a atores e teste de estresse do resultado alcançado pelo método TOPSIS, por meio da distribuição igualitária dos pesos entre os critérios.....	171



## ANEXOS

Anexo A – Íntegra do artigo: “ <i>Decision Criteria for Partial Nationalization of Pharmaceutical Supply Chain: A Scoping Review</i> ” publicado em 12 de janeiro de 2023.....	200
Anexo B – Repercussões internacionais do artigo: “ <i>Decision Criteria for Partial Nationalization of Pharmaceutical Supply Chain: A Scoping Review</i> ” publicado em: 12 de janeiro de 2023.....	223
Anexo C – Plantas com atividade antimicrobiana.....	230
Anexo D – Questionário para a atribuição de pesos aos critérios para o caso de decisão de produção local de antibióticos.....	234
Anexo E – Resultado da tabulação do questionário.....	239

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ABIFINA</b>	Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades
<b>mAB ou moAb</b>	Anticorpo monoclonal
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AWaRe</b>	Acess – Watch and Reserve
<b>BNDES</b>	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
<b>CDB</b>	Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB),
<b>CM ou MC</b>	Processo de manufatura contínua (CM ou MC)
<b>CMC</b>	Química, Manufatura e Controles (CMC), do inglês Chemistry, Manufacturing, and Controls
<b>COP 10</b>	(COP 10)
<b>CPA</b>	Chemical Pharmaceutical Generic Association
<b>CPP</b>	Parâmetros críticos do processo
<b>CQA</b>	Atributos críticos de qualidade (CQAs)
<b>CSF</b>	Cadeias de Suprimentos Farmacêuticos
<b>DAC</b>	Detentores de autorização de comercialização
<b>DDD</b>	Dose Diária Definida
<b>DOU</b>	Diário Oficial da União
<b>DSHEA</b>	Lei de Saúde e Educação de Suplementos Alimentares (DSHEA) de 1994 (lei dos EUA)
<b>EAHP</b>	Associação Europeia de Farmacêuticos de Hospitais, em inglês "European Association of Hospital Pharmaceuticals"
<b>EMA</b>	"European Medicines Agency" ou Agência Europeia de Medicamentos
<b>EPUSP</b>	Escola Politécnica da Universidade de São Paulo
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDASIA</b>	Lei de Segurança e Inovação da Food and Drug Administration ou Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
<b>GACP</b>	Boas Práticas Agrícolas e de Coleta do inglês "good agricultural and collection practice"
<b>GAESI</b>	Grupo de Automação Elétrica em Sistemas Industriais, Portuários e Segurança Eletrônica
<b>GMP</b>	boas práticas de fabricação, ou Good Manufacturing Practices (GMPs)
<b>GSC</b>	Cadeia Global de Fornecimento ou Global Supply Chain (GSC)
<b>HMP</b>	"Medicamento à base de plantas (Herbal Medicine Pharmaceutical – HMP)
<b>IFA</b>	Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs)
<b>IN</b>	Instrução Normativa
<b>IND</b>	IND novo medicamento experimental ou Novo medicamento em investigação - IND do inglês "Investigational New Drug"
<b>INTERFARMA</b>	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
<b>IPEA</b>	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
<b>KRIBB</b>	Instituto Coreano de Pesquisa de Biociências e Biotecnologia (KRIBB)

<b>KSM</b>	Key starting material
<b>LMICs</b>	Países de baixa e média rendas
<b>mABs</b>	Anticorpos monoclonais (mABs)
<b>MADNIFA</b>	MADNIFA - Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta Mitigar a Escassez de Medicamentos
<b>MCDM</b>	Análise de decisão multicritério ou do inglês Multiple-criteria decision-making (MCDM) ou multiple-criteria decision analysis (MCDA)
<b>MRSA</b>	Meticilina
<b>NAS</b>	Novas Substâncias Ativas (NAS)
<b>NDA</b>	aplicações de novas drogas
<b>NDAs</b>	Novas aplicações para drogas já existentes ou do inglês New Drug Applications
<b>NPCSF</b>	Nacionalização Parcial da Cadeia de Suprimentos Farmacêuticos
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OPP</b>	Produtos Farmacêuticos não Patenteados
<b>OTC</b>	Mercado de produtos farmacêuticos vendidos no balcão, sem necessidade de receita, do inglês "over the count"
<b>P&amp;D</b>	Pesquisa e Desenvolvimento (P&D)
<b>PDP</b>	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
<b>PFCs</b>	Produtos farmacêuticos da química fina ou do inglês, Pharmaceutical Fine Chemicals
<b>PIB</b>	Produto Interno Bruto
<b>PIND</b>	Aplicação pré-investigacional de novos medicamentos, do inglês preinvestigational new drug application
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
<b>QbD</b>	Qualidade por Desenho, do inglês Quality by Design
<b>QTTP</b>	Perfil do produto alvo de qualidade, do inglês quality target
<b>RAM</b>	Resistência Anti Microbiana (RAM),
<b>RDC</b>	Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCM</b>	Medicamento originário da medicina tradicional chinesa ou em inglês "Traditional Chinese Medicine"
<b>MRSA</b>	Meticilina
<b>RAM</b>	Infecções resistentes a medicamentos
<b>RMB</b>	Resistência multibacteriana (RMB)
<b>UF</b>	Unidade Federativa
<b>VPL</b>	Valor Presente Líquido
<b>VRE</b>	Resistentes à vancomicina

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
1.1 A importância e a complexidade da cadeia farmacêutica.....	1
1.2 Riscos e incertezas.....	1
1.3 Responsabilidades das partes interessadas (stakeholders).....	2
1.4 Perturbações recentes na CSF.....	3
1.5 O IFA.....	4
1.6 Iniciativas para mitigar o risco de interrupções de fornecimento e escassez de medicamentos.....	5
1.7 A opção de nacionalização parcial da CSF.....	6
1.8 O Brasil nesse contexto.....	7
1.9 Objetivos desta pesquisa.....	8
1.10 Estrutura da pesquisa.....	9
2. TÓPICOS GERAIS SOBRE IFAS E SEUS MÉTODOS PRODUTIVOS.....	11
2.1 Contexto geral do mercado de IFAs.....	11
2.1.1 IFAs no mundo.....	11
2.1.2 IFAs no Brasil.....	16
2.2 Os três tipos de medicamentos segundo a origem do insumo ou substância ativa.....	19
2.2.1 Medicamentos químicos ou sintéticos.....	19
2.2.1.1 Eficácia e segurança.....	20
2.2.1.1 Processo de fabricação.....	20
2.2.1.3 Manufatura contínua.....	22
2.2.1.4 Formatação da cadeia de suprimentos para a produção em larga escala.....	23
2.2.1.5 Considerações relacionadas à logística e à rastreabilidade dos produtos.....	24
2.2.1.6 Custos e tempos de desenvolvimento do produto.....	25
2.2.1.6.1 Custo do investimento na etapa do desenvolvimento tecnológico.....	25
2.2.1.6.2 Custos envolvidos no planejamento do investimento inicial.....	28
2.2.1.6.3 Custos de produção.....	29
2.2.1.6.4 Custos de distribuição e armazenamento.....	30
2.2.1.6.5 Risco de geração de passivos ambientais.....	30

2.2.2 Medicamentos biológicos (biofármacos) e biossimilares.....	32
2.2.2.1 Processo de produção dos medicamentos biológicos e biossimilares....	34
2.2.2.2 Custos do desenvolvimento do produto.....	38
2.2.3 Medicamentos de plantas medicinais e fitoterápicos (botânicos) e seus compostos ativos.....	39
2.2.3.1 Cumprimento do Protocolo de Nagoya.....	40
2.2.3.2 Especificidades dos IFAs de Botânicos.....	40
2.2.3.3 Processo de fabricação dos medicamentos botânicos "puros".....	46
2.2.3.4 Considerações de qualidade associadas às matérias-primas botânicas.....	50
2.2.3.5 Desafios para a produção global: A prova de evidência para o Registro.....	52
2.2.3.5.1 O Caminho encontrado pelo FDA para diminuir o esforço da prova de eficácia.....	53
2.2.3.6 O processo de desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos com base em plantas medicinais (i.e. processo de desenvolvimento de substâncias semissintéticas) .....	55
2.2.3.7 Bancos de recursos vegetais para garantir a disponibilidade de matérias-primas.....	56
2.2.3.8 Custos de desenvolvimento do produto.....	57
2.2.4 Conclusões do capítulo 2.....	58
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: CONCEITOS E MÉTODOS QUE SUSTENTARAM A CONSTRUÇÃO DA METODOLOGIA MADNIFA.....	62
3.1 Fundamentação teórica da decisão de “fazer ou comprar” (terceirizar).....	62
3.2 Fundamentação teórica da decisão de localização industrial.....	64
3.3 Teoria da decisão e modelos multicritério.....	68
3.3.1 Ferramentas de decisão multicritério.....	71
3.3.2 Construção dos critérios.....	72
3.3.3 Principais Modelos de Decisão Multicritério (MCDA) .....	74
3.3.4 Aplicações do MCDM em casos análogos ao problema apresentado na MADNIFA.....	81
3.3.4.1 Aplicações em decisões quando situações de risco e incerteza estão presentes.....	81
3.3.4.2 Aplicações em decisões que envolvem a utilização de grandes bases de dados.....	82

3.3.4.3 Aplicações do MCDM em decisões na área da saúde.....	82
3.3.4.4 Aplicação em decisões que envolvem seleção de medicamento a partir de um leque amplo de opções.....	84
3.4 Conclusões do capítulo 3.....	89
4 REVISÃO DE LITERATURA PARA O MAPEAMENTO DE CRITÉRIOS DE DECISÃO DE NACIONALIZAÇÃO DE FÁRMACOS A SEREM APLICADOS AOS MÉTODOS DESCRITOS NO CAPÍTULO 3.....	90
4.1 Metodologia.....	90
4.2 Revisão de escopo.....	90
4.2.1 Identificação da pergunta da pesquisa.....	91
4.2.2 Estratégia de busca.....	91
4.2.3 Critérios de seleção dos estudos.....	92
4.2.4 Processo de seleção dos estudos.....	92
4.2.5 Extração e tabulação dos dados.....	93
4.3 Resultados da revisão de literatura de escopo.....	94
4.4 Conclusões do capítulo 4.....	96
5 MOTIVOS QUE LEVAM À DECISÃO DA NACIONALIZAÇÃO PARCIAL DA CADEIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS (NPCF) E SEUS INSUMOS (IFAS) APONTADOS NA REVISÃO DE LITERATURA.....	97
5.1 Escassez de medicamentos: Definição.....	97
5.2 Tipos de medicamentos que não podem faltar.....	99
5.3 Medicamentos mais sujeitos à escassez.....	99
5.4 Mensuração da magnitude da escassez.....	101
5.5 Causas da escassez.....	102
5.5.1 Fatores econômicos e empresariais.....	103
5.5.2 Fatores operacionais.....	105
5.5.3 Fatores regulatórios.....	107
5.6 Impactos na saúde pública da escassez de medicamentos.....	107
5.7 Mecanismos de prevenção do risco da escassez de medicamentos.....	108
5.7.1 Fortalecimento das cadeias de suprimento e distribuição.....	109
5.7.2. Estímulo à produção local para garantir o fornecimento ininterrupto.....	113
5.7.2.1 Estímulo à produção local do medicamento, sendo mantida a importação do IFA.....	114

5.7.2.2	Relocalização com verticalização da cadeia integral ou reshoring, mediante nacionalização da produção do IFA e do seu material de partida.....	114
5.7.3	Papel dos governos para evitar crises de escassez de medicamentos....	116
5.7.4	Mitigação e gestão da escassez de medicamentos, quando ela já ocorreu.....	117
5.7.5.	Aprimoramentos na rapidez e capacidade de resposta em caso de interrupções.....	118
5.8.	Conclusões do capítulo 5.....	118
6.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE IFAS PARA A PRODUÇÃO LOCAL.....	120
6.1	Respostas às perguntas da revisão de escopo.....	120
6.2.	Conclusões do capítulo 6.....	127
7.	DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DA METODOLOGIA.....	130
7.1	A MADNIFA.....	130
7.1.1	Entrada de dados.....	132
7.1.2	Processamento.....	134
7.1.3	Saída/resultados.....	135
7.1.4	Ações decorrentes.....	136
8.	APLICAÇÃO E COMPROVAÇÃO DOS BENEFÍCIOS PROPOSTOS PELA MADNIFA.....	139
8.1	Etapa 1 da MADNIFA – Seleção de um grupo de medicamentos para a análise e teste.....	139
8.2	Etapa 2 da MADNIFA – Levantamento de dados gerais dos medicamentos da amostra selecionada e relativos ao perfil do prazo de validade da patente.....	142
8.3	Etapa 3 da MADNIFA – Previsão de demanda dos IFAs prospectiva para 5 anos adiante.....	145
8.4	Etapa 4 da MADNIFA – Levantamento de dados para atribuição de valores aos critérios.....	147
8.4.1	Critério 1: Econômico no lado da oferta.....	147
8.4.1.2	Subcritério 2: Competitividade industrial.....	150
8.4.1.3	Subcritério 3: Economia de escala e de escopo.....	151
8.4.2	Critério 2: Econômico no lado da demanda.....	154
8.4.2.1	Subcritério 1: Impacto no orçamento.....	154

8.4.2.2 Subcritério 2: Ganhos de saúde.....	154
8.4.3 Critério 3: Viabilidade técnica.....	157
8.4.4 Critério 4: Estratégico.....	157
8.4.4.1 Subcritério 1: Preparação para enfrentamento de RMB.....	157
8.4.4.2 Subcritério 2: Risco de escassez.....	158
8.4.4.3 Subcritério 3: Possibilidade de transbordamento tecnológico.....	160
8.4.5 Critério 5: Impacto ambiental.....	163
8.5 Etapa 5 da MADNIFA – Atribuição de pesos aos critérios.....	165
8.6 Etapa 6 da MADNIFA – Aplicação das informações colhidas nas etapas 1 a 5 em modelo de decisão multicritério.....	169
8.7 Conclusões do capítulo 8.....	172
9. CONCLUSÕES.....	173
REFERÊNCIAS.....	176
ANEXOS.....	200



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A importância e a complexidade da cadeia farmacêutica

A indústria farmacêutica desempenha um papel significativo no fornecimento de medicamentos para a recuperação e para evitar a perda de vidas humanas. A operação das Cadeias de Suprimentos Farmacêuticos (CSF) é um elemento crucial, e qualquer distúrbio que as afete pode interromper o fornecimento de medicamentos e minar a eficiência dos sistemas de saúde (MOKTADIR *et al.*, 2018).

As redes de fornecimento das empresas farmacêuticas são altamente complexas, envolvendo a coordenação de inúmeros produtos, mercados, processos e intermediários. Essas redes precisam garantir a entrega oportuna dos produtos no lugar certo e para os clientes corretos.

## 1.2 Riscos e incertezas

As indústrias farmacêuticas enfrentam uma gama substancial de riscos que podem ser descritos da seguinte forma, a saber:

[...] interrupções que ocorrem ao longo da cadeia de suprimentos farmacêuticos, dificultando o fornecimento regular de produtos [...] causada principalmente por escassez de matérias-primas, problemas de qualidade do produto, ciclos de vida curtos do produto ou falha do fornecedor [...] irregularidades que podem gerar atrasos, perdas de produção e escassez de fornecimento, levando à incerteza no volume de vendas e receitas (MILIND; SRIRAN, p. 11, 2020).

A indústria farmacêutica também sofre por flutuações na demanda geradora de incertezas na CSF, especialmente aquelas relacionadas a preços, quantidades e regras de reembolso. As CSFs dependem das regras estabelecidas pelos sistemas de saúde privados ou públicos que não apenas afetem as decisões de produção e investimento das empresas farmacêuticas, mas também desempenhem um papel fundamental nos critérios utilizados pelos gestores de saúde pública ao decidir incorporar um produto farmacêutico ao sistema de saúde (GARATINI; PADULA, 2018).

### 1.3 Responsabilidades das partes interessadas (*stakeholders*)

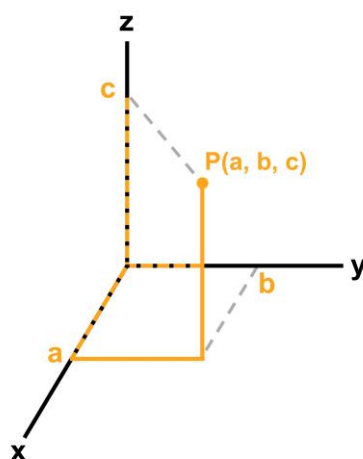
As decisões das partes interessadas impactam na complexidade e nos riscos das operações da CSF.

Do lado da oferta, as empresas farmacêuticas (ponto *a* na Figura 1) precisam ser capazes de atender à crescente demanda por medicamentos à medida que operam estruturas de cadeia de suprimentos altamente complexas, envolvendo múltiplas variáveis e atores.

Do lado da demanda, uma série de entidades e instituições políticas, que atua muitas vezes como “agente pagador intermediário”, está envolvida como parte interessada responsável pela tomada de decisões sobre reembolsos, dotações de recursos e orçamentos no setor da saúde (ponto *b* na Figura 1). Ao passo que os pacientes (ponto *c* na Figura 1), como uma terceira categoria importante de partes interessadas na CSF, precisam ter um bom acesso a medicamentos inovadores e a preços compatíveis com a sua capacidade de pagamento (MILIND; SRIRAN, 2020).

O ponto *P* reflete a oferta de medicamentos que concilie os interesses das partes interessadas, sendo elas no caso em estudo: indústria (*a*), pagadores (*b*) e *pacientes*, (*c*) (Figura 1).

**Figura 1** – Perspectivas das partes interessadas sobre os critérios de tomada de decisão na Cadeia de Suprimentos Farmacêuticos (CSF)



As incertezas de demanda e oferta na indústria farmacêutica desafiam sua sustentabilidade comercial nos mercados locais e internacionais, por isso, quaisquer

interrupções nas cadeias de suprimentos podem ter repercussões na disponibilidade de produtos farmacêuticos nos mercados-alvo.

#### **1.4 Perturbações recentes na CSF**

Mesmo antes da pandemia da Covid-19, a cadeia de suprimentos farmacêutica global enfrentava escassez no fornecimento de medicamentos, como no caso dos antibióticos, estudados por Milind e Sriran (2020).

Além da escassez de oferta, a pandemia expôs a natureza complexa do livre comércio e suas limitações, quando confrontada por uma grande crise global de saúde e humanitária (RAHAMAN, 2021).

Nos últimos anos, estima-se que 80% de todos os insumos para a produção de medicamentos em todo o mundo foram provenientes da China e da Índia, sendo que a Índia também depende de muitos ingredientes provenientes da China (ZHU *et al.*, 2020).

O *lockdown* de muitos produtores farmacêuticos chineses e indianos durante a pandemia reduziu a oferta de medicamentos-chave precisamente quando a demanda estava atingindo um recorde histórico. Embora a China continue a ser um fornecedor significativo de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) para os fabricantes de medicamentos genéricos em todo o mundo, o surto do novo coronavírus impediu que as farmacêuticas chinesas trabalhassem em plena capacidade para suprir a demanda amplamente aumentada.

Durante essa crise sanitária, autoridades nacionais tomaram medidas deliberadas para bloquear a exportação do que consideravam itens essenciais relacionados a medicamentos. Temendo escassez interna, a Índia, por exemplo, deixou de exportar pelo menos 26 ingredientes ativos (RAHAMAN, 2021).

A incapacidade de atender à crescente demanda por agentes antivirais causou uma escassez global sem precedentes de ingredientes farmacêuticos e um consequente aumento nos custos (IYENGAR *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, a dependência externa de vacinas e medicamentos e a crise de abastecimento de produtos para a saúde, provocada pela pandemia da Covid-19, explicitaram a grande vulnerabilidade dos sistemas de saúde brasileiros e de outros países. O risco potencial de ocorrer falta de vacinas e medicamentos em

quantidades suficientes para garantir a proteção da população tornou-se real e deu-se, principalmente, devido à indisponibilidade de IFAs e a inexistência de um parque nacional para produzi-los.

## 1.5 O IFA

O IFA, também denominado fármaco, ou simplesmente princípio ativo, é o insumo principal de toda vacina e medicamento, ou seja, a substância que confere atividade farmacológica a esses produtos (Anvisa, 2020).

Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano. (Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA], p. 2, 2020)

Os IFAs podem ser sintéticos, biológicos ou botânicos, sendo que os primeiros são produzidos por meio da manipulação química de substâncias em laboratório; os segundos, com base em células vivas, como plantas e micro-organismos e os últimos, derivados de plantas (LOPES; RODRIGUES, 2020).

Eles são o ponto inicial da cadeia produtiva da indústria farmacêutica, desenvolvidos por uma indústria química de produção de matérias-primas, solventes orgânicos e intermediários de síntese (*i.e.*, insumos para a produção de IFAs).

A Figura 2 traz uma representação gráfica da cadeia de produção dos insumos que resultam na fabricação de especialidades colocadas no mercado consumidor, conforme detalhado por Lopes e Rodrigues (2020).

**Figura 2** – Representação gráfica genérica da cadeia de produção dos insumos farmacêuticos que resultam na fabricação de especialidades colocadas no mercado consumidor



Fonte: adaptado de Lopes e Rodrigues (2020, p. 3).

De acordo com dados do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico (2019/2020) (CMED, 2021), no Brasil, são comercializados 6.709 medicamentos, disponibilizados em 13.888 apresentações. Esses medicamentos são desenvolvidos por meio de aproximadamente 2 mil IFAs, dos quais, de acordo com a ABIFINA (2021), o Brasil só tem totalmente verticalizadas as cadeias de dois deles: o ácido salicílico e o ácido ascórbico (Vitamina C). A Tabela 1 apresenta os números referentes à comercialização de medicamentos em 2019, de acordo com o tipo de produto, conforme se verifica na Tabela 1.

**Tabela 1** –Comercialização de medicamentos por tipo de produto no Brasil (2019).

Tipo de Produto	Número de Empresas	Número de Produtos	Número de Apresentações com comercialização	Número de Princípios Ativos com Comercialização	Número de Subclasses terapêuticas com comercialização	Faturamento com comercialização (milhões de R\$)	Quantidade de embalagens com comercialização (em milhares)	Preço médio praticado
Novos	113	1176	2797	1035	347	R\$30.532	889.658	R\$34,32
Genéricos	93	2335	4610	534	207	R\$11.745	1.848.780	R\$6,35
Biológicos	75	305	613	202	94	R\$21.840	163.670	R\$33,44
Similares	153	2380	4681	895	303	R\$17.238	1.869.723	R\$9,22
Fitoterápicos	30	71	123	40	28	R\$333	9.492	R\$35,09
Específicos	94	442	1064	222	94	R\$4.240	479.939	R\$8,84
<b>Totais</b>		<b>6.709</b>	<b>13.888</b>	<b>2.928</b>	<b>1.073</b>	<b>R\$85.928</b>	<b>5.261.262</b>	<b>R\$16,33</b>

Fonte: CMED (2021).

Observações: Dados processados em julho de 2020. Há repetições de IFAs entre os tipos de produtos e por isso, acredita-se que sejam registrados no Brasil em torno de 2 mil IFAs de medicamentos. O preço médio praticado é resultado da divisão entre o faturamento e a quantidade de embalagens comercializadas.

## 1.6 Iniciativas para mitigar o risco de interrupções de fornecimento e escassez de medicamentos

Devido à recente escassez de oferta, muitos países tomaram medidas para mitigar os riscos de interrupções no fornecimento. A Índia, por exemplo, foi um dos países onde isso ocorreu, por essa razão:

O Governo decidiu promover a fabricação doméstica de materiais de partida, intermediários e Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFAs) no país, desenvolver suas unidades de fornecimento locais e adotar estratégias

alternativas para reduzir a dependência de outros países (ARCHANA *et al.*, 2020, p. 1420).

Ao passo que a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos da América (EUA), percebeu que o portfólio diversificado de fornecedores de ingredientes-chave para o mercado americano dependia de um grupo restrito de fornecedores de matérias-primas chinesas e indianas (Zhu *et al.*, 2020).

Os EUA, diante de problemas similares enfrentados por suas cadeias de suprimentos, divulgaram um plano para repatriar setores estratégicos, em um movimento denominado como “*onshoring*”, que contempla o incentivo à fabricação de IFAs (Leary, 2021).

Os riscos de perturbações na CSF têm sido particularmente desafiadores para muitos países em desenvolvimento, dependentes de fornecedores externos.

Assim, a pandemia da Covid-19 expôs as vulnerabilidades da cadeia de suprimentos e da logística no setor de saúde, mostrando como a cadeia de suprimentos moderna pode ser vulnerável a interrupções. Como tal, há uma necessidade crescente de as empresas fortalecerem as suas cadeias de suprimentos, tornando-as capazes de enfrentar pandemias e de se prepararem para eventos futuros (Rahaman, 2021).

Para mitigar as consequências negativas das questões acima mencionadas e proteger as operações da cadeia de suprimentos, as recomendações incluem uma abordagem de “diversificação mais um” (ou seja, evitar a dependência de um único fornecedor), o que requer aumentar o estoque de segurança, nacionalizar as cadeias de suprimentos médicos, etc. Essas recomendações destinam-se tanto a aliviar as consequências de crises epidemiológicas quanto a propor medidas destinadas a ampliar a resiliência das empresas farmacêuticas para enfrentar possíveis carências a longo prazo (ZHU *et al.*, 2020).

### **1.7 A opção de nacionalização parcial da CSF**

Zhu *et al.* (2020) apontou a necessidade de os países reorganizarem a globalização das cadeias por meio da realocação (*reshor*) da produção de bens médicos essenciais. A abordagem de “*reshoring*” ganhou força nos EUA, Índia e outros países, não apenas para garantir um suprimento estável de ingredientes-chave, mas também para reforçar as economias (ZHU *et al.*, 2020).

Embora seja possível que as autoridades de saúde incentivem a nacionalização de Produtos Farmacêuticos não Patenteados (OPPs), desde que o IFA e o OPP atendam aos critérios de qualidade necessários, isso não se aplica aos produtos farmacêuticos patenteados. Os OPPs representam entre 60% e 80% do tamanho do mercado farmacêutico na maioria dos mercados emergentes (IQVIA, 2022).

Os produtos farmacêuticos "*off-patent*" são aqueles que se assemelham ao produto inovador após a expiração da patente. Ao passo que um OPP pode ser um produto inovador que recebe um novo nome e designação após a expiração da patente, todos os outros são considerados verdadeiros "genéricos", que são obrigados a demonstrar sua semelhança com o produto inovador. Embora muitas vezes assumido como idêntico ao medicamento originador ou outros medicamentos genéricos, os OPPs podem variar consideravelmente em equivalência farmacêutica e bioequivalência (ou seja, trazer evidências para provar que o OPP é tão eficaz e seguro para pacientes na mesma forma, dose, via de administração, etc., apesar das diferenças nos excipientes ou processos de fabricação) (BRIXNER *et al.*, 2018).

Às vezes, os fabricantes de OPP podem se desviar da implementação de padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF), o que pode alterar ou comprometer a eficácia e/ou segurança do medicamento (BRIXNER *et al.*, 2018).

### **1.8 O Brasil nesse contexto**

O Brasil, assim como outros países, depende de um conjunto muito restrito de fornecedores de insumos, concentrados basicamente na Ásia. Os momentos de escassez gerados pela pandemia evidenciaram a necessidade de o país ter maior autonomia na fabricação dos IFAs que dão origem aos medicamentos mais usados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelo setor privado. Medicamentos como anti-hipertensivos, antidiabéticos, antivirais, analgésicos, oncológicos, antibióticos, antirreumáticos e outros dependem da disponibilidade desses insumos que são importados e sua indisponibilidade impactaria diretamente a saúde da população. Em casos mais graves, como o da pandemia da Covid-19, afetam também a economia do país.

Segundo entidades representativas do setor farmacêutico, a indústria local tem capacidade para produzir os IFAs empregados no tratamento de diversas doenças,

inclusive as mais incidentes do país. Falta, porém, uma definição de prioridades e a promoção de uma política pública consistente de estímulo à produção local, capacitação de recursos humanos e de verticalização da cadeia produtiva, assegurando ao sistema de saúde a disponibilidade necessária desses produtos (ABIFINA, 2021).

No início de 2021, associações empresariais privadas e o governo iniciaram debates sobre como incentivar a fabricação local de IFAs e elaborar um plano conjunto de trabalho com propostas para desenvolver a área (SAÚDE BUSINESS, 2021).

Em novembro de 2022, a ABIFINA apresentou ao governo brasileiro uma lista contendo 50 fármacos, extraídos da lista de medicamentos essenciais, passíveis de substituição de importação por produção nacional, definida por meio de contratação de consultoria externa (ABIFINA, 2022).

Nesse contexto, a MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta Mitigar a Escassez de Medicamentos, baseada em modelo de tomada de decisão, visa fornecer uma ferramenta de suporte para fundamentar uma tomada de decisão correta e assertiva para a escolha dos insumos farmacêuticos que devem ser priorizados e receber investimentos, considerando-se o amplo leque de opções de aproximadamente 2 mil variedades de IFAs até 2019 – e a limitação de recursos financeiros para esse fim, sem ter de se limitar à lista de medicamentos essenciais.

### **1.9 Objetivos desta pesquisa**

O método de seleção dos IFAs que serão substituídos por produção local é complexo, tanto no Brasil quanto em outros países que dependem da importação desses insumos. Além disso, é importante considerar as constantes mudanças que ocorrem na composição desses ingredientes em função dos avanços da ciência e da própria farmacologia, o que implicará a necessidade de reavaliar periodicamente essas prioridades, à luz de questões epidemiológicas nacionais, atuais e prospectivas.

Paralelamente, a digitalização de informações na área da saúde tem gerado e disponibilizado um grande volume de dados, o que tem possibilitado que a tomada de



decisão, aliada à automação, possa gerir e rever rapidamente decisões complexas. É nesse contexto que este trabalho de pesquisa propõe o desenvolvimento da MADNIFA.

A MADNIFA tem como hipótese que é possível selecionar elementos e métodos auxiliares na definição de prioridades nacionais de investimentos na produção de farmoquímicos sintéticos, biotecnológicos (que incluem as vacinas) e botânicos, por algoritmos que sejam passíveis de automação.

A MADNIFA, portanto, é uma metodologia de coleta de dados e de seleção e classificação que utiliza métodos matemáticos e estatísticos no seu pré-processamento, de modo a permitir a aplicação do conhecimento na priorização de investimentos em produtos do setor farmacêutico do país.

Este estudo visa, assim, contribuir para o desenvolvimento de uma ferramenta que possibilite responder e reavaliar a pergunta central que norteia a questão da seleção de IFAs: “Quais IFAs seriam preferencialmente objeto de *reshoring* ou realocação de produção, de modo a tornar o país menos vulnerável à dependência externa?”

O modelo de priorização proposto é de fácil utilização, podendo ser replicado e aprimorado continuamente. Ele contribui academicamente para as áreas disciplinares de Automação, Gestão da Saúde e Economia Industrial, principalmente no que se refere ao tema de priorização de investimentos e de projetos industriais. Além disso, pode beneficiar a sociedade como um todo ao promover uma ferramenta técnica para planejamento da saúde pública nacional. Com algumas adaptações, pode também servir de ferramenta para a definição de políticas industriais em outros setores e em outros países.

### **1.10 Estrutura da pesquisa**

Este trabalho está estruturado em quatro partes, que são, a saber: 1) introdução; 2) revisão de literatura; 3) desenvolvimento da metodologia e teste; e 4) considerações finais, organizadas em nove capítulos.

Na parte introdutória, o capítulo 1 apresenta a constatação de que existe uma demanda não atendida tanto no Brasil, como em outros países, que precisa ser discutida e endereçada, que é a mitigação do risco de escassez e garantia de acesso

à população de medicamentos, motivação deste trabalho de pesquisa. E o capítulo 2 traz uma breve descrição do processo produtivo de um medicamento e do seu IFA, buscando-se retratar as suas especificidades, por meio da representação da cadeia produtiva da indústria de medicamentos e posicionamento dos IFAs nessa cadeia.

A parte da revisão de literatura é composta pelos capítulos 3 a 6. O capítulo 3 traz os conceitos teóricos e métodos sobre os quais a MADNIFA se fundamenta ao abordar três temas, a saber: i) a literatura que trata da escolha entre “fazer ou comprar”; ii) a teoria da localização industrial; e iii) a própria teoria de decisão que propõe diversos modelos dentro dos quais são inseridos parâmetros e se formulam as estimativas desejadas, de modo a auxiliar o decisor a tomar uma decisão. O capítulo 4 descreve a metodologia adotada para revisão de literatura de escopo que procurou levantar: os motivos que levam à decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de produção de Produtos Farmacêuticos (NPCPF) e seus insumos (IFAs) e os critérios para tanto, no caso da afirmação da afirmação da referida decisão.

O capítulo 5 traz parte das respostas às perguntas formuladas na revisão de escopo por meio de um relato abrangente da literatura disponível sobre a abordagem da escassez de medicamentos, com o objetivo de fornecer uma estrutura para a compreensão compartilhada das causas, efeitos e estratégias a serem adotadas para evitar a falta de fármacos necessários à produção de medicamentos. O capítulo 6, também fruto da revisão cuja metodologia foi descrita no capítulo 4, traz a sistematização dos achados no tocante ao mapeamento dos critérios no caso da decisão pela nacionalização parcial da cadeia de produção de produtos farmacêuticos. O objetivo da identificação dos critérios é dar-lhes atributos quantitativos para que sejam incorporados em modelos de decisão multicritério.

Na terceira parte deste trabalho, o capítulo 7 apresenta a metodologia proposta na MADNIFA. No capítulo 8 desenvolve-se um teste da metodologia por meio de análise para o caso de seleção de antibióticos para a fabricação local, de modo a demonstrar a aplicação e comprovação dos benefícios da MADNIFA.

Na quarta e última parte, no capítulo 9, são apresentadas as conclusões, limitações e considerações finais.

## 2. TÓPICOS GERAIS SOBRE IFAS E SEUS MÉTODOS PRODUTIVOS

Medicamento, conforme definição da Lei nº 5.991/73, artigo 4º, inciso II, é o “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”. Dependendo da origem da substância ativa que o compõe, o medicamento é classificado como:

- a) químico ou sintético (“*small molecules*”);
- b) biológico (biofármaco) e biosimilar;
- c) botânico, produzido a partir de plantas medicinais e fitoterápicos.

### 2.1 Contexto geral do mercado de IFAs

#### 2.1.1 IFAs no mundo

De acordo com a *Chemical Pharmaceutical Generic Association* (CPA, 2021), o mercado de IFAs, assim como o farmacêutico nas etapas iniciais do seu processo produtivo, tem registrado uma desaceleração progressiva nos últimos anos devido a um conjunto de fatores, são eles, a saber:

- a) o chamado “Penhasco da Patente”, que se refere a um declínio acentuado da receita ou lucratividade das empresas quando suas patentes expiram e os medicamentos são abertos para a concorrência;
- b) aumento do controle dos gastos com saúde na maioria dos países;
- c) aumento da pressão das autoridades reguladoras em todo o mundo, em termos de qualidade dos produtos e procedimentos de fabricação;
- d) aumento da competição de preços;
- e) desaceleração progressiva do quadro econômico global, que se agravou drasticamente no ano de 2020 devido à pandemia da Covid-19, exercendo impacto negativo também em um setor tradicionalmente anticíclico, como a indústria farmacêutica.

Os IFAs sintéticos (ou melhor, Pharmaceutical Fine Chemicals (PFCs), incluindo ingredientes farmacêuticos ativos e intermediários) continuam a dominar o mercado

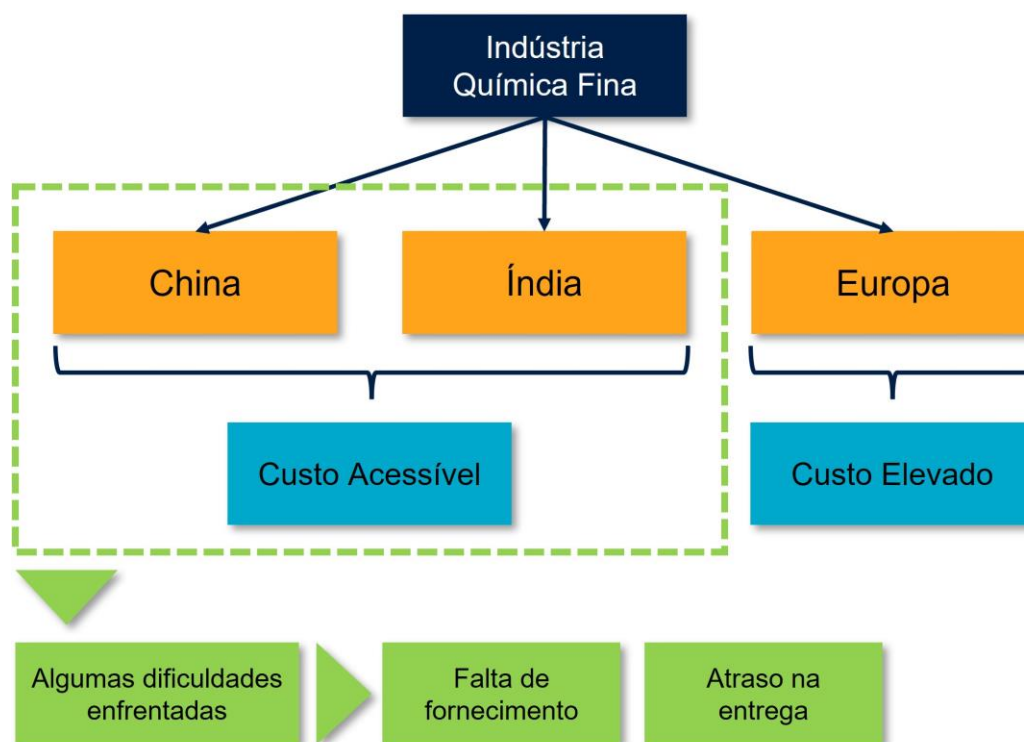
global de fármacos, respondendo por aproximadamente 80% do total, apesar do crescimento acentuado dos IFAs biotecnológicos na última década (CPA, 2021).

O mercado cativo (ou verticalizado) de IFAs – no qual a própria empresa farmacêutica produz, consome internamente e vende a forma farmacêutica acabada – é responsável por aproximadamente 60% do mercado global. Já o mercado comercial – no qual empresas de química fina independentes vendem a terceiros – responde pelos 40% restantes. A crescente demanda por moléculas menores e mais complexas, no entanto, tem estimulado a adoção do modelo de síntese customizada de IFAs em escala mundial. Além disso, terapias emergentes inovadoras, produtos de alta potência e o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças raras são fatos que têm estimulado o mercado de IFAs desde os anos 2000 (CPA, 2021).

Outra questão relevante em meio a esse cenário é a realocação da cadeia de abastecimento de IFAs principalmente para a China e a consequente dependência elevada e arriscada do mercado farmacêutico europeu e global do fornecimento daquele país e, em certa medida, da Índia que, no entanto, também depende estritamente da China como fornecedor de matérias-primas farmacêuticas.

A dependência em relação aos países asiáticos aumentou progressivamente nos últimos 20 anos, embora já estivesse latente em anos anteriores. Entretanto, manifestou-se com toda a sua gravidade em 2020, devido a problemas técnicos em muitas instalações de IFAs chinesas, criando uma situação de escassez de matérias-primas farmacêuticas em todo o mundo. Nesse contexto, as empresas de países desenvolvidos puderam atestar sua vulnerabilidade e dependência excessivas do gigante asiático como fornecedor de matérias-primas farmacêuticas (CPA, 2021) (Figura 3).

**Figura 3** – Representação gráfica genérica da origem da aquisição de produtos farmoquímicos para a produção de medicamentos



Fonte: adaptado de Lopes e Rodrigues (2020).

Muitos países têm adotado estratégias para combater a dependência da China, que, além de tudo, oferece poucas garantias em termos de padrões de qualidade e eco sustentabilidade (CPA, 2021).

Conforme mencionado na Introdução deste trabalho, uma das principais estratégias que está sendo adotada é o "*reshoring*", ou o retorno ao país original de atividades de manufatura anteriormente transferidas para outros países, com custos mais baixos. Esse procedimento já foi adotado por várias empresas. Como benefícios indiretos, espera-se que o "*reshoring*" estimule a introdução de processos inovadores e ecológicos, como os que se utilizam de tecnologias de informação, Inteligência Artificial (IA) e os processos de fluxo contínuo, cujo nível de adoção difere entre as áreas geográficas do planeta. Os EUA, geralmente, lideram a adoção de processos inovadores (CPA, 2021).

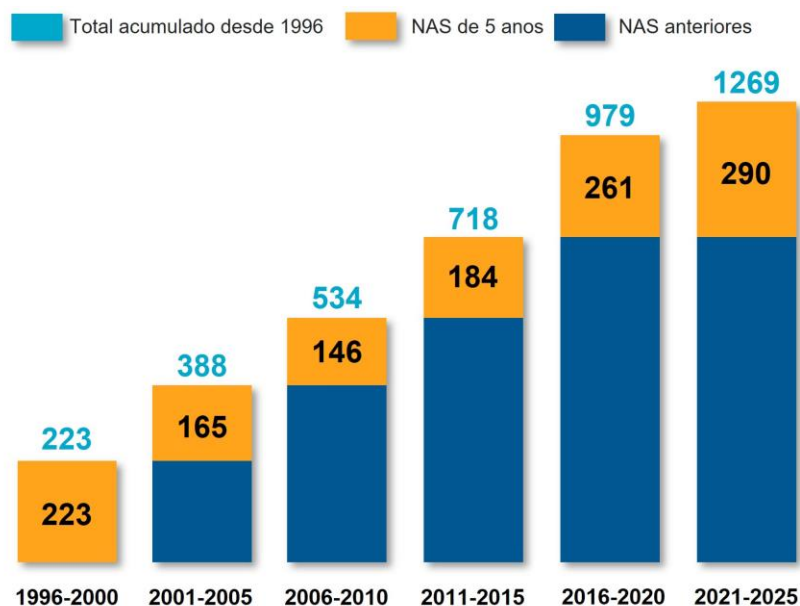
As empresas ocidentais possuem *know-how* técnico e capacidade para aumentar a produção e as vendas de IFAs, sob risco de, se não o fizerem, permanecerem sob o arriscado domínio chinês nos anos futuros (CPA, 2021).

Para contextualizar os valores envolvidos no mercado farmacêutico global, usar-se-ão os dados da empresa de consultoria IQVIA, que aponta o seguinte cenário, a saber: o volume de medicamentos usados em todo o mundo chegou a 4,5 trilhões de doses em 2020, ao custo de US\$ 1,265 trilhão, entre sintéticos (US\$ 911,23 bilhões ou 72% do mercado), biológicos (US\$ 341,55 bilhões ou 27% do mercado) e botânicos (US\$ 12,22 bi ou 1% do mercado, o que corresponde a 9,2% do mercado de produtos farmacêuticos de balcão (em inglês – Over the Counter, ou OTC). Àquele total adicionam-se os dispêndios com vacinas, estimados em US\$ 56 bilhões entre 2020 e 2021. O mercado de IFAs, que é o componente principal desses medicamentos, representa entre 10% a 20% nos sintéticos e 50% de um medicamento biológico (IQVIA, 2022).

A taxa projetada de crescimento médio anual desse mercado é de 4,6% ao ano (a.a.) em valor. Os países em desenvolvimento são responsáveis pelo consumo de dois terços do volume total, principalmente produtos derivados de IFAs sintéticos com patente expirada (genéricos). Já os países desenvolvidos respondem pela maior fatia dos gastos com medicamentos, devido aos preços mais altos pagos por unidade e ao perfil de compras, caracterizado por um mix de medicamentos mais novos (IQVIA, 2021) (Figuras 4 e 5).

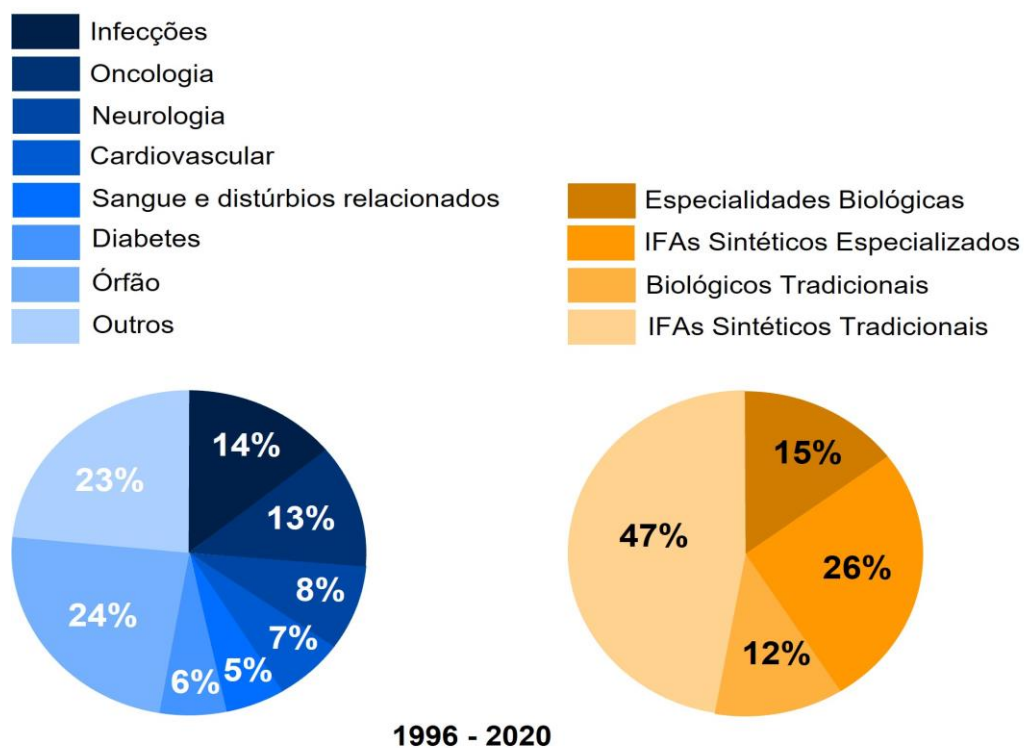
A consultoria revela ainda que, no período de 1996 a 2020, ocorreu a introdução de 979 novas substâncias ativas ou (IFAs) no mercado. E a projeção é de introdução de 290 substâncias novas de 2020 a 2025 ou aproximadamente 60 a.a. (IQVIA, 2015; 2021) (Figuras 4 e 5).

**Figura 4** – Novas Substâncias Ativas (New Active Substances – NAS) introduzidas no mercado global, desde 1996 e projeções para 2021-2025



Fonte: IQVIA, 2015, p. 23; IQVIA, 2021.

**Figura 5** – Novas Substâncias Ativas (NSAs) introduzidas no mercado global, de 1996 a 2020 no mundo, por doença-alvo e por tipo de molécula



Fonte: IQVIA (2015, p. 23).

### 2.1.2 IFAs no Brasil

Ainda segundo a IQVIA (2021), o Brasil despendeu US\$ 28,7 bilhões com medicamentos, em 2020 (Tabela 2).

**Tabela 2** – Gastos com medicamentos e taxa de crescimento por regiões e países-chave em US\$ bilhões

	Gastos US\$BI em 2020	Taxa de Crescimento 2016-2020	Gastos US\$BI em 2025	Taxa de Crescimento 2021-2022
<b>Global</b>	1.265,2	4,6%	\$1580 - 1610	3 - 6%
<b>Desenvolvido</b>	959,5	3,8%	\$1130 - 1160	1,5-4,5%
10 Desenvolvidos	847,2	3,8%	\$990 - 1020	1,5-4,5%
Estados Unidos	527,8	4,2%	\$605 - 635	2-5%
Japão	88,2	-0,20%	\$75 - 95	-2,01
EUS	180,4	4,4%	\$215 - 245	2-5%
Alemanha	54,9	5,3%	\$65 - 85	3,5-6,5%
França	36,3	2,4%	\$43 - 47	1-4%
Itália	33,3	4,2%	\$38 - 42	2-5%
Reino Unido	30,2	5,3%	\$38 - 42	2,5-5,5%
Espanha	25,7	4,6%	\$28 - 32	1,5-4,5%
Canadá	22,8	4,8%	\$28 - 32	2-5%
Coreia do Sul	16,2	6,8%	\$18 - 22	4,5-7,5%
Austrália	11,8	3,3%	\$13 - 17	1-4%
Outros Desenvolvidos	112,3	4,2%	\$125 - 155	2,5-5,5%
<b>Emergentes</b>	290,8	7,4%	\$415 - 445	7-10%
China	134,4	4,9%	\$170 - 200	4,5-7,5%
Brasil	28,7	10,7%	\$43 - 47	7,5-10,5%
Rússia	17,5	10,8%	\$33 - 37	11-14%
Índia	21,1	9,5%	\$28 - 32	7,5-10,5%
Outros Emergentes	89,1	9,6%	\$120 - 150	8,5-11,5%
<b>Países de baixa renda</b>	15,0	3,9%	\$18 - 22	3-6%

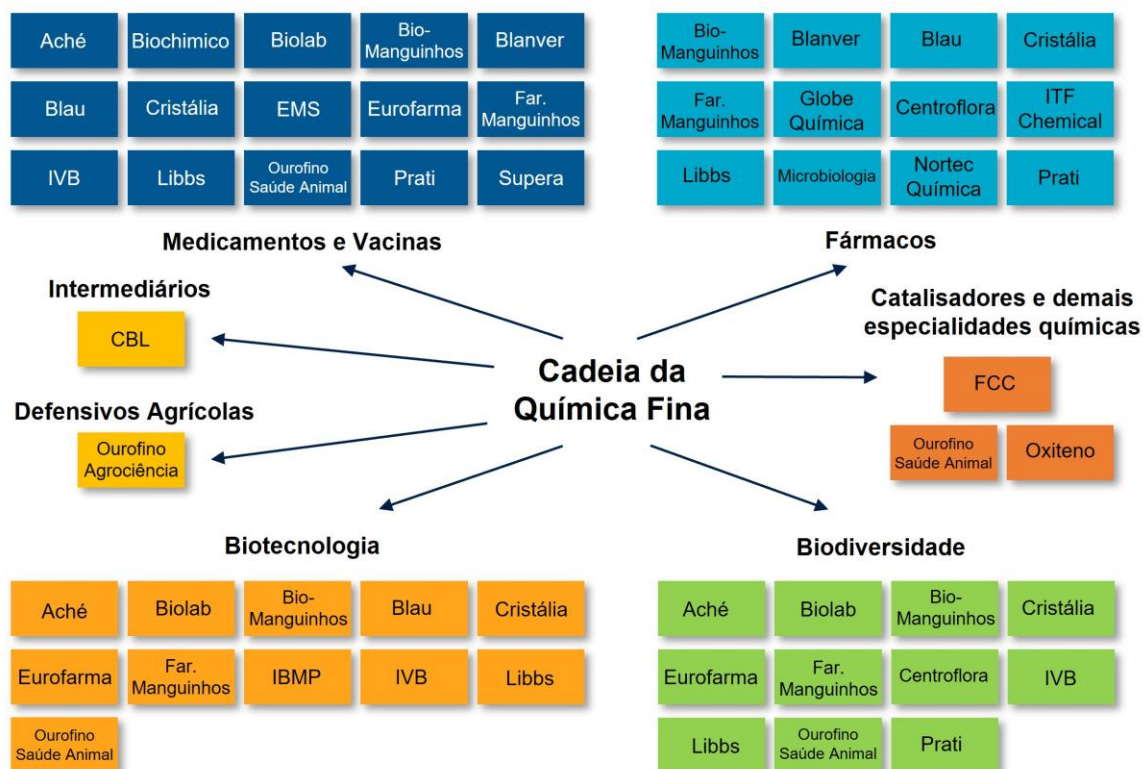
Fonte: IQVIA (2021, p. 29).



A indústria farmoquímica brasileira apresenta forte dependência de insumos externos. Ela se concentra no Sudeste, possui capital predominantemente nacional e menos da metade opera somente como farmoquímica (COSTA *et. al.*, 2014).

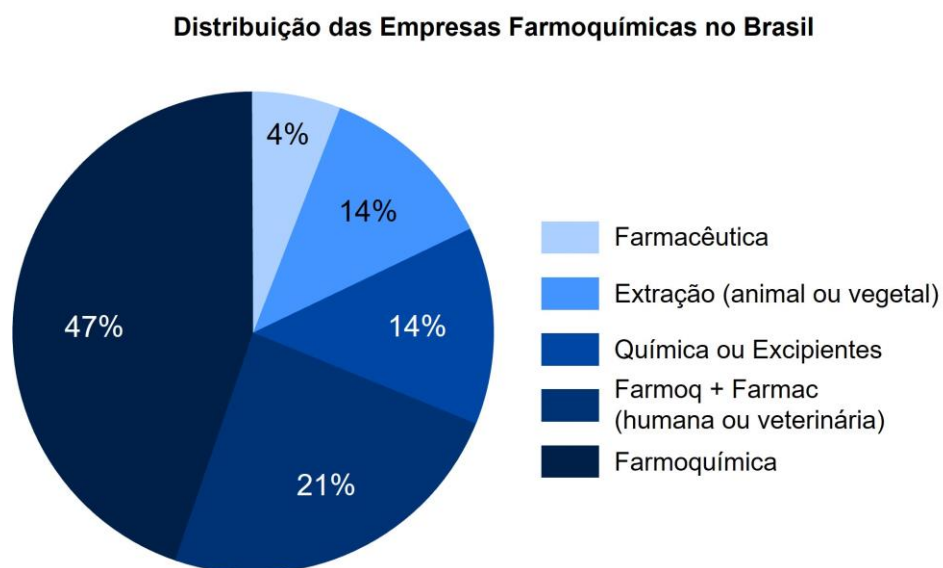
Na Figura 6, estão representados os principais *players* da indústria farmoquímica por área de atuação (ABIFINA, 2022).

**Figura 6** – Organização do setor da química fina no Brasil



Fonte: Abifina (2022).

Em relação à distribuição por segmento, 47% são farmoquímicas, 14% de extração animal ou vegetal, 14% de química ou excipientes, 4% farmacêutica farmoquímicas e 21% são farmacêuticas humanas e veterinárias, de acordo com a Figura 7 (VASCONCELOS, 2019).

**Figura 7** – Distribuição das empresas farmoquímicas no Brasil (2013)

Fonte: Costa *et al.* (2014) *apud* Vasconcelos (2019, p. 65).

De acordo com Vasconcelos (2019), a capacidade instalada do setor farmoquímico nacional, em 2017, foi de 1.826 m<sup>2</sup>. Desse total, 661 m<sup>2</sup> eram dedicados à produção de IFAs de origem sintética, 258 m<sup>2</sup> a produtos químicos ou excipientes e 907 m<sup>2</sup> a produtos de extração animal ou vegetal. A produção do setor foi de 18.729 toneladas naquele ano, das quais 1.318 toneladas correspondem à produção de IFAs de origem sintética, 17.060 a produtos químicos ou excipientes, e 351 toneladas a produtos de extração animal ou vegetal. (VASCONCELOS, 2019).

O setor empregou, no Brasil, em 2021, em torno de 109 mil pessoas, segundo o Painel de Informações da Relação Anual de Informações Sociais – RAIS<sup>1</sup> do Ministério do Trabalho.

Segundo Costa *et al.* (2014), a indústria farmoquímica nacional apresenta como pontos fortes as capacidades tecnológicas para processar mais de uma etapa de produção e de se adequar a novas regulações da Anvisa; flexibilidade; presença de plantas multipropósito; diversidade de portfólio de produtos; e capacidade de produção de fármacos com base em insumos de origem sintética, animal e vegetal com responsabilidade ambiental.

<sup>1</sup><http://pdet.mte.gov.br/rais> consulta em 10 de agosto de 2023

As oportunidades identificadas estão relacionadas com o poder de compra do Estado, a existência de parques tecnológicos, incubadoras de empresas e incentivos governamentais para exportação (VASCONCELOS, 2019).

Entre as deficiências apontadas, encontram-se, a saber: i) a dificuldade de captação de recursos (apenas 27% das empresas apresentaram faturamento anual superior a R\$ 30 milhões); ii) limitada capacidade de realizar investimentos em ativos fixos e desenvolvimento de novos produtos; iii) deficiência no relacionamento com universidades e em mão de obra especializada; iv) limitada escala de produção; v) ausência de plantas farmoquímicas para a produção de antibióticos por fermentação; e vi) algumas empresas não possuem certificação (COSTA *et al.*, 2014; VASCONCELOS, 2019).

Com base no panorama exposto, conceituar-se-á a seguir cada um dos três tipos de medicamentos, apresentando seus processos de fabricação, custos de desenvolvimento, contexto da produção brasileira e regulamentos aplicáveis.

## **2.2 Os três tipos de medicamentos segundo a originação do insumo ou substância ativa**

### **2.2.1 Medicamentos químicos ou sintéticos**

Os medicamentos produzidos a partir de IFAs sintéticos, na maioria, advêm dos intermediários de síntese – insumos para a produção de IFAs – da indústria petroquímica de base. São produtos do complexo químico da indústria de petróleo (VASCONCELOS, 2019).

Os medicamentos produzidos por meio de síntese química são também chamados de pequenas moléculas, devido ao tamanho reduzido, geralmente entre 0,1 e 1 kDa<sup>2</sup>. Os exemplos incluem aspirina, felbamato, vareniclina, procaína, entre muitos outros (MAKURVET, 2021).

As drogas sintéticas têm grande capacidade de manter a sua identidade química típica, independentemente do método sintético e dos materiais usados e, por isso, são mais facilmente replicadas. Após o período de vigência da patente, tais replicações

---

<sup>2</sup> kDa = Unidade de medida de massa atômica

são denominadas de medicamentos genéricos. Além disso, por terem estruturas relativamente simples, não desencadeiam resposta imunológica (MAKURVET, 2021).

Os medicamentos baseados em insumos sintéticos são os que predominam no mercado farmacêutico e têm sido bastante impactados pela implementação de políticas de saúde, como as leis de genéricos e políticas de preços.

### **2.2.1.1 Eficácia e segurança**

Os fabricantes de produtos farmacêuticos devem fornecer produtos eficazes e seguros em quantidades que atendam à demanda global. Dos 777 medicamentos baseados em IFAs sintéticos aprovados pelo FDA de 1982 a 2013, 26 foram retirados do mercado por questões de segurança (MAKURVET, 2021).

A padronização de processos e produtos procura garantir que a variabilidade entre os lotes seja a menor possível, aumentando, assim, a confiabilidade do produto em relação ao cumprimento desses dois requisitos.

### **2.2.1.2 Processo de fabricação**

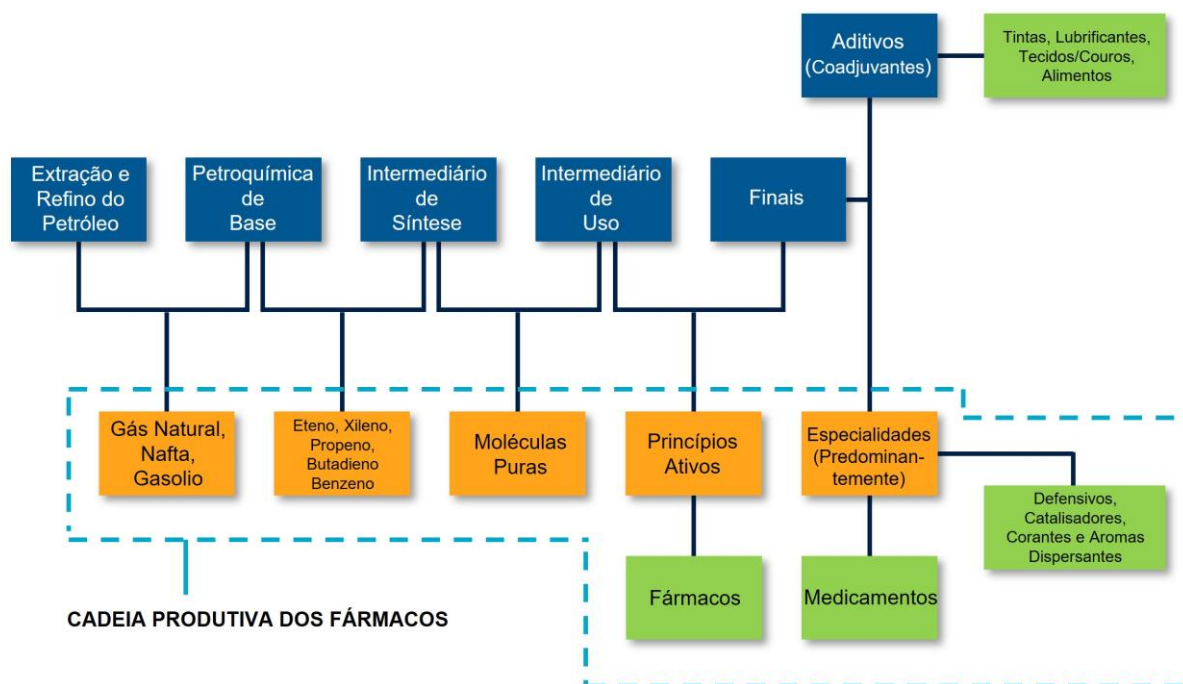
Medicamentos sintéticos são desenvolvidos com base em componentes químicos e caracterizados pela fabricação em larga escala.

A cadeia produtiva farmacêutica de produtos sintéticos inicia-se com a extração de refino do petróleo, obtendo-se o gás natural, a nafta e a gasolina. Segue-se a obtenção dos produtos da petroquímica de base e dos intermediários de síntese, obtendo-se as moléculas puras. Com os intermediários de uso tem-se os princípios ativos, que são os fármacos que dão origem aos produtos sob a forma de medicamentos. (BNB, 2006 *apud* VASCONCELOS, p. 33, 2019)

A fabricação de produtos farmacêuticos é composta por duas partes principais: na primeira é produzido o insumo farmacêutico ou fármaco (Insumo Farmacêutico Ativo - IFA/fármaco), enquanto a segunda é voltada para tornar este produto adequado para administração aos pacientes (medicamento). As etapas comuns do processo geralmente envolvem formulações específicas e, portanto, diferem de um medicamento a outro. Muitas vezes, a fabricação primária de insumos farmacêuticos envolve a síntese química e etapas de purificação, enquanto a fabricação secundária começa com a mistura do IFA aos excipientes, seguida pela granulação, compressão, revestimento e embalagem (SARKIS *et al.*, p. 3, 2021).

As etapas produtivas do complexo químico e da cadeia farmacêutica estão apresentadas na Figura 8.

**Figura 8** – Complexo químico e a cadeia produtiva de fármacos sintéticos (pequenas moléculas)



Fonte: BNB (2006) *apud* Vasconcelos (2019).

Além de garantir eficácia e segurança, os processos de produção precisam ser economicamente viáveis. Por isso, é necessária e complexa a tarefa de identificação dos melhores projetos/produtos candidatos e das unidades operacionais e modos mais adequados de produção que atenderão às especificações do produto, que devem ser, ao mesmo tempo, lucrativos (SARKIS *et al.*, 2021).

Em um esforço para melhorar e modernizar processos, a indústria farmacêutica foi pioneira ao criar e/ou adaptar inovações existentes, como *Quality by Design* (QbD) ou Qualidade por Desenho; manufatura contínua e aprimoramento das cadeias de suprimentos (SARKIS, *et al.*, 2021).

A QbD foi discutida pela primeira vez por Juran em 1992 e se refere à integração entre a qualidade do processo e do produto. Em outras palavras, todas as decisões de projeto e operação são tomadas visando atender a um padrão de qualidade de produto predefinido (SARKIS, *et al.*, 2021). No Brasil, a RDC 658 trata do tema (ANVISA, 2022).

Inicialmente, os atributos críticos de qualidade (CQAs) do produto são definidos como propriedades e/ou características do produto que precisam estar dentro de

certos parâmetros de qualidade ou perfil do produto alvo de qualidade (QTTP). O processo é então desenhado, visando atender o QTTP predefinido e mantendo os CQAs dentro do limite permitido. Os quesitos de QbD se aplicam tanto para medicamentos sintéticos quanto para biológicos (SARKIS *et al.*, 2021).

### 2.2.1.3 Manufatura contínua

Um dos avanços na indústria farmacêutica é a adoção do processo de manufatura contínua (MC ou Continue Manufacturing (CM) em inglês). A MC trouxe a possibilidade de uso de equipamentos de menor porte, que ficam em operação por um tempo maior que os processos tradicionais e produzem rendimentos mais elevados. Ao mesmo tempo, os processos de MC podem reduzir a variabilidade de lote para lote e, portanto, minimizar o risco de escassez de medicamentos em consequência de especificações de qualidade não atendidas. Além disso, as operações em modo contínuo são mais controladas, pois requerem medições rápidas, on-line e um alto nível de acompanhamento do processo para permitir que o operador garanta que o produto atenderá às especificações ao final do processo (SARKIS *et al.*, 2021).

Isso é de extrema importância na MC, pois o perfil *plug-and-play* da MC impede que ocorra uma intervenção intermediária. Qualquer erro de especificação se traduzirá em um risco financeiro significativo e de escassez do produto caso o processo se desvie significativamente do ideal. A MC é uma das tendências e inovações mais discutidas na indústria farmacêutica nos últimos anos, sobretudo porque é endossada por agentes reguladores (SARKIS *et al.*, 2021).

Assim, os processos de MC têm se mostrado muito promissores, ao mesmo tempo em que são mais limpos, ecoeficientes e mais produtivos. Como exemplos de processos de MC na fabricação de medicamentos sintéticos estão iniciativas da Novartis-MIT em cristalização contínua e a parceria GSK-Pfizer para o desenvolvimento de tecnologia de processamento contínuo para medicamentos de dosagem sólida oral (SARKIS *et al.*, 2021).

#### 2.2.1.4 Formatação da cadeia de suprimentos para a produção em larga escala

A indústria farmacêutica é inerentemente global e suas cadeias de abastecimento compreendem uma rede de fabricantes (primários e secundários) que incluem contratados internos ou externos, instalações de embalagem, centros de distribuição regionais (atacadistas) e fornecedores finais de saúde, como hospitais e farmácias. Produtos de prateleira, medicamentos prescritos e vacinas podem ser produzidos em grande escala, com lotes de fabricação única entregando várias doses não específicas para pacientes (SARKIS *et al.*, 2021).

Entre os atores desse ecossistema farmacêutico figuram grandes multinacionais de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), empresas locais, indústrias de medicamentos genéricos e diversas modalidades de parcerias com organizações de manufatura terceirizadas que operam por contrato (SARKIS *et al.*, 2021).

As grandes multinacionais de P&D são as principais participantes do mercado, com presença em produtos de marca e provenientes de locais de manufatura distintos (Figura 9).

**Figura 9** – O IFA e a alocação global da cadeia de suprimentos de medicamentos



Fonte: European Fine Chemicals Group (EFCG) e Active Pharmaceutical Ingredients Comitee (APIC) (2021). Disponível em: <https://efcg.cefic.org/wp-content/uploads/2019/01/EFCG-2-APIs-FactsFigures-2022.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2023.

Entretanto, novas tendências de mercado, com maior foco no atendimento de doenças que afetam populações menores de pacientes, como a prevenção e cura de doenças raras, aumentaram nos últimos anos a complexidade do desenvolvimento de novas terapêuticas personalizadas. A falta de experiência de grandes multinacionais nesses contextos promoveu um aumento nas estratégias de fusões e aquisições (M&A) e de subcontratações (SARKIS *et al.*, 2021).

#### **2.2.1.5 Considerações relacionadas à logística e à rastreabilidade dos produtos**

No rótulo de todo medicamento, estão descritas as condições de estabilidade especificadas pelo fabricante, que devem ser mantidas ao longo de toda a cadeia de abastecimento. Medicamentos sintéticos podem ser, geralmente, armazenados a 25°C.

A transparência das operações de manufatura e logística facilita a garantia de qualidade e a eficácia de toda a cadeia de suprimentos. Isso ocorre por meio do monitoramento dos atributos críticos de qualidade (CQAs) em relação às condições ambientais de armazenamento e transporte, em cada etapa de distribuição, seja ela feita pelo próprio fabricante, seja terceirizada.

Nesse sentido, as novas tecnologias de rastreabilidade de medicamentos e a análise dos dados dos produtos rastreados têm sido importantes não somente para controle dos CQAs, mas também para prevenir a escassez de produtos finais. Elas auxiliam as previsões de oferta e demanda, evitam falta de estoques de IFAs e previnem ou alertam sobre a entrada de medicamentos falsificados na cadeia de suprimentos, em que as plataformas baseadas em nuvem podem facilitar a comunicação e a conexão direta entre seus integrantes (SARKIS *et al.*, 2021).



### **2.2.1.6 Custos e tempos de desenvolvimento do produto**

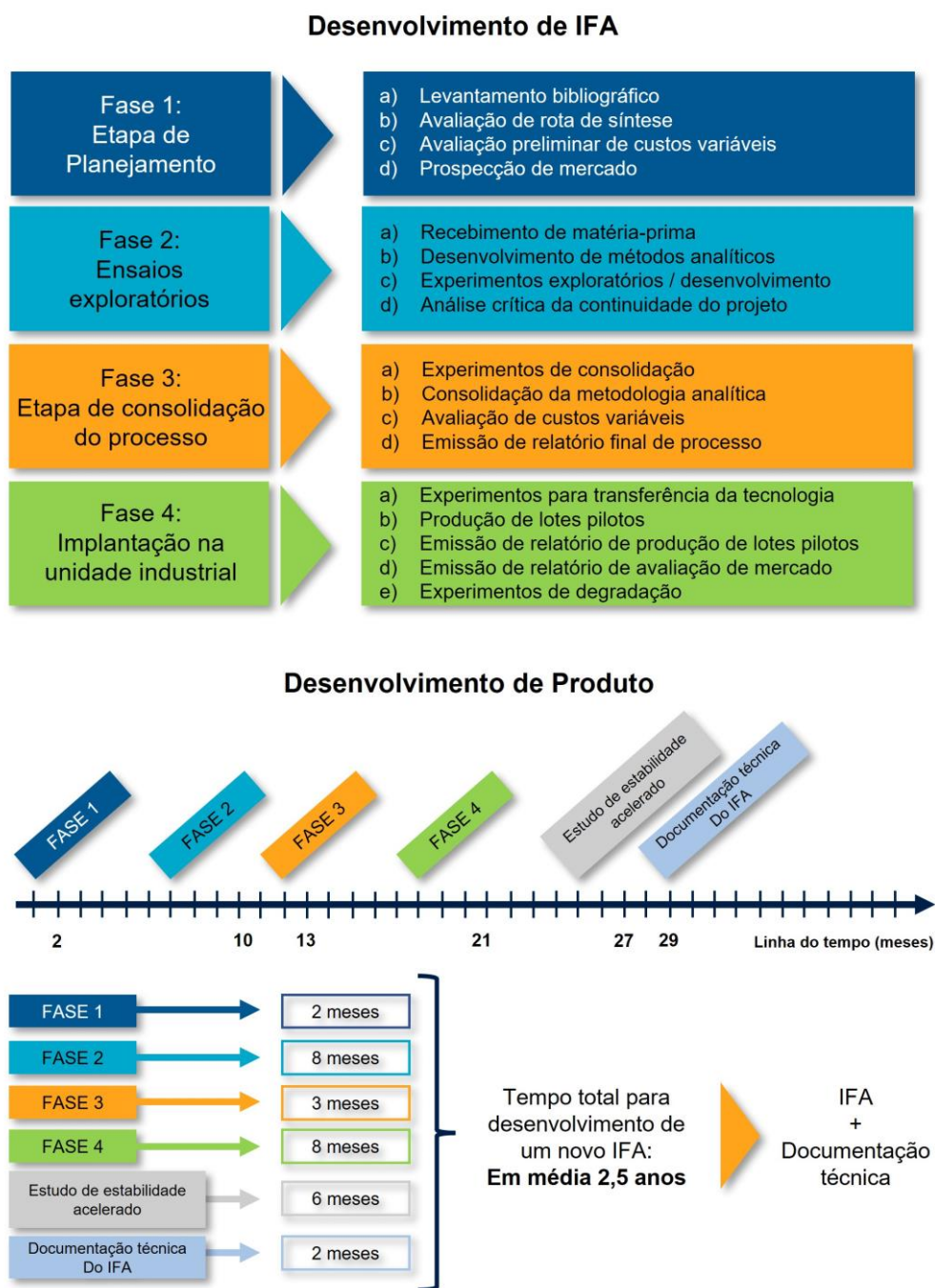
#### **2.2.1.6.1 Custo do investimento na etapa do desenvolvimento tecnológico**

Os medicamentos sintéticos ainda têm sido objetos de pesquisa e desenvolvimento de produtos inovadores.

Embora o setor farmacêutico tenha experimentado décadas de lentidão na obtenção de aprovações da FDA, os esforços de pesquisa continuaram e avanços notáveis foram alcançados nos últimos tempos. O progresso recente nas ciências moleculares e na tecnologia de ponta tem proporcionado aos pesquisadores acesso ao domínio molecular dos mecanismos das doenças (MAKURVET, 2021).

Segundo a Lopes e Rodrigues, 2020, são necessários, em média, 2,5 anos para o desenvolvimento de um novo IFA (Figura 10). E, de acordo com Sarkis (2021), são necessários cinco anos para se colocar no mercado um IFA em caso de decisão de *reshoring*.

Figura 10 – Fases e tempo necessário para o desenvolvimento de um novo IFA



Fonte: Lopes e Rodrigues, 2020.

Atualmente, uma área-chave da pesquisa de pequenas moléculas (ou moléculas sintéticas) é a identificação e desenvolvimento de entidades moleculares capazes de interferir na capacidade do RNA de executar determinadas funções biológicas terapeuticamente relevantes e de auxiliar no combate às doenças associadas a esses processos MAKURVET (2021).

De acordo com Makurvet (2021), a descoberta de novos medicamentos teve um impulso com iniciativas da empresa Nuevolution, que criou uma biblioteca de 40 trilhões de pequenas moléculas, anexando-as a fitas de DNA humano. Isso facilitou a busca por novos medicamentos candidatos à cura e promoveu um avanço significativo na área de pesquisa e desenvolvimento (MAKURVET, 2021).

A importância do avanço tecnológico do código de barras do DNA tornou-se ainda mais significativa ao comparar seu custo com o da triagem convencional, que varia de US\$ 400 milhões a US\$ 2 bilhões para criar e investigar uma biblioteca de 1 milhão de compostos. Já ao se adotar a abordagem de pesquisa baseada em DNA, o mesmo objetivo pode ser alcançado por cerca de US\$ 150 milhões, para 800 milhões de compostos. Dessa forma, o ônus financeiro desse processo foi muito reduzido e tem sido fundamental para pequenas empresas farmacêuticas e *startups*, possibilitando investigações clínicas para o desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos para doenças como colite ulcerosa, psoríase e artrite reumatoide (MAKURVET, 2021).

Mais recentemente, em 2020, um medicamento sintético conhecido como niclosamida mostrou potencial para aplicação clínica no tratamento da Covid-19. Foi aprovado pelo FDA como um anti-helmíntico eficaz contra muitas outras infecções virais e câncer. Atualmente, esse medicamento de baixo custo está passando por testes clínicos para colite ulcerativa, carcinoma de próstata e câncer colorretal.

Entre outras drogas derivadas de pequenas moléculas, ou IFAs sintéticos inovadores, podemos citar as imunossupressoras, usadas para suprimir o sistema imunológico em caso de transplante de órgãos e evitar rejeição ou deterioração do órgão transplantado; as drogas com atividade inibidora do crescimento de tumores e as capazes de reverter disfunções biológicas associadas à doença de Parkinson. Estão previstas aprovações anuais do FDA de 10 a 20 produtos desse tipo até 2025 (MAKURVET, 2021).

### 2.2.1.6.2 Custos envolvidos no planejamento do investimento inicial

As decisões estratégicas e operações de design da cadeia de suprimentos são altamente dependentes das definições sobre o produto que é entregue ao paciente. Com portfólios cada vez mais complexos e regulamentações rigorosas para fornecer uma terapia eficaz e segura aos usuários finais, os custos das cadeias de suprimentos farmacêuticos têm aumentado.

A grande incerteza em relação à demanda sobre o portfólio de medicamentos a serem produzidos dificulta o planejamento de investimentos em instalações, expansões e decisões sobre o encerramento de plantas produtivas. A fim de evitar perdas financeiras decorrentes de previsões deficientes e a subutilização das instalações, as empresas de P&D têm terceirizado o desenvolvimento e a fabricação de novos lançamentos em seu portfólio para empresas parceiras que gerenciam melhor a capacidade de utilização da planta industrial ao desenvolverem produtos para vários inovadores (SARKIS *et al.*, 2021).

O investimento de capital para essas instalações pode variar de US\$ 500 milhões a US\$ 1 bilhão. Entretanto, custos financeiros adicionais podem ser agregados se elas forem subutilizadas. O processo de instalação de plantas inteiramente novas pode se estender de 5 a 10 anos, o que, mais uma vez, reduz a flexibilidade e a capacidade de dar respostas às diversas variações das necessidades terapêuticas da população. É comum que a capacidade da instalação seja expandida, configurando-se suítes em paralelo ou ampliando-se as existentes com equipamentos maiores (SARKIS *et al.*, 2021).

Um dos principais empecilhos das atuais redes de fabricação e distribuição de medicamentos, tanto sintéticos quanto biológicos (a serem abordados na próxima seção) refere-se ao planejamento e à programação da produção devido às flutuações da demanda a curto prazo. Apesar das oportunidades trazidas pela digitalização e pelo monitoramento avançado das cadeias por meio da rastreabilidade de produtos, existe ainda grande margem para a melhoria de tecnologias de dados que possam aprimorar a capacidade de resposta, adaptando melhor os níveis de produção à demanda (SARKIS *et al.*, 2021).

### 2.2.1.6.3 Custos de produção

A produção dos medicamentos baseados em IFAs sintéticos por transformações químicas não é tão complexa quanto a produção de medicamentos biológicos. Por exemplo, apenas cinco ingredientes são necessários para produzir aspirina. Por esse motivo, verifica-se que os custos de produção de medicamentos sintéticos são menores do que os de medicamentos biológicos. Numa análise de dez empresas farmacêuticas feita pelo *Boston Consulting Group*, revelou-se que o custo médio de produção por embalagem foi de US\$ 5 para sintéticos e US\$ 60 por caixa para produtos biológicos (MAKURVET, 2021).

A reprodução de pequenas moléculas (IFAs sintéticos) é tão eficaz quanto a pequena molécula de referência, produzindo-se, assim, as versões genéricas. Pela facilidade de replicação e o crescente desenvolvimento de genéricos, as barreiras à entrada de concorrentes são menores e os custos também são relativamente menores, se comparados aos medicamentos biológicos. Por isso, a concorrência é maior no mercado de sintéticos (MAKURVET, 2021).

As unidades de produção de IFAs podem ser de uso único ou flexível. As de uso flexível demandam atividades de limpeza e preocupações com a contaminação, uma vez que o risco de contaminação cruzada entre produtos pode causar perda de especificidade e gerar efeitos prejudiciais à saúde do paciente.

Perdas significativas de receitas podem resultar de um longo tempo de inatividade devido a mudanças e tarefas de limpeza e descontaminação extensas. Isso leva os fabricantes a operar a unidade em longas campanhas de produtos, o que garante a utilização lucrativa da planta ao longo de um horizonte de tempo mais previsível. (SARKIS *et al.*, 2021).

Por isso, existe uma tendência à utilização de tecnologias de produção de uso único. Essa opção oferece múltiplas vantagens em termos de economia nas partidas de produção, que custam de US\$ 20 milhões a US\$ 100 milhões (2% a 20% do investimento de capital), e de custos operacionais. O tempo de preparação para novas instalações também é mais curto (1,5 ano), facilitando a gestão de eventuais mudanças de demanda a curto prazo (SARKIS *et al.*, 2021).

#### **2.2.1.6.4 Custos de distribuição e armazenamento**

As instalações de armazenamento intermediário entre a fabricação do IFA e a dos produtos farmacêuticos podem atuar como um amortecedor para as variações na dinâmica do mercado: a ponta da demanda que se relaciona com o cliente (hospitais e farmácias) faz pedidos aos atacadistas, realiza uma avaliação dos níveis de estoque e, se necessário, coloca outros pedidos a montante.

Na ponta inicial da cadeia de produção, os IFAs sintéticos e os medicamentos deles derivados que saem dos fabricantes primários são armazenados por até um ano e podem ser posteriormente processados em locais de fabricação secundários, mediante solicitação. Tarefas mais simples de embalagem e acabamento que ocorrem nesse estágio secundário permitem uma programação mais flexível das operações e fornecimento de produtos aos centros de distribuição (SARKIS *et al.*, 2021).

Uma eventual escassez de IFAs impacta a capacidade de resposta de longas campanhas de fabricação primária, o que pode levar à escassez de medicamentos e prejudicar os pacientes que necessitam da terapia. O armazenamento tem sido uma opção lucrativa para medicamentos sintetizados quimicamente, aqueles mais consolidados no mercado. No entanto, nem sempre é a solução mais adequada para produtos biológicos, cuja fabricação é mais complexa, onerosa e tem prazo de validade mais curto (SARKIS *et al.*, 2021)

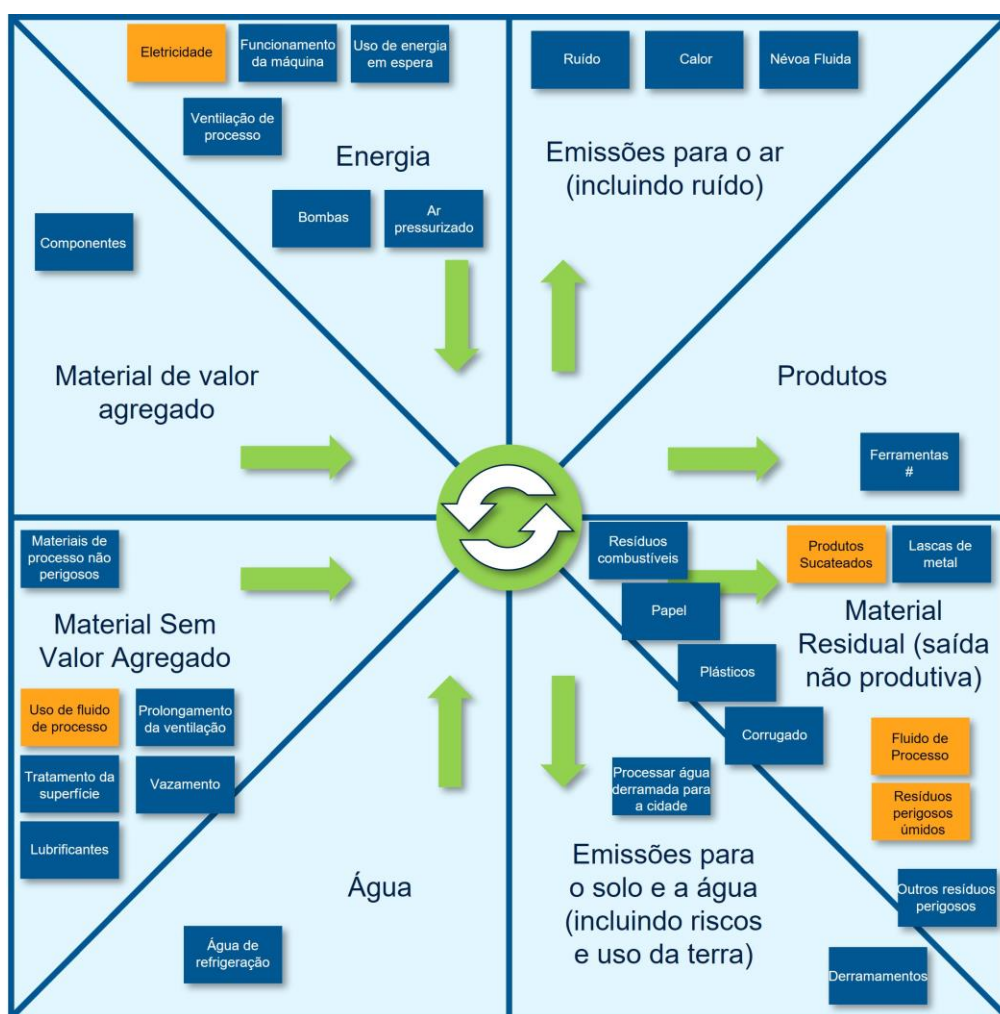
#### **2.2.1.6.5 Risco de geração de passivos ambientais**

A fabricação de IFAs da indústria farmacêutica gera uma série de riscos ambientais, que as plantas industriais modernas têm procurado minimizar.

Eles estão relacionados ao uso de energia como, por exemplo, no ar comprimido, no maquinário (operações e ocioso), iluminação, telas, *scanners*, transportadores, elevadores, ventilação, aquecimento, controle de umidade etc.; envolvem o descarte de materiais diretos da produção, descarte de papel e cola e de materiais de processo, como luvas; consumo de água para a limpeza; uso de etanol e lubrificantes, emissões de poluição no ar e sonora, além do calor de algumas máquinas.

Na área farmacêutica, entende-se que é complexa a questão da destinação dos dejetos da produção. Por isso, compreende-se que é muito difícil competir com a escala de produção da China e da Índia nos segmentos de fármacos e biofármacos, pois esses países adotam uma regulamentação ambiental mais frouxa e de menor custo.

**Figura 11** – Impacto ambiental potencial na produção de IFAs



Fonte: Bellgran (2019, p. 1221).

## 2.2.2 Medicamentos biológicos (biofármacos) e biossimilares

Medicamentos biológicos ou biofármacos são aqueles cuja fabricação “envolve processos e materiais biológicos, tais como o cultivo de células ou a extração de material de organismos vivos” (art. 8º, *caput*, IN n. 36/2019), ou seja, aqueles cujas substâncias ativas são fabricadas com base nas células vivas ou derivadas de um organismo vivo por meio de um DNA recombinante e/ou por métodos de controle genético.<sup>3</sup>

As características moleculares desses produtos são muito mais complexas que a dos medicamentos baseados em moléculas químicas. À medida que medicamentos comuns, como aspirina, por exemplo, possuem 21 átomos, os biológicos podem conter até 20 mil átomos (DECLERCK, 2021).

A história da biotecnologia se iniciou há milhares de anos, com o uso da fermentação em diversos processos industriais, o que constituía uma forma de bioprocessamento. Nessa técnica, a fabricação de produtos emprega células vivas, como leveduras e bactérias, ou componentes moleculares em seus mecanismos de produção, como as enzimas e proteínas que catalisam reações bioquímicas. Antibióticos, anticoncepcionais, aminoácidos, vitaminas, solventes industriais, pigmentos e pesticidas, entre outros, resultam de processos que utilizam microrganismos.

A aplicação de biotecnologia na área médica é vasta. Segundo Díaz (2011), há desenvolvimentos nas áreas de terapia gênica, clonagem, mapeamento genético, farmacogenômica (desenvolvimento de fármacos adaptados à genética de cada indivíduo), bem como o desenvolvimento de biofármacos (SALERNO; IPEA, 2018).

---

<sup>3</sup> Moléculas de ADN recombinante ou DNA recombinante (rDNA). A tecnologia de DNA recombinante é a união de moléculas de DNA de duas espécies diferentes. A molécula de DNA recombinada é inserida em um organismo hospedeiro para produzir novas combinações genéticas que são valiosas para a ciência, medicina, agricultura e indústria. Como o foco de toda a genética é o gene, o objetivo fundamental dos geneticistas de laboratório é isolar, caracterizar e manipular os genes. A tecnologia de DNA recombinante é baseada principalmente em duas outras tecnologias, clonagem e sequenciamento de DNA. A clonagem é realizada para obter o clone de um determinado gene ou sequência de DNA de interesse. A próxima etapa após a clonagem é localizar e isolar esse clone entre outros membros da biblioteca (uma grande coleção de clones). Uma vez que um segmento de DNA tenha sido clonado, sua sequência de nucleotídeos pode ser determinada. O conhecimento da sequência de um segmento de DNA tem muitos usos. Fonte: <https://www.britannica.com/science/recombinant-DNA-technology>. Acesso em 27 de julho de 2023



Na área da saúde, as técnicas de biotecnologia estudam amplamente as funções das proteínas e os mecanismos para sua produção. As proteínas de interesse podem ser sintetizadas (reproduzidas) por meio de técnicas de manipulação genética, como a do DNA recombinante. Esse mecanismo consiste em “cortar e colar” segmentos de DNA para formar novas sequências, de modo que, quando o DNA recombinante é inserido nas células, ele usa o modelo modificado para produzir a proteína desejada. As células que possuem DNA recombinante são conhecidas como células geneticamente modificadas ou transgênicas (SALERNO; IPEA, 2018).

As proteínas recombinantes podem ser sintetizadas para desempenhar inúmeras funções, inclusive se tornarem mais eficientes ou nutritivas, entre outras qualidades. No entanto, as utilizadas na área da saúde são voltadas essencialmente para fins terapêuticos e têm propiciado novas abordagens para tratamento de doenças. As principais proteínas terapêuticas podem ser classificadas conforme especificado a seguir (SALERNO; IPEA, 2018):

a) Anticorpos monoclonais (mABs): proteínas projetadas para atingir invasores estrangeiros – como as células cancerígenas – que atacam o sistema imunológico. Podem também inibir proteínas e outras moléculas no organismo que contribuem para a doença (SALERNO; IPEA, 2018);

b) Peptídeos (peptibodies)<sup>4</sup>: proteínas manipuladas e anticorpos. (SALERNO; IPEA, 2018);

c) Vacinas: estimulam o sistema imunológico para fornecer proteção, principalmente contra vírus. As vacinas tradicionais usam vírus enfraquecidos ou mortos para estimular o corpo a produzir anticorpos e atacar o invasor. A biotecnologia pode criar vacinas recombinantes com base em genes virais (SALERNO; IPEA, 2018).

O biofármaco é suscetível à influência de inúmeras variáveis, tais como o seu sistema de expressão (bactéria, fermento e células mamárias), condições de crescimento, processo de purificação, condições de estocagem e transporte. Ele é

---

<sup>4</sup> Os peptídeos são cadeias de aminoácidos unidos por meio de ligações peptídicas, em que o grupo carboxila de um aminoácido liga-se ao grupo amino de outro. Quando dois aminoácidos se ligam, temos um dipeptídeo.

Os peptídeos apresentam diversas funções no organismo, sendo reconhecidos peptídeos que atuam como: hormônios, neurotransmissores, neuromoduladores.

Veja mais sobre "Peptídeos" em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/peptideos.htm>. Veja mais sobre "Peptídeos" em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/peptideos.htm>. Acesso em 22 de fevereiro de 2022

passível de sofrer também mudanças durante o processo de síntese, o que pode afetar sua atividade biológica e causar variabilidade na sua estrutura, dificultando a comparabilidade entre produtos similares.

A heterogeneidade de biofármacos é ainda aumentada pela sua sensibilidade a condições “externas”, que podem afetar a sua integridade e estabilidade, levando a diferentes níveis de desnaturação de peptídeo, agregação, oxidação e degradação. Além disso, impurezas relacionadas ao produto ou ao processo podem acarretar uma resposta imunológica no organismo, sendo, por isso, considerados imunogênicos (DECLERCK, 2012).

Os medicamentos biossimilares são cópias dos medicamentos biológicos (denominados “medicamentos de referência”), que podem ser produzidos após a expiração da patente do produto original. As substâncias ativas dos biossimilares não são idênticas às do medicamento de referência. Os requerimentos regulatórios para o registro do biossimilar são específicos, pois é necessário demonstrar sua qualidade, eficácia e segurança (DECLERCK, 2012).

Importante atentar que dois medicamentos biossimilares desenvolvidos de maneira independente e comparados a um mesmo produto de referência não podem ser considerados biossimilares entre si, dado que podem surgir diferenças nos resultados de imunogeneidade. Apenas estudos populacionais muito amplos e fundamentados em dados clínicos sólidos podem atestar se existe intercambiabilidade entre eles (DECLERCK, 2012).

#### **2.2.2.1 Processo de produção dos medicamentos biológicos e biossimilares**

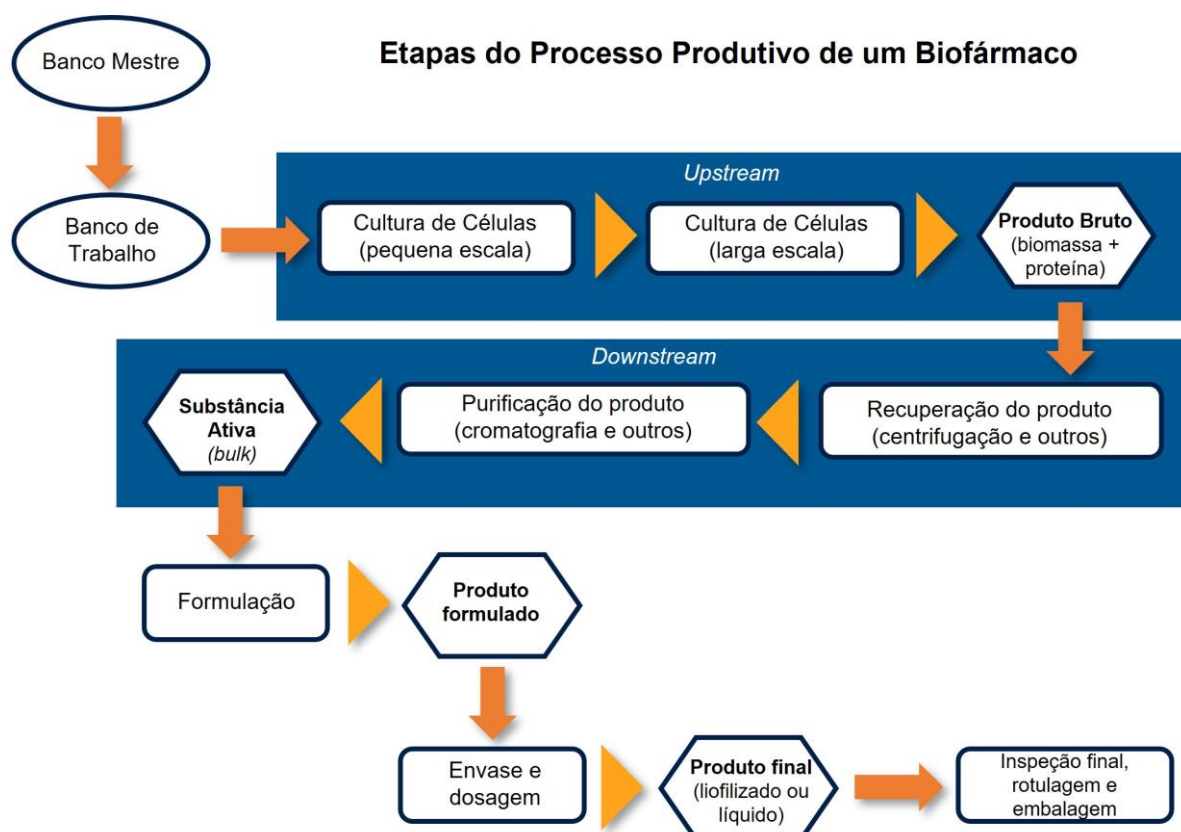
A produção de medicamentos biológicos teve início em 1970, com a adoção de métodos de RNA (ácido ribonucleico) recombinante, por meio do desenvolvimento de proteínas em culturas de células em laboratórios, de maneira planejada. Isso representou uma inovação, visto que, até então, as drogas baseadas em proteínas, como insulinas e hormônios de crescimento, eram derivadas de animais (WIERENGA, 2007).

Com isso, os laboratórios intensificaram os investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) com o objetivo de encontrar tratamentos para diferentes

doenças raras e crônicas, entre elas o câncer. A capacidade do biofármaco de atuar de forma personalizada ampliou o interesse da indústria farmacêutica, que buscava ir além das abordagens padronizadas.

A produção do IFA de um biofármaco (biossimilar ou biológico de referência) pode ser dividida em duas etapas principais: “*upstream*” e “*downstream*” (Figura 12).

**Figura 12 – Etapas do Processo produtivo de um Biofármaco**

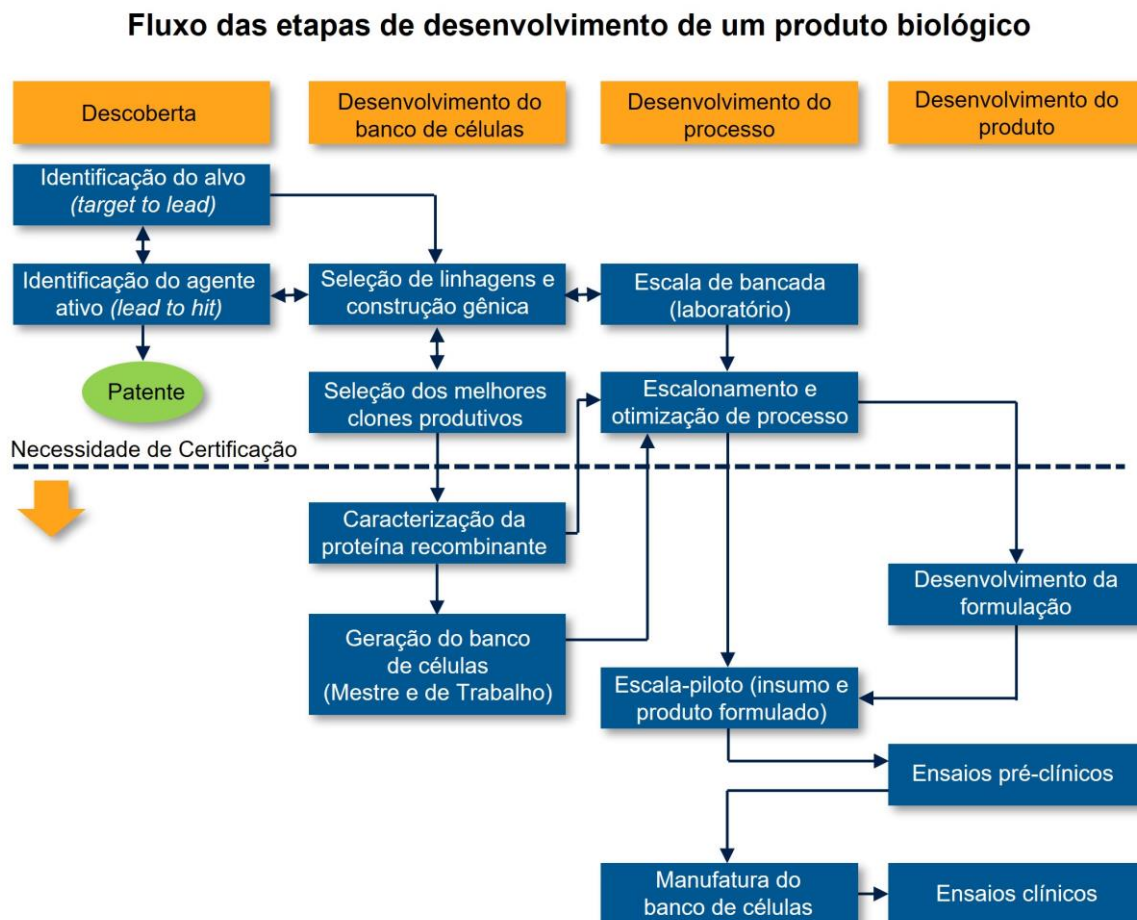


Fonte: BNDES – Complexo Industrial da Saúde Figura 4; apud de Levine e Jagschies p. 191 (2010).

O “*upstream*” consiste na etapa de produção de biomassa celular e, conseqüentemente, da proteína (biofármaco) de interesse. Em geral, são utilizadas plataformas de cultivo celular em biorreatores, onde se cria um ambiente propício para o crescimento das células que, na maioria, são geneticamente modificadas para produzir a proteína desejada ou células que já a produzem naturalmente. A etapa de “*downstream*”, por sua vez, é o processo de purificação, a partir do sistema gerado no biorreator, no qual se objetiva aumentar o grau de pureza da proteína (biofármaco)...Após estas duas etapas, a proteína purificada (IFA) é adicionada a uma formulação cuja função é estabilizar o material que irá compor o produto final, sendo posteriormente envasado na sua embalagem primária, rotulado e embalado. (BNDES, p. 192 2010)

A figura 13 apresenta de forma genérica as etapas do processo produtivo de fabricação de um biofármaco.

**Figura 13** – Etapas do desenvolvimento de um produto biológico



Fonte: Vasconcelos 2019 pg. 36.

Vasconcelos (2019, p. 185) descreve o fluxo de etapas do desenvolvimento de um medicamento biológico, conforme expresso na Figura 13.

O desenvolvimento de um biofármaco inicia-se com a definição e validação do alvo terapêutico e da molécula que se liga àquele alvo. Após a validação do alvo e identificação da proteína, parte-se para o Banco de Células Mestre, onde é feita a seleção do clone mais produtivo. Ainda em escala de bancada, que em geral consiste em alguns litros de produto, verificam-se as condições e variáveis de produção que otimizam o custo e a produtividade em diferentes escalas, até a industrial, realizada em biorreatores. Nesse caso, a produção pode ultrapassar 1000 litros. O desenvolvimento do processo produtivo inicia-se com a transposição da escala laboratorial para a piloto e desta para a industrial. Pode-se obter resultados diferentes quando as escalas são aumentadas por envolver organismos vivos. Além disso, podem ocorrer pequenas alterações durante a otimização, variações na linhagem celular

original ou ainda em parâmetros do processo, o que pode alterar os resultados (VASCONCELOS, 2019, p. 35).

A partir da escala-piloto, todo o processo deve ser rastreável, já que seus lotes são utilizados durante os ensaios para comprovar a segurança e eficácia do novo produto, e os resultados compõem o dossiê analisado. O escalonamento das condições de cultivo e purificação pode ser complexo e demorado, levando vários meses até que se consiga definir um processo que seja reprodutível, tanto no rendimento quanto em qualidade, e com o menor custo possível. O desenvolvimento do processo permeia todas as etapas da cadeia visando determinar um processo produtivo reprodutível e economicamente viável. (VASCONCELOS, 2019, p. 36).

Para registro do produto, cada nova molécula passa por uma série de ensaios, primeiramente em laboratório, depois em animais e, por fim, em seres humanos, com a finalidade de comprovar segurança e eficácia, antes de ser disponibilizado no mercado. Parte significativa desses ensaios deve ser feita em estruturas certificadas e seguir um conjunto de normas regulatórias, a fim de garantir resultados robustos e confiáveis. Embora haja etapas de produção conceitualmente comuns a todos os produtos, seu detalhamento varia de forma significativa em função da proteína de interesse e do tipo de célula usada como vetor de expressão (VASCONCELOS, 2019, p. 39).

A concepção e produção dos anticorpos monoclonais (mAbs) demandam tecnologia de ponta específica e organismos vivos. Quanto ao processo de fabricação, são produzidos em sistemas de cultura de células de mamíferos usando biorreatores, na etapa de *upstream* (USP). O produto passa depois pelas etapas de separação/purificação, incluindo filtração e cromatografia, para remoção de impurezas da formulação final. Por isso, no ramo do medicamento biotecnológico, quem fabrica o IFA, em geral, fabrica também o medicamento (SARKIS *et al.*, 2021).

As cópias dos medicamentos biológicos, os biossimilares, também são desenvolvidas em células vivas, com base na aplicação de engenharia genética e processos biotecnológicos altamente controlados. Os medicamentos biossimilares chegam a custar até 70% menos que os biológicos originadores.

O desenvolvimento de um biossimilar é altamente complexo e, devido a essa complexidade do processo de produção e da estrutura molecular, não é correto compará-lo a um medicamento genérico (sintético). A estrutura dos biossimilares é até 1.000 vezes maior do que a dos genéricos e eles passam por até cinco vezes mais testes durante seu desenvolvimento. Já os genéricos possuem uma estrutura menor e menos complexa de ser replicada. Ainda na fase de desenvolvimento, os biossimilares passam por cerca de 250 testes para assegurar que não haverá nenhuma diferença clinicamente significativa em relação ao originador. Para confirmar

esses achados, realizam-se estudos clínicos de fase 1 e de fase 3 e, assim, garantiu-se a eficácia e a segurança desses medicamentos em humanos (AMGEN, 2021).

A produção de um biossimilar precisa ser desenhada com tamanha precisão e tecnologia que o seu próprio processo de desenvolvimento é propriedade intelectual dos laboratórios que o criaram, assim como os processos de produção de um medicamento originador. (AMGEN, 2021, p. 1)

O conhecimento necessário para produzir biológicos com a qualidade adequada para garantir segurança e eficácia no tratamento de pacientes é restrito a algumas indústrias farmacêuticas ao redor do mundo. Assim, empresas que pretendem desenvolver biossimilares precisam adquirir vasto conhecimento em ciência celular e molecular, biotecnologia, além de elevados padrões de qualidade.

#### **2.2.2.2 Custos do desenvolvimento do produto**

O custo da tecnologia tem sido uma barreira à disseminação dessas drogas. “O desenvolvimento de uma molécula nova pode consumir entre US\$ 1 bilhão e US\$ 2 bilhões” (PhRMA, 2020). Além do investimento intensivo em ciência básica, é alto o risco de o projeto inicial não prosperar. Dados da PhRMA, a associação farmacêutica de pesquisa norte-americana, mostram que o desenvolvimento de um medicamento biológico novo leva de 10 a 15 anos e o percentual de sucesso não passa de 12%. Os custos se refletem nos preços dos medicamentos, que são patenteados para proteger o capital intelectual e garantir retorno ao investidor (PhRMA, 2020; CBO, 2021).

Segundo dados da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), detalhados em um estudo do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), o lançamento de um biossimilar no mercado pode levar de seis a oito anos, com investimentos que superam R\$ 100 milhões. A instituição calculou que a queda de preços média é de 30% em relação ao produto original (IPEA, 2020).

### **2.2.3 Medicamentos de plantas medicinais e fitoterápicos (botânicos) e seus compostos ativos**

Drogas obtidas com base em plantas medicinais e fitoterápicos ou botânicas são compostas de substâncias naturais com atividades medicinais. Medicamentos de origem botânica têm sido usados na área da saúde em todo o mundo há milhares de anos.

A importância dos medicamentos botânicos é confirmada pelo aumento desse mercado global e pelo comércio internacional crescente. O mercado global desses medicamentos, incluindo alimentos funcionais para a saúde, é estimado em US\$ 1 trilhão e cresce entre 8% e 10% ao ano. (AHN, 2017)

A aprovação desses fármacos pelo FDA norte-americano é importante para os fabricantes de medicamentos, pois as compras naquele mercado ajudam a dar escala à produção.

Além disso, as metas de sustentabilidade ambiental têm estimulado a valorização do uso dos recursos vegetais nacionais por parte da sociedade. Isso tem impulsionado o interesse no estabelecimento de novos métodos que garantam a proteção da biodiversidade doméstica e estimulado a cooperação entre países na partilha de recursos naturais essenciais para gerar capacidade de produção desses medicamentos em escala global.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 80% das pessoas ao redor do mundo dependem de medicamentos à base de plantas para os seus cuidados de saúde primários (WU *et al.*, 2020).

Além dos produtos fitoterápicos “puros”, muitas substâncias semissintéticas têm sido originadas a partir de produtos naturais, onde:

As propriedades farmacológicas de muitos produtos botânicos, bem como de medicamentos de origem animal e mineral, têm sido usadas como ponto de partida para muitas descobertas e desenvolvimento de drogas em fase inicial. O conhecimento e o uso prático de medicamentos tradicionais têm resultado em investigações de plantas medicinais como novas candidatas a drogas e levado ao isolamento de muitas moléculas ou dos derivados de moléculas botânicas que se tornaram produtos farmacêuticos. (WU *et al.*, 2020, p. 552)

De acordo com Ahn, 2017, por exemplo,

Cerca de metade dos medicamentos atualmente à venda partiram de drogas botânicas, ou extratos compostos de um único elemento que partiu de substâncias de produtos naturais. O Tamiflu (Oseltamivir) foi descoberto a partir de uma substância natural chamada anis estrelado, que é uma planta nativa chinesa, e suas vendas em todo o mundo chegaram a US\$ 3 bilhões. Além do Tamiflu, Aspirina, Taxol e Extrato de Ginkgo Biloba são também exemplos. (AHN, 2017, p. 112)

### **2.2.3.1 Cumprimento do Protocolo de Nagoya**

O Protocolo de Nagoya é o acordo internacional que regulamenta o chamado “Acesso a Recursos Genéticos e a Repartição Justa e Equitativa dos Benefícios Advindos de sua Utilização” (*Access and Benefit Sharing*, na sigla em inglês). Ou seja, estabelece as diretrizes para as relações comerciais entre o país provedor de recursos genéticos e aquele que vai utilizá-los, abrangendo pontos como pagamento de *royalties*, estabelecimento de *joint ventures*, direito à transferência de tecnologias e capacitação.

O acordo foi criado pela Conferência das Partes da Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB), em sua décima reunião (COP 10), que ocorreu em 29 de outubro de 2010, em Nagoya, no Japão, e entrou em vigor em 12 de outubro de 2014. O Brasil ratificou o Protocolo em 4 de março de 2021, se juntando a outros 130 países. (FIOCRUZ, 2022, p. 1)

O Protocolo reconhece a propriedade de cada país sobre seus recursos naturais domésticos. Portanto, institutos de biotecnologia e universidades, especialmente as que estão iniciando o processo de desenvolvimento de drogas botânicas, devem formar parceria com países ou organizações fornecedores de recursos naturais. Precisam também analisar a regulamentação sobre acesso às matérias-primas e sobre as regras de repartição de benefícios em diferentes países. Além disso, devem apresentar na aquisição um plano que contemple o compartilhamento de benefícios financeiros, transferência de tecnologia, copropriedade de patente e propriedade intelectual, procurando evitar problemas decorrentes do não cumprimento do Protocolo (AHN, 2017).

### **2.2.3.2 Especificidades dos IFAs de Botânicos**

A prova de padrões de qualidade é relativamente simples para drogas de IFAs sintéticos, mas, por outro lado, a garantia de qualidade para drogas botânicas que



entram na fase final de desenvolvimento é um constante desafio a ser vencido. Isso porque a maioria dos botânicos derivam de misturas complexas, nas quais os principais IFAs ou compostos ativos podem não ser conhecidos ou totalmente caracterizados.

A composição química das formulações à base de plantas pode variar muito devido às diferenças nas origens das plantas, áreas e práticas de cultivo, condições climáticas e protocolos de processamento, entre outros fatores. E, produtos botânicos derivados de misturas botânicas e/ou de várias espécies de plantas, enfrentam de forma agravada os mesmos desafios (WU *et al.*, 2020).

Uma característica química específica desses produtos é serem misturas naturalmente heterogêneas e, muitas vezes, “carecerem de um IFA ou insumo constituinte ativo distinto, de modo que mais de um constituinte possa contribuir para o efeito terapêutico global” (Wu, 2020). Devido à complexidade química inerente a esses produtos, os desenvolvedores de drogas, muitas vezes, têm dificuldade de garantir uma qualidade consistente do produto ao iniciar um ensaio clínico de um novo medicamento experimental (Investigational New Drug – IND, na sigla em inglês) (WU *et al.*, 2020).

Para resolver essa situação, encorajar e facilitar o desenvolvimento desses medicamentos, o FDA dos EUA, em 2004, estabeleceu uma diretriz industrial para drogas botânicas, o *Botanical Drug Guidance* (FDA, 2016).

Em 2016, o órgão revisou a legislação intitulada “Revisão da Orientação para o Desenvolvimento de Drogas Botânicas”. A nova orientação procurou auxiliar as empresas interessadas em submeter novas drogas sob investigação (ou sigla INDs) botânicos à aprovação do órgão e solicitar aprovação de novas aplicações de drogas já existentes (NDAs), para que tivessem êxito em cumprir o rigoroso processo de revisão de drogas do FDA. Os detalhes dessa orientação serão descritos nas páginas que se seguem.

Os EUA criaram o termo oficial “droga botânica” para definir o grupo de medicamentos fabricados com substâncias vegetais, incluindo algas e microfungos. Muitos fornecedores promovem o uso de produtos botânicos como suplementos dietéticos, pois apenas um número restrito de produtos foi aprovado pelo FDA como medicamento de prescrição.

A primeira droga botânica aprovada pela FDA foi a Veregen<sup>®</sup>, um tratamento para verrugas genitais e perianais que é derivado do chá-verde (*Camellia sinensis* Kuntze). A Veregen<sup>®</sup> Phynova foi aprovada em 2006, desenvolvida pela Medigen, da German Pharmaceutical. Esse medicamento atingiu US\$ 4,5 milhões em vendas (AHN, 2017; WU *et al.*, 2020).

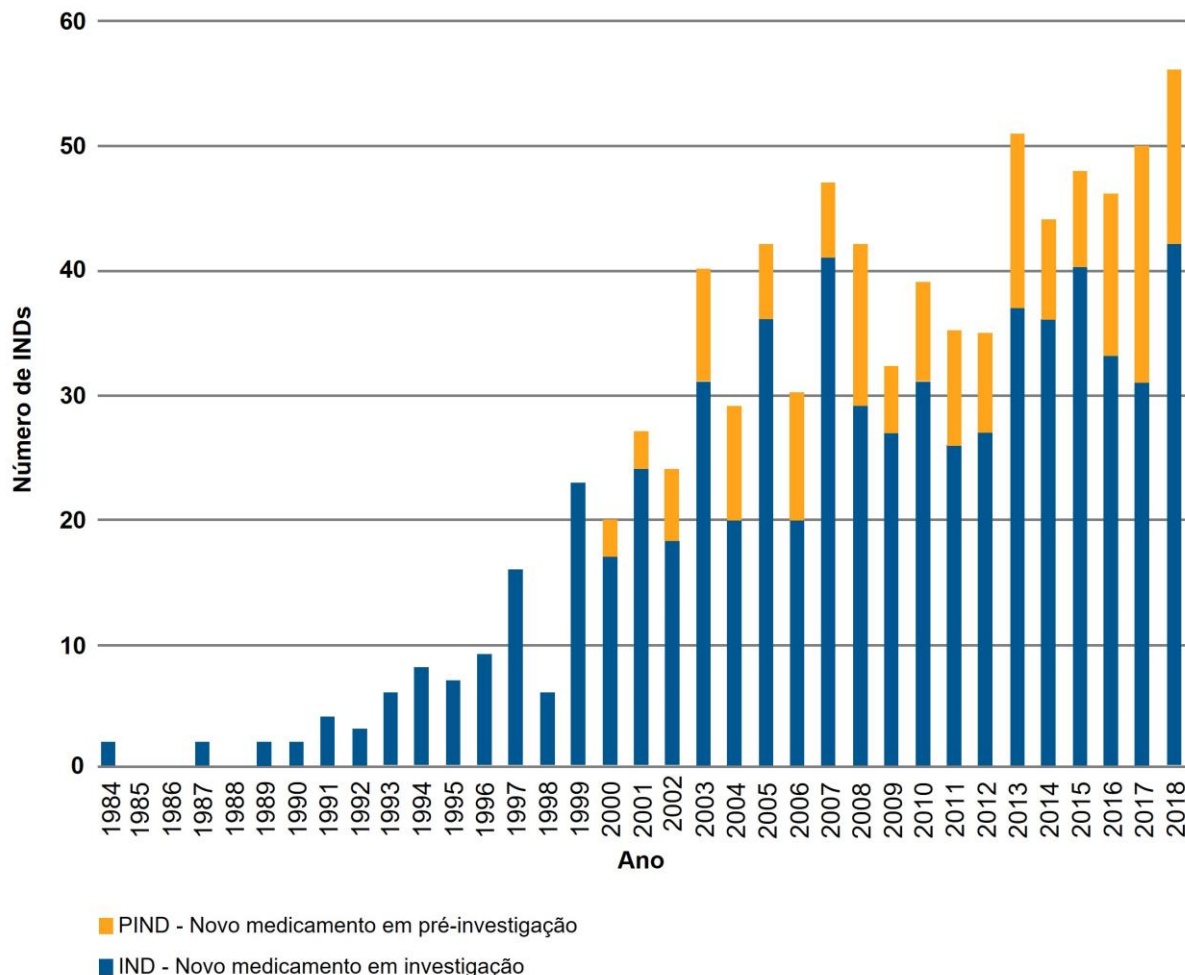
Em 2012, o FDA aprovou outro medicamento, o Fulyzaq, que se tornou o primeiro fármaco oral desenvolvido pela Salix Produtos Farmacêuticos a utilizar um polímero de proantocianidina extraído da espécie sangue-de-dragão (*Croton lechlerii*), proveniente da Amazônia. Ele apresenta em seu látex um alcaloide denominado taspina, conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias, antibióticas e cicatrizantes e utilizado principalmente no tratamento de úlceras gástricas, diarreia e diversos vírus, principalmente os associados ao HIV (*Croton lechlerii* Müll. Arg. Osaka, 2009). (WU *et al.*, 2020)

No período de 1982 a 2018, foram aprovados pelo órgão 868 tipos de substâncias semissintéticas que se originaram de produtos naturais. Ocorreu uma tendência crescente de solicitações de novos medicamentos experimentais, conforme expresso na Figura 15. As submissões anuais de novos INDs partiram de apenas dois, em 1984, para 56, em 2018 (WU *et al.*, 2020).

Um terço dos INDs comerciais submetidos ao FDA nesses 34 anos foi solicitado por empresas farmacêuticas com claras intenções de desenvolvimento de medicamentos para uso em diagnóstico, cura, mitigação ou tratamento de doenças, ou seja, produtos que se enquadravam na definição de medicamento da legislação norte-americana e poderiam ser regulamentados como tal.

Os INDs solicitados destinaram-se às seguintes linhas de tratamento: doenças negligenciadas, oncologia, dermatologia, anestesia, gastroenterologia, doenças cardiovasculares e doenças virais (Figura 14). Os demais dois terços das solicitações de aprovação se referiram à produção de suplementos alimentares e se enquadraram na legislação pertinente a esse grupo de produtos (WU *et al.*, 2020).

**Figura 14** – Submissões anuais de Investigational New Drug (IND) (novo medicamento experimental) ou Pré-experimental New Drug (PIND) revisadas pela Equipe de Revisão Botânica do FDA de 1984 a 2018.



Submissões anuais ao FDA de novas Drogas botânicas na fase de pré investigação sigla PIND (laranja)

Submissões anuais ao FDA de Drogas botânicas na fase experimental sigla IND (azul)

Observação: Todas as submissões foram revisadas pelo “Botanical Review Team” do FDA entre 1984 e 2018. Mais de 800 pré-INDs/INDs botânicos foram recebidos e revisados, e duas novas drogas ou NDAs foram aprovados pelo órgão, em 2006 e 2012, respectivamente.

Fonte: Wu (2020, p. 553).

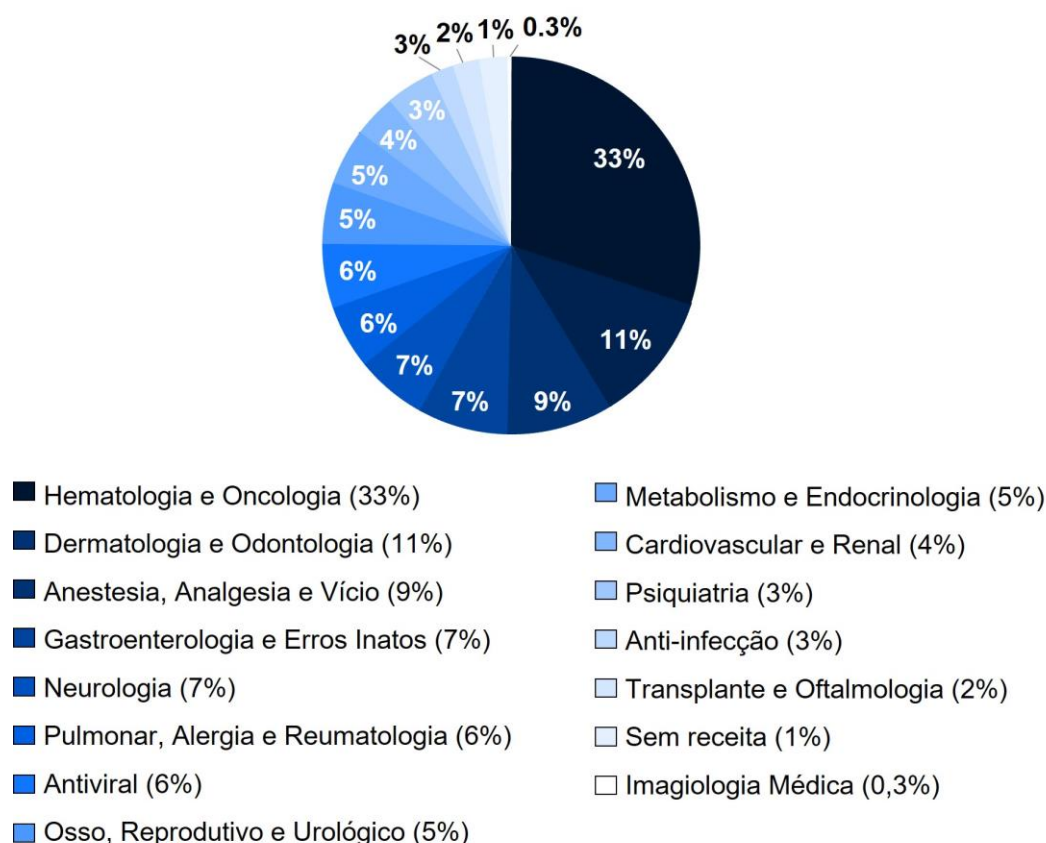
A pré-investigação de novas drogas (PIND) é a primeira comunicação entre a FDA dos EUA e um desenvolvedor de medicamentos sobre o desenvolvimento clínico de um novo fármaco experimental (IND). As apresentações de PIND ao FDA são destinadas a fornecer conselhos aos investidores sobre a habilitação de IND (por exemplo, estudos pré-clínicos, fabricação e caracterização de produtos) e sobre o

projeto de fase inicial ensaios clínicos (por exemplo, primeiro em humanos, ensaios de fase 1).

Dos INDs botânicos comerciais apresentados ao FDA, menos de 5% progrediram para a fase 3 de ensaios clínicos. Essa taxa de sucesso é bem inferior à taxa de 14% alcançada pela submissão de todos os INDs comerciais baseados em IFAs biológicos e sintéticos (WU *et al.*, 2020).

Uma das possíveis razões para uma taxa menor de sucesso é o desafio de caracterizar os ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) de botânicos, muitas vezes composto por misturas de vários ingredientes botânicos, o que dificulta a garantia da qualidade exigida para os estudos de fase 3 (WU *et al.*, 2020).

**Figura 15** – Áreas terapêuticas de Investigational New Drugs (INDs) (i.e. novo medicamento experimental) e Novas aplicações de drogas já existentes (NDAs) botânicos recebidos pelo FDA de 1984 a 2018.



Fonte: Wu (2020, p. 555).

Na Europa, adota-se o termo “Medicamento à base de plantas (Herbal Medicine Pharmaceutical – HMP – na sigla em inglês)” para abranger todos os produtos que

contêm um ou mais tipos de substâncias à base de plantas. A China, por sua vez, tem uma longa história de uso de medicamentos fitoterápicos. Os chineses utilizam o termo: medicamentos da “medicina tradicional chinesa (Traditional Chinese Medicine – TCM – na sigla em inglês)” para as receitas oriundas de seus remédios tradicionais, com base em suas próprias experiências de uso. As vendas de medicamentos botânicos chineses representam 22,7% de todo o mercado de medicamentos daquele país (AHN, 2017).

Na Coreia do Sul, o governo lançou, em 2000, a “Lei de Aceleração de P&D de Medicamentos de Produtos Naturais”, que estabeleceu a pesquisa e desenvolvimento de drogas botânicas como uma das cinco prioridades estratégicas do governo na época e definiu um plano de cinco anos de estímulo ao setor.

O plano foi bem-sucedido ao possibilitar o desenvolvimento de vários medicamentos a partir de 2011, como fruto dessa iniciativa, gerando milhões de dólares de investimentos na área. O estímulo atraiu 24 farmacêuticas para realizar estudos experimentais na Coreia, dos quais 23% são botânicos. As empresas coreanas focaram principalmente em doenças do sistema digestivo, metabólico e sistema nervoso central (AHN, 2017).

Nota-se, assim, que vários países têm estimulado o desenvolvimento da indústria de fitoterápicos, que está em ascensão no mundo, o que pode sinalizar também uma oportunidade de desenvolvimento para o setor farmacêutico no Brasil.

Esta oportunidade é relevante não somente pela riqueza de nossa dotação natural de fatores em nossa biodiversidade, mas pelo conhecimento tradicional e científico acumulado sobre a atividade biológica dessas plantas pela sociedade civil e pelas instituições de ciência e tecnologia – ICTs3. (Hasenclever, 2017, p. 2560)

#### No caso do Brasil:

A pergunta que se faz e que também foi objeto dos “Objetivos de Desenvolvimento Sustentável” da ONU, especialmente as metas a serem atingidas até 2030, é como assegurar o acesso a medicamentos seguros, eficazes, de qualidade e a preços acessíveis para todos. A indústria de plantas medicinais e de fitoterápicos pode representar uma excelente alternativa para responder à questão acima. De um lado, constitui importante fonte de inovação em saúde e pode fortalecer a produção e a inovação locais com base na exploração da rica biodiversidade brasileira. De outro, representa a possibilidade de ampliação de opções terapêuticas ofertadas

aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) na perspectiva de melhoria da atenção à saúde e de inclusão social. (Hasenclever, 2017, p. 2560)

### **2.2.3.3. Processo de fabricação dos medicamentos botânicos “puros”**

A organização da cadeia produtiva dos fitomedicamentos envolve uma fase agrícola/extrativista, uma fase industrial intermediária e outra de formulação final.

A planta medicinal é toda e qualquer erva que contém substâncias que possam ser usadas para prevenir, aliviar, curar ou modificar um processo fisiológico normal ou patológico e que possa servir como fonte de fitofármacos e de seus precursores para síntese químico-farmacêutica (VASCONCELOS, 2019).

A droga vegetal é a planta ou suas partes que, após processo de coleta, secagem, estabilização e conservação, justificam seu emprego na preparação de medicamento (VASCONCELOS 2019).

Os insumos ou preparados fitoterápicos intermediários são os produtos vegetais triturados, pulverizados, rasurados, extratos, tinturas, óleos fixos ou voláteis, ceras, sucos e outros, obtidos de plantas frescas e de drogas vegetais por meio de operações de fracionamento, extração, purificação ou concentração utilizadas na preparação de produto fitoterápico (VASCONCELOS 2019).

Fitofármacos são compostos químicos puros isolados de plantas ou de seus derivados e são utilizados diretamente como insumos farmacêuticos ativos (IFA) para a formulação de medicamentos. Podem ser alterados por processos de semissíntese para a obtenção de moléculas com maior potência e/ou menor toxicidade. Os fitofármacos extratos servem como ponto de partida para a obtenção de compostos sintéticos ou biossintéticos, podendo apresentar atividade biológica maior ou diferente de seus componentes isolados (ANVISA, 2014).

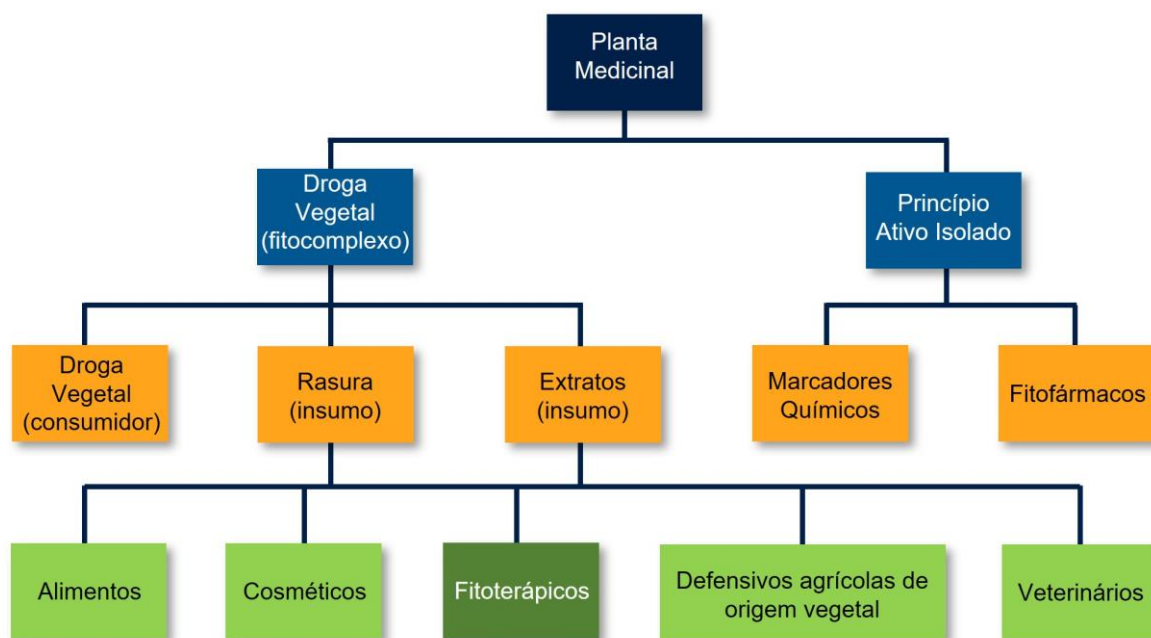
Marcadores químicos são os constituintes quimicamente definidos presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente os próprios ativos, destinados ao controle de qualidade da matéria-prima vegetal, dos preparados fitoterápicos intermediários e dos produtos fitoterápicos (ANVISA, 2014).

Medicamento fitoterápico é preparado atendendo a uma prescrição, cuja fórmula esteja na Farmacopeia Brasileira, compêndios ou formulários reconhecidos oficialmente. Devem ser compostos exclusivamente por matéria-prima vegetal, sem

adição de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal (Vasconcelos 2019).

A matéria-prima básica para sua produção são os vegetais, obtidos por processos de cultivo (agricultura) ou extrativismo. A Cadeia Produtiva de Plantas Medicinais e Fitoterápicos envolve desde a produção de plantas medicinais por agricultores familiares até o desenvolvimento de fitofármacos, comercializados como medicamentos em farmácias ou dispensados pelo SUS. A Figura 16 apresenta os dois eixos da cadeia de plantas medicinais (VASCONCELOS 2019 *apud* TORRES, 2009).

**Figura 16** – Fluxograma da produção dos fitomedicamentos



Fonte: Vasconcelos (2019) *apud* (Torres, 2009).

Com o processamento da planta medicinal é possível obter o fitocomplexo e o princípio ativo isolado. Com base no fitocomplexo pode-se obter a droga vegetal usada pelos consumidores para recursos terapêuticos e os insumos ou preparados fitoterápicos intermediários, empregados na produção de fitoterápicos, cosméticos, agrotóxicos, alimentos ou produtos de uso veterinário. O princípio ativo isolado pode ser processado como fitofármaco ou marcador químico (VASCONCELOS, 2019).

Devido às diferenças de propriedades entre a droga bruta, seca, em pó, na forma de tinturas ou extratos secos e os compostos ou moléculas isoladas ou sintetizadas com base em modelos vegetais, temos o segmento de mercado voltado para as

substâncias isoladas e outro para a droga vegetal. Cada um desses segmentos apresenta dinâmica própria e necessidades de conhecimento tecnológico específicos (VILAS BÔAS; GADELHA, 2007; VASCONCELOS, 2019).

O processo de validação de um fitoterápico tem como ponto de partida as informações etnofarmacológicas e etnobotânicas e passa, na sequência, por uma produção de um extrato padrão, com todos os seus ativos e indicadores estudados. Esse processo leva à descoberta de novas ações farmacológicas de moléculas conhecidas ou à descoberta de novas moléculas (VILAS BÔAS; GADELHA, 2007; VASCONCELOS, 2019).

Woodcock (2004, p. 1) define a qualidade farmacêutica como “um produto que está livre de contaminação e oferece de forma reproduzível o benefício terapêutico prometido no rótulo ao consumidor”.

A relação entre os atributos do produto e a qualidade dele nem sempre foi bem compreendida no caso dos medicamentos de plantas medicinais e fitoterápicos (botânicos). Cientes dessa dificuldade, as agências têm certificado a qualidade, seja por meio da aplicação de especificações com base nas propriedades observadas, seja por meio da restrição à fabricação ou a determinados processos produtivos.

Ainda assim, a variabilidade natural das matérias-primas botânicas, junto com o processo de fabricação, pode levar à inconstância da qualidade do produto de lote para lote (*batch to batch*). Podem influenciar a qualidade das matérias-primas botânicas fatores como: clima, métodos de fertilização, época de colheita e condições de armazenamento. Como resultado, tanto a composição química quanto a atividade biológica das matérias-primas podem ser difíceis de categorizar e variam amplamente de amostra para amostra.

A procedência ou localização geográfica de matérias-primas botânicas materiais são igualmente importantes para garantir a autenticidade, qualidade e segurança, quando a agência (FDA) analisa o medicamento botânico submetido à aprovação no órgão, como INDs. Para garantir a consistência da qualidade da colheita das matérias-primas botânicas e a produção de medicamentos delas derivados, especialmente para a fase posterior do desenvolvimento de drogas botânicas, devem ser atendidas as regras de Boas Práticas Agrícolas e de Coleta (*good agricultural and collection practice* – GACP – em inglês) pelo fabricante do IND. As regras devem ser



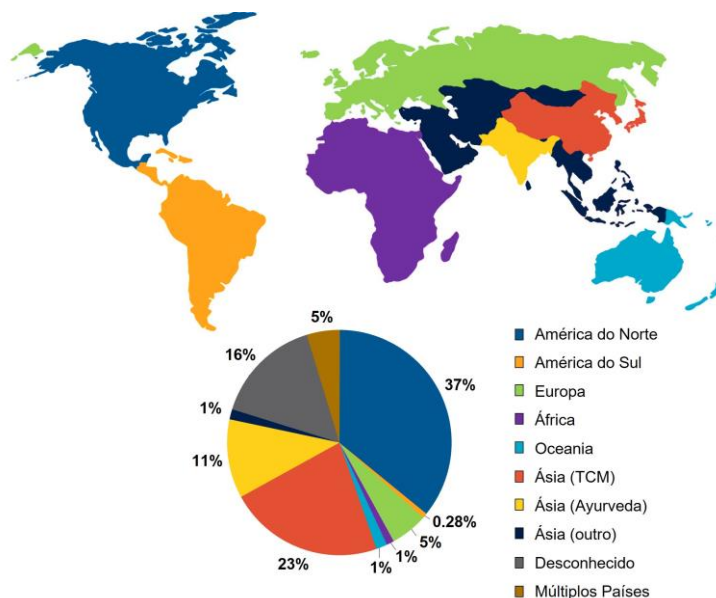
implementadas pelo agricultor, no nível do plantio e colheita, para orientar a produção de matéria-prima botânica material em cada região geográfica (WU *et al.*, 2020).

Até 2018, entre todos os produtos derivados de matérias-primas botânicas contabilizados no FDA, 37% dos INDs foram cultivados/coletados da América do Norte, conforme se vê na Figura 17. Esses produtos foram derivados de plantas como Ginseng americano (*Panax quinquefolius*), brotos de brócolis, mirtilo, *cranberry*, *echinacea*, *black cohosh* e *serra palmetto*. Outra grande variedade botânica de especial interesse é a cannabis (comumente referida como maconha quando usada como substância), cultivada na América do Norte e originária da Ásia, a *Cannabis Sativa L.* (WU *et al.*, 2020).

A segunda maior porcentagem (aproximadamente 34%) dos produtos botânicos em estudo no FDA sobre INDs foram originados de sistemas de fitoterapia da medicina tradicional chinesa (TCM, 23%), incluindo produtos como o ginseng (a raiz de *Panax ginseng*), raiz-de-astrágalo (*Huang Qi*) e sálvia-chinesa (*Dan Shen*) (WU *et al.*, 2020).

Ervas tradicionais que deram origem a medicamentos da Índia (incluindo *Ayurveda*) representam outros 11% dos INDs botânicos submetidos ao FDA, incluindo produtos derivados de cúrcuma-longa (também conhecida apenas como cúrcuma), como um dos produtos botânicos mais comumente estudados. Uma menor parcela dos INDs botânicos (1%) advém de matérias-primas originadas de medicamentos fitoterápicos comumente usados na Coreia do Sul e no Japão (por exemplo, medicamentos da cultura Kampo). Do total de solicitações, apenas 5% são provenientes da Europa e 0,28% da América Latina (WU *et al.*, 2020).

**Figura 17** – Regiões geográficas representativas das matérias-primas dos medicamentos botânicos em INDs e novas aplicações de drogas já existentes (NDAs) recebidos pelo FDA de 1984 a 2018



Fonte: Wu (2020).

#### 2.2.3.4 Considerações de qualidade associadas às matérias-primas botânicas

Vários cuidados são necessários para garantir a qualidade e a consistência terapêutica da droga botânica. Além das influências do meio ambiente, as matérias-primas podem ser afetadas de maneira imprevisível também no processo de produção por uma série de procedimentos adotados durante o processamento, como o aquecimento e a adição de bases ou ácidos. “Isso dificulta garantir a consistência entre os lotes de fabricação (termo usado: lote a lote ou *batch to batch*) e a aderência aos processos que as agências reguladoras exigem para aprovação”. (SARTORIUS, 2021, p. 1). Mais recentemente, as novas tecnologias de análise de dados têm oferecido uma solução para esse problema, por meio do uso de métodos de estatística multivariada que ajudam a mapear os parâmetros do processo e as características da matéria-prima para atributos de qualidade específicos, permitindo que os fabricantes ajustem os processos de produção de forma consistente para garantir a eficácia e a qualidade do produto (SARTORIUS, 2021).

Durante a fase de desenvolvimento busca-se cumprir padrões de Boas Práticas Agrícolas e de Coleta (good agricultural and collection practice) – em inglês GACP,

para garantir a qualidade geral e consistência terapêutica. Em geral, as matérias-primas botânicas coletadas na natureza podem ter variações maiores do que as cultivadas. Mas, mesmo para uma planta medicinal cultivada, estufas e cultivo em campo aberto também podem resultar em qualidade diferente (WU *et al.*, 2020).

Por exemplo, a análise do GACP inclui controles de pragas e de metais pesados para garantir consistência lote a lote, duas questões críticas para produtos botânicos coletados na natureza. Pesquisas mostram que a presença de herbívoros pode gerar respostas químicas nas plantas que, por sua vez, podem produzir uma variedade de moléculas bioativas. Além disso, práticas de coleta selvagem a longo prazo podem causar a extinção de algumas ervas, sendo necessário também observar se os métodos de colheita são sustentáveis (WU *et al.*, 2020).

No cultivo, muitas vezes também é desejável imitar as condições encontradas no ambiente natural e, para limitar o uso de fertilizantes e pesticidas, os produtores podem utilizar produtos orgânicos (WU *et al.*, 2020).

Como garantia de qualidade da colheita, nos EUA são gerados Certificados de Autenticidade. Informações e rastreabilidade de origem são importantes recursos de qualidade e segurança que os cultivadores daquele país fornecem aos compradores. Nos certificados, geralmente, constam o gênero e espécie, origem, data, parte da colheita e número de lote, incluindo data de teste, planta parte e forma do material à base de plantas, resultados microbiológicos e pesticidas, bem como metais pesados resultados da análise (WU *et al.*, 2020).

O certificado GACP começa a ser gerado a partir da caracterização da planta de origem, esse procedimento visa garantir a qualidade, de modo a evitar a extração não sustentável. Ele não fornece apenas uma orientação para pequenos e grandes produtores, colheitadeiras e processadores para implementar e documentar melhor práticas, como também ajuda os fabricantes a assegurar que as matérias-primas utilizadas em medicamentos sejam identificadas com precisão, de que não serão adulteradas com contaminantes que podem apresentar risco à saúde, e que estão em total conformidade com todos os padrões de qualidade (WU *et al.*, 2020).

Além disso, em fitoterapia, pode haver várias espécies de diferentes gêneros ou famílias utilizadas para produzir a "mesma erva". Por isso, é necessário seguir procedimentos que garantam a eficácia clínica e a segurança. Métodos genômicos têm sido usados para discriminar as espécies da mesma família (WU *et al.*, 2020).

### **2.2.3.5 Desafios para a produção global: A prova de evidência para o registro**

A expansão da adaptação dos botânicos para uso como produtos farmacêuticos em todo o mundo tem demandado um controle crescente na definição dos atributos de qualidade do medicamento por parte das agências reguladoras.

Os padrões para aprovação de vendas de medicamentos variam de país para país, mas, em geral, passam pelas etapas de certificação, estudos clínicos e coleta de dados que confirmem a segurança e eficácia, assim como também ocorre com medicamentos sintéticos e biológicos.

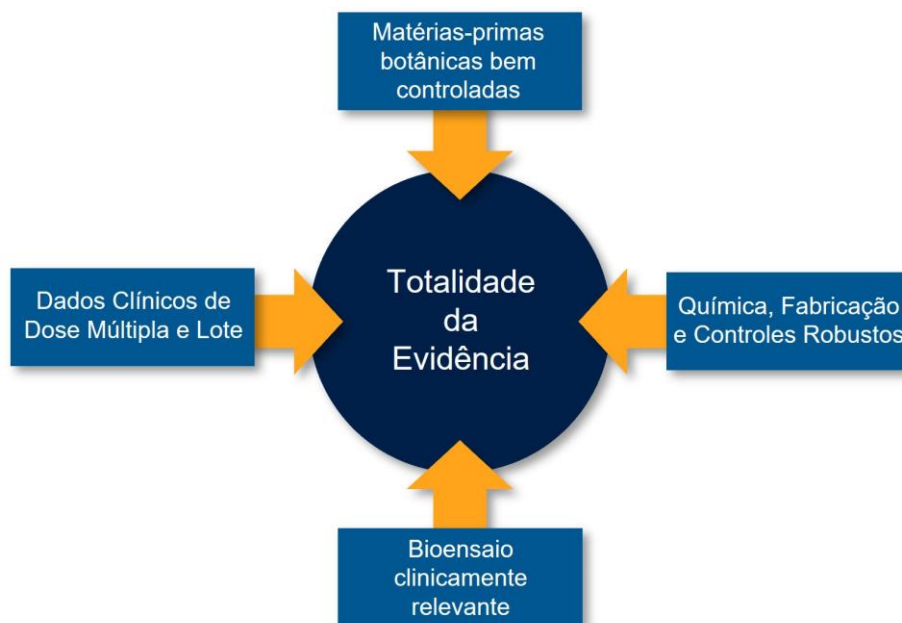
Embora o mercado global de drogas botânicas esteja aumentando continuamente, Ahn (2017) cita alguns entraves que se apresentam ao desenvolvimento e registro de produtos, são eles, a saber: 1) Dificuldade de aprovações de drogas botânicas no FDA dos EUA para produção em maior escala; 2) Dificuldade na comprovação de eficácia; 3) Falta de requisitos regulatórios padronizados internacionalmente para medicamentos botânicos; 4) Insuficiência de recursos para investimentos; e 5) Falta de patentes.

Em relação ao quesito “demonstração de eficácia”, Ahn (2017) ressalta que “o FDA exige estudos clínicos multicêntricos adequados e bem controlados” (AHN, 2017 p. 113) para qualquer novo IFA candidato a medicamento, de modo a documentar e apoiar sua segurança e eficácia, impondo o nível máximo de escrutínio antes da aprovação.

Consequentemente, a razão mais comum pela qual qualquer novo candidato a medicamento, incluindo as drogas botânicas, não consegue a aprovação no órgão é a falha em apresentar evidência estatisticamente significativa de comprovação de eficácia e relevância clínica (AHN, 2017).

Na orientação para a submissão de investigação de nova droga botânica IND, o FDA recomenda que o fármaco atenda os critérios de evidência demonstrados na Figura 19 a seguir (WU *et al.*, 2020).

**Figura 18** – Abordagem da FDA para garantir a consistência terapêutica de medicamentos botânicos



Fonte: Wu (2020, p. 552).

#### **2.2.3.5.1 O Caminho encontrado pelo FDA para diminuir o esforço da prova de eficácia**

Em 2016, o FDA publicou uma revisão da sua “Orientação para o Desenvolvimento de Drogas Botânicas”, com o objetivo de flexibilizar os ensaios clínicos de fase inicial de testes. No entanto, a orientação trata os medicamentos botânicos como quaisquer outras novas drogas, com os mesmos requisitos em termos de padrão de qualidade do produto e evidências de eficácia e segurança necessárias para a aprovação de qualquer medicamento pela agência daquele país.

A “Revisão da Orientação para o Desenvolvimento de Drogas Botânicas” emitida pelo FDA em 2016 objetivou minimizar os entraves às provas de evidência do medicamento botânico e a agência reguladora americana passou a incentivar fortemente a comunicação precoce para buscar aconselhamento sobre seu(s) produto(s) e obter mais recomendações específicas, procurando, ao mesmo tempo, garantir a qualidade, segurança e consistência terapêutica do medicamento botânico (WU *et al.*, 2020). Por exemplo, a adoção desse procedimento pode ser sugerida para reguladores de outros países, incluindo a ANVISA, no Brasil.

O FDA passou a estimular o aproveitamento de informações de novas aplicações de drogas (NDAs) no caso de produtos que já sejam usados como suplementos dietéticos botânicos e comercializados e aprovados pela Lei de Saúde e Educação de Suplementos Alimentares (DSHEA) de 1994, ou no sistema da medicina tradicional, e que não revelem problemas de segurança. Assim, o desenvolvimento de drogas botânicas em fase inicial (por exemplo, estudos clínicos de fases 1 e 2), para produtos com extensa experiência de marketing para uso humano que se enquadram nessas condições, muitas vezes passou a ser autorizado sem a necessidade de dar informações detalhadas sobre Química, Manufatura e Controles (CMC) de um medicamento (*i.e.* informações sobre o processo de fabricação do medicamento, os testes de controle de qualidade, especificações e estabilidade do produto junto à instalação de fabricação e todas as suas utilidades de suporte) (WU *et al.*, 2020).

A consistência lote a lote geral da droga botânica passou a ser demonstrada por uma abordagem de "totalidade das evidências", incluindo análise de impressão digital, identificação química, quantificação de constituintes ativos ou químicos na substância medicamentosa e um ensaio biológico com estudos não clínicos e eficácia clínica (WU *et al.*, 2020).

Na matéria-prima botânica, a considerável variação na composição química e atividade biofarmacológica é esperada, devido a diferenças em regiões geográficas, estações do ano e condições de processamento. Portanto, as abordagens convencionais de análise química, manufatura e controles ou Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) e as boas práticas de fabricação, ou Good Manufacturing Practices (GMPs), que asseguram que o medicamento vendido ao público terá atributos de qualidade semelhantes aos do medicamento demonstrado como seguro e eficaz usadas para o controle de qualidade de IFAs sintéticos muitas vezes não são suficientes (WU *et al.*, 2020).

No tocante às exigências de caracterização da composição química, reconhecendo a complexidade das drogas botânicas e a incerteza quanto à caracterização do(s) "insumos(s) ativo(s)" real(is), no caso de informações de novas aplicações de drogas ou *new drug applications* (NDA), o FDA deixou de exigir a purificação adicional de substâncias medicamentosas ou identificação de constituintes ativos em conjunto com o uso de dados humanos, encurtando assim o tempo de aprovação e desenvolvimento (WU *et al.*, 2020).

Para minimizar o problema de aprovação advindo de diferenças de origem geográfica da matéria-prima lote a lote, o FDA passou a recomendar que o investidor considere a possibilidade de qualificação de tantos locais de cultivo quanto possível, antes da submissão de uma nova droga botânica ao órgão (WU *et al.*, 2020).

Após uma revisão rigorosa do FDA, tendo o produto botânico demonstrado ser seguro e eficaz para o(s) uso(s) proposto(s), que os benefícios da droga superam seus riscos, que a rotulagem proposta do medicamento (bula) é apropriada e os métodos usados na fabricação do medicamento e os controles usados para manter sua qualidade são adequados para preservar a identidade consistente da droga, força, qualidade e pureza, a NDA pode ser aprovada e o medicamento comercializado ao público com prescrição ou em balcão sem exigência de receita (OTC).

Assim, buscou-se encorajar a NDA dos desenvolvedores de medicamentos botânicos, que deixam de ser comercializados como suplementos dietéticos e comprovem evidências de que se qualificam nesta categoria e produzem efeito benéfico real, de modo que seu valor possa ser validado por médicos, pacientes e agentes pagadores (WU *et al.*, 2020).

#### **2.2.3.6 O processo de desenvolvimento de novos medicamentos sintéticos com base em plantas medicinais (i.e. processo de desenvolvimento de substâncias semissintéticas)**

De acordo com Ahn (2017), as drogas botânicas são, por natureza, materiais derivados de plantas e seus complexos. Isso as torna inaptas para o desenvolvimento de processos convencionais de drogas de "alvo único/medicamento único" e, por isso, têm sido amplamente desconsideradas no campo da medicina (AHN, 2017).

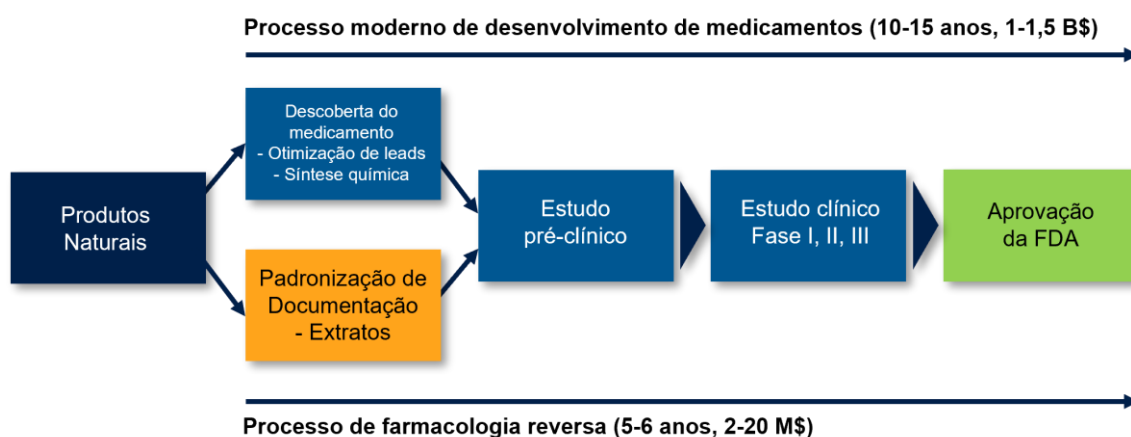
No entanto, na medicina sintética a estratégia de "solução mágica" de um único medicamento não é adequada para tratamento de doenças crônicas (por exemplo, câncer, distúrbios imunológicos, doenças mentais, doenças cardiovasculares ou doenças do estilo de vida. Nesse caso, é mais eficaz a abordagem "multialvo/multicomponente" que atua em vários locais de destino do organismo humano (AHN, 2017).

A medicina tradicional à base de plantas, por ser uma mistura de vários componentes, corresponde à abordagem "multialvo/multicomponente", com efeitos

terapêuticos clinicamente confirmados – embora sem mecanismos analiticamente definidos – por meio da experiência e conhecimento acumulados ao longo de uma longa história de tratamento de doenças crônicas (AHN, 2017).

Nesse sentido, a farmacologia reversa envolve o estudo de ingredientes ativos oriundos da medicina tradicional à base de ervas e de formulações para o desenvolvimento subsequente de candidatos a drogas sintéticas ou formulações para pesquisas pré-clínicas e clínicas. E o processo e a estratégia de desenvolvimento de novas drogas com base em produtos tradicionais da fitoterapia por engenharia reversa é chamada de farmacologia reversa, como se verifica na Figura 19 (AHN, 2017).

**Figura 19** – Processo de desenvolvimento de medicamentos de origem botânica



Fonte: Ahn (2017, p. 113).

### 2.2.3.7 Bancos de recursos vegetais para garantir a disponibilidade de matérias-primas

O valor industrial dos recursos vegetais no mercado de medicamentos é proeminente. Os recursos tradicionais da planta são o material-chave para o desenvolvimento de drogas e um recurso fundamental no mercado de produtos farmacêuticos botânicos, já que 85% dos medicamentos tradicionais são derivados de plantas (Ahn, 2017).

Vários países têm feito inventários, ou bancos de plantas, desses ativos para garantir que se tenha um repositório de informações sobre elas.



Por exemplo, a Coreia do Sul desenvolveu um método próprio de segurança de recursos botânicos. O Instituto Coreano de Pesquisa de Biociências e Biotecnologia (KRIBB) fundou o sistema denominado *Korea Plant Extract Bank*. O banco fornece aos pesquisadores amostras de triagem no início da fase de desenvolvimento de alimentos e medicamentos, auxiliando-os a adquirir matérias-primas. Além disso, detém *vouchers* desses materiais que trazem dados sobre a origem da planta e evitam a exploração de espécies raras. Entre 2000 e 2010, o banco de extratos reuniu 1.699 espécies de plantas nativas coreanas, que representam 40% de todas as espécies de plantas do país, excluindo plantas de jardim e culturas alimentares. Foram feitos extratos com 5.164 amostras separadas por partes, também oferecidos a pesquisadores com o objetivo de apoiar a pesquisa de substâncias naturais domésticas (AHN, 2017).

Além disso, a partir de 2006, para ampliar a extensão da oferta da variedade de recursos, o banco de extratos passou a ser internacional e estabeleceu quatro locais próximos a áreas tropicais/subtropicais (China, Indonésia, Costa Rica e Vietnã), onde existe uma ampla biodiversidade. Por meio de um acordo formal, a cada ano são extraídos exemplares de recursos vegetais estrangeiros e estabelecido um banco de dados de atividade basal (anti-inflamatória, citotóxica, antioxidante, inseticida). Depois disso, os recursos estrangeiros são distribuídos para pesquisadores, que recebem também informações com base no banco de dados (AHN, 2017).

#### **2.2.3.8 Custos de desenvolvimento do produto**

O desenvolvimento da etapa de prova de eficácia, conforme descrita anteriormente, assim como ocorre nos demais tipos de medicamentos, eleva muito os custos do processo para obter aprovação.

Entretanto, o primeiro Guia Botânico, publicado em 2004 e revisado em 2016, buscou encurtar o caminho de desenvolvimento e o processo de revisão. Desde então, tem aumentado o interesse no desenvolvimento de drogas botânicas. Fabricantes e pesquisadores começaram a enviar solicitações de reunião pré-IND para auxiliá-los na preparação de um IND completo e, assim, evitar problemas de retenção clínica decorrentes de informações inadequadas sobre botânica (por exemplo, uso humano anterior, fonte e identidade de matéria-prima botânica),

química, fabricação, controles e dados de segurança não clínicos ou clínicos (WU *et al.*, 2020)

No caso de medicamentos semissintéticos, a farmacologia reversa tem sido considerada a melhor estratégia para o desenvolvimento de fármacos que promovem a cura de doenças crônicas porque utiliza IFAs obtidos de ervas tradicionais com segurança e eficácia clínicas comprovadas, o que permite que o processo de desenvolvimento seja inverso aos estágios iniciais de desenvolvimento de drogas sintéticas. Isso reduz o custo e o tempo de criação de um produto sintético em comparação com métodos convencionais de concepção de drogas sintéticas (AHN, 2017)

A Coreia do Sul adota a combinação do conhecimento da medicina tradicional coreana no desenvolvimento de drogas botânicas com a abordagem de farmacologia reversa, tendo produzido muitos sucessos relatados em todo o mundo, o que levou à reavaliação das ervas medicinais tradicionais e estimulou enormemente a pesquisa e o desenvolvimento de drogas produzidas com produtos botânicos (AHN, 2017).

#### **2.2.4 Conclusões do capítulo 2**

Nos últimos anos, os produtos farmacêuticos para o tratamento de doenças evoluíram, assim como o desenvolvimento de terapêuticas específicas para o paciente, o que envolveu etapas de fabricação meticulosas. Além disso, produtos baseados em células terapêuticas e vacinas apresentam alta sensibilidade ao meio ambiente e condições de transporte, dificultando a logística da cadeia de abastecimento. Aumento das incertezas em relação às especificidades e demandas dos medicamentos estão adicionando mais um nível de complexidade quando se trata de design e operação de processos de manufatura robustos e redes de distribuição. Conforme discutido, a indústria farmacêutica deu passos significativos para a melhoria dos processos existentes e / ou o desenvolvimento de novos, que prometem agilidade, responsividade e fabricação reproduzível (Sarkis *et al.*, 2021).

Da mesma forma, redes de distribuição no setor farmacêutico estão passando por uma mudança de paradigma, explorando as capacidades dos modelos descentralizados.

Tais desenvolvimentos são acompanhados por inovação digital na indústria farmacêutica, o que passa a permitir uma comunicação contínua entre unidades de processo, plantas de produção e gargalos de distribuição.

A engenharia de sistemas de processo esteve na vanguarda da habilitação da digitalização por meio do desenvolvimento de computadores e ferramentas de modelagem (Saúde 4.0). Este último, pode auxiliar na priorização e monitoramento em tempo real das condições de produção, armazenamento e distribuição, essenciais para produtos farmacêuticos sensíveis e com vida útil curta, aumentando a segurança da droga (Sarkis *et al.*, 2021).

No caso de medicamentos botânicos, a tendência global tem sido o reconhecimento dos países poderem reclamar direitos sobre seus recursos biológicos e, em um futuro próximo, aqueles que fornecem recursos biológicos (incluindo recursos intelectuais) poderem exigir sua parte nos lucros produzidos pelo desenvolvimento de seus recursos naturais.

Para tanto, vale como exemplo o esforço da Coreia do Sul em estabelecer uma rede sistemática de plantio com outros países que possuem recursos e, internamente, em construir infraestrutura para a aquisição de recursos naturais locais. A experiência daquele país mostra que é necessário fundamentar e aperfeiçoar o arcabouço regulatório e fortalecer a capacidade de articulação institucional, analisando e padronizando o sistema para melhorar a qualidade da GAP de recursos naturais domésticos, aprimorando-o continuamente (AHN, 2017).

E, para que as drogas botânicas possam competir com sucesso em escala global de mercado, o desenvolvimento deve se iniciar já atendendo os distintos regulamentos nacionais. Além disso, a certificação e a padronização de medicamentos de produtos botânicos exigem estudos clínicos complexos. Por isso, a coleta de dados científicos para venda e aprovação são essenciais. Se uma empresa importa produtos em matérias-primas naturais precisa garantir uma cadeia de abastecimento confiável em termos de coleta, cultivo e importação para o fornecimento contínuo do medicamento. Sendo que o último requisito são a segurança e a eficácia.

**Quadro 1** – Resumo das características dos medicamentos, segundo a origem do fármaco ou IFA (continua)

Tipo de Medicamento  Característica	Medicamento sintético	Medicamento Biológico e Biossimilar	Medicamento botânico
<b>Originação</b>	Produzido a partir de processo químico	Produzido a partir de culturas de células vivas	Produzido a partir de substâncias vegetais, incluindo algas e microfungos.
<b>Peso molecular</b>	Baixo peso molecular	Elevado peso molecular	
<b>Estrutura molecular</b>	Estrutura menor e menos complexa de ser replicada	Estrutura complexa e heterogênea: A estrutura dos biossimilares é até 1000 vezes maior que a dos genéricos e eles passam por até cinco vezes mais testes durante seu desenvolvimento.	Estrutura Complexa. Formados a partir de misturas naturalmente heterogêneas e carecerem de um IFA ou insumo constituinte ativo (s) distinto, de modo que mais de um constituinte possa contribuir para o efeito terapêutico global. A maioria dos botânicos derivam de misturas complexas, nas quais os principais IFAs ou compostos ativos podem não ser conhecidos ou totalmente caracterizados.
<b>Processo industrial</b>	Produção independente do processo adotado	Produção altamente dependente do processo: Em geral, quem fabrica o IFA, em geral, fabrica também o medicamento. “A produção de um biossimilar precisa ser desenhada com tamanha precisão e tecnologia que o seu próprio processo de desenvolvimento é propriedade intelectual dos laboratórios que o criaram, assim como os processos de produção de um medicamento originador” (AMGEN, 2021)	Requer mapeamento dos parâmetros do processo e das características da matéria-prima para garantir atributos de qualidade específicos, permitindo que os fabricantes ajustem os processos de produção de forma consistente para garantir a eficácia e a qualidade do produto lote a lote.
<b>Composição química</b>	Completamente caracterizável. As substâncias ativas dos sintéticos são idênticas às do medicamento de referência	Completamente caracterizável. Entretanto, as substâncias ativas dos biossimilares não são idênticas às do medicamento de referência.	Difícil caracterização dos ingredientes farmacêuticos ativos
<b>Estabilidade</b>	Estável = grande capacidade de manter a sua identidade química típica, independentemente do método sintético e dos materiais usados e, por isso, são mais facilmente replicadas.	Instável = fabricação é mais complexa, onerosa e tem prazo de validade mais curto. Susceptível à influência de inúmeras variáveis, tais como: o seu sistema de expressão (bactéria, fermento e células mamárias), condições de crescimento, processo de purificação, condições de estocagem e transporte. É passível de sofrer também mudanças durante o processo de síntese, o que pode afetar sua atividade biológica e causar variabilidade na sua estrutura, dificultando a comparabilidade entre produtos similares	Variável = A composição química das formulações à base de plantas pode variar muito devido às diferenças nas origens das plantas, áreas e práticas de cultivo, condições climáticas e protocolos de processamento, entre outros fatores. E, produtos botânicos derivados de misturas botânicas e /ou de várias espécies de plantas enfrentam de forma agravada os mesmos desafios. (WU <i>et al.</i> , 2020)

**Quadro 1** – Resumo das características dos medicamentos, segundo a origem do fármaco ou IFA (continuação)

<b>Tipo de Medicamento</b>	<b>Medicamento sintético</b>	<b>Medicamento Biológico e Biossimilar</b>	<b>Medicamento botânico</b>
<b>Característica</b>			
Imunogenicidade	Não imunogênico = por terem estruturas simples, baixa probabilidade de causar reação imune	Imunogênico = maior probabilidade de causar reação no corpo. Impurezas relacionadas ao produto ou ao processo podem acarretar uma resposta imunológica no organismo	Em geral, não imunogênico
Validação de Qualidade	A prova de padrões de qualidade é relativamente simples para drogas de IFAs sintéticos	Bastante complexa para biossimilares e requer inúmeros testes	A garantia de qualidade para drogas botânicas que entram na fase final de desenvolvimento é um desafio devido à complexidade química inerente a esses produtos, os desenvolvedores de drogas, muitas vezes, têm dificuldade de garantir uma qualidade consistente do produto ao iniciar um ensaio clínico de um novo medicamento experimental ou "Investigational New Drug" (IND). (WU <i>et al.</i> , 2020)
Meio de administração	Geralmente administrado por via oral ou tópico	Geralmente administrado por injeção ou infusão	Geralmente administrado por via oral ou tópico
Armazenagem	Podem ser, geralmente, armazenados a 25°C	Precisam ser armazenados a baixas temperaturas, pois condições "externas". que podem afetar a sua integridade e estabilidade.	Vários cuidados são necessários para garantir a qualidade e a consistência terapêutica da droga botânica. Além das influências do meio ambiente, as matérias-primas podem ser afetadas de maneira imprevisível também no processo de produção por uma série de procedimentos adotados durante o processamento, como o aquecimento e a adição de bases ou ácidos. "Isso dificulta garantir a consistência lote a lote
Custo de Produção médio por caixa	Custo médio de produção por embalagem de ca. \$ 5/ caixa para sintéticos	Custo médio de produção por embalagem foi de \$ 60 para biológicos (MARKUVET, 2021). Os medicamentos biossimilares chegam a custar até 70% menos que os biológicos originadores.	Informação não disponível
Taxa de sucesso das pesquisas	Taxa de 14% alcançada pela submissão de todos os INDs comerciais baseados em IFAs biológicos e sintéticos. (WU <i>et al.</i> , 2020)	Taxa de 14% alcançada pela submissão de todos os INDs comerciais baseados em IFAs biológicos e sintéticos. (WU <i>et al.</i> , 2020)	Dos INDs botânicos comerciais apresentados ao FDA, menos de 5% progrediram para a fase 3 de ensaios clínicos. (WU <i>et al.</i> , 2020)

Fonte: elaborado pela autora com base em Vasconcelos (2019); Sarkis (2021); Makurvet (2021) e Wu (2020).

### **3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: CONCEITOS E MÉTODOS QUE SUSTENTARAM A CONSTRUÇÃO DA METODOLOGIA MADNIFA**

Os conceitos teóricos e métodos sobre os quais a MADNIFA se fundamenta estão fortemente relacionados a três temas, a saber: i) à literatura que trata da escolha entre “comprar ou fazer”; ii) à teoria da localização industrial; e iii) à própria teoria de decisão que propõe diversos modelos dentro dos quais são inseridos parâmetros e se formulam as estimativas desejadas, de modo a auxiliar o decisor a tomar uma decisão. Nas três seções que se seguem, apresenta-se um resumo das citadas três linhas de pesquisa.

#### **3.1 Fundamentação teórica da decisão de “fazer ou comprar” (terceirizar)**

A decisão de “fazer ou comprar” (*Make or Buy*) trata de um problema de gestão do fornecimento que é multidisciplinar ao ser objeto de estudo em áreas como: organização industrial, estratégia corporativa e pesquisa operacional na engenharia de produção.

Tal decisão envolve a opção pela disponibilização de recursos na própria planta industrial ou em outra unidade da mesma empresa, ou a opção pela identificação de um fornecedor externo que seja capaz de desenvolver a atividade.

A literatura atinente à temática da decisão de “fazer ou comprar” é abordada em três vertentes: i) a que trata da análise dos custos de transação (do inglês, *Transaction Cost Economics (TCE)*, WILLIAMSON, 1979); ii) a da visão baseada em recursos (do inglês *Resourced Based View – RBV*) (SILVERMAN, 1999); e iii) a de competências essenciais (*Core Competences*) (PRAHALAD; HAMEL, 1990). Essas vertentes estão resumidas a seguir.

**Quadro 2 – Fundamentação teórica da decisão de “Fazer ou Comprar”**

Teoria	Principais características
<p><b>Teoria dos Custos de Transação</b> (do inglês <i>Transaction Cost Economics (TCE)</i>) (WILLIAMSON, 1979);</p>	<p>Tem por objetivo determinar a estrutura de governança - decisões de fazer (integração vertical), comprar ou híbrida - analisando a frequência das transações, a especificidade dos ativos, a incerteza da demanda, a limitação na racionalidade dos agentes e o comportamento oportunista. Nela, os contratos são vistos como fundamentais e a transação é a unidade de análise (DEKKERS, 2010; CORREA CERVI, 2015).</p> <p>Williamson, 1979 usa o termo “especificidade de ativos” para se referir ao investimento em ativos específicos. Para o autor, quando a especificidade e a incerteza dos ativos são baixas e as transações são relativamente frequentes, tais transações serão regidas pelos mercados. A alta especificidade de ativos e incerteza levam a dificuldades com transações mantidas internamente dentro da integração vertical da empresa. Níveis médios de especificidade de ativos levam a relações bilaterais na forma de alianças cooperativas entre as organizações. Portanto, a TCE presume um grau de dependência do qual uma ou ambas as organizações de uma aliança cooperativa podem se beneficiar. Acordos de parceria tentam evitar comportamentos oportunistas, reconhecendo a oportunidade de trabalhar juntos para benefício mútuo, em um relacionamento contínuo a longo prazo (HUMPHREYS; MCIVOR; HUANG, 2002).</p> <p>A TCE sugere que empresas individuais tenderão a se afastar de regiões de custo mais alto para regiões de custo mais baixo, tudo o mais sendo igual. Além disso, áreas com maiores diferenças culturais ou proteção de propriedade intelectual limitada podem criar comportamentos oportunistas e, por isso, serem menos atraentes ao investimento (MCIVOR, 2013 apud ELLRAM <i>et al.</i>, 2013).</p>
<p><b>Visão Baseada em Recursos</b> (do inglês <i>Resource Based View (RBV)</i>) (SILVERMAN, 1999)</p>	<p>Teoria posterior à TCE que define os recursos das organizações como ativos tangíveis e intangíveis que podem ser explorados por meio de acordos com empresas do mercado. Os recursos considerados são, a saber: processos, rotinas organizacionais, habilidades de gestão. A terceirização ou não dependerá de uma análise que envolve determinados critérios, tais como: imitabilidade, valor, raridade e possibilidade de substituição (CORREA CERVI, 2015).</p>
<p><b>Competências Essenciais</b> (Core Competences) (PRAHALAD; HAMEL, 1990).</p>	<p>Avalia as competências essenciais de uma organização e considera que as atividades que provêm acesso a uma ampla gama de mercados trazem grandes benefícios para o consumidor (se assim reconhecidos pelos mesmos) e são difíceis de serem imitados pela concorrência, são consideradas competências essenciais e não podem ser terceirizadas, pois com elas se fundamentam as vantagens comparativas das empresas. Para os autores, as empresas que medem a sua competitividade apenas com base em custos deixam de ser valorizadas aos olhos do consumidor, perdendo a competitividade. Destacam que as competências essenciais mudam com o tempo, fazendo com que a decisão de fazer ou comprar deva ser reavaliada periodicamente (CORRÊA CERVI, 2015).</p>

A literatura que foca na decisão de fazer ou comprar não analisa explicitamente as decisões atinentes à localização industrial, apesar de McIvor (2013) sugerir que essas teorias também podem ser aplicadas a decisões de localização, já que questões culturais, direitos, proteção de propriedade e relacionamentos com fornecedores podem ser vistos por meio dessas lentes quando comparadas entre várias alternativas de locais *offshore*.

Portanto, as teorias têm sido aplicadas à decisão de terceirização na literatura da cadeia de suprimentos e são complementares à literatura que trata da decisão de onde localizar (geograficamente) a fabricação.

### **3.2 Fundamentação teórica da decisão de localização industrial**

A localização industrial é objeto da teoria da internacionalização (TI). O tema da realocação (*reshoring*) é mais recente na literatura acadêmica em comparação à TI. De acordo com Ellram *et al.* (2013), o *offshoring* refere-se à localização de uma fábrica fora da região da sede da empresa, ao passo que *nearshoring* refere-se à localização de uma fábrica dentro de uma região.

As principais bases de literatura que investigam os fatores que podem afetar as decisões de localização são as apresentadas por Dunning (1980; 1988; 1998) em sua “Teoria eclética da produção internacional” (*Eclectic theory of international production*), que descreve as “vantagens da localização” da estrutura de propriedade-localização-internacionalização (OLI) e as introduzidas por Rugman (1981), que descreve as vantagens específicas do país (*Country Specific Advantages* (CSAs)).

Muitos estudos examinaram fatores relacionados a mudanças nos níveis de diferentes tipos de risco (por exemplo, risco de qualidade, risco de interrupção, risco cambial, risco de propriedade intelectual) e alguns estão relacionados a externalidades de rede. Por fim, alguns fatores referem-se às dificuldades de operar em uma localidade devido a diferenças culturais, institucionais e/ou linguísticas. Quadro 3 (GRAY *et al.*, 2013).



**Quadro 3** – Exemplos de fatores que podem ser considerados nas decisões de localização industrial

<b>Categoria</b>	<b>Fatores</b>
Fatores que afetam os custos dos insumos	Impostos
	Alíquotas de importação
	Taxas de câmbio
Riscos	Risco cambial
	Risco de expropriação
	Risco de qualidade do produto
Efeitos de rede de fornecedores	Formação de <i>clusters</i> /aglomeração de empresas complementares em uma mesma localidade
Análise da diferença entre localidades	Distância física
	Diferenças culturais
	Diferenças institucionais

Fonte: adaptada pela autora com base em Gray *et al.* (2013).

No que tange à relação entre a TI e a literatura que trata da decisão de “Fazer ou comprar”, Ellram *et al.* (2013) observam que apesar da teoria da internalização também considerar fatores expressos na decisão “Fazer ou comprar”, a decisão quanto ao local de fabricação parte de uma perspectiva global, macro, afetada por uma série de fatores relacionados a custos e riscos, onde se inclui a decisão de investir.

De acordo com Dunning (1980; 1998), na sua “Teoria eclética da produção internacional”, uma empresa que desenvolve atividades em vários locais decide se ela deve ou não internalizar seus mercados de produtos intermediários, dentro do seu país de origem, ou em um país estrangeiro, principalmente baseada na análise de custos e benefícios de agregar valor a esses produtos nos dois locais. A ampla categoria de vantagens a serem avaliadas numa decisão de localização, está descrita no Quadro 4:

**Quadro 4** – Vantagens avaliadas numa decisão de localização industrial a partir da “Teoria eclética da produção internacional”

<b>Categoria</b>	<b>Vantagens ou benefícios</b>
Fabricação por substituição de importações	Inclui, a saber: (a) custo de material; (b) custo de mão de obra; e (c) mercado e políticas comerciais do governo.
Fabricação por estabelecimento de plataforma de exportação	Considera incentivos de baixo custo de mão de obra fornecidos pelos governos anfitriões para a produção local.
Vantagem comercial e de distribuição	Melhor acesso ao mercado por meio de maior proximidade com os clientes.
Vantagem de busca de recursos	Ainda diz respeito à disponibilidade de matérias-primas e infraestrutura, em que os parceiros locais também são vistos como recursos importantes.
Busca de marketing	Disponibilidade, custo de talentos e fornecedores locais, acesso aos mercados domésticos de uma região (incluindo usuários em indústrias intensivas em conhecimento).
Busca de eficiência	Combina fatores relacionados ao custo de produção, indústria especializada <i>clusters</i> e remoção governamental de barreiras comerciais.
Busca de ativos estratégicos	Considera ativos relacionados ao conhecimento e sinergias relacionadas à manutenção de uma presença local. Por exemplo, ganhar conhecimento tácito localizado, acesso ao entendimento de mercado e a padrões de consumo.

Fonte: elaborada pela autora com base em Ellram *et al.* (2013, p. 15-16).

Portanto, o que se constata na atualidade, segundo Ellram *et al.* (2013) p.16, é que:

Pesquisas mais recentes sobre a decisão do local de fabricação sugerem um afastamento da motivação pela vantagem de custo, em substituição à motivação na direção à busca de ativos estratégicos ou mais complementaridade de ativos e atividades (Cantwell, 2009). Isso inclui maior interesse na criação de conhecimento e criação e captura de valor (Gereffi & Lee, 2012). Mann (2012), por outro lado, enfoca o papel cada vez mais importante do governo no comércio reforma da facilitação, já que os governos tentam especificamente tornar suas regiões locais mais atraentes para a fabricação. (Ellram *et al.*, 2013, p. 16)

Ainda segundo Gray *et al.*, 2013, o que diferencia o *reshoring* da decisão típica de localização é que uma decisão de *reshoring* é uma reversão de uma decisão anterior de *offshoring* ou *offshore outsourcing*.

O debate sobre *reshoring* nos bancos acadêmicos revela que:

O tema mais atual em discussão nas cadeias de suprimentos globais é: se, e para onde a fabricação está se movendo, expandindo ou contraindo em todo o mundo. A movimentação da fabricação de volta para o país de sua empresa-mãe é também estudada nesse contexto e comumente denominada de *reshoring*. (GRAY *et al.*, 2013, p. 27)

Para Gray *et al.* (2013), a decisão original de *offshoring* foi iniciada e baseada em um preço unitário tentador, mas com pouca consideração à análise de custo total, que inclui custos ocultos (em inglês, *hidden costs*). O argumento favorável ao *reshoring* surgiu posteriormente à prática do *offshoring*, com a percepção e a prevenção contra o ônus dos custos ocultos e riscos gerados por cadeias de suprimento muito extensas, bem como a padronização global das práticas regulatórias principalmente relacionadas à proteção ao meio ambiente, tiram a vantagem percebida na fase do *offshore* de economias de custos (GRAY *et al.*, 2013).

No caso da realocização, o *reshoring*, como tal, está fundamentalmente relacionado com o local onde as atividades de manufatura devem ser executadas, independentemente de quem esteja realizando as atividades de manufatura em questão – trata-se de uma decisão de localização apenas, em oposição a uma decisão sobre propriedade. Assim, o fenômeno de *reshoring* – uma decisão de localização – difere de uma decisão de "fazer-comprar" – que é uma decisão de propriedade (Gray *et al.*, 2013).

Ellram *et al.* (2013), com base em dados de pesquisas empíricas, aplicam o aspecto de localização no que intitulam de "teoria da internalização" com o objetivo de fornecer uma compreensão de quais fatores afetam as percepções das organizações sobre a atratividade de várias regiões como localizações para fábricas próprias. Eles concluem que as organizações estão começando a olhar para suas decisões de localização de fabricação por meio de uma lente mais ampla do que simplesmente os custos, dando mais peso para questões da cadeia de suprimentos, bem como a fatores estratégicos (Ellram *et al.*, 2013).

Na decisão de localização industrial, questões como variáveis culturais, direitos e proteção de propriedade e relacionamentos com fornecedores podem ser vistos pelas lentes das três linhas da decisão de "fazer ou comprar" citadas anteriormente ao comparar entre vários locais *offshore* a serem escolhidos no caso da opção pelo fornecimento terceirizado. Entretanto, Ellram *et al.* (2013) assinalam que as características da cadeia de suprimentos assumem diferentes níveis de importância em diferentes regiões.

No tocante às decisões de localização de fabricação, Gray *et al.* (2013) parte de uma perspectiva da cadeia de suprimentos. Primeiro, eles fornecem definições claras

de vários termos, como *reshoring*. Eles também contribuem para uma revisão da literatura em várias áreas diferentes que moldaram a decisão do local de fabricação.

A decisão pelo *reshoring* está inserida nesse arcabouço teórico. Entretanto a decisão ocorre no sentido de deixar de terceirizar uma atividade que já é prestada por um fornecedor externo. Além disso, como no caso específico do setor farmacêutico a questão da escassez de medicamentos envolve não apenas os interesses da empresa individual, mas também considerações sobre uma estratégia mais geral de política industrial e de saúde pública, passa-se a considerar não somente a posição competitiva de uma empresa, como também a estratégia de um país sobre o acesso a medicamentos.

Apresentam-se a seguir a teoria da decisão e os principais modelos que a compõem na atualidade, com foco nos modelos de decisão aplicados à área da saúde, especificamente aqueles que priorizam produtos para fabricação com base em um leque amplo de alternativas.

### **3.3 Teoria da decisão e modelos multicritério**

Os modelos matemáticos podem ser caracterizados pelas seguintes dicotomias, conforme Goldberg e Luna (2005): determinístico ou probabilístico, restrito ou irrestrito, monocritério ou multicritério, contínuo ou discreto, unidecisor ou multidecisor, univariável ou multivariável, linear ou não linear e monobjetivo ou multiobjetivo (DA SILVA; MARINS, 2015). Ainda, os problemas multicritério pode ser divididos em duas classes: multiobjetivos e multiatributos.

Nos problemas multiobjetivos, que podem ser classificados como uma subárea da programação matemática, há dois tipos de abordagem, por aglutinação ou por priorização, sendo que ambas utilizam funções escalares com as quais as múltiplas funções objetivo são transformadas em uma única função (aglutinada) global. Nesses problemas, as alternativas para a tomada de decisão são geradas pelo método de solução aplicada. Incluem-se nessa categoria os modelos de Programação por Metas (*Goal Programming* (GP)) (CHARNES & COOPER, 1961; DA SILVA; MARINS, 2015).

Já os problemas multiatributos podem ser tratados pela teoria da utilidade (*utility theory*) e pelos métodos de tomada de decisão por múltiplos critérios, como o Analytic Hierarchy Process (AHP), o Analytic Network Process (ANP), o Elimination et Choix

Traduisant la Réalité (Electre) e o Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique (Macbeth), dentre outros (SAATY, 1980; 2008). De forma geral, nesses problemas, as alternativas para a tomada decisão são previamente estabelecidas (DA SILVA; MARINS, 2015).

Uma decisão pode ser interpretada como a representação da melhor alternativa, dentro de um leque de opções. Um processo decisório pode envolver interpretações e valorações de um ou mais indivíduos baseadas em elementos objetivos ou subjetivos. As decisões podem ser classificadas com base na quantidade de critérios usados na análise das alternativas, podendo fundamentar-se em um ou multicritérios.

Os sistemas de tomada de decisão ajudam a otimizar e distinguir grupos de soluções, além de determinar e classificar a melhor entre as múltiplas alternativas (MOHAPATRA, BILGAIYAN; MISHRA, 2022). Na área da engenharia, modelos e procedimentos têm sido concebidos de modo a garantir que os recursos disponíveis sejam alocados da maneira mais eficiente possível desde o projeto até as etapas subsequentes de implementação. Isso envolve decidir como os recursos, incluindo mão de obra, materiais físicos e finanças, podem ser mais bem utilizados para atingir os objetivos desejados do desenvolvedor.

De acordo com Rogers (2000), os sistemas de engenharia partem de um processo ordenado no qual todos os fatores relevantes para o projeto e implementação são considerados antes da execução, com o objetivo de:

- a) induzir o desenvolvedor a explicitar os seus objetivos e torná-los mensuráveis, permitindo maior conscientização dos decisores;
- b) fornecer uma estrutura lógica na qual soluções alternativas serão geradas como um meio de selecionar a mais desejada;
- c) propor metodologias apropriadas para a tomada de decisão para adoção na escolha entre alternativas;
- d) prever as principais exigências que serão colocadas em exame por meio da interação dos vários critérios técnicos, ambientais e sociais gerados pelo processo.

Entretanto, nem sempre todas as demandas são detectadas com antecedência, segundo o mesmo autor. Portanto, o planejamento de grandes projetos de engenharia é um processo racional. Dentro dele, a ação futura apropriada do desenvolvedor é determinada pela utilização dos recursos escassos disponíveis de tal forma que suas

metas e objetivos sejam maximizados. É um processo de resolução de problemas. E o procedimento para tal planejamento pode ser representado por cinco etapas fundamentais:

- a) definição de objetivos: Todas as análises têm um conjunto de objetivos em sua base. Em geral, busca-se conciliar a maximização da eficiência econômica e técnica com a minimização do impacto social e ambiental. Cada um desses objetivos terá seus próprios méritos e deve ser considerado por seu próprio conjunto individual de critérios. Os objetivos servem para definir a "situação desejada";
- b) formulação de critérios e de suas respectivas medidas de eficácia (atributos): Definir o problema de planejamento envolve identificar a lacuna real entre a "situação desejada", conforme definida pelo conjunto de objetivos, e a situação atual, com isso, montar uma gama de medidas destinadas a mensurar os objetivos;
- c) geração de alternativas: Dado que o objetivo final do processo é identificar uma solução preferível dentro de um leque de soluções, faz-se necessário examinar a ampla gama de opções viáveis;
- d) avaliação de alternativas: Cada opção é avaliada com base em seu desempenho em cada um dos critérios escolhidos. Cada alternativa está alinhada com seus efeitos, custos e benefícios econômicos, impactos ambientais e sociais e eficácia funcional. Esse processo é geralmente realizado usando alguma forma de modelo matemático. Selecionar o modelo apropriado para o problema de decisão em questão é uma etapa fundamental no processo de avaliação. Em última análise, as pessoas tomam decisões. No entanto, computadores, metodologias e outras ferramentas, não. Mas técnicas e modelos em auxílio à decisão auxiliam engenheiros/planejadores na tomada de decisões;
- e) seleção da alternativa preferida/grupo de alternativas: Este é o verdadeiro ponto de tomada de decisão, onde um julgamento é feito com base nos resultados da avaliação realizada na etapa anterior. O ato de seleção não deve, portanto, ser visto apenas como um problema técnico.

Nesse contexto, têm sido desenvolvidas ferramentas técnicas para que seja possível resolver um problema de decisão permitindo a consideração de vários pontos

de vista ao longo do referido processo de decisão. São as chamadas ferramentas ou métodos de apoio à decisão multicritério.

### **3.3.1 Ferramentas de decisão multicritério**

Segundo Rogers (2000), um conjunto de regras deve ser aplicado para interpretar as avaliações de critérios para cada alternativa considerada, com o objetivo de orientar um tomador de decisão na escolha da opção mais adequada na fase de avaliação. Tais regras se constituem no método de avaliação, o qual permite descrever os prós e os contras de projetos alternativos em um quadro lógico. O método de avaliação deve fornecer uma visão sobre as relações formais entre os múltiplos aspectos das alternativas, expressas nos atributos (dados) que refletem os critérios de decisão.

O desafio consiste em desenvolver um método novo ou selecionar um procedimento de avaliação já disponível na literatura adequado para ser aplicado no problema de decisão, com base nas informações disponíveis.

Qualquer solução viável refletirá um *trade off* entre várias prioridades, que se refletem nos valores dos pesos de preferência, que são atribuídos aos critérios. A qualidade de cada opção será assim julgada com base na sua análise frente a múltiplas prioridades, de modo que uma alternativa desejada é aquela que funcione comparativamente melhor em relação às demais opções.

Os métodos multicritérios constituem-se nos referidos métodos de avaliação e não produzem uma única solução "objetivamente melhor", mas geram um leque de soluções preferíveis ou uma classificação geral de todas as opções que ajudam o tomador de decisão a dominar os elementos complexos envolvidos em um problema de decisão e avançar em direção a uma solução (ROGERS, 2000).

De acordo com Umm-e-Habiba; Asghar; Sohail (2009), a Metodologia de Decisão Multicritério (MCDM) pode ser definida como um conjunto de metodologias para comparação, classificação e seleção de múltiplas alternativas com base em vários critérios refletidos em seus respectivos atributos, quantificáveis ou não quantificáveis. Cada método tem suas próprias características.

E, para que a decisão seja tomada é necessário levar-se em conta a opinião dos decisores. Uma decisão pode, em muitos casos, ser da responsabilidade final de um

grupo de pessoas, como um gabinete de ministros do governo ou um órgão eleito ou nomeado. Os grupos que procuram influenciar diretamente o decisor podem ser instituições representativas profissionais ou grupos comunitários locais diretamente afetados pela decisão. Todos esses "atores" são as partes interessadas (*stakeholders*) no processo de decisão. Eles têm um interesse preeminente no resultado do processo e intercederão para influenciá-lo diretamente. Além disso, pode haver interessados indiretos na decisão, como grupos de pressão ambiental e econômica, que são afetados apenas em termos gerais pela decisão e não participam ativamente da tomada de decisão. Suas preferências, no entanto, devem ser consideradas (ROGERS, 2000).

O processo real de auxílio à decisão é, em geral, realizado por terceiro que seja especialista no campo da teoria da decisão. Essa pessoa, chamada de facilitador ou analista, pode trabalhar sozinha ou como líder de uma equipe.

### **3.3.2 Construção dos critérios**

O sucesso do auxílio à decisão depende crucialmente da maneira pela qual a família de critérios foi construída. Um critério pode ser definido como um "ponto de vista" com base no qual as alternativas são avaliadas. E o critério permite o estabelecimento de relações de preferência entre alternativas (ROGERS, 2000).

Assim, o apoio à decisão multicritério começa com a geração de critérios que devem fornecer um meio de avaliar até que ponto cada alternativa atinge o objetivo da "situação desejada", conforme definido pelo conjunto de objetivos derivados da primeira fase do processo de planejamento do projeto (BOUYSSOU, 1990).

O conjunto de critérios a ser empregado para avaliar o problema em análise é geralmente construído por meio da consulta a um painel de especialistas e/ou uma pesquisa bibliográfica. Esses critérios são construídos decompostos em pontos de vista relevantes a serem alcançados. Muitas vezes, há uma decomposição hierárquica dos critérios sendo adotados "critérios" e "subcritérios" e estes devem ter as seguintes propriedades, a saber:

- a) *ser completos e exaustivos*: Todos os atributos de desempenho importantes considerados relevantes para a solução final devem ser representados por critérios na lista;



- b) *ser mutuamente exclusivos*: Isso permite que o tomador de decisão veja os critérios como entidades independentes entre as quais os *trade-offs* apropriados podem ser feitos posteriormente. Essa propriedade também ajuda a evitar a "dupla contagem" por meio da exclusividade mútua dos critérios;
- c) *estar restritos a atributos de desempenho de real importância para o problema de decisão*.

Esse processo de definição ocorre por meio do desenvolvimento de uma lista exaustiva de critérios possivelmente relevantes, incluindo alguns, ao passo que exclui outros, por meio de uma revisão de "escopo", resultando em um conjunto de critérios exaustivos, muito relevantes e mutuamente exclusivos, disponíveis para o tomador de decisão.

Em geral, dentro de um problema de planejamento de engenharia civil, os critérios introduzidos se enquadram em três grandes categorias: i) *econômicos*: os atributos que expressam os fatores econômicos associados a uma determinada opção de projeto, principalmente o custo inicial de uma construção e os custos subsequentes de operação/manutenção; ii) *critérios técnicos*: exprimir os fatores técnicos/de engenharia que influenciam a conveniência da opção em questão; e iii) *critérios ambientais/sociais* que exprimem aspectos a serem considerados pela população ou local a ser impactado pela intervenção; (ROGERS, 2000).

Esses diferentes tipos de critérios resultam em atributos que são medidos de maneiras distintas, com diferentes graus de precisão. Os da primeira categoria são todos mensuráveis em termos monetários. Os critérios da segunda categoria são geralmente mensuráveis em termos quantitativos, embora não necessariamente monetários. Aqueles na terceira categoria são mais propensos a conter uma alta proporção de atributos que são, para um maior ou menor extensão, intangíveis.

As metodologias dentro da Análise Multicritério ou em inglês, *Multi Criteria Decision Analysis* – MCDA têm a capacidade de acomodar todos os diferentes tipos de critérios dentro do problema de decisão em mesma base.

A tomada de decisão multicritério (MCDM) tem se concretizado como uma metodologia eficaz devido à sua capacidade de combinar critérios quantitativos e qualitativos para a seleção da melhor alternativa (ALI; MONCEF; KHALED, 2014).

Ao possibilitarem a análise dos parâmetros possíveis que norteiam uma decisão, os métodos multicritérios (*Multiple-Criteria Decision Method* (MCDM), ou Apoio Multicritério a Decisão (AMD)) enquadram-se com grande aderência em situações em que a subjetividade predomina (GUGLIELMETTI *et al.*, 2003; SANTOS LEITE; DE FREITAS, 2012).

### 3.3.3 Principais Modelos de Decisão Multicritério (MCDA)

A principal vantagem de uma análise que considera critérios múltiplos é a sua capacidade de ter em conta toda uma gama de enfoques distintos, mas pertinentes. Tais métodos, pela sua própria natureza, colocam todos os critérios, monetários ou não monetários, quantitativos ou qualitativos, econômicos ou ambientais, em pé de igualdade no contexto do problema da decisão.

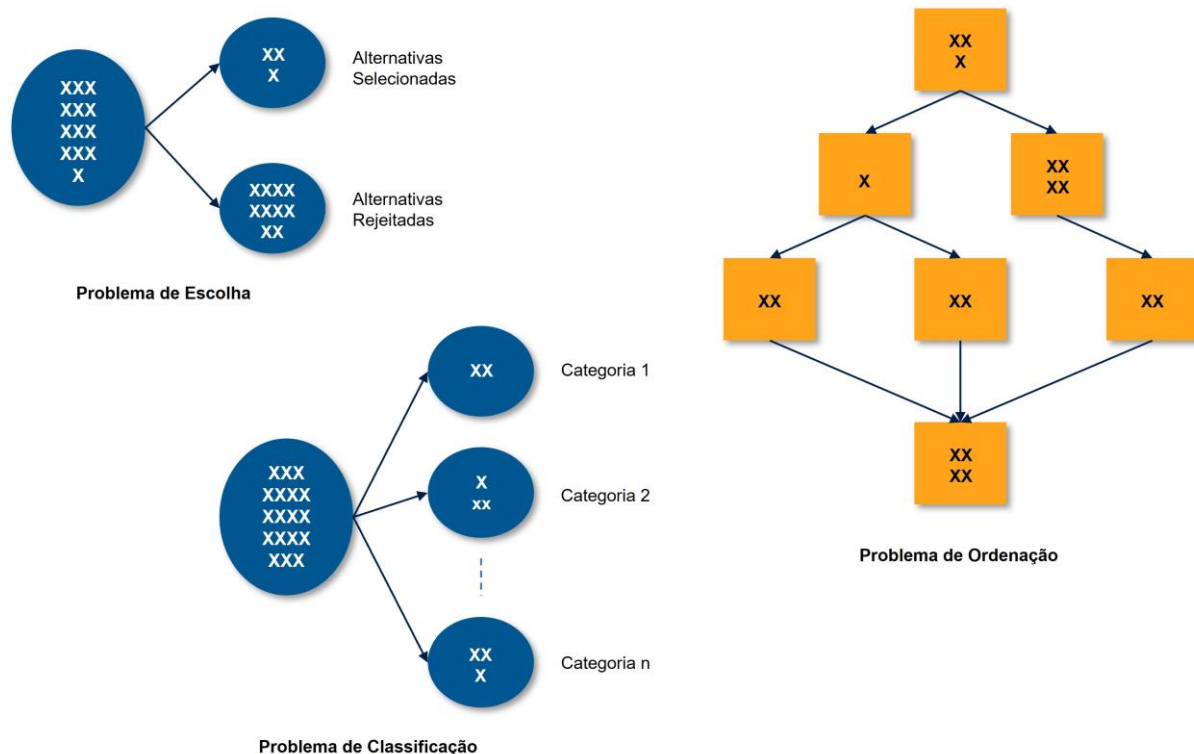
Todos os modelos multicritério funcionam com base na tomada de uma decisão de preferência, seja na definição de prioridades, na seleção ou na avaliação geral, em detrimento das alternativas disponíveis, em que cada uma das alternativas se caracteriza por múltiplos atributos, geralmente independentes entre si.

De acordo com Belton e Stewart (2002), os MCDA podem ser categorizados em três famílias gerais de métodos: i) modelos de medição de valor (também conhecidos como métodos “compensatórios”); ii) abordagens de superação ou *outranking* (baseadas no conceito de dominância de uma alternativa sobre as outras); e iii) métodos de meta e ponto de referência (nos quais os critérios são atribuídos e quaisquer desvios das metas predefinidas são minimizados).

Inúmeros métodos MCDA têm sido desenvolvidos nas últimas décadas que são aplicáveis a problemas com características distintas (na atualidade, por volta de 60). E, antes de se estruturar um processo decisório, é preciso selecionar os mais adequados ao tipo de situação a ser investigada.

A Figura 20 exemplifica os tipos de decisão analisados num modelo MCDM sendo eles de seleção, ordenação e classificação. Em que: i) os problemas do tipo de seleção ou escolha podem ser descritos selecionando os melhores elementos entre as alternativas disponíveis; ii) os de ordenação nos quais ordenam-se as alternativas da melhor para a pior; e por fim iii) os de classificação que permitem classificar os elementos, ou seja, agrupá-los em categorias distintas.

**Figura 20** – Exemplificação de problemas de escolha, ordenação e classificação



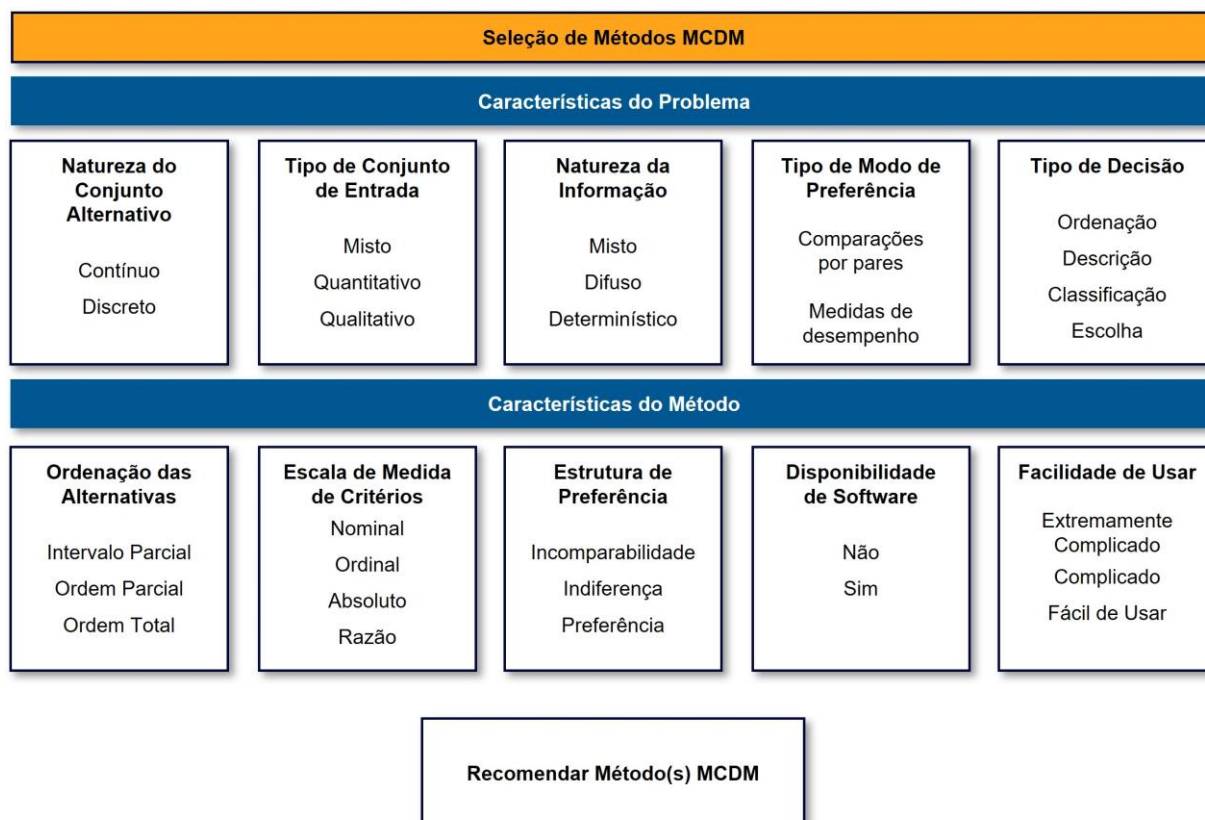
Fonte: Guerra Ferreira *et al.* (2018).

Além de variar quanto à descrição do sistema de preferências dos indivíduos frente a tomada de decisão, cada método MCDA incorpora em seus cálculos propriedades específicas no que diz respeito ao grau de incerteza refletido no conjunto de dados e a possibilidade de diferentes interessados participar do processo. Em muitos estudos, os conceitos de lógica Fuzzy e MCDM são integrados e aplicados.

A incorporação da lógica Fuzzy, ou teoria dos conjuntos difusos, ocorre nos casos MCDM em que se lida com fatos inseguros e obscuros quando há falta de estatísticas adequadas, já que a lógica Fuzzy traz flexibilidade no tratamento de dados subjetivos imprecisos. Por exemplo, Ali *et al.*, 2014 utilizam o método na avaliação da competitividade de empresas dada a imprecisão da medida dos parâmetros de estimação da referida competitividade, tais como: qualidade, confiabilidade, imagem.

A Figura 21 permite visualizar os aspectos a serem levados em conta na escolha do MCDM apropriado, partindo das características do problema de decisão que se queira tomar e das informações disponíveis para a análise (Figura 21).

**Figura 21** – Parâmetros para a seleção de um método MCDM



Fonte: adaptada pela autora com base em Haddad e Sanders (2018).

A partir do exposto pode-se caracterizar o problema de que trata a MADNIFA da seguinte forma: Os dados dos seus atributos são discretos e se refletem em parâmetros quantitativos, a informação é determinística, expressa por meio de medidas de desempenho e a decisão será de escolha daqueles IFAs aptos a terem a indicação da sua produção verticalizada. A MADNIFA pressupõe a opinião de mais de um avaliador, já que, conforme explanado no capítulo 1, parte ideia de que a seleção deverá refletir a oferta de medicamentos que concilie os interesses dos *stakeholders* ou partes interessadas (indústria, paciente, agente pagador público ou privado) (Figura 1).

As técnicas de MCDM que mais se enquadram nas características da MADNIFA estão descritas a seguir, bem como os respectivos autores de cada método, vantagens e desvantagens. São elas: MAUT; AHP; ANP; TOPSIS; ELECTRE e PROMETHEE:

- a) MAUT: é um método que parte do pressuposto que existe uma função de utilidade para representar as preferências dos decisores e assume

independência, transitividade, dominância e invariância das preferências. O tipo SMART (acrônimo para “Simple Multi-Attribute Rating”) de MAUT é considerado um dos melhores (FISHBURN *et al.*, 1969). No método SMART, as classificações das alternativas são atribuídas diretamente, nas escalas naturais dos critérios (quando disponíveis);

b) AHP: este método baseia-se no conceito de MAUT e foi desenvolvido por Thomas Saaty na década de 1970. É atualmente um dos métodos MCDM mais populares. Usa a comparação de pares para avaliar os critérios e estimar seus pesos. O resultado geral é um ranking de todas as alternativas em uma escala de intervalo. Tal método foi estruturado para a tomada de decisão em ambientes complexos em que os critérios são considerados para priorização e seleção de alternativas, ou seja, tem-se uma lógica hierárquica no resultado final, sendo por isso mais usado na busca de resultados categóricos. O AHP multiplicativo admite a opinião de mais de um avaliador, reduzindo a subjetividade da opinião de um só avaliador (SAATY, 1980; GUERRA FERREIRA *et al.*, 2018);

c) ANP: é um método que incorpora uma variação do AHP. Este método foi também desenvolvido por Thomas Saaty como uma expansão do AHP. A modelagem matemática da ANP é caracterizada por um sistema de decisão que admite o problema da interdependência dos elementos em todos os níveis hierárquicos e dentro de um mesmo nível. Enquanto o AHP estrutura um problema de decisão em uma hierarquia com um objetivo, critérios de decisão e alternativas, o ANP estrutura o problema como uma rede (SAATY, 1980);

d) TOPSIS: O Método TOPSIS foi apresentado por Hwang e Yoon (1981) e aprimorado posteriormente por vários autores. A sigla TOPSIS é um acrônimo para o termo: Técnica para Preferência de Pedido por Semelhança para a Solução Ideal (*Technique for Order Preference by Similarity to the Ideal Solution*, em inglês). O método clássico TOPSIS resolve problemas nos quais todos os dados de decisão são conhecidos e representados por números nítidos.

e) ELECTRE: o nome desse método é um acrônimo para o termo: Eliminação e Escolha como Expressão da Realidade (*Elimination et Choix Traduisant la Réalité*, em francês). Foi desenvolvido por Bernard Roy, na década de 1960, com a finalidade de resolver um problema de escolha de uma alternativa entre um conjunto de ações (MORALES MENDOZA *et al.*, 2011). A sua principal

característica é a da incomparabilidade (quando não há ênfase) e da fundamentação não compensatória, ou seja, o resultado de um critério pode não se equilibrar em outro (ACOLET, 2008 *apud* GOMES, 2007). É um MCDM consistente de ranqueamento e o método foi desenvolvido para situações em que haja muitas alternativas com forte heterogeneidade entre os critérios. Baseia-se na análise de concordância. As técnicas de concordância usam várias funções matemáticas para indicar o grau de dominância de uma alternativa sobre as demais alternativas em análise. Eles facilitam as comparações entre esquemas alternativos, atribuindo pesos iniciais aos critérios de decisão e, em seguida, variam esses pesos como parte de uma análise de sensibilidade, se o seu valor exato não for conhecido. Existem várias versões do método Electre (I, II, III, IV, IS e TRI), porém todas partem do mesmo princípio, diferenciando-se apenas nos procedimentos matemáticos finais, fazendo com que cada versão possua um resultado específico. Dentre suas extensões, o método Electre TRI introduz uma metodologia para ações de classificação que em vez de valores paramétricos aborda problemas de classificação na tomada de decisões em grupo. Esse método é útil para decisões de grupo que são realizadas em ambiente cooperativo. O Electre IV se destaca por não utilizar um conjunto comum de pesos (Konidari *et al.*, 1968). A família Electre é capaz de ajudar a resolver os três tipos de problemas, já ilustrados na Figura 21 (GUERRA FERREIRA *et al.*, 2018);

f) PROMETHEE: é um método similar ao Electre e seu objetivo é resolver problemas de ordenação. Jean-Pierre Brans, em 1982, apresentou pela primeira vez o Promethee desenvolvido com base no Electre com o objetivo de originar um método mais simples do que seu precursor, ao requerer menos parâmetros. O Promethee se mostra mais robusto a variações nos parâmetros, e permite a sua aplicação principalmente em sistemas de preferências nebulosas, ou seja, quando os dados são difusos (Fuzzy). Consiste em uma função de preferência associada a cada critério, com os pesos descrevendo sua importância relativa. A definição inicial do método distinguiu entre padrões para uma classificação parcial de alternativas (Promethee I) ou completa (Promethee II). Então, estudos posteriores criaram outras extensões (III, IV, V e VI). Campos (2011) também cita a existência do método combinado Promethee & Geometric Analysis for

Interactive Aid (GAIA), que é um complemento visual do método, auxiliando na análise dos pesos de cada critério sobre as alternativas. Semelhante ao AHP, o Promethee também compara as alternativas na relação par a par, indicando o desempenho de cada uma para um determinado critério. Segundo Campos (2011), o modelo Promethee provê uma avançada técnica de modelagem, porém possui como pré-requisito a necessidade de informações precisas sobre os parâmetros, ao passo que sua associação a critérios a gráficos pode auxiliar a determinação dos parâmetros. Esse método foi desenvolvido para tratar de problemas multicritério discretos, isto é, quando o conjunto de alternativas possíveis é finito e tem como objetivo solucionar problemas, em ordem de prioridades (BEHZADIAN *et al.*, 2005).

Por uma questão de objetividade, apenas citaremos os nomes e autores, sem detalhá-los, de outros métodos MCDM amplamente utilizados em outros tipos de problemas, tais como: Raciocínio Baseado em Casos (CBR) desenvolvido pelo Departamento de Rodovias do Estado da Califórnia, em 1990; Análise Envoltória de Dados (DEA) desenvolvido por Charnes *et al.*, 1978, Ponderação Aditiva Simples (SAW) (QIN *et al.*, 1968), Técnicas para Preferências de Ordem por Similaridade a Soluções Ideais (Topsis) (QIN *et al.*, 1981) Vlse Kriterijumska Optimizacija Kompromisno Resenje em sérvio (Vikor) (OPRICOVIC, 1998); Weighted Sum Model (WASPAS) e Weighted Product Model (WPM) (ZAVADSKAS, 2013; 2006), Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique (Macbeth) (BANA CONSULTING, 2005) e Programação por metas (GP) (CHARNES *et al.*, 1955; DA SILVA; MARINS, 2015).

O Quadro 5 a seguir traz as vantagens e desvantagens de cada método descrito anteriormente.

**Quadro 5** – Métodos de análise multicritério e suas vantagens e desvantagens

<b>Método MCDM</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Teoria da Utilidade Multiatributo (Maut)	Projetado para determinar o risco, leva em consideração a incerteza envolvida na situação.	Muitas entradas de dados são necessárias. É necessário explicitar as preferências de maneira precisa.
Processo de Hierarquia Analítica (AHP)	Acomoda uma ampla gama de problemas diferentes: 1) a estrutura hierárquica é apropriada, sendo simples e direta de usar; 2) permite o cálculo de índice de inconsistência que é importante para garantir os julgamentos consistentes dos tomadores de decisão; 3) aplicação rápida em comparação com outros métodos; 4) converte um problema complexo em uma hierarquia simples, flexível e intuitiva; 5) é uma técnica mais usada quando os critérios são independentes.	Quando há interdependência entre critérios e alternativas surgem inconsistências. Há perda de informação devido ao alto nível de agregação. Existe dificuldade em interpretar a escala qualitativa (por exemplo, “fortemente”) devido à natureza humana. Sua precisão pode variar amplamente em problemas subjetivos. É cognitivamente exigente. É suscetível à reversão da classificação. As comparações por pares qualitativas podem implicar incerteza.
ANP	A ANP possui todas as características positivas do AHP, incluindo simplicidade, flexibilidade, uso simultâneo de critérios quantitativos e qualitativos e capacidade de revisar a consistência dos julgamentos. Permite dependência e inclui independência e tem a capacidade de priorizar grupos ou <i>clusters</i> de elementos.	Ele também tem as mesmas fragilidades do AHP. À medida que o número de critérios aumenta, aumentam as dimensões das supermatrizes, o que leva à extensão e/ou impossibilidade do processo de resolução.
Electre	É aplicável mesmo quando faltam informações. Permite o uso de dados qualitativos e quantitativos; Os pesos são usados como coeficientes de importância para que a compensação não seja implícita; Sua principal vantagem é que leva em conta a incerteza e a imprecisão. Segundo Acolet (2008), as principais vantagens do Electre, além da atribuição de pesos também existente no AHP, são as definições do relacionamento de dominância, abrindo um maior leque de possibilidade para a análise de sensibilidade, além disso, cada versão do ELECTRE, possui um resultado específico entre seleção, ordenação e classificação, podendo ou não utilizar peso para os critérios (o Electre IV não utiliza pesos).	As preocupações com este método centram-se na dependência de definições bastante arbitrárias do que constitui superação e na falta de bases axiomáticas. Processo de computação muito longo em comparação com outros métodos MCDM. O método chama a atenção apenas para a preferência e ignora o nível de diferença entre as alternativas. Consome tempo ao não oferecer software específico. É considerado bastante difícil; Guglielmetti (2003) identifica como desvantagem para o Electre a necessidade de tratamento preliminar de dados, transformação da escala cardinal para a escala ordinal, dificuldade de implementação em alguns tipos de problemas devido à quantidade de informação necessária.
Promethee	É particularmente útil quando há dificuldades em conciliar alternativas. As vantagens desse método são clareza e estabilidade; Permite usar dados qualitativos e quantitativos.	Processo de computação muito longo em comparação com outros métodos MCDM. Não especifica um método claro para atribuir pesos. É difícil para o usuário ter uma visão clara do problema quando muitos critérios são adotados.
Topsis	Simplicidade de aplicação e ao conceito subjacente de que a melhor solução é aquela que está mais próxima da solução ideal positiva e mais distante da solução ideal negativa. Base matemática sólida, facilidade de aplicabilidade	Requer que valores de peso de atributos discretos sejam estabelecidos antes dos cálculos serem feitos.

Fonte: elaborada pela autora a partir de Mohapatra *et al.* (2022).



### **3.3.4 Aplicações do MCDM em casos análogos ao problema apresentado na MADNIFA**

Nessa seção, traz-se uma breve revisão da literatura que descreve MCDM aplicados a problemas semelhantes aos que se deseja resolver com a MADNIFA, que são, a saber: a presença de risco do investimento e incerteza devido à subjetividade de atribuição dos pesos aos critérios; futura necessidade de utilização do modelo a ser eleito em grandes bases de dados relacionadas a questões demográficas, epidemiológicas e ao consumo de medicamentos; e, finalmente, a utilização do modelo na área da saúde em geral e na seleção de medicamentos com base em um portfólio de produtos, no caso específico da MADNIFA.

Inicialmente, apontam-se os dilemas envolvidos em cada caso e apresentamos um resumo desses achados ao final da sessão, na “Quadro 6 – Quadro-resumo dos Principais Métodos de MCDM aplicados a decisões com características semelhantes às que se deseja resolver com a MADNIFA” com o levantamento dos métodos que foram mais usados para fazer frente aos referidos desafios.

#### **3.3.4.1 Aplicações em decisões quando situações de risco e incerteza estão presentes**

Haddad e Sanders (2018) apresentam uma metodologia para recomendar a tomada de decisão multicritério mais adequada (MCDM) com base em um subconjunto de métodos candidatos em julgamentos em condições de alto risco, e incerteza (onde estão envolvidas muitas suposições), quando as alternativas são expressas por meio de dados discretos ou valores inteiros.

Para os autores, isso torna as decisões mais vulneráveis à distorção e exigem a adoção de métodos complexos de tomada de decisão científica.

Os julgamentos humanos são muitas vezes propensos a erros e vieses, mas comportamento humano não é a única fonte de inconsistência. Uma vez que os tomadores de decisão são obrigados a descrever critérios e alternativas em escalas de medida com um conjunto limitado de números, as escalas de medida usadas em diferentes métodos também podem contribuir para acarretar inconsistência. Por isso, são realizadas análises de consistência em modelos de MCDM, flexibilizando o critério

mais importante, os pesos atribuídos aos critérios e medidas de desempenho das alternativas.

Saaty (1980) já havia suposto que critérios conflitantes entre si podem ser incorporados em um processo de decisão. Além disso, a consistência das comparações é necessária, pois traz confiabilidade e robustez aos resultados e, por isso, Saaty (1980) no AHP já havia sugerido que o limite da inconsistência poderia chegar a 10%. Se inconsistência fosse maior que 10%, poderia atrapalhar o processo de tomada de decisão.

#### **3.3.4.2 Aplicações em decisões que envolvem a utilização de grandes bases de dados**

Bancos de dados em larga escala são aqueles que geram grandes e diversos conjuntos de informações e que estão sempre aumentando com o crescimento da população, e advém de fontes tais como as gerados por meios de comunicação, atuadores, sensores, etc.

Mohapatra *et al.*, (2022) demonstram a necessidade do desenvolvimento de ferramentas eficazes para lidar com um conjunto tão grande de dados. Os sistemas de suporte à decisão multicritério são úteis para fornecer a solução para problemas cujos indicadores são disponibilizados com base em bancos de dados de grande escala.

As tecnologias de Tomada de Decisão Multicritério (MCDM) são inteligentes, eficazes e projetadas para operar com sucesso com o objetivo de manter um alto volume de informações. Diferentes métodos MCDM podem ser aplicados a bancos de dados de grande escala. Extrair informações adequadas e tomar certas decisões em uma escala tão grande de dados torna-se uma tarefa desafiadora no mundo real.

#### **3.3.4.3 Aplicações do MCDM em decisões na área da saúde**

Para Frazão *et al.* (2018), a área da saúde é um dos sistemas mais afetados na perspectiva da tomada de decisão com multiobjetivos, tornando-se assim propensa a erros na solução final. Assim, a análise de decisão multicritério (MDCA) surge como uma ferramenta de auxílio útil para esse processo de tomada de decisão.

Frazão *et al.* (2018) analisaram e sintetizaram a literatura acadêmica que envolve a MCDA na área da saúde e selecionaram 66 artigos para a análise. Dos 66 artigos, 30% objetivaram priorizar tratamentos relacionados a problemas de saúde, dentre eles, sete sobre o tratamento de doenças, outros sete artigos sobre o diagnóstico de doenças, três artigos sobre priorização de doenças a serem tratadas e três sobre questões relacionadas com medicamentos. Sendo que, em 25% dos artigos, a intervenção foi para identificar recursos. Em sete outros artigos, o uso do MCDM ocorreu na seleção de tecnologia da informação, na priorização da manutenção de equipamentos em quatro artigos, alocação de recursos em três artigos, e escolha de equipamentos em três outros artigos. Por outro lado, em 17% dos artigos estudados, por meio do MCDA, foram decididas questões relacionadas a questões ambientais, sendo que em nove artigos abordou-se a escolha de tratamento e destinação mais adequada dos resíduos hospitalares e em dois artigos abordou-se a poluição da água. Além disso, em 14% dos artigos estudados, evidenciou-se o uso de MCDA para apoiar as decisões de gestão, com sete artigos aplicados ao tema de planejamento gerencial em hospitais e dois artigos expondo aspectos na priorização orçamentária. Outros dois artigos, representando 3% do total, abordaram o MCDM para escolha do melhor local para instalação de unidades de saúde.

Por tipo de problema, 47% dos os artigos incluídos utilizaram a problemática do ranqueamento, (31 estudos). O problema da seleção foi identificado em 32% dos artigos avaliados (21 artigos) e o uso da MCDM em problema de classificação ocorreu em 14 artigos, ou 21% do total de artigos avaliados (Frazão *et al.*, 2018).

Entre os métodos, o AHP foi o mais utilizado, em 20 artigos, representando quase 41% do total. (Frazão *et al.*, 2018).

Khan (2021) também destaca que, quando se trata de métodos únicos, o processo de hierarquia analítica (AHP) é o método mais amplamente utilizado, seguido por Topsis (Técnica para Preferência de Ordem por Similaridade com a Solução Ideal), e que o uso de métodos híbridos tem sido alto nos últimos anos.

#### **3.3.4.4 Aplicação em decisões que envolvem seleção de medicamento a partir de um leque amplo de opções**

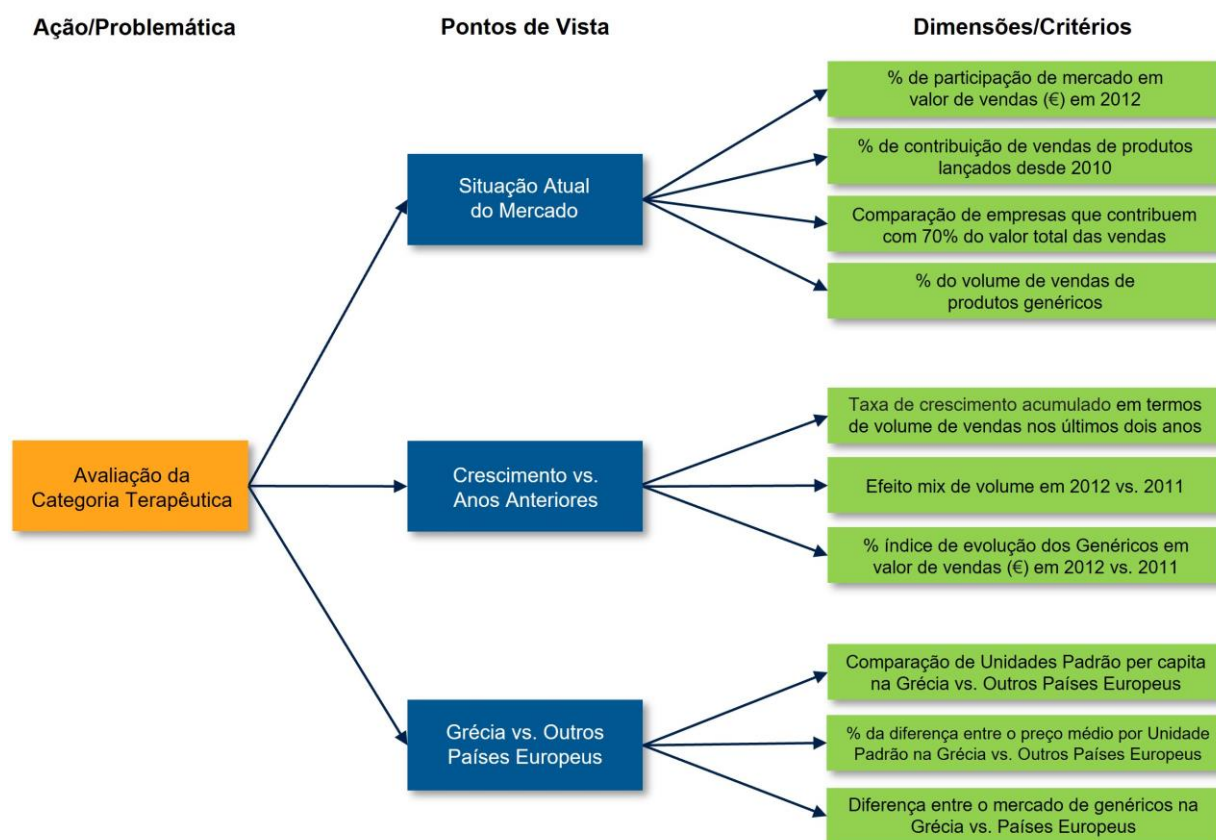
Por meio de revisão de literatura, identificaram-se quatro artigos que tratam da análise e seleção de portfólio de medicamentos, seja para a produção de uma empresa (interesse do fabricante) seja para a valoração de medicamentos com o objetivo do seu reembolso (ótica do agente pagador público ou privado).

Não foram identificadas quaisquer aplicações de MCDM com o objetivo semelhante à MADNIFA, qual seja, priorização de medicamento para decisão de produção local, visando mitigar o risco de escassez e atendendo a interesses dos três tipos de stakeholders nesse caso: i) pacientes; ii) fabricantes; e iii) agentes pagadores (seguros de saúde e governos).

Mastorakis e Siskos (2016) usaram MCDM para obter um ranking de produtos farmacêuticos e dar elementos para decisões em investimentos no setor farmacêutico grego, dada a grande dependência de importações daquele país no referido setor.

A análise dos citados autores foi realizada por grupo anatômico, grupo terapêutico e subgrupo terapêutico à luz da viabilidade econômica do investimento por parte da companhia farmacêutica. A análise levou em consideração a posição da Grécia *vis-a-vis* a outras nações europeias no tocante ao mercado de medicamentos genéricos, pelo método de programação linear. O modelo resultou no ranking de 192 categorias terapêuticas a serem estudadas com vistas à seleção dos produtos que seriam objeto de investimento fabril, conforme apresentado na Figura 22.

**Figura 22** – Critérios adotados por Mastorakis e Siskos (2016) para decisões em investimentos no setor farmacêutico grego<sup>5</sup>



Fonte: Mastorakis e Siskos (2016).

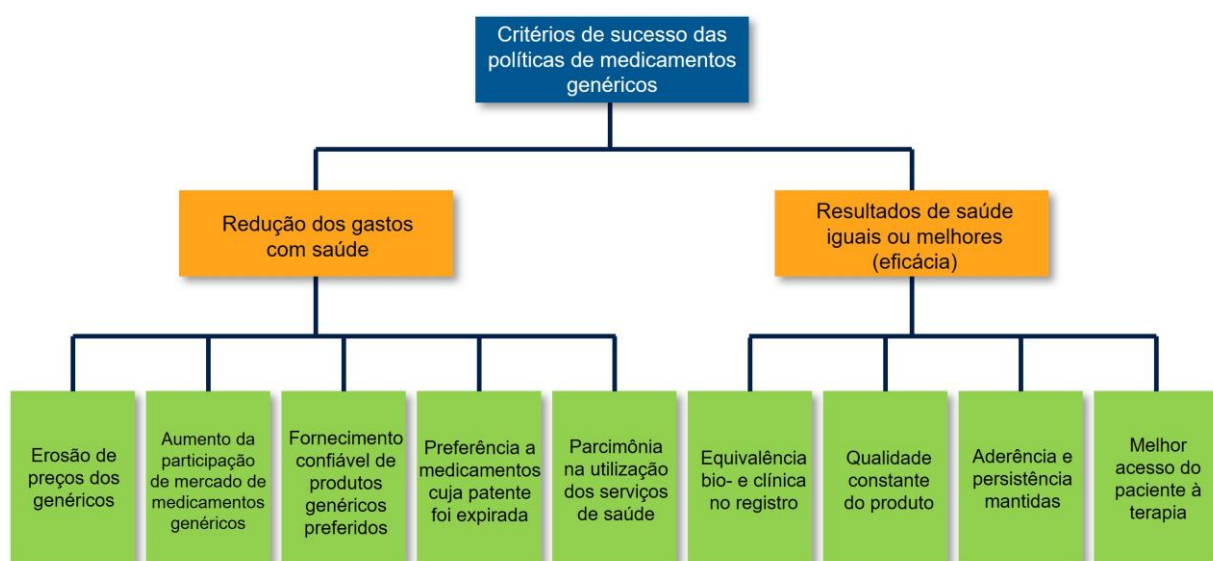
Kaló *et al.* (2015), em estudo realizado com o apoio da empresa Abbott farmacêutica, exploraram os fatores que influenciam a eficiência das políticas de medicamentos genéricos, ou seja, medicamentos cujas patentes estão prescritas, no apoio às iniciativas de saúde pública em países desenvolvidos. Segundo os autores, os tomadores de decisão na área da saúde geralmente avaliam a eficiência das políticas de medicamentos genéricos pelo nível de erosão de preços e participação de mercado dos genéricos, sem assumir um compromisso com o resultado de saúde da população.

Para os autores, a qualidade do medicamento, a bioequivalência, as formulações do medicamento, a confiabilidade do suprimento, a adesão e persistência médica, os resultados de saúde e os custos não relacionados ao fármaco também são atributos de sucesso para as políticas de medicamentos genéricos. Os mesmos

<sup>5</sup> Observação: CARG é acrônimo para taxa anual de crescimento.

autores relacionam as políticas de baixos preços de medicamentos genéricos com o desestímulo à fabricação e a conseqüente escassez de medicamentos. O objetivo final da análise foi o de aprimorar a política de genéricos, apontando os critérios que trariam o sucesso no estímulo à sua fabricação, entretanto, Kaló *et al.* (2015) não aplicam integralmente o modelo MCDM.

**Figura 23** – Critérios sugeridos por Kaló *et al.* (2015) para decisão quanto às políticas de medicamentos genéricos



Fonte: Kaló *et al.* (2015).

Sussex *et al.* (2013) utilizaram a análise de decisão multicritério para estabelecer e aplicar uma estrutura analítica de atributos ponderados para avaliar medicamentos direcionados para doenças órfãs, isto é, aquelas cujos medicamentos para o seu tratamento inexistem, e fornecer um entendimento de custos e benefícios relacionados às decisões sobre sua elegibilidade para financiamento.

O método adotado foi a pesquisa bibliográfica relativa à carga de 40 doenças raras, dentre as mais de 7000 doenças raras existentes (aquelas cuja incidência ocorrem em 1 a cada 2.000 pessoas) e de como os agentes pagadores avaliam o valor do tratamento. Além da pesquisa bibliográfica, três workshops com, respectivamente, gerentes da empresa GlaxoSmithKline (GSK) que trabalham com medicamentos órfãs, especialistas em economia clínica e da saúde da União Europeia, além de representantes de grupos de pacientes com doenças raras na

União Europeia contribuíram para o desenvolvimento do *framework*. Como resultado, identificaram oito atributos não monetários e atribuíram pesos a eles, sendo que quatro dizem respeito à doença a ser tratada e quatro ao próprio tratamento. Na Tabela 3 a seguir listamos os atributos e pesos:

**Tabela 3** – Pesos atribuídos no trabalho de Sussex *et al.* (2013) para avaliar medicamentos para doenças órfãs

Critério	Pesos atribuídos por experts	Pesos atribuídos por pacientes
<b>Impacto da doença rara e necessidade não atendida associada:</b>	53,3%	52,5%
disponibilidade de opções de tratamento eficazes/melhores cuidados de suporte na ausência do novo medicamento;	19,5%	11%
prognóstico de sobrevida da doença com padrão de atendimento atual;	14%	11,5%
morbidade da doença e incapacidade clínica do paciente com o padrão atual de atendimento;	12%	15%
social Impacto da doença na vida diária dos pacientes e cuidadores com o padrão de atendimento atual;	8%	15%
<b>Impacto do novo medicamento:</b>	46,5%	47,5%
inovação do tratamento, definida como o avanço científico do novo tratamento juntamente com a contribuição para o resultado do paciente;	0%	5%
evidência da eficácia clínica do tratamento e resultado clínico do paciente;	27,5%	17,5%
segurança do tratamento; e	8%	7,5%
impacto social do tratamento na vida diária dos pacientes e cuidadores.	11%	17,5%

Fonte: Sussex *et al.* (2013).

Cerca de metade do peso foi para atributos da doença tratada e metade para atributos do tratamento. Os representantes do grupo de pacientes deram maior peso do que os especialistas à qualidade de vida diária dos pacientes e cuidadores.

Dois tratamentos foram comparados com base nos pesos. Nenhum modelo MCDM foi adotado além da comparação dos dois tratamentos com base na simples multiplicação dos pesos pelos atributos de cada um.

O aspecto mais interessante do trabalho de Sussex *et al.*, 2013 a ser salientado é o envolvimento e a participação de vários *stakeholders* nos workshops para a atribuição dos pesos aos critérios.

O último artigo a ser destacado na presente seção é o de Morales Mendoza *et al.* (2011), que trata do desafio principal de uma indústria farmacêutica, que é o de

identificar a alocação ideal de recursos finitos em toda a constelação infinita de oportunidades de investimento disponíveis em P&D.

Nesse contexto, usando a ferramenta de MCDM, busca-se a otimização do *pipeline* de novos produtos por meio do uso combinado de simulação de eventos discretos e métodos de otimização multiobjetivo para minimizar os seguintes parâmetros, a saber: i) risco de falha no êxito do investimento; ii) o tempo de desenvolvimento (*time to market*); e maximizar os lucros (Net Present Value (NPV)). (MORALES MENDOZA *et al.*, 2011).

Para auxiliar esse processo decisório, o trabalho recorre a métodos de tomada de decisão multicritério como Electre, Promethee, Topsis e também a um método novo chamado Fuca (do francês, Faire un choix Adéquat ou em português, faça uma escolha apropriada), para selecionar a melhor alternativa. Os três critérios considerados foram, a saber: NPV, risco e *makespan* (tempo de comercialização) para um problema de Desenvolvimento de Novos Produtos (NPD) na indústria farmacêutica (MORALES MENDOZA; AGUILAR-LASSERRE, 2011).

Os quatro métodos são comparados em um exemplo de banco de testes da literatura dedicada. Os autores concluem que o Electre e o Promethee são mais eficientes quando as preferências do tomador de decisão são definidas com precisão. Para o exemplo proposto, o procedimento Fuca apresenta uma boa eficiência (MORALES MENDOZA *et al.*, 2011).

O artigo mostra que é possível usar diferentes MCDM para chegar a resultados diferentes. Assim, escolher o melhor método MCDM é em si um problema de tomada de decisão multicritério. Portanto, é recomendável usar os vários métodos simultaneamente para identificar as soluções potenciais.



**Quadro 6** – Quadro-resumo dos principais métodos de MCDM aplicados às decisões com características semelhantes às que se deseja resolver com a MADNIFA

Aplicação em grandes bases de dados	Aplicação quando existe a presença de risco e incerteza	Aplicação em decisões na área da saúde	Aplicação em decisões que envolvem seleção de portfólios de medicamentos
Mohapatra; Bilgaiyan; Mishra, (2022): AHP; ANP Topsis Vikor Electre Promethee	Malik Haddad; David Sanders (2018): AHP Promethee II Electre III	Frazão <i>et al.</i> (2018): AHP – Lógica Fuzzy.  Khan, 2021: AHP e Topsis	Mastorakis; Siskos, (2016): – Programação Linear  Kaló (2015) definiu critérios mas não modelos  Morales Mendoza; Aguilar-Lasserre (2011): Electre e o Promethee; Topsis; Fuca

### 3.4 Conclusão do capítulo 3

Neste capítulo, abordou-se sobre a literatura que trata da decisão de “fazer ou comprar” (terceirizar) e a decisão referente à localização industrial. Ambas apontam para o fato de que se deve olhar sobre essas questões com base em uma lente mais ampla do que simplesmente os custos, dando mais peso a questões da cadeia de suprimentos, bem como a fatores estratégicos. (ELLRAN *et al.*, 2013)

No que tange à seleção do modelo a ser aplicado para se tomar uma decisão como a que propõe a MADNIFA, considerando que hoje existem muitos métodos multicritério disponíveis para utilização, sugere-se adotar mais de um MCDM que sejam adequados ao problema de priorização dos medicamentos e comparar os seus resultados, a exemplo do que foi feito por Morales Mendoza *et al.* (2011) para a empresa Abbott, além de efetuar testes de estresse nos métodos, alterando os pesos, para verificar o grau de sensibilidade dos resultados a variações nos mesmos.

## **4 REVISÃO DE LITERATURA PARA O MAPEAMENTO DE CRITÉRIOS DE DECISÃO DE NACIONALIZAÇÃO DE FÁRMACOS A SEREM APLICADOS AOS MÉTODOS DESCRITOS NO CAPÍTULO 3**

Por meio do método de revisão de literatura de escopo, este capítulo procurou levantar: os motivos que levam à decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de produção de produtos farmacêuticos (NPCPF) e seus insumos (IFAs); mapear critérios de decisão no caso da nacionalização parcial da cadeia de produção de produtos farmacêuticos e seus insumos e identificar os modelos e métodos de decisão apontados para a tomada de tal decisão.

Assim, os conceitos e técnicas identificados na literatura científica de referência criaram as bases para a construção da Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (MADNIFA).

### **4.1 Metodologia**

Este estudo foi conduzido e escrito de acordo com as recomendações da declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021). Este trabalho centrou-se nas seis fases necessárias para uma revisão de escopo: (1) identificação da(s) questão(ões) de pesquisa; (2) busca de estudos relevantes; (3) seleção de estudos; (4) extração e tabulação das informações; (5) análise das informações; e (6) apresentação dos resultados.

A definição de revisão de escopo ou *scoping review* é apresentada a seguir.

### **4.2 Revisão de escopo**

As revisões de escopo são um método de síntese de conhecimento usado para resumir uma série de evidências para entender amplamente o que se sabe sobre um fenômeno. Eles diferem das revisões sistemáticas de literatura em sua abordagem ampla de um tema, a formulação de um quadro esquemático proposital e identificação de lacunas na literatura (WHITTEMORE, 2014).

### **4.2.1 Identificação da pergunta da pesquisa**

As quatro questões de pesquisa a seguir tiveram origem para a construção deste capítulo, são elas, a saber:

1) De acordo com a literatura de referência científica, quais são os métodos atuais empregados para analisar um produto (em qualquer setor) e decidir fabricá-lo localmente?

2) Quais são os critérios e métodos praticados pela indústria e instituições de saúde, fármacos, medicamentos, áreas, etc., para a seleção de produtos farmacêuticos e IFAs para a fabricação local desses produtos?

3) Quais são os critérios utilizados pelos gestores de saúde pública do setor farmacêutico ao decidir incorporar um produto ao sistema de saúde?

4) Quais são as ferramentas de análise de dados usadas para apoiar os métodos acima?

### **4.2.2 Estratégia de busca**

Com o apoio de pesquisadores experientes, construiu-se uma estratégia de busca abrangente para identificar artigos publicados que atendessem aos critérios de inclusão. As estratégias de busca estruturadas foram utilizadas nas consultas em bancos de dados (MedLine, Embase, Google Scholar e IEEE Xplore) e aplicadas utilizando termos do PubMed MeSH e operadores booleanos. Estão expostas no Quadro 7.

**Quadro 7** – Estratégia de busca da revisão de escopo intitulada: “Nacionalização parcial da cadeia de produção de produtos farmacêuticos e seus insumos (IFAs)”

**MedLine and Embase:** (Health resource OR Health technology assessment OR HTA OR Health technologies assessment OR Healthcare technologies assessment) AND (Resource allocation OR Resource allocations OR Resource designation OR allocation efficiency OR Resources allocation OR Decision-making OR Decision-making OR Health priority OR Priority setting OR Health policies OR Healthcare policy OR Healthcare policies OR Complexity management OR Portfolio management OR Product data management OR production complexity OR criteria) AND (API OR active pharmaceutical ingredients OR active principle OR finished pharmaceutical product OR finished pharmaceutical products OR active substance OR active constituent OR bulk active OR pharma product OR pharmaceutical products OR pharmaceuticals OR orphan drug OR orphan drugs)

**IEEE Xplorer:** (Portfolio OR Resource allocation\* OR production OR criteria OR pipeline OR Manufacture) AND active pharmaceutical ingredients OR active principle finished pharmaceutical product OR finished pharmaceutical products active substance OR active constituent OR bulk active OR pharma product OR pharmaceutical products OR pharmaceuticals)

**Google Scholar:** Health technology assessment, Health priority resource allocation "active pharmaceutical ingredients"

### 4.2.3 Critérios de seleção dos estudos

Os critérios de inclusão e exclusão de artigos foram definidos no início da revisão. Os critérios de inclusão abrangeram: a) estudos primários e secundários; e b) artigos que respondessem diretamente às questões de pesquisa (“revisão sistemática”) ou que auxiliassem em uma compreensão mais ampla do que se sabe sobre um fenômeno (“revisão de escopo”).

Foram incluídos documentos que abordavam os seguintes temas: a tomada de decisões sobre investimentos na produção e as modalidades de pagamento (reembolso) de produtos farmacêuticos em determinados países. Foram excluídos resumos congressionais, cartas, editoriais, texto completo indisponível e estudos que apresentassem assuntos que são descritos na Figura 25.

### 4.2.4 Processo de seleção dos estudos

As bases de dados eletrônicas foram monitoradas para a literatura revisada por pares, utilizando-se filtros para artigos em inglês, espanhol e português, mas nenhum para datas de publicação.

Listas de referências de artigos relevantes e resumos de conferências foram pesquisados manualmente, os resultados importados para o Reference Manager Zotero e citações duplicadas foram removidas.

Os títulos e resumos que pareciam atender aos critérios de inclusão/exclusão, ou onde havia alguma incerteza, foram revisados quanto à relevância e à duplicação. Os artigos de texto completo foram então extraídos e baixados no Zotero e, em seguida, tabulados.

#### **4.2.5 Extração e tabulação dos dados**

As principais informações dos artigos selecionados para inclusão no estudo de escopo foram mapeadas pelos pesquisadores usando um formulário de tabulação de dados que envolvia selecionar, filtrar e classificar os dados de acordo com os principais aspectos ou conceitos relacionados às perguntas da pesquisa. Os principais aspectos ou conceitos foram identificados *a priori* e registrados sob os seguintes aspectos: Seleção ou exclusão dos artigos avaliados: i) "Sim" ou "Não"; ii) motivo da seleção ou exclusão; iii) principais achados; e iv) conclusão do artigo.

Os dados foram analisados qualitativamente por meio de uma abordagem indutiva geral. Três pesquisadores examinaram cuidadosamente os dados extraídos (texto bruto das tabelas) para se familiarizarem com o conteúdo e os possíveis temas.

Foram então criadas as categorias iniciais de codificação representando "unidades de significado" (temas). Os temas: Perspectiva da Indústria; Perspectiva de Governo; Perspectiva do Paciente, foram criados para representar as visões da cadeia de suprimentos farmacêutica (CSF) principal com influência nas decisões de produção da Nacionalização Parcial da Cadeia de Suprimentos Farmacêuticos (NPCSF), consumo ou reembolso de produtos, bem como a escolha de ferramentas analíticas (i.e. Modelos de Decisão) utilizadas para analisar os dados da CSF. Os subtemas foram adicionados à medida que emergiam durante o processo de seleção.

Cada artigo também foi classificado de acordo com as áreas temáticas (por exemplo, "Critério") e categorias dentro de cada área (por exemplo, "subcritério"). A síntese foi realizada por meio de um processo em cascata, e as listas de áreas e categorias foram atualizadas à medida que mais artigos eram revisados.

Os artigos foram primeiramente verificados por um pesquisador para determinar a aplicabilidade às questões, perspectivas e categorias da pesquisa. Posteriormente, todos os artigos foram revisados na íntegra uma segunda vez para verificar o alinhamento com a respectiva questão de pesquisa (Questões 1-4).

O protocolo registrado está disponível em Zenodo, sob o DOI: <https://zenodo.org/record/6977394#.YwEcG3bMKUk> (ZENODO, 2022).

A consulta às partes interessadas e especialistas que possam propor referências e/ou insights adicionais não encontrados na literatura é opcional nas revisões de escopo (LEVAC *et al.*, 2010), e será descrita no capítulo 6 que trata da validação do MADNIFA.

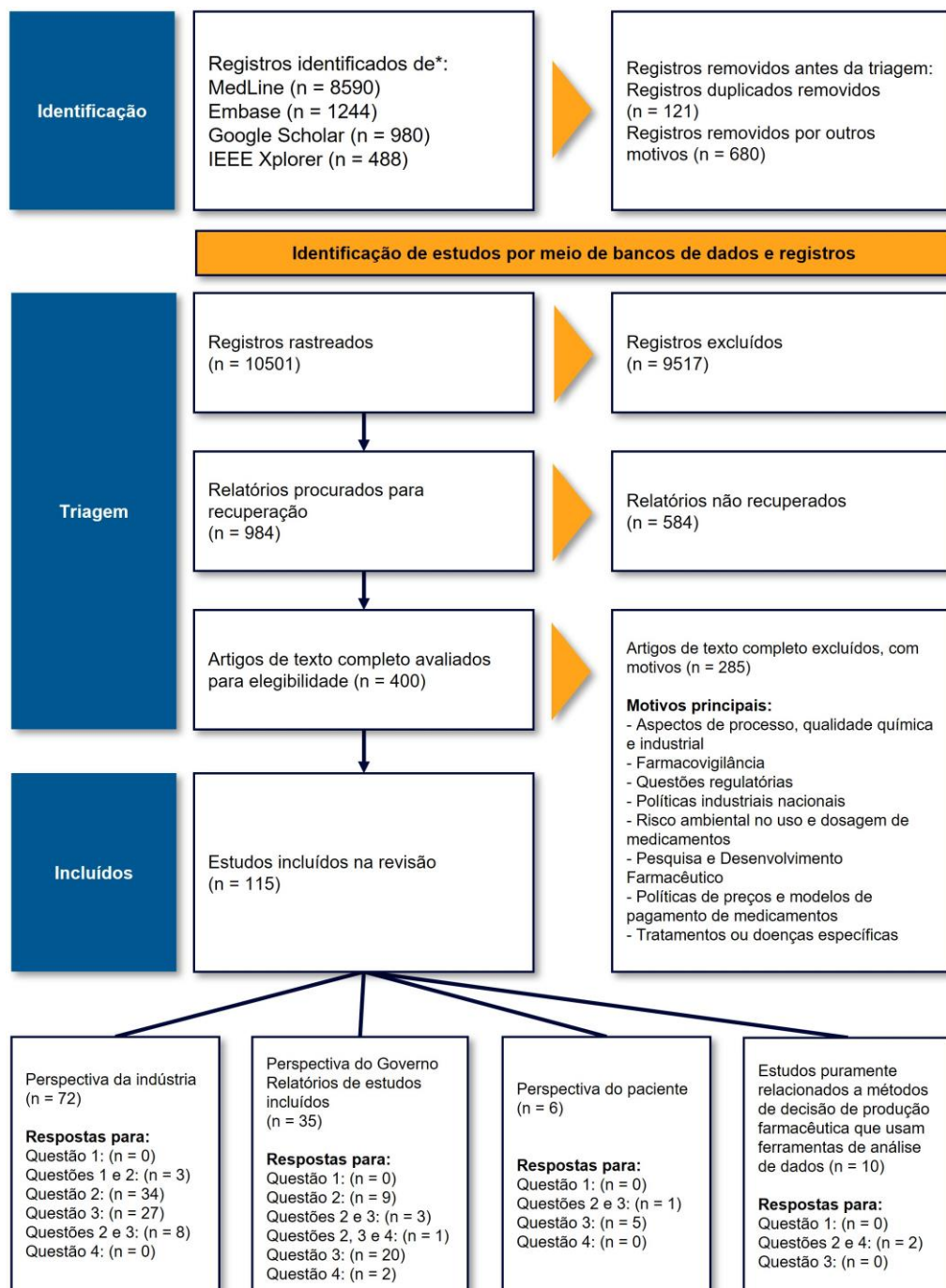
### 4.3 Resultados da revisão de literatura de escopo

Até outubro de 2021, o total de 11.302 artigos potencialmente elegíveis revisados por pares foram identificadas nas bases eletrônicas de literatura acadêmica. Destes, 121 duplicações foram excluídas automaticamente, e 680 títulos foram eliminados manualmente, incluindo resumos de congressos, cartas e editoriais. O saldo de 10.501 artigos foi finalmente avaliado por título, dos quais 984 foram selecionados por título, 400 por resumo e 115 por texto completo. Os 115 selecionados foram analisados quanto ao tema "Nacionalização Parcial da Cadeia de Suprimentos Farmacêuticos" no tocante à busca para a resposta das perguntas da pesquisa e seus respectivos conceitos-chave inicialmente identificados na literatura:

- a. **Principais conceitos identificados para a perspectiva da indústria:** indústria e empresa; estratégia; volume e escala; portfólio e priorização; precificação e preço; valor; meio ambiente e perigo; ingrediente farmacêutico ativo (IFA), produção e fabricação; abastecimento; risco, futuro e tendências; pesquisa, necessidade não atendida, desenvolvimento e inovação; investimento; patentes e propriedade intelectual; competitividade;
- b. **Principais conceitos identificados para a perspectiva do governo:** medicamentos essenciais; escassez; crises e emergências; financiamentos e subsídios; custos; plano e priorização; critérios e decisão;
- c. **Principais conceitos identificados para a perspectiva do paciente:** paciente; acessível; reembolso e pagamento.

A Figura 24 mostra o fluxograma PRISMA do processo de revisão e o número de artigos em cada etapa.

**Figura 24** – Fluxograma Prisma do processo de seleção de títulos para a leitura integral na revisão de escopo “Nacionalização parcial da cadeia de produção de produtos farmacêuticos e seus insumos (IFAs)”



#### 4.4 Conclusões do capítulo 4

A metodologia de revisão de escopo se mostrou uma ferramenta bastante útil no mapeamento de temas e questões sobre um tema específico que constam da literatura, mas ainda de maneira pouco estruturada.

Por isso, a revisão de escopo descrita no presente capítulo publicada no artigo: “Decision Criteria for Partial Nationalization of Pharmaceutical Supply Chain: A Scoping Review”, disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-7099/11/1/25>, foi citada como um dos quatro artigos de maior relevância em levantamento no tema feito pelo Parlamento Europeu no documento: “Potential measures to facilitate the productions of active pharmaceutical ingredients (APIs)”, disponível em: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740070/IPOL\\_STU\(2023\)740070\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2023/740070/IPOL_STU(2023)740070_EN.pdf) . A íntegra do artigo consta do Anexo A e as repercussões internacionais do artigo, após a sua publicação, do Anexo B.

A análise e a síntese das informações resultantes e colhidas na revisão de literatura estão divididas em dois capítulos. O capítulo 5 relata os achados na literatura sobre a discussão do problema da escassez de medicamentos e os recursos disponíveis para mitigar tal risco. Nele mostrar-se-á que a Nacionalização Parcial da Cadeia de produtos Farmacêuticos (NPCF) e seus insumos (IFAs) é uma entre inúmeras estratégias disponíveis. O capítulo 6 traz os critérios de análise da questão do “*reshoring*”, por meio da resposta às perguntas formuladas na revisão de escopo cujo método foi descrito neste capítulo 4 e no Anexo A.



## 5 MOTIVOS QUE LEVAM À DECISÃO DA NACIONALIZAÇÃO PARCIAL DA CADEIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS (NPCF) E SEUS INSUMOS (IFAS) APONTADOS NA REVISÃO DE LITERATURA

A escassez de medicamentos acarreta crises de saúde pública em todo o mundo. Por isso, este capítulo traz uma revisão abrangente da literatura disponível sobre a carência de medicamentos, com o objetivo de fornecer uma estrutura para a compreensão compartilhada das causas, efeitos e estratégias a serem adotadas para evitar a falta de fármacos.

A cadeia de valor farmacêutica é estratégica, não só porque é um motor para a competitividade industrial, mas também porque impacta no bem-estar da população.

A pandemia da Covid-19 mostrou que a produção e distribuição de produtos farmacêuticos de alta qualidade é uma tarefa complexa que envolve várias partes interessadas (*stakeholders*) em toda a cadeia de valor, incluindo fabricantes, distribuidores e reguladores (DE VET *et al.*, 2021).

A cadeia de valor é altamente globalizada e o problema da escassez de medicamentos tem sido muito debatido nos meios acadêmicos. A seguir, expõem-se os temas abordados nos debates da academia que tratam da questão da referida falta de medicamentos.

### 5.1 Escassez de medicamentos: Definição

Atualmente, não há uma definição única para o que possa ser considerado escassez de medicamentos. Diferentes instituições e autoridades criaram definições que se adequam às suas circunstâncias. Nesse sentido, Nyakatawa (2016) reuniu algumas delas, a saber:

- FDA: Situação em que a oferta total de todas as opções clinicamente alternativas de um medicamento regulamentado pelo FDA é inadequada para atender à demanda atual ou projetada.
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP): Uma questão de fornecimento que afeta a maneira como a farmácia prepara, dispensa um

medicamento ou influencia o atendimento ao paciente quando os prescritores se veem obrigados a usar um agente alternativo (NYAKATAWA, 2015).

- International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE): "Situação em que o fornecimento total de um medicamento aprovado (pela autoridade de saúde apropriada) é inadequado para atender à demanda atual ou projetada"; (NYAKATAWA, 2015, p. 9).
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Association (EFPIA): "Trata-se da ocorrência de situações internas ou externas (únicas ou em combinação de ambas) que, se não forem devidamente abordadas e controladas, podem resultar na interrupção do fornecimento de um medicamento" (NYAKATAWA, 2015, p. 9).

Se o conceito de "bens públicos" se limita a bens e serviços fornecidos por governos e organizações não governamentais (ONGs), então fornecer acesso a medicamentos essenciais pode ser descrito como uma responsabilidade mista do mercado público-privado. Assim, para garantir que não haja escassez de medicamentos, torna-se necessária a interposição política para a provisão do acesso por meio de liderança, compromisso, recursos e coordenação (ABBOTT, 2004).

Perturbações na cadeia de abastecimento têm causado rupturas de oferta em âmbito mundial, seja pela indisponibilidade temporária de medicamentos nas prateleiras das farmácias ou pela escassez de medicamentos, caracterizada pela incapacidade de fornecer ou obter o ingrediente ativo ou a formulação de um medicamento durante um longo período, no local de atendimento.

Dessas perturbações ficou evidenciado que: (1) a procura dos consumidores por uma vasta gama de necessidades terapêuticas individuais não pode ser sustentada pela cadeia de abastecimento; (2) faz-se necessária uma abordagem coordenada para gerir a escassez de medicamentos em toda a cadeia de abastecimento; (3) há lacunas na comunicação ao longo do *continuum* da cadeia de abastecimento; e (4) interrupções internacionais e locais contribuíram para a vulnerabilidades na cadeia de suprimentos (DUONG *et al.*, 2019).

## 5.2 Tipos de medicamentos que não podem faltar

É desejável que não falte nenhum medicamento. Entretanto, segundo Abbott (2004), a falta de remédios essenciais para doenças negligenciadas e para pacientes em condições críticas pode causar-lhes a morte:

a) **Medicamentos essenciais:** São aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de cuidados de saúde da população. Os medicamentos essenciais devem estar disponíveis no contexto do funcionamento dos sistemas de saúde em todos os momentos e em quantidades adequadas, nas formas de dosagem apropriadas, com qualidade garantida, informação clara e a um preço que o indivíduo e a comunidade possam pagar.

b) **Medicamentos para doenças negligenciadas:** Medicamentos para doenças de relevância, principalmente nos países em desenvolvimento, como a doença do sono, a *leishmaniose* e a doença de Chagas. A deficiência do mercado ocorre porque as pessoas afetadas por essas doenças não constituem um mercado privado lucrativo para novos tratamentos e, por isso, há uma falha de mercado em pesquisa e desenvolvimento desses produtos.

c) **Medicamentos para pacientes em condições críticas:** Há áreas em que o mercado privado, organizado em torno de patentes, não fornece soluções para questões críticas de medicamentos. Por exemplo, vacinas e tratamentos a serem usados para combater ameaças de bioterrorismo. Nesses casos, são necessários subsídios do governo para tais esforços.

## 5.3 Medicamentos mais sujeitos à escassez

A revisão de literatura mostrou que os medicamentos mais comumente sujeitos à escassez são os oncológicos, as drogas injetáveis, alguns tipos específicos de genéricos e produtos que são produzidos por apenas um ofertante.

a. **Medicamentos oncológicos:** Os remédios oncológicos têm encabeçado a lista de escassez de medicamentos nos EUA. Isso pode decorrer do fato de que os medicamentos injetáveis são mais vulneráveis a violações de padrões de qualidade emitidos pelo FDA. Entre os medicamentos em falta, Ventola (2011) observou, em sua análise, que ocorrem faltas frequentes de fármacos

oncológicos como leucovorina/levoleucovorina, bleomicina, cisplatina, carmustina, citarabina, doxorubicina, etoposídeo, mecloretamina, clormetamina, vimblastina, bussulfano e vincristina.

b. **Drogas injetáveis:** Muitas drogas injetáveis afetadas pela escassez são essenciais para os cuidados médicos, como morfina e outros anestésicos, norepinefrina e eletrólitos. Os injetáveis estéreis são particularmente vulneráveis à escassez porque os processos de fabricação são complicados, por isso são mais propensos a problemas de produção. Outras razões para a falta de medicamentos injetáveis incluem a descontinuação do produto, incapacidade de adquirir matérias-primas ou outros componentes e perda de um local de fabricação (VENTOLA, 2011).

c. **Medicamentos genéricos:** A maioria das carências de medicamentos que ocorre nos EUA envolve medicamentos genéricos. Essa escassez provavelmente acontece porque os fabricantes têm pouco incentivo financeiro para produzir medicamentos de baixo valor, baixa escala sem patente e alguns são descontinuados. Nesse grupo, estão incluídos os anestésicos, antibióticos e os de tratamentos contra o câncer (VENTOLA, 2011).

d. **Produtos de fonte única de suprimento e participação de mercado concentrada:** O número de empresas que produzem um medicamento específico e sua respectiva participação de mercado são fatores significativos que afetam a escassez. As fusões entre duas empresas que produzem linhas de produtos semelhantes também podem resultar em produtos de fonte única. À medida que o número de fabricantes de um medicamento diminui, a resiliência na cadeia de suprimentos também é reduzida e o suprimento se torna mais vulnerável. Muitas vacinas nos EUA se tornaram fonte única, devido a descontinuações e consolidações de fabricantes. Os medicamentos patenteados são quase sempre produtos de fonte única (VENTOLA, 2011).

Shukar (2021) mostrou que em quase todos os tipos de medicamentos já foram relatadas faltas, incluindo os antibióticos, antirretrovirais, antiprotozoários, agentes antineoplásicos, medicamentos cardiovasculares, analgésicos, etc. Diferentes países ou áreas geográficas encontram distintos medicamentos em falta, dependendo das condições de saúde. No entanto, medicamentos essenciais – e medicamentos de

emergência – são mais suscetíveis à escassez do que outros medicamentos (SHUKAR *et al.*, 2021).

Nos países de renda alta, as classes de medicamento que mais costumam faltar, segundo Shukar (2021), são os agentes antimicrobianos, juntamente com os fármacos oncológicos (tanto quimioterápicos quanto os não quimioterápicos). Os remédios mais afetados nos Estados Unidos por escassez, em 2016, foram os antibióticos, seguidos por eletrólitos, medicamentos quimioterápicos, cardiovasculares e agentes do Sistema Nervoso Central (SNC) (SHUKAR *et al.*, 2021).

Em 2020, entretanto, analgésicos, sedativos e paralíticos estiveram em falta devido ao aumento da demanda causada pela Covid-19. Além disso, os agentes cardiovasculares e do SNC injetáveis também apresentaram escassez. Em 2014, um estudo da União Europeia (UE) descobriu que os medicamentos para o SNC eram os mais escassos, seguidos por medicamentos anti-infecciosos, cardiovasculares, agentes antineoplásicos/imunomoduladores e os de uso gastrointestinal. Pesquisa da Associação Europeia de Farmacêuticos de Hospitais (EAHP), em 2019, descobriu que os agentes antimicrobianos estavam no topo dos medicamentos em falta e os oncológicos injetáveis (intraoncológicos) em segundo lugar, seguidos por agentes anestésicos. A escassez de medicamentos oncológicos aumentou em 2019, em comparação com os dados da pesquisa EAHP de 2018. Em países de renda média e baixa, a literatura apontou maior escassez de medicamentos essenciais (SHUKAR *et al.*, 2021).

#### **5.4 Mensuração da magnitude da escassez**

Existem vários trabalhos relacionados à prevalência e características da escassez, mas poucos consideram a magnitude dela. Tucker (2020) sugere quantificar a escassez pela sua gravidade ou pela proporção afetada, passando a se analisar com que frequência as mudanças são feitas na prestação de cuidados e os tipos de pacientes afetados. Isso pode incluir a notificação de contagem do número de substituições de medicamentos (mensurada por doses) afetadas e a adoção de tratamentos menos recomendáveis para o caso do paciente. Segundo o autor, valeria

pesquisar quantas pessoas normalmente recebem um medicamento que é certo e quantas são prejudicadas por causa de sua escassez (TUCKER *et al.*, 2020).

Esse é um desafio, porque não há bancos de dados nacionais sobre resultados de saúde ou efeitos da falta de medicamentos. As bases de dados existentes concentram-se mais nas características e durações das faltas. Na ausência dessa infraestrutura, pesquisadores têm sugerido que o impacto da carência de medicamentos sobre os pacientes e o sistema de saúde podem estar subnotificados (TUCKER *et al.*, 2020). Portanto, a gestão da escassez nos sistemas de saúde continua ineficaz e difícil.

## 5.5 Causas da escassez

Muitos fatores podem contribuir para a escassez de medicamentos, conforme identificados nesta revisão de literatura. Tentou-se resumi-los no Quadro 8, tendo como base, principalmente, os artigos de Tucker (2020), Nyakatawa (2016), Ventola (2011) e Shukar (2021), conforme se verifica no Quadro 8. A escassez é um sintoma de cadeias de suprimentos frágeis, onde uma fábrica ou intermediário pode levar toda a cadeia ao colapso.

**Quadro 8** – Possíveis causas e consequências da escassez de medicamentos

Causas			Consequências
Fatores Econômicos e empresariais	Fatores Operacionais	Fatores Regulatórios	
<p>Baixos incentivos para produzir devido à sua baixa lucratividade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elevado custo de matérias primas.</li> <li>▪ Baixo preço do produto final e/ou excesso de pressão exercido pelo sistema de licitações.</li> </ul> <p>Tamanho do mercado pequeno e baixa escala de produção;</p> <p>Poucos fornecedores e consolidação de ofertantes por fusões;</p> <p>Baixo custo de oportunidade.</p>	<p>Incapacidade de atender a um aumento repentino de demanda, como epidemias e desastres naturais;</p> <p>Questões relacionadas à qualidade do produto e <i>Recalls</i> voluntários;</p> <p>Indisponibilidade de matérias-primas;</p> <p>Cadeia de suprimentos excessivamente fragmentada aliada a problemas de logística;</p> <p>Estoques <i>just in time</i>.</p>	<p>Dificuldade e alto custo do licenciamento.</p>	<p>Despesas hospitalares maiores;</p> <p>Aumento dos custos trabalhistas;</p> <p>Riscos de segurança;</p> <p>Erros de medicação;</p> <p>Aumenta o risco de controle de qualidade;</p> <p>Afeta suprimentos de drogas alternativas;</p> <p>Substituições de medicamentos violam protocolos de ensaios clínicos.</p>

### 5.5.1 Fatores econômicos e empresariais

a) **Baixos incentivos para produzir devido à baixa lucratividade:** os baixos incentivos, em geral, ocorrem devido à pequena margem de lucro do medicamento, que pode decorrer do fato de o mercado ser pequeno, do baixo preço do produto final, excesso de pressão exercida pelo sistema de licitações e do elevado custo das matérias-primas necessárias à sua fabricação. Detalham-se a seguir essas questões.

Por exemplo, o mercado de antibióticos tem um modelo financeiramente instável, com condições de mercado e regulatórias difíceis. Em comparação com os medicamentos de grande sucesso para câncer ou doenças cardíacas, os novos antibióticos oferecem margens menores. Ao passo que os antibióticos patenteados geram coletivamente US\$ 4,7 bilhões em vendas globais anualmente, um único medicamento contra o câncer pode gerar o dobro dessa receita em um ano (COGAN *et al.*, 2018).

b) **Baixo preço do produto final (medicamento):** O baixo preço de mercado é a principal causa de escassez de genéricos. Alguns fabricantes têm achado difícil lidar com uma contrapartida de marcas e atualizar suas infraestruturas para cumprir os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são dispendiosos. Algumas fábricas mantiveram o caro padrão de alta qualidade para seus produtos genéricos de baixo lucro e acabaram deixando o mercado, levando ao fechamento da empresa. Isso ocasionou a escassez de produtos injetáveis genéricos nos Estados Unidos (DILL; AHN, 2014).

c) **Excesso de pressão exercida pelo sistema de licitação:** O sistema de licitação tem causado escassez de medicamentos nos Estados Unidos e na União Europeia. A adjudicação para fornecimento de medicamentos por um único fornecedor aumenta o risco de escassez. Além disso, a baixa precificação dos medicamentos nas licitações tem acirrado a concorrência entre os produtores, pois coloca mais pressão sobre margens já pequenas (COGAN *et al.*, 2018)

d) **Mercado de tamanho pequeno e baixa escala de produção:** Medicamentos com tamanho de mercado pequeno, como os antibióticos e os remédios para doenças órfãs ou raras, por exemplo, são vulneráveis à escassez,

pois as empresas quase nunca optam por fabricá-los. Por exemplo, a GlaxoSmithKline retirou a vacina Lymerix do mercado à medida que a demanda diminuía. Outro exemplo é o dos antibióticos que, quando entram no mercado, são usados com moderação devido ao risco de Resistência Antimicrobiana (RAM), o que significa que há pouca perspectiva de garantir o volume de vendas necessário para justificar o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Como resultado, há pouco incentivo comercial para desenvolver novos antibióticos. Por isso, várias empresas farmacêuticas, incluindo as grandes que investem em pesquisa, e também empresas menores, deixaram o mercado de anti-infecciosos nos últimos anos, segundo Cogan *et al.* (2018).

e) **Existência de poucos ofertantes de IFA:** Com o aumento das pressões de custos, particularmente na Europa, algumas empresas terceirizaram a produção para os mesmos poucos mercados, ou seja, Índia e China, onde o custo de fabricação é menor. Há casos em que as empresas, inclusive, deixaram o mercado. Essa concentração em alguns fabricantes de IFA faz com que a oferta seja menos capaz de se adaptar rapidamente para atender aos eventuais aumentos de demanda. Isso também significa que problemas técnicos em uma fábrica podem levar rapidamente a uma exiguidade lastreada por meses ou anos. Por exemplo, para muitos antibióticos, há cada vez menos empresas produzindo os IFAs necessários para atender à demanda (COGAN *et al.*, 2018).

Em outros casos, diferentes empresas compartilham suas fábricas de medicamentos comuns para minimizar custos e obter benefícios. Tal consolidação resulta em uma redução no número de fabricantes. Para uma cadeia global de suprimentos com apenas alguns fabricantes, a flexibilidade pode se tornar uma questão importante, e o risco de escassez de medicamentos aumenta.

f) **Baixo custo de oportunidade:** Refere-se ao custo de oportunidade de usar uma linha de produção para produtos mais lucrativos. Quando um fabricante tem capacidade para produzir vários produtos, estes competem por matérias-primas, linhas de fabricação e mercados. Portanto, as fábricas têm menor motivação para investir ou produzir medicamentos com baixa rentabilidade, como genéricos e injetáveis, que exigem um ambiente de qualidade mais rigoroso na fabricação em comparação àqueles medicamentos com maior rentabilidade (SHUKAR *et al.*, 2021).



### 5.5.2 Fatores operacionais

Incapacidade de atender a um aumento repentino da demanda: O crescimento da procura por uma droga pode resultar numa aparente escassez. Na maioria das vezes, a fabricação de um medicamento é caracteristicamente confinada a uma linha de produção específica, de modo que não haja espaço de expansão, caso haja aumento na demanda. Isso geralmente se aplica a drogas injetáveis que exigem processos de produção altamente sofisticados (Nyakatawa, 2016).

Um aumento imprevisível da demanda pode ocorrer devido a um surto, desastre natural, incêndio, outro acidente ou até um esforço muito bem-sucedido de marketing que não podem ser atendidos repentinamente pela produção, principalmente quando o estoque é *just in time*. Tais aumentos de demanda podem ser previsíveis ou imprevisíveis.

Um sistema bem estabelecido pode prever a escassez causada por necessidades *just in time*, crescimento médio da demanda e demanda sazonal. No entanto, surtos, epidemias e desastres são imprevisíveis (SHUKAR *et al.*, 2021):

a) **Questões relacionadas à qualidade e recalls voluntários:** As preocupações com a qualidade expressas pelo órgão regulador (por exemplo, o FDA) podem surgir durante a manutenção ou verificação de rotina de qualidade por um fabricante ou pela autoridade reguladora. Estas podem estar relacionadas com a detecção de impurezas no produto ou matérias-primas, como existência de metais pesados potencialmente tóxicos, degradação do produto, esterilidade comprometida, contaminação microbiana e por partículas (vidro, metal ou fibra em frascos para injetáveis), ou reações químicas imprevisíveis com recipiente ou rolha. Questões de qualidade também podem estar associadas à quebra e ao desligamento da linha de produção para reparos (NYAKATAWA, 2015).

Os problemas de qualidade são a razão mais frequente para a escassez de medicamentos e, geralmente, levam ao recall voluntário quando detectados após a distribuição dos remédios ao mercado. Tais questões ocorrem devido à contaminação microbiana (bactérias/fungos), endotoxina, desintegração de comprimidos, material particulado (vidro, metal, fibra, matéria estranha) em frascos, ou reação inesperada entre produtos e recipientes. A violação das BPF também pode ser classificada como

um problema de qualidade, pois pode causar defeitos e, em última instância, escassez (DILL; AHN, 2014). Nos Estados Unidos, 67% da escassez de medicamentos ocorreu devido a problemas de qualidade em 2012, o que também se verificou em 2013 (SHUKAR *et al.*, 2021).

b) **Indisponibilidade de matéria-prima:** A escassez de medicamentos também pode acontecer quando há problema no fornecimento de matérias-primas. Pode haver uma escassez de Ingredientes Farmacêuticos Ativos (IFA), excipientes ou materiais de embalagem (DILL; AHN, 2014).

Conforme já detalhado nos capítulos anteriores, a Índia e a China são importantes fornecedores de IFAs. A indisponibilidade de matérias-primas pode advir de turbulências políticas, conflitos armados, doenças animais, disputas comerciais, condições ambientais, degradação durante o transporte ou baixo rendimento vegetal como fonte material do país de origem (VENTOLA, 2011).

Em 1998, houve escassez de muitos medicamentos devido ao furacão George, em Porto Rico. Na pandemia da Covid-19, a escassez de IFAs, excipientes e medicamentos, ocorreu em todo o mundo. Como resultado, Índia, China e Estados Unidos, produtores de IFAs, pararam de fornecer esses produtos para outros países, o que levou à escassez global de muitos medicamentos. Quando um único fornecedor provém o IFA e os excipientes de um produto, qualquer problema com esse produtor pode levar a uma escassez de medicamentos (VENTOLA, 2011). A indisponibilidade de matérias-primas foi uma razão importante para a escassez de medicamentos na Arábia Saudita em 2015 (SHUKAR *et al.*, 2021). Portanto, um produto com pelo menos três fornecedores de matérias-primas é menos suscetível à escassez (WHO, 2016).

c) **Cadeia de suprimentos muito fragmentada aliada a problemas de logística:** Algumas cadeias globais de fornecimento de medicamentos, como antibióticos, por exemplo, são altamente fragmentadas, com muitos participantes em alguns estágios da cadeia e poucos em outras etapas vitais. Isso agrava a complexidade de gerenciamento das entregas e do planejamento de transporte, que também podem causar escassez (SHUKAR *et al.*, 2021). O atraso no desembarço do cliente (burocracia), importação-exportação restrita de IFAs e de medicamentos também se enquadra neste caso.

d) **Estoque *just in time*:** O sistema de estoque *just in time* (JIT) é um estratagema de gerenciamento que alinha a entrega de matérias-primas e medicamentos pré-determinados diretamente de fornecedores, obedecendo a uma programação. Quando os orçamentos financeiros são baixos, as partes interessadas compram uma quantidade fixa de estoque por um período determinado que atenda às necessidades da farmácia e/ou instituição sem qualquer plano de backup. É uma estratégia amplamente adotada para administrar a operação com custo mínimo, mas com maior risco de escassez de medicamentos devido à ausência de estoque regular (Ventola, 2011; Shukar, 2021).

### 5.5.3 Fatores regulatórios

a) **Dificuldade e alto custo do licenciamento:** A demora no licenciamento de fabricantes e produtos, bem como o cumprimento dos requisitos de BPF podem causar a escassez de medicamentos.

## 5.6 Impactos na saúde pública da escassez de medicamentos

Tucker (2020), por meio de revisão sistemática de literatura, compilou dados sobre as possíveis consequências da escassez de medicamentos. Por isso, 199 artigos relataram seus efeitos. Dentre os textos que discutiram a prestação de cuidados, muitos se concentraram em mudanças de tratamento (114 artigos) ou atrasos e cancelamento dos mesmos (34). Dos 120 artigos que abordaram desfechos de saúde, 50 foram sobre estudos retrospectivos ou observacionais e 17 relataram erros de medicação resultantes da escassez. Os artigos relacionados a custos consideraram os efeitos da escassez sobre os custos dos medicamentos (50 artigos); mão de obra necessária para gerir a falta (25); e outros custos relacionados com o tratamento (12 artigos).

Estimativas de vários países sugerem que o custo para gerenciar a escassez é de centenas de milhões de dólares a cada ano (Tucker, 2020).

Outro entrave é que os sistemas de automação e de tecnologias da informação em hospitais não são facilmente adaptáveis quando mudanças são necessárias

diante de uma escassez. Segundo Tucker (2020), uma simples alteração de um frasco de injetável para uma seringa pode exigir mais de 50 horas de tempo em programação ou adaptação de sistemas.

A escassez também faz com que pacientes enfrentem problemas, como a necessidade de monitoramento mais frequente, tratamento de qualidade inferior àquele que seria desejável devido ao uso de medicamentos alternativos, atraso no atendimento, transferência para outras instituições, aumento do tempo de internação, readmissão devido a eventos adversos/falha no tratamento/recaída, cancelamentos de cuidados associados, como cirurgia ou transplante de medula óssea, ou até mesmo a morte (SHUKAR *et al.*, 2021).

Geralmente, a escassez de medicamentos resulta em um custo ou orçamento extra para as diferentes partes envolvidas, especialmente pacientes, em todos os níveis econômicos (AMIRSHAHI *et al.*, 2014).

### **5.7 Mecanismos de prevenção do risco da escassez de medicamentos**

Tucker (2020), Cogan *et al.* (2018) e Moosivand *et al.* (2021) foram os autores identificados na revisão de literatura, em levantamento realizado em outubro de 2021, que descrevem estratégias para evitar a escassez de medicamentos. Posteriormente, em 2022, o artigo de Moosavi *et al.* (2022) se soma a esse grupo.

A Quadro 9 e os textos que seguem sumarizam tais estratégias e ações.

**Quadro 9** – Estratégias e mecanismos de prevenção da escassez de medicamentos

Estratégia	Ação
Melhorar a eficácia e a eficiência (resiliência) das cadeias de suprimentos e distribuição	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aprimorar a gestão dos estoques;</li> <li>▪ Diversificar opções de fornecedores;</li> <li>▪ Aprimorar práticas de aquisição de insumos e produtos finais;</li> <li>▪ Diminuir o risco de interrupções aumentando investimentos em sistemas de qualidade;</li> <li>▪ Aprimorar mecanismos de planejamento e previsão de demanda e o compartilhamento dessas informações;</li> <li>▪ Criação de sistema de alerta sobre risco de escassez de produtos finais;</li> <li>▪ Criação de sistema de alerta sobre interrupção no fornecimento de insumos.</li> </ul>
Estímulo à produção para assegurar fornecimento ininterrupto	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumento da atratividade econômica de produzir o medicamento;</li> <li>▪ Aumento da capacidade instalada;</li> <li>▪ Estímulo à produção local do bem final – medicamento;</li> <li>▪ Relocalização com verticalização integral da cadeia integral ou reshoring.</li> </ul>
Intervenção governamental	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Compras governamentais;</li> <li>▪ Fomento à inovação e às patentes;</li> <li>▪ Notificação da escassez ao setor público.</li> </ul>

### 5.7.1 Fortalecimento das cadeias de suprimento e distribuição

A adoção da estratégia de melhoria da eficácia e a eficiência (resiliência) das cadeias de suprimentos e distribuição requer o entendimento das vulnerabilidades críticas de uma cadeia global de fornecimento de insumos e produtos farmacêuticos e monitorar potenciais riscos disruptivos em tempo real.

Segundo Xu *et al.* (2020), a vulnerabilidade da cadeia de suprimentos geralmente ocorre em várias dimensões: planejamento e rede de fornecedores, transporte e logística, resiliência financeira, complexidade do produto e maturidade organizacional.

As empresas líderes também podem auxiliar na resposta a grandes eventos, como surtos de vírus, guerras locais, conflitos políticos e desastres naturais, pois tais fatos afetam desde as redes de fornecedores até os clientes finais. Além disso, a tecnologia da informação e as soluções digitais, como a tecnologia 5G, a análise de big data e a computação em nuvem podem ajudá-las a monitorar ocorrências nas várias etapas de produção e a identificar interrupções nos estágios iniciais desse complexo sistema de fornecimento (Xu *et al.*, 2020).

Algumas recomendações para a redução dessa vulnerabilidade foram identificadas na revisão de literatura e estão descritas a seguir:

a) **Aprimorar a gestão dos estoques:** As empresas farmacêuticas podem melhorar suas práticas de gerenciamento de estoque, tornando-as mais ágeis em resposta à escassez, e informar sobre seus dados de estoque com antecipação e com mais detalhes à carteira de parceiros.

Nesse sentido, Cogan *et al.* (2018) sugerem ações voluntárias por parte das indústrias farmacêuticas para fortalecer as suas cadeias de fornecimento, que se encontram tão fragmentadas, no tocante ao aprimoramento na gestão dos estoques. Assim, os autores propõem:

Pensar a longo prazo e implantar uma mudança radical nos processos de inventário, gerenciamento de riscos e melhorar a agilidade face às necessidades de saúde pública, mantendo o inventário local em reservas reguladoras de estoques regionais para responder aos momentos de escassez. (COGAN *et al.*, 2018, p. 21)

Durante períodos de ruptura, a capacidade de resposta é um fator-chave, exigindo ações rápidas e não onerosas para lidar com interrupções. No entanto, para a maioria das empresas, o desenvolvimento dessa capacidade envolve processos operacionais que são complexos. A curto prazo, o provisionamento alternativo e a redundância do estoque permitem uma recuperação rápida no âmbito das cadeias de produção. Por um lado, a política de estoque existente deve ser reexaminada, equilibrando a demanda prevista e a capacidade de produção atual dos fornecedores. Além disso, é essencial garantir que todo o estoque esteja fora das áreas de alto risco ou centros logísticos.

b) **Diversificar opções de fornecedores:** Considerar a opção de ter mais de um fornecedor e que estejam situados em diferentes locais de produção, para evitar problemas de fornecimento.

No planejamento a longo prazo, a diversificação dos fornecedores e a redundância da capacidade reduzem o risco de perturbações quando as cadeias de abastecimento enfrentam atividades restritas devido a um acontecimento catastrófico.

Uma estratégia é cooperar com fornecedores de diferentes localizações geográficas. As fontes secundárias fornecem capacidade de backup para interrupções de fornecimento, produção e distribuição. A redundância de capacidade é uma das estratégias de mitigação mais populares utilizadas para melhorar a flexibilidade da cadeia global de fornecimento ou Global Supply Chain (GSC). Redundância de

capacidade significa que as empresas da cadeia de fornecimento global mantêm recursos flexíveis, como técnicos, máquinas e caminhões, que podem ser reorganizados de acordo com os novos requisitos e podem fortalecer a capacidade de produção quando as operações sofrem restrições (XU *et al.*, 2020).

c) **Aprimorar práticas de aquisição de insumos e produtos:** Vendedores e compradores de medicamentos essenciais podem se beneficiar de acordos de aquisição a granel que combinem o poder de compra dos governos e/ou dos compradores privados de medicamentos com a ampliação da capacidade de fornecimento (ABBOTT, 2004).

d) **Investir em sistemas de qualidade, evitando interrupções no fornecimento:** A ampliação de investimentos em sistemas de qualidade poderia reduzir a escassez, pois, muitas vezes, conforme citado no capítulo anterior, esta é ocasionada por paradas na produção (interrupções no fornecimento) por riscos de contaminação, entre outros fatores relacionados à qualidade.

e) **Adotar modelos de previsão de demanda e compartilhar essas informações:** A previsão de demanda é o processo de planejar e determinar quais produtos serão comprados, onde, quando e em que quantidades, com o objetivo de adequar a oferta à demanda. A previsão de compra é parte essencial da melhoria do acesso a medicamentos no mundo em desenvolvimento. Lacunas e fraquezas na previsão da demanda resultam em um descompasso entre oferta e demanda e maior risco de desabastecimento – o que, por sua vez, leva a preços desnecessariamente altos e escassez de oferta (SEKHRI, 2006).

A previsão da demanda serve a quatro funções críticas para a entrega eficaz de medicamentos e suprimentos (SEKHRI, 2006):

a) Permitir que os fabricantes planejem a capacidade de produção para os produtos existentes, garantindo oferta suficiente para atender à demanda.

b) Fornecer aos fabricantes informações sobre novos potenciais de mercado, permitindo-lhes alocar recursos de forma eficiente para o desenvolvimento, produção e comercialização de novos produtos.

c) Permitir que os sistemas de saúde dos países em desenvolvimento ampliem a capacidade de fornecer produtos adaptados à escala e ao mix de necessidades.

d) Permitir que os doadores de fundos para a saúde aloquem eficientemente seus recursos, garantindo bons preços e suprimentos adequados de produtos.

Além das previsões epidemiológicas, ou do número de pessoas afetadas por uma doença, são necessárias previsões mais pormenorizadas, como as necessidades de aquisição de insumos, tendo em conta as capacidades de armazenagem, de logística e distribuição (SEKHRI, 2006).

A fabricação de muitos produtos farmacêuticos é caracterizada por longos prazos de entrega de IFAs que, muitas vezes, dependem de um número limitado de fornecedores globais e estão sujeitos a interrupções por questões econômicas e políticas. O processo de produção de matérias-primas para um produto leva, em média, nove meses, e a construção e acreditação de instalações de fabricação leva, pelo menos, três anos (SEKHRI, 2006).

A previsão da demanda permite o planejamento da oferta por parte de fornecedores de insumos e matérias-primas, auxiliando na planificação e pré-financiamento de matérias-primas e produtos intermediários e, nos casos em que se identifica a necessidade de rápida expansão, que se façam investimentos de capital para novas instalações de produção.

Uma previsão de demanda nos pontos críticos da cadeia de suprimentos é importante, pois afeta todos os processos, que são particularmente difíceis em ambientes com recursos limitados. Por exemplo, se os países subestimarem a demanda, os medicamentos podem dispor de capacidade inadequada de armazenamento e logística. Por outro lado, a superestimação pode fazer com que os medicamentos fiquem em armazéns após suas datas de validade, desperdiçando grandes quantidades de recursos, que são escassos.

Os benefícios de uma previsão correta são evidentes: melhor atendimento ao cliente; maior eficiência de mercado resultante de um melhor planejamento de produção e menor estoque; fornecimento adequado aos clientes; e reconhecimento e fornecimento antecipados das necessidades futuras dos clientes (SEKHRI, 2006).

A atenção à previsão da demanda tem se centrado historicamente na melhoria da coleta de dados nacionais de cada país. Pouca atenção tem sido dada às conjecturas agregadas no mercado global e ao impacto de previsões na garantia de mercados sustentáveis de medicamentos e abastecimentos. Nesse sentido, entender a demanda agregada é necessário para estimular o investimento na elaboração de



produtos, aumentar a produção, alavancar o poder de compra dos agentes financiadores globais e usar recursos escassos de forma mais eficaz (SEKHRI, 2006).

A previsão deve ser seguida da revisão do portfólio de produtos e da base de clientes da empresa para redefinir prioridades, em caso de necessidade de adequação da capacidade (XU *et al.*, 2020):

a) **Criação de sistema de alerta sobre escassez de produtos:** O Irã, por exemplo, por sofrer muitas sanções comerciais, adota um sistema de alerta que é formado com base em um sistema de informações que conta com a colaboração efetiva das partes interessadas. A exemplo daquele país, os formuladores de políticas podem tentar compartilhar informações entre os *stakeholders* da cadeia de suprimentos, o que pode ajudar a prever e gerenciar a escassez adequadamente (MOOSIVAND, 2020).

b) **Criação de sistema de alerta sobre interrupção no fornecimento de insumos:** Xu (2020) recomenda que as empresas identifiquem pontos de possível crise, examinando todos os principais fornecedores diretos e indiretos em áreas afetadas por lockdowns. A interrupção da cadeia de suprimentos em um segmento tem, frequentemente, um efeito cascata e afeta todos os seus componentes. Conhecer os fornecedores mais expostos e vulneráveis a riscos de interrupção pode reduzir significativamente o tempo de resposta necessário para ativar medidas de mitigação (XU *et al.*, 2020).

### **5.7.2. Estímulo à produção local para garantir o fornecimento ininterrupto**

Em um mundo perfeito, a maneira mais eficiente e de baixo custo para produzir medicamentos para consumo global pode ser por meio da organização em torno de algumas instalações de grande escala localizadas em apenas alguns países. Esse mundo perfeito não existe para nenhum produto, muito menos para os medicamentos. Por isso, a literatura aponta para algumas medidas de estímulo à produção.

Aumento da capacidade instalada: Cogan (2018) sugere investir na capacidade instalada para o reforço da cadeia de abastecimento. Isso inclui transferências de tecnologias, oficinas de treinamento, realização de auditorias e fortalecimento de relações contratuais.

### **5.7.2.1 Estímulo à produção local do medicamento, sendo mantida a importação do IFA**

A "produção local" de um medicamento, mesmo sem a verticalização total da cadeia que envolve a fabricação *in loco* de insumos e excipientes farmacêuticos, já fornece alguma infraestrutura para permitir que os países façam uso efetivo do licenciamento compulsório. Traz um incentivo para os governos adquirirem medicamentos, canalizando fundos públicos para empresas locais, o que aumenta as oportunidades regionais de treinamento e emprego. Quando uma indústria farmacêutica local se estabelece é provável que gere externalidades ou *spin-offs* positivos, ao disseminar conhecimento e capacidade em várias áreas, como uma maior atenção ao financiamento local de pesquisa e desenvolvimento para novos medicamentos e tecnologias relacionadas.

Os esforços de produção local devem ser concebidos para alcançar eficiências e economias de escala adequadas. A esse respeito, há uma promessa de acordos regionais para que as instalações e as infraestruturas conexas proporcionem benefícios a vários países de uma mesma região.

Enquanto isso, países que precisam imediatamente de medicamentos complexos não podem atrasar a aquisição de importações simplesmente porque as instalações locais de produção podem ser construídas no futuro. Países com populações que necessitam de fornecimento de medicamentos em grande quantidade a longo prazo, como os antirretrovirais, devem tornar-se capazes de produzir localmente. Caso contrário, encontrar-se-ão numa posição econômica e política vulneráveis:

### **5.7.2.2 Relocalização com verticalização da cadeia integral ou *reshoring*, mediante nacionalização da produção do IFA e do seu material de partida**

O *reshoring* pode ser definido como "a realocação de instalações de fabricação locais tradicionais *offshore* para outros locais *offshore* mais atraentes, ou até mesmo para a produção local" (TATE *et al.*, 2014, p. 381).

Gray *et al.* (2013, p. 29-30) explicam que "a decisão de substituição do importado por produção doméstica é uma reversão da decisão anterior de *offshoring* ou terceirização *offshore*", implicando que a determinação de produzir localmente precisa ser considerada ao analisar a realocização. Os autores destacam duas causas potenciais para a realocização: uma modificação externa nos componentes relacionados aos custos entre os dois locais e mudanças de avaliação interna para o custo total relativo.

Ao considerar a realocização, alguns fatores devem ser constantemente considerados. Em primeiro lugar, o apelo para produzir em determinadas regiões é dinâmico, ou seja, sua importância muda com o tempo. Além disso, passou-se a considerar a importância das políticas comerciais governamentais nas decisões de localização de manufatura e da cadeia de suprimentos.

Atualmente, na busca por locais de fabricação, as empresas progressivamente consideram critérios além da tradicional redução de custos (ELLRAM *et al.*, 2013).

Tate *et al.* (2014) descrevem fatores que têm levado ao reexame da decisão de fabricação *offshore* x local. São eles, a saber: análise comparativa dos custos de fabricação em relação à média global; instabilidade financeira local; parcela expressiva da demanda doméstica atendida por importações; ganhos de conhecimento e propriedade intelectual; respeito aos direitos humanos e ambientais; mudanças em direção à automação; menores custos de transporte; apoio político e melhor desempenho da cadeia de suprimentos; crescimento do tamanho do mercado (GRAY *et al.*, 2013); e aproveitamento de investimentos e infraestrutura existente.

Nas últimas décadas, vários aspectos têm retirado a vantagem comparativa de produção *offshore* de muitos países emergentes, entre as quais podemos citar: aumentos nos salários nesses mercados, maiores custos de transação devido a piores hábitos/ambientes de negócios, elevados custos de energia, escassez de mão de obra qualificada, riscos políticos, piora na qualidade do produto e uma menor produtividade nos emergentes (NAKAYAMA *et al.*, 2014).

Além disso, Gray *et al.* (2013) veem a padronização global da regulação ambiental, que há décadas era mais frouxa nos emergentes, como um estímulo à realocização e produção local – uma vez que o *offshoring* geralmente leva a níveis mais elevados de poluição no local onde a produção se estabelece.

Sob a ótica de países desenvolvidos, Nakayama *et al.* (2014) destacam argumentos favoráveis à realocização para os EUA, tais como custos da energia, apoio político e melhor eficiência da cadeia de suprimentos. Argumentos para o Japão também são citados na literatura, como políticas monetárias favoráveis e excelência na criação de valor por meio do desenvolvimento tecnológico.

Entretanto, seja no contexto de um país emergente ou de um desenvolvido, certo nível de vendas (escala) precisa ser alcançado para que a produção doméstica de IFA seja competitiva, o que está ligado às economias de escala alcançadas pela prospecção de altos volumes de vendas (HILBERT; BLOME, 2015).

### **5.7.3 Papel dos governos para evitar crises de escassez de medicamentos**

- a) **Compras governamentais:** O setor público muitas vezes preenche lacunas onde o mercado é falho. Por isso, tem atuado como principal fonte de fornecimento de medicamentos essenciais (ABBOTT, 2004).

Para mitigar a escassez de medicamentos, a variedade de produtos precisa ser muito bem definida para todas as partes interessadas, a fim de acomodar os requisitos de armazenamento, espaço, pedidos, transporte, decisões orçamentárias e planejamento de contingência em torno de medicamentos essenciais. O investimento em planejamento, para suportar a capacidade de adaptação a circunstâncias imprevisíveis, é necessário para apoiar a demanda expandida do consumidor (com suporte financeiro apropriado), permitindo um planejamento justo, equitativo e o acesso a medicamentos essenciais. O alinhamento das prioridades de tomada de decisão com as práticas de aquisição por meio da cooperação multissetorial incentiva o atendimento sustentável ao paciente (DUONG *et al.*, 2019).

- b) **Fomento à inovação e às patentes:** O tratamento e a cura de doenças são metas de todos os sistemas de saúde. Os Estados Unidos, por exemplo, têm oferecido subsídio público à Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em medicamentos. As patentes podem ser o meio mais eficiente de gerar inovação, o que não significa que os subsídios públicos não devam desempenhar também um papel importante. "Prêmios" ou recompensas financeiras fixas para a inovação são outras alternativas às patentes (ABBOTT, 2004).

c) **Notificação da escassez ao setor público:** Em 2012, a Lei de Segurança e Inovação do Food and Drug Administration ou Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) foi sancionada pelo Congresso norte-americano, para exigir que os fabricantes notificassem o FDA seis meses antes da escassez de um medicamento necessário. O FDA relatou que muitas carências foram evitadas, incluindo 145 em 2017, embora muitas ainda persistam. Em 2018, o FDA formou uma força-tarefa para estudar soluções, com o objetivo de prevenir a escassez de medicamentos. O órgão não pode exigir que os fabricantes mantenham estoques de contingência ou produzam um medicamento. E quando as soluções baseadas no mercado não são capazes de resolver a escassez, acaba-se promovendo o aprimoramento da legislação (TUCKER *et al.*, 2020).

#### **5.7.4 Mitigação e gestão da escassez de medicamentos, quando ela já ocorreu**

No caso de a escassez já ter ocorrido ou estar ocorrendo, é necessário reduzir o seu efeito. Os sistemas de saúde têm trabalhado ativamente para reduzir os impactos da escassez sobre os pacientes. Também é fundamental publicar diretrizes nacionais precisas e explícitas para o gerenciamento da escassez de medicamentos, aplicar essas diretrizes e melhorar a capacidade de coordenação entre os agentes do mercado farmacêutico.

Em 158 artigos, Tucker (2020) descreveu estratégias de gestão adotadas em vários países. Exemplos de gerenciamento incluem formas para conservar o medicamento em falta (57 artigos), adquirir unidades adicionais (37 artigos), comunicar-se efetivamente (30 artigos) e gerenciar o estoque (19 artigos). O autor também identificou literatura que aborda discussões sobre como lidar com dilemas éticos de decisão sobre quem irá receber o medicamento escasso (25 artigos). Outras diretrizes apontam para avaliações operacionais e terapêuticas, análise do impacto da escassez, planejamento, comunicação e implementação. Há também orientação para gerir escassez em áreas terapêuticas ou práticas específicas (40 artigos).

### 5.7.5 Aprimoramentos na rapidez e capacidade de resposta em caso de interrupções

Durante os períodos de ruptura, a capacidade de resposta é um fator-chave, permitindo ações rápidas e não onerosas para lidar com as interrupções. No entanto, o desenvolvimento dessa capacidade geralmente implica aumento de custos e complexos processos operacionais:

a) **Adequação da política de estoque à crise:** Numa situação de crise em curso, o provisionamento alternativo e a redundância de estoque permitem uma recuperação rápida das cadeias de produção. Nesse caso, a política de estoque existente deve ser reexaminada, equilibrando a demanda prevista e a capacidade atual dos fornecedores. Além disso, é essencial garantir que todo o estoque esteja fora das áreas de alto risco ou centros logísticos.

b) **Uso de insumos alternativos:** Deve-se propor e verificar os materiais alternativos e obter substitutos locais. Materiais alternativos oferecem às empresas mais opções de *sourcing*, e os fornecedores locais podem prometer alta disponibilidade de produtos. O desenvolvimento de materiais alternativos deve ter em conta os fornecedores diretos e indiretos (XU *et al.*, 2020).

Os impactos da escassez de medicamentos na demanda por diversos produtos são mistos. Por conseguinte, as estratégias das empresas e governos devem ser cuidadosamente planejadas.

Isso porque muitas das ações de reforço da capacidade de resposta à escassez, conforme descritas anteriormente, aumentariam os custos nas cadeias de produção e enfraqueceriam a competitividade dos seus produtos no mercado global.

## 5.8. Conclusões do capítulo 5

A escassez de medicamentos revelou-se uma grande crise de saúde pública. Isso porque a pandemia da Covid-19 evidenciou a necessidade de flexibilidade e agilidade nas cadeias de produção. Com essa crise sanitária, indústrias farmacêuticas provavelmente tentarão evitar depender apenas de um fornecedor, poderão procurar parcerias e até mesmo transferir fábricas de IFAs para outras regiões fora da Ásia. Por essa razão, a crise do novo coronavírus pode acelerar a tendência de

diversificação e a possibilidade de indústrias químicas mudarem o local da produção de determinados produtos críticos se torna bastante viável.

Na fase aguda da pandemia, a globalização das redes de distribuição farmacêutica (cadeia de abastecimento) levou países de todo o mundo a concorrerem entre si para adquirir os medicamentos necessários (incluindo matérias-primas) junto aos mesmos fornecedores (DUONG *et al.*, 2019).

Objetivando melhor se preparar para crises, a diversificação das cadeias de abastecimento surge como iniciativa que visa garantir mais segurança. Por isso, vários países injetaram recursos para assegurar a disponibilidade e a acessibilidade dos medicamentos, incentivando e apoiando financeiramente a investigação farmacêutica, como foi o caso da União Europeia, e a fabricação nacional (DE VET *et al.*, 2021).

Para De Vet *et al.* (2021), a escassez nos setores de saúde foi, principalmente, um problema de estocagem e distribuição, e a questão-chave parece não ser o remanejamento, mas a diversificação de fornecedores. Para outros especialistas, as cadeias também podem ser fortalecidas por meio de uma maior diversificação, em substituição ao *reshoring/onshoring*.

Essa crise trazida pela Covid-19 pode, portanto, causar mudanças estruturais na cadeia de valor e gerar novas oportunidades.

Além das providências unilaterais a serem tomadas por empresas e países, é recomendável o desenvolvimento de parcerias entre eles. Podem ser formadas alianças para que os países desenvolvam um sistema proativo de notificação antecipada, com relatórios e rastreamento de informações sobre escassez de medicamentos.

## **6. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE IFAS PARA A PRODUÇÃO LOCAL**

O presente capítulo traz a sistematização das respostas às perguntas formuladas na revisão de escopo.

### **6.1 Respostas às perguntas da revisão de escopo**

Em a resposta à pergunta 1: Quais são os métodos atuais empregados na literatura científica de referência para analisar e decidir sobre a fabricação local de um produto (de qualquer setor)?

Foram identificados três artigos de periódicos que abordaram métodos para analisar e decidir sobre a fabricação local de um produto em qualquer setor. Nesse caso, a principal preocupação destacada está relacionada a fatores ou critérios econômicos (do lado da oferta), com os dois principais subcritérios identificados como "Minimização de matérias-primas e custos de fabricação" e "Maximização do retorno sobre o investimento, maximização do lucro e otimização do portfólio de produtos" (Quadros 10 e Quadro 11 na coluna Questão 1).

Em resposta à pergunta 2: Quais são os critérios dos métodos utilizados pela indústria e pelas instituições (áreas de saúde, farmacêutica, medicamentos ou insumos) para selecionar produtos farmacêuticos e IFAs para fabricação local?

A revisão de literatura mostrou que a seleção de produtos farmacêuticos e IFAs para fabricação local envolve uma ampla gama de fatores ou critérios, incluindo econômico sob a ótica da indústria (lado da oferta); Econômico sob a ótica do comprador do IFA (lado da demanda por IFA); Viabilidade técnica; Impacto ambiental; e Visão estratégica. Dez subcritérios foram identificados nesse âmbito em 44 artigos de periódicos como relevantes para as decisões das empresas farmacêuticas de buscar ou não a fabricação local (Quadros 10 e 11 na coluna "Questão 2").

Em resposta à pergunta 3: Que critérios são utilizados pelos gestores do setor farmacêutico de saúde pública para incorporar um produto no sistema de saúde? 63 artigos de periódicos trouxeram referências relevantes aos critérios empregados pelos profissionais de saúde pública. Selecionou-se o escopo de quatro fatores ou critérios de decisão: Econômico (Lado da oferta); Econômico (Demanda por IFA); Impacto



ambiental; e Visão estratégica. A preocupação com a "viabilidade técnica" foi referida apenas no caso de fabricação de vacinas. Dentre os fatores ou critérios quatro que afetam as decisões atinentes a esta pergunta, 12 subcritérios foram identificados como sendo adotados pelos gestores de saúde pública. As principais preocupações referem-se ao impacto projetado nos orçamentos dos agentes pagadores a curto/médio prazos. Outros subcritérios relevantes foram, a saber: Avaliação do valor do medicamento relacionado ao benefício para a saúde; Acessibilidade e disponibilidade para o paciente; Preferências do paciente; Critérios para o subsídio de medicamentos; Risco ambiental causado por emissões e geração de resíduos; Evitar riscos de interrupção do fornecimento; Riscos de escassez; Garantir o acesso a medicamentos essenciais e relacionados com a doença; e, por fim, os incentivos à inovação/repercussões científicas (Quadros 10 e 11 na coluna "Questão 3").

Assim, o Quadro 10 traz um resumo dos temas identificados e sintetizados pela revisão de escopo e o Quadro 11 mostra a literatura de referência selecionada correspondente às respostas às questões, conforme identificadas na revisão de escopo.

Dado que os artigos podem estar vinculados a múltiplas categorias, o número total de artigos selecionados para a leitura completa (115 artigos) foi menor do que a soma das contagens de artigos lidos das categorias individuais de escopo/critério (123 artigos).

**Quadro 10** – Resumo dos temas identificados na revisão de escopo para a seleção de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica. Critérios, subcritérios e respectivas descrições (continua)

<b>Critério e Escopo</b>	<b>Subcritério</b>	<b>Descrição</b>
<b>Econômico sob a ótica da oferta do IFA</b>	<b>Custos de Matéria-Prima / Custos de Fabricação</b>	Considera fatores internos, como custos de matéria-prima, o número e a complexidade das etapas intermediárias e a eficiência com a qual o processo geral converte esses materiais no IFA.
	<b>Quantidade/tamanho da população-alvo/economias de escala</b>	Refere-se ao fenômeno em que os custos médios por unidade de produção diminuem com o aumento da escala ou magnitude da produção (quantidade) sendo produzida por uma empresa.
	<b>Retorno sobre o investimento/ Maximização do lucro/ Otimização do portfólio de produtos</b>	Critérios que classificam os projetos de acordo com o valor presente financeiro do fluxo de caixa futuro, descontado o investimento inicial;
	<b>Competitividade Industrial</b>	Fatores externos que impactam lucros, custos totais e criação de valor para o cliente como: ambiente regulatório; preços de importação de produtos finais; gastos com P&D; Exportações de produtos finais; Custo da Matéria-Prima (RM); Salário e rendimentos; Disponibilidade de mão de obra qualificada; Custo de Publicidade e Marketing; Depreciação do capital; Custo de utilidades em comparação com os concorrentes para a fabricação: água, eletricidade, compartilhamento de estações de tratamento de efluentes comuns; estabilidade financeira ou política local, demanda doméstica satisfeita por plantas <i>offshore</i> , proteção dos direitos de propriedade intelectual, proteção dos direitos humanos e ambientais; nível de automação. Instalações de teste que possam ser fornecidas a um custo razoável
<b>Econômico sob a ótica da demanda do IFA</b>	<b>Impacto projetado no orçamento dos pagadores (BIA) a curto e médio prazos</b>	Avaliação do impacto orçamentário do consumo de medicamentos por parte da população de pacientes. A análise deve estimar o impacto financeiro anual em um período mínimo de 5 anos.
	<b>AVALIAÇÃO DE VALOR do medicamento relacionado ao seu GANHO DE SAÚDE (benefícios para a saúde do uso do medicamento, incluindo melhor qualidade de vida, sobrevida, desfechos clínicos substitutos e/ou segurança)</b>	Custo de oportunidade de tomada de decisão de um medicamento para definir os limites de pagamento ou reembolso do governo ou da seguradora. É necessária uma medição da atratividade do reembolso e do copagamento comercial. Medicamentos que são mais eficazes do que os comparados existentes podem obter um preço mais alto. A disposição de pagar é baseada no valor clínico, econômico e em considerações sociais que podem afetar as decisões de reembolso do governo e da seguradora. As decisões de reembolso dependem das definições de valor. O valor na saúde pode ser definido como “resultados de saúde por dólar alcançado”. Os comportamentos do paciente ou do consumidor são afetados por (e respondem correspondentemente) ao preço e à mudança de preço de qualquer produto ou serviço de saúde. Elasticidade-preço da demanda, ou seja, a variação percentual da demanda em relação ao valor do produto, deve ser considerada.
	<b>Acessibilidade e Disponibilidade</b>	Critérios relacionados à disponibilidade e acessibilidade são os dois principais critérios para avaliar se os pacientes podem receber tratamento oportuno, adequado e eficiente. A acessibilidade é medida como a capacidade dos residentes de pagar um curso de tratamento com base nos salários-mínimos locais.
	<b>Preferências dos pacientes</b>	Esses critérios movem a discussão do custo para o alinhamento do valor clínico para os pacientes. As preferências do paciente podem ser usadas para informar a tomada de decisões ao longo do ciclo de vida do produto em quatro domínios: satisfação com o tratamento, incômodo com os sintomas, administração do tratamento e impacto na vida diária. Os pacientes têm um papel a desempenhar junto com todas as outras partes interessadas na determinação dos resultados e prioridades pretendidos, incerteza aceitável, bem como benefício/risco e valor de um medicamento. Suas recomendações e conclusões podem ser diferentes das dos reguladores, pagadores, pesquisadores acadêmicos, outros profissionais de saúde e da indústria, tornando ainda mais importante que essas opiniões sejam bem compreendidas por todos aqueles que tomam decisões.

**Quadro 10** – Resumo dos temas identificados na revisão de escopo para a seleção de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica. Critérios, subcritérios e respectivas descrições (continuação)

<b>Critério e Escopo</b>	<b>Subcritério</b>	<b>Descrição</b>
<b>Econômico sob a ótica da demanda do IFA</b> (Continuação)	<b>Critérios para subsidiar a produção de medicamentos</b>	Critérios para priorizar e aumentar a legitimidade dos processos de subsídio farmacêutico (ou financiamento de medicamentos) e torná-los mais aceitáveis para uma ampla gama de partes interessadas.
	<b>Critérios relacionados a doenças específicas</b>	Critérios de avaliação do valor dos medicamentos órfãos para doenças raras; antibióticos para doenças infecciosas. Medicamentos para doenças negligenciadas e necessidades não atendidas. As medidas do impacto dos tratamentos e medicamentos disponíveis em doenças com risco de vida ou cronicamente debilitantes precisam ser avaliadas.
<b>Viabilidade Técnica</b>	<b>Garantia de qualidade do IFA</b>	Critérios que consideram a garantia da qualidade do produto e do fabricante: Garantia da qualidade do produto: os padrões de equivalência do medicamento ao padrão inovador; Critérios de garantia de qualidade do fabricante: padrões de qualidade do processo de fabricação e se a fabricação é feita dentro ou fora do mercado local. Disponibilidade local de estrutura capaz de gerenciar questões de segurança ou eventos adversos do produto;
	<b>Processo de Produção / Viabilidade Técnica / Complexidade de Fabricação</b>	Os critérios consideram a complexidade da fabricação em termos de reprodutibilidade/processo lote a lote, equipamentos e sistema de qualidade. Concentra-se na fabricação de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) que perderam a proteção de patente.
<b>Impacto Ambiental</b>	<b>Risco ambiental causado por emissões e geração de resíduos durante o processo upstream de nível I</b>	Critérios que consideram o risco ambiental representado pela fabricação individual do IFA no Nível 1 - fase de produção do IFA do seu início até o portão da fábrica: Produção do IFA, incluindo extração, processamento, produção e transporte de matérias-primas. Os seguintes processos de atribuição fazem parte do sistema de produção e são classificados como processos a montante: • Produção de matérias-primas e produtos químicos usados como insumos para o processo principal. A produção inclui extração, transporte e refinamento de recursos. • Produção de solventes e catalisadores utilizados no processo principal • Geração de energia utilizada nos processos upstream • Transportes entre processos upstream • Tratamento de resíduos gerados no processo upstream; Riscos: • Fabricação e armazenamento do IFA (incluindo todas as etapas intermediárias) • Uso e descarte de solventes e catalisadores; • Recuperação e incineração de solventes; • Geração de energia utilizada no processo principal; • Transportes de e para as etapas do processo principal; • Tratamento de resíduos gerados no processo principal;

**Quadro 10** – Resumo dos temas identificados na revisão de escopo para a identificação de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica. Critérios, subcritérios e respectivas descrições (conclusão)

<b>Critério e Escopo</b>	<b>Subcritério</b>	<b>Descrição</b>
<b>Visão Estratégica</b>	<b>Evitar riscos de interrupção de abastecimento, garantindo o acesso a medicamentos essenciais</b>	Critérios que levam em consideração o risco de indisponibilidade/escassez de medicamentos essenciais usados como intervenções salvadoras de vidas ou para condições de alta gravidade e medicamentos sem substituto disponível no mercado. Os medicamentos essenciais são aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de cuidados de saúde da população (OMS). Eles são selecionados de acordo com a relevância para a saúde pública, evidências de eficácia e segurança e custo-efetividade comparativa. O fornecimento de medicamentos essenciais é uma questão de oferta de “bem público”, no sentido de que o mercado privado muitas vezes não supre adequadamente.
	<b>Incentivos à inovação/ Geração de externalidades positivas e transbordamento científico</b>	Critérios consideram a visão estratégica de estimular a valorização de medicamentos para promover a sua “eficiência dinâmica”. As Políticas Industriais (preços e reembolsos) devem ser desenhadas para impulsionar a inovação e, ao mesmo tempo, garantir que o recurso dos contribuintes seja gasto de forma eficiente.

**Quadro 11** – Artigos selecionados por pergunta da revisão de escopo para a identificação de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica (continua)

<b>Critério/ Escopo</b>	<b>Subcritério</b>	<b>Pergunta 1</b>	<b>Pergunta 2</b>	<b>Pergunta 3</b>	<b>Pergunta 4</b>
<b>Econômico sob a ótica da oferta do IFA</b>	<b>Custos de Matéria-Prima / Custos de Fabricação</b>	(Hilbert and Blome,2015)	(Plotkin, 2017); (Crawford, 2012)		
	<b>Quantidade/tamanho da população-alvo/economias de escala</b>		(Foroutan <i>et al.</i> , 2018); (Suwanthawornkul, 2018); (Berdud <i>et al.</i> , 2020); (Hupcey and Ekins, 2007)		
	<b>Retorno sobre o investimento/ Maximização do lucro/ Otimização do portfólio de produtos</b>	(Balestra, 2017); (Bujar <i>et al.</i> , 2017)	(Ardal , 2018); (Balestra, 2017); (Vennemann, 2019); (Keyhani, 2005); (Moreno and Epstein, 2019); (Aurentz, 2011)	(Verghese <i>et al.</i> , 2019)	
	<b>Competitividade Industrial</b>		(Costantino, 2021); (Mahajan <i>et al.</i> , 2020); (Cherian, 2021)	(Xu <i>et al.</i> , 2020); (De Vet <i>et al.</i> , 2021)	
<b>Econômico sob a ótica da demanda do IFA</b>	<b>Impacto projetado no orçamento dos pagadores (BIA) a curto e médio prazos</b>			(Angelis <i>et al.</i> ,2018)	
	<b>AVALIAÇÃO DE VALOR do medicamento relacionado ao seu GANHO DE SAÚDE (benefícios para a saúde do uso do medicamento, incluindo melhor qualidade de vida, sobrevida, desfechos clínicos substitutos e/ou segurança)</b>		(Aurentz, 2011); (Vennemann, 2019); (Leong <i>et al.</i> ,2013); (Kreiner, 1995); (Antoñanzas, 2016); (Camejo <i>et al.</i> , 2014); (Mendoza, 2019) ; (Vogler <i>et al.</i> , 2017); (Brixner <i>et al.</i> , 2018)	(Angelis <i>et al.</i> , 2018); (Jakab <i>et al.</i> , 2020); (Angelis and Kanavos, 2017); (Gonçalves, 2020); (Leong <i>et al.</i> , 2013); (Kreiner, 1995); (Angelis <i>et al.</i> , 2018); (Nicod and Kanavos, 2016); (Sorenson <i>et al.</i> , 2017 -02); (Aranda-Reneo, 2021); (Frutos Pérez-Surio <i>et al.</i> , 2019); (Pauwels <i>et al.</i> , 2016); (Leong <i>et al.</i> , 2013); (Kreiner, 1995); (Vogler <i>et al.</i> , 2018); (Antoñanzas, 2016); (Benzi and Ceci, 1998); (Nicod and Kanavos, 2016); (Simoens, 2010); (Rizzardo <i>et al.</i> (2019); (Sorenson <i>et al.</i> , 2017 (b)); (Dionne <i>et al.</i> , 2016); (Chambers, 2014); (Mitchell <i>et al.</i> , 2021); (Bae <i>et al.</i> , 2018); (Drake <i>et al.</i> , 2017); (Bastani <i>et al.</i> , 2019); (Jönsson, 2004)	
	<b>Acessibilidade e Disponibilidade</b>			(Gong. <i>et al.</i> , 2016)	
	<b>Preferências dos pacientes</b>			(Young <i>et al.</i> , 2017); (Cook <i>et al.</i> , 2019); (Hoos <i>et al.</i> , 2015)	
	<b>Critérios para subsidiar a produção de medicamentos</b>			(Pace <i>et al.</i> , 2015); (Afsharmanesh, 2020)	
	<b>Critérios relacionados a doenças específicas</b>			(Kramer, 2021); (Vreman <i>et al.</i> , 2019)	
	<b>Viabilidade Técnica</b>	<b>Garantia de qualidade do IFA</b>		(Farghaly <i>et al.</i> , 2021); (Ganzer <i>et al.</i> , 2005); (Brixner <i>et al.</i> , 2018)	

**Quadro 11** – Artigos selecionados por pergunta da revisão de escopo para a identificação de métodos e critérios de decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica (conclusão)

<b>Critério/ Escopo</b>	<b>Subcritério</b>	<b>Pergunta 1</b>	<b>Pergunta 2</b>	<b>Pergunta 3</b>	<b>Pergunta 4</b>
<b>Viabilidade Técnica (Continuação)</b>	<b>Processo de Produção / Viabilidade Técnica / Complexidade de Fabricação</b>		(Panzitta, 2015); (Lugovoi <i>et al.</i> , 2021); (Ougier <i>et al.</i> , 2021)	(Kameda, 2014)	
	<b>Risco ambiental causado por emissões e geração de resíduos durante o processo upstream de nível I</b>		(Pålsson, 2019); (Renteria Gamiz, 2019); (Segawa <i>et al.</i> , 2016); (Sarasati and Dachyar, 2021); (Kar, 2018); (Li <i>et al.</i> , 2020); (Ougier <i>et al.</i> , 2021)	(Kar, 2018); (Forster, 2014); (Costantino, 2021); (Abbott, 2004); (Duong <i>et al.</i> 2019); (Reidelberg, 2007); (Nyakatawa, 2016); (Zarei, 2020); (Moosivand <i>et al.</i> , 2021) (Shukar <i>et al.</i> , 2021); (Cogan <i>et al.</i> , 2018); (Tucker, 2020); (Ventola, 2011); (Jackson; Faith, 2013)	
<b>Visão Estratégica</b>	<b>Evitar riscos de interrupção de abastecimento, garantindo o acesso a medicamentos essenciais</b>		(Bonvillian, 2021); (Hilbert and Blome, 2015); (Panzitta, 2017); (Milind; Sriram, 2020); (Moktadir <i>et al.</i> , 2018); (Zhu <i>et al.</i> , 2020); (Shukar <i>et al.</i> , 2021); (Cogan <i>et al.</i> , 2018); (Guharoy, 2021)	(Costantino, 2021); (Abbott, 2004); (Duong <i>et al.</i> , 2019); (Reidelberg, 2007); (Nyakatawa, 2016); (Zarei, 2020); (Moosivand <i>et al.</i> , 2021); (Shukar <i>et al.</i> , 2021); (Cogan <i>et al.</i> , 2018); (Tucker, 2020); (Ventola, 2011); (Jackson and Faith, 2013)	
	<b>Incentivos à inovação/ Geração de externalidades positivas e transbordamento científico</b>		(Ahn, 2017); (Jakab <i>et al.</i> , 2020); (Botwright, 2020)	(Verghese <i>et al.</i> , 2019); (Angelis <i>et al.</i> , 2018); (Hughes, 2012); (Chalkidou, 2010); (Garrison, 2019); (Messori A., 2016); (Castillo-Laborde and Silva-Illanes, 2014); (Messori, 2016); (Moreno and Epstein, 2019); (Camejo <i>et al.</i> , 2014); (Zelei <i>et al.</i> , 2021); (De Pinho Campos, 2011)	
<b>Métodos e Técnicas</b>	<b>Métodos de Ponderação</b>				(Islei <i>et al.</i> , 1991); (Németh <i>et al.</i> , 2019)
	<b>Avaliação de risco</b>				(Milind and Sriram, 2020); (Moktadir <i>et al.</i> , 2018)
	<b>Previsão de demanda</b>				(Sekri, 2006)
	<b>Modelo de Decisão</b>				(Thokala, 2016); (López-Cuadrado <i>et al.</i> , 2020); (Vernon and Hugen, 2006); (Chen and Hung, 2010); (Moktadir <i>et al.</i> , 2018); (Hasan <i>et al.</i> , 2019); (Carlsson, 1979); (Ogorodova, 2016)

Finalmente, em resposta à pergunta 4: Quais são os métodos que utilizam ferramentas de análise de dados para as questões 1 a 3? Foram escolhidos oito artigos de periódicos que abordavam as questões relativas à adoção de métodos e técnicas aplicáveis à modelagem de atributos que respondessem aos diversos critérios: Ponderação; Tomada de decisão; Avaliação do risco; e Previsão (Quadro 12).

**Quadro 12** – Métodos e técnicas de decisão identificados na revisão de escopo para a decisão de nacionalização parcial da cadeia de suprimentos farmacêutica

<b>Critério e Escopo</b>	<b>Subcritério</b>	<b>Descrição</b>
<b>Métodos e Técnicas</b>	<b>Métodos de Ponderação</b>	Técnicas de ponderação para obtenção de pesos de critérios e subcritérios.
	<b>Avaliação de risco</b>	Métodos para selecionar os riscos relevantes associados às Cadeias de Suprimentos Farmacêuticos (PSCs). O risco é representado em termos de um evento incerto que provavelmente poderia levar a resultados desfavoráveis, como atraso na entrega, encargos financeiros, perda de negócios, etc.
	<b>Previsão de demanda</b>	A previsão de demanda atende a quatro funções críticas para a entrega eficaz de medicamentos e suprimentos: 1. Permite que os fabricantes planejem a capacidade de produção, garantindo suprimento suficiente para atender à demanda. 2. Fornece aos fabricantes informações sobre o novo potencial de mercado, permitindo-lhes alocar com eficiência recursos para desenvolver, produzir e comercializar novos produtos. 3. Capacita os sistemas de saúde nos países em desenvolvimento para desenvolver a capacidade de fornecer produtos, adequados à escala e ao mix necessários. 4. Permite que os investidores aloquem seus recursos com eficiência, garantindo a oferta adequada de produtos a preços justos.
	<b>Modelo de Decisão</b>	Resolução de problemas

## 6.2. Conclusões do capítulo 6

A revisão de escopo deste trabalho acadêmico – que é parte integrante desta tese e que foi publicada em 12 de janeiro de 2023 – <https://www.mdpi.com/2227-7099/11/1/25> – foi a primeira revisão abrangente da literatura disponível sobre aspectos relacionados à Nacionalização Parcial da Cadeia de Suprimentos Farmacêutica (NPCSF). Ela fornece bases e parâmetros sobre os quais se pode construir uma estrutura analítica que permita explorar as estratégias nacionais que podem ser adotadas.

Políticas eficazes precisam ser implementadas para desenvolver uma cadeia de suprimentos robusta, motivar os fabricantes a adotarem sistemas de qualidade

reconhecidos e priorizar a fabricação dos medicamentos com maior risco de escassez. É também necessária atenção especial no lado clínico, por meio de treinamento de profissionais de saúde e de educação da população para minimizar as perdas de saúde (AMIRSHAHI *et al.*, 2014).

É imprescindível, diante do exposto, envolver as partes interessadas em âmbitos nacional e internacional para lidar com ameaças de escassez global de medicamentos, chamando para participação nos debates e decisões todos os atores que compõem a cadeia de suprimentos farmacêutica.

Nesse sentido, seria recomendável a adoção de uma abordagem unificada, liderada pelos governos e apoiada pelos reguladores e pela indústria, para garantir que vários fornecedores possam competir em elos críticos da cadeia. O sucesso dependerá do desenvolvimento de incentivos suficientes para que as empresas farmacêuticas entrem e permaneçam no mercado.

As partes interessadas, como a indústria, os sistemas de saúde e os pacientes podem se beneficiar do planejamento de investimentos privados e públicos para promover a nacionalização da cadeia de suprimentos com a seleção assertiva de medicamentos necessários para lidar com epidemias.

Além disso, esse planejamento poderá trazer estímulos para que o ambiente se torne inovador e competitivo, tornando-se propício para evitar a escassez de medicamentos que afetam negativamente a prestação de cuidados de saúde e, também, para combater a superprodução.

Deve-se evitar o risco de superprodução global de IFAs nas listas de medicamentos essenciais. Vários países, como Índia (CHERIAN *et al.*, 2021), Estados Unidos (THE WHITE HOUSE, 2021) e Brasil (FAIRBANKS, 2022), têm defendido junto a seus gestores de políticas industriais a produção local de IFAs e a verticalização da cadeia, com base nas listas nacionais de medicamentos essenciais do Ministério da Saúde. Os critérios apresentados, combinados com os pesos que lhes são atribuídos para refletir as prioridades nacionais e os atributos qualitativos/quantitativos, poderiam servir para desenvolver modelos para alterar as listas. O uso dos critérios em modelos matemáticos ou de IA (Inteligência Artificial) permitirá que uma seleção mais ampla de produtos seja produzida localmente. De um modo ideal, esses três países densamente povoados, com alta demanda local, deveriam adotar uma estratégia comum para evitar que o excesso de oferta global



leve à queda dos preços, bem como para impulsionar a sustentabilidade econômica das empresas farmacêuticas, oferecendo melhores perspectivas de retorno do investimento em linhas de produtos.

Os critérios identificados nesta revisão de escopo apontam para a construção de um modelo geral para especificação da lista de itens a serem verticalizados. Subcritérios podem ser incluídos para ajustar este estudo no caso de surgir interesse específico em IFAs de medicamentos baseados em materiais sintéticos, biológicos ou botânicos.

## **7. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DA METODOLOGIA**

De acordo com Leong *et al.* (2013), metodologias são ferramentas para auxiliar a realização de uma avaliação científica. Apresentaremos neste capítulo a metodologia que traz um conjunto de princípios, diretrizes e ferramentas que objetivam orientar a tomada de decisões na seleção, organização, compreensão, resumo, quantificação e comunicação das evidências relevantes para as decisões de benefício-risco de produção local de insumos farmacêuticos, a qual intitulamos de MADNIFA. Trata-se de estrutura abrangente e válida para a aplicação no Brasil ou em qualquer outro país.

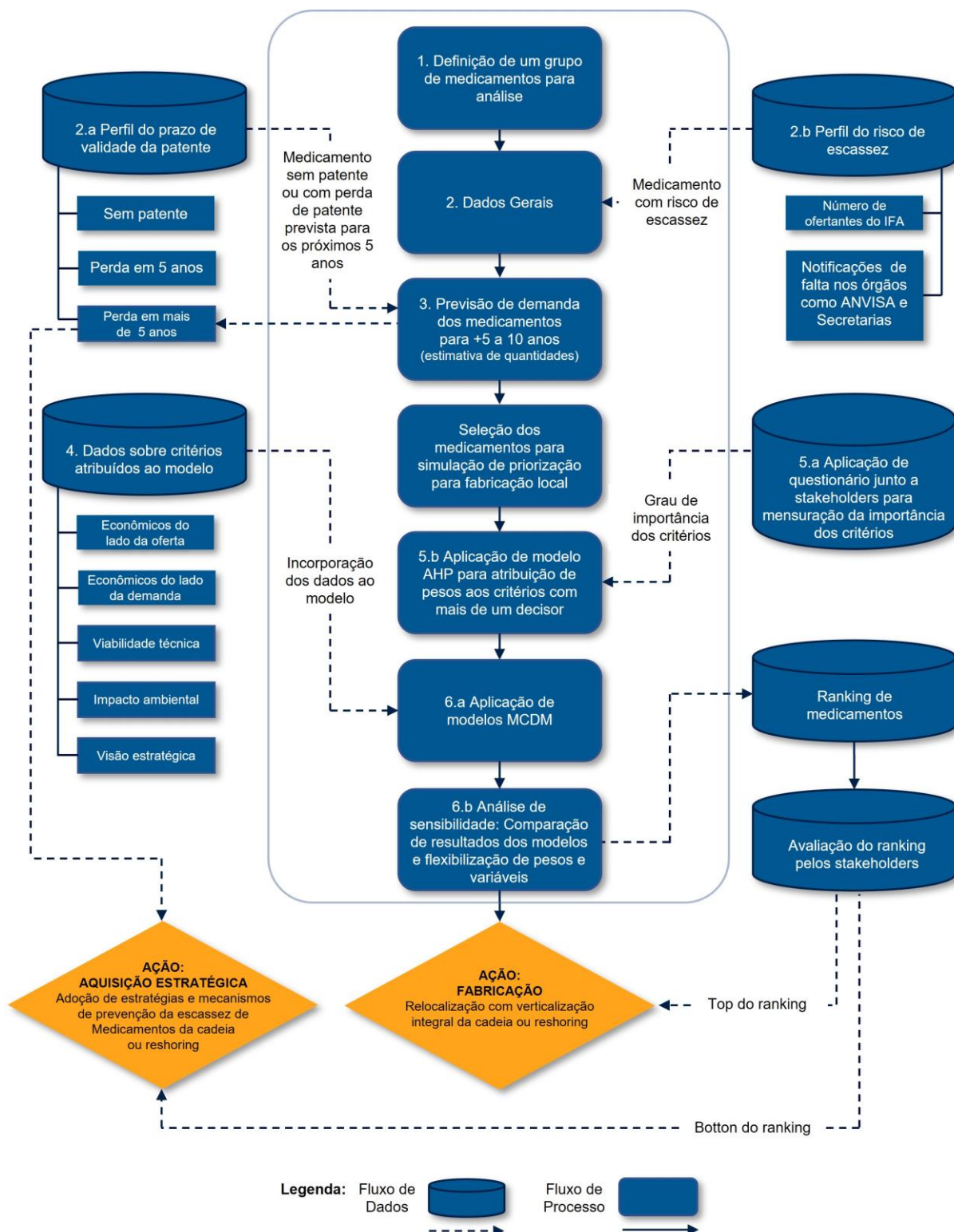
### **7.1 A MADNIFA**

A MADNIFA – Metodologia de Auxílio para a Decisão de Nacionalização Parcial da Cadeia de Produção de Medicamentos e seus Insumos (IFAs): Uma Proposta Mitigar a Escassez de Medicamentos é um algoritmo.

Um algoritmo é um conjunto de regras e procedimentos lógicos perfeitamente definidos que levam à solução de um problema em um número finito de etapas. Os três tipos mais utilizados de algoritmos são, a saber: i) a descrição narrativa; ii) o fluxograma; e iii) um código de programação. Um algoritmo é, em geral, composto por três etapas, são elas, a saber: i) entrada: são os dados de entrada do algoritmo; ii) processamento: são os procedimentos utilizados para chegar ao resultado; e iii) saída: são os dados já processados.

A seguir apresentar-se-á a representação gráfica da MADNIFA por meio de fluxograma, bem como a explanação de cada uma de suas etapas na sequência.

Figura 25 – Fluxograma da Metodologia MADNIFA



Para a aplicação da metodologia MADNIFA, inicialmente, faz-se necessário definir uma amostra ou grupo de medicamentos a serem objetos de análise na MADNIFA.

### 7.1.1 Entrada de dados

Ao longo do processo de análise dos artigos lidos para a revisão de literatura de escopo (Capítulo 4), consultaram-se e catalogaram-se as bases de dados que foram utilizadas por diversos autores nas suas respectivas análises. Constatou-se que, a depender da classe/subclasse terapêutica, pode não haver disponibilidade da totalidade dos dados necessários para traduzir os atributos dos medicamentos e seus insumos, podendo ser os dados públicos e gratuitos ou privados e pagos.

Por isso, recomenda-se aplicar a MADNIFA por etapas, selecionando por exemplo, pelo CID, que é a base para identificar tendências e estatísticas de saúde em todo o mundo, ou por classes terapêuticas, e limitar a dificuldade de coleta de dados para o caso de cada grupo escolhido.

Detalharam-se a seguir os conjuntos de dados a serem coletados sobre os medicamentos, necessários para a aplicação da MADNIFA conforme expresso no Fluxograma (Figura 29).

- **Dados que refletirão o risco de escassez:** Nessa etapa coleta-se dados sobre o histórico (passado e potencial) da escassez do medicamento por meio de informações e notificações de falta nos órgãos como ANVISA, secretarias estaduais de saúde, municipais e hospitais. Além disso, Milind, (2020) e Moktadir, (2018), sugerem o levantamento das informações tais como: Número de fabricantes do IFA, geolocalização das fábricas dos fornecedores dos IFAs, número de detentores de autorização de comercialização, número de duração de pedidos em atraso, lucratividade por dose, receita de vendas média, grau de dificuldade do processo de produção, grau de incerteza quanto ao volume de vendas, quantidade demandada nos últimos 5 anos, grau de incerteza quanto à receita de vendas, existência ou não de importações paralelas, para estimar o risco de escassez de medicamentos.

A análise do risco de escassez será complementada na etapa de Processamento da MADNIFA, por meio da previsão de demanda dos medicamentos selecionados para os cinco anos prospectivos.

- **Validade da patente dos medicamentos em análise:** Não caberá ao grupo de *stakeholders* participantes das consultas para a aplicação da MADNIFA decidir quanto à produção local de insumos de medicamentos cuja patente pertence ainda ao seu detentor e ainda pertencerá por mais de cinco anos. Nesse caso de vigência, havendo risco de escassez, medidas relacionadas à Aquisição Estratégica deverão ser aplicadas, para que os citados riscos sejam minimizados. Por outro lado, serão, sim, incluídos na análise do MADNIFA aqueles medicamentos entre os da amostra selecionada que já perderam a patente ou cuja patente esteja para expirar nos próximos cinco anos, que é o tempo médio de estruturação da capacidade produtiva, conforme explanado no Capítulo 2.
- **Dados que reflitam os atributos dos 5 critérios e 15 subcritérios da MADNIFA:** Um atributo é definido como uma "medida quantitativa ou qualitativa de desempenho associada a um determinado critério" (BELTON; STEWART, 2002), ou um "descriptor de desempenho ou impacto que requer ordenação de preferência" (KEENEY, 1992). Nessa etapa, coletam-se dados que reflitam os atributos que permitam a quantificação ou qualificação de cada critério que foi definido na MADNIFA, no Capítulo 6, por meio de revisão de literatura de escopo. Os dados a serem coletados deverão traduzir os atributos dos critérios e subcritérios mapeados para a MADNIFA no capítulo 6.
- **Questionário de coleta de informações junto a *stakeholders* de modo a atribuir pesos aos critérios.** A atribuição de pesos aos critérios caberá aos agentes implicados, por isso ela ocorre por meio da aplicação de questionário para a mensuração da importância dos critérios. Como os

*stakeholders* têm interesses diferentes, é necessário chegar-se a um peso único aos critérios por meio de análise multiator e multiatributo conforme já explanado no capítulo 3 da presente pesquisa, para que se possa prosseguir para a etapa de processamento dos dados.

### 7.1.2 Processamento

- **Análise do risco de escassez:** Os dados coletados que tratam do risco de escassez devem ser analisados à luz de um modelo AHP simples, a exemplo de Milind e Sriram (2020) e Moktadir (2018). Para evitar o envio de vários questionários aos fabricantes, os pesos a serem atribuídos podem ser os mesmos adotados por Milind e Sriram (2020).
- **Previsão de demanda dos medicamentos cuja patente expirou:** Do grupo de medicamentos escolhido pelos *stakeholders* a serem objeto de análise na MADNIFA, serão excluídos os medicamentos com patente em vigência no presente e a médio prazo e aqueles que não apresentam risco evidente de escassez. Dessa seleção, será feita uma análise de previsão de demanda para a estimativa de quantidades a serem demandadas nos próximos 5 a 8 anos, por método de regressão linear ou por *machine learning*, método esse a ser definido de acordo com a análise do perfil dos dados daquele grupo de produtos (se apresenta ou não sazonalidade, etc.). Os dados processados nesta etapa são os coletados sobre a quantidade mensal de compras nas farmácias nos últimos 5 anos (5 x 12 meses = 60 observações). Observamos que os registros de compras de medicamentos com receitas médicas no Brasil geram 53 milhões de linhas de dados, não sendo, portanto, trivial o desenvolvimento dessa etapa do algoritmo, dada a enorme quantidade de dados a serem coletados para essa etapa de previsão;
- **Cálculo dos pesos a serem atribuídos aos critérios em tomada de Decisão Multiator (MADM):** A MADNIFA prevê a consulta a *stakeholders* com interesses distintos: indústria; pacientes e agentes pagadores, como governos e planos de saúde. O questionário obterá pesos colhidos sob a ótica desses agentes e esses dados terão de chegar a um denominador

comum com base em um método. As fórmulas de cálculo foram propostas por Aguarón *et al.* (2019), que descrevem como tratar e dar consistência a essas informações a serem colhidas no questionário, conforme se verifica no Anexo C.

- **Aplicação de dois modelos multicritério selecionados:** A seleção dos modelos para o MADNIFA foi feita à luz da revisão de literatura e análise dos modelos de análise multicritério (MCDM) apresentados no Capítulo 3. Seguimos também a seleção dos modelos expressa no Quadro 6, na qual resumiu-se a escolha de métodos MCDM, realizada por parte dos autores lá citados para os seguintes casos, a saber: 1) aplicação em grandes bases de dados; 2) aplicação quando existe a presença de risco e incerteza; 3) aplicação em decisões na área da saúde; e 4) aplicação em decisões que envolvem seleção de portfólios de medicamentos. Ainda, dado o fato de os dados serem discretos, não difusos e a necessidade da decisão por priorização/ranqueamento, sugerimos a adoção dos métodos: Topsis, Electre Tri e ANP.
- **Análise de sensibilidade:** De acordo com Vassoney *et al.* (2021), a análise de sensibilidade é um procedimento importante que permite a testagem do grau de mudança no ranking geral obtido na etapa anterior – de aplicação dos modelos multicritério selecionados – quando os dados de entrada são levemente modificados. Isso é necessário porque a definição dos pesos dos critérios por parte de *stakeholders* ocorre por preferências subjetivas. Assim, a análise de sensibilidade pode ser útil para avaliar a estabilidade e robustez do ranking de medicamentos obtido por meio das preferências dos *stakeholders*.

### 7.1.3 Saída/resultados

- **Resultado da aplicação da MADNIFA** por meio da implementação das etapas descritas anteriormente será a obtenção de um ranking de medicamentos cuja fabricação local poderá ser priorizada.

#### 7.1.4 Ações decorrentes

- **Avaliação do ranking pelos *stakeholders*:** O resultado da MADNIFA deverá ser apresentado aos *stakeholders* em um seminário, evento ou diálogo deliberativo, em que os diálogos deliberativos são um processo de grupo que pode ajudar a integrar e interpretar dados científicos e contextuais com o objetivo de informar o desenvolvimento de políticas (CULYER; LOMAS, 2006), entre outros objetivos.
- **Aquisição Estratégica:** No Capítulo 3, descreveram-se em detalhe as várias ações que podem ser adotadas nos casos em que se evidencie risco de escassez de medicamentos quando a patente está em vigor, cabendo, portanto, as decisões sobre a produção do IFA ao seu detentor e também no caso de a MADNIFA revelar que o medicamento não necessite ser priorizado para a produção local, mas, ainda assim, alguma medida deva ser tomada para evitar o risco de escassez. Resumiram-se abaixo as medidas, conforme pode-se verificar no Quadro 13.



**Quadro 13** – Ações de aquisição estratégica de medicamentos que apresentem risco de escassez sem prioridade de *reshoring*

Estratégia	Ação
<b>Tornar as cadeias de suprimento e distribuição de IFAs e Medicamentos mais resilientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprimorar a gestão dos estoques</li> <li>• Diversificar opções de fornecedores</li> <li>• Aprimorar práticas de aquisição de insumos e produtos finais</li> <li>• Diminuir o risco de interrupções de oferta de IFAs aumentando investimentos em sistemas de qualidade de processos industriais</li> <li>• Criação de sistema de alerta sobre risco de escassez de produtos finais</li> <li>• Criação de sistema de alerta sobre interrupções no fornecimento de insumos</li> </ul>
<b>Estímulo à produção do medicamento para assegurar o fornecimento ininterrupto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da atratividade econômica de produzir o medicamento</li> <li>• Aumento da capacidade instalada</li> <li>• Estímulo à produção local do bem final - medicamento</li> </ul>
<b>Intervenção governamental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compras governamentais</li> <li>• Fomento à inovação e aceleração à concessão de patentes</li> <li>• Notificação de escassez</li> </ul>

- **Fabricação Local:** Algumas ações serão recomendadas no caso de a MADNIFA indicar que o medicamento deva ser priorizado para a produção local, além da realocação com verticalização integral da cadeia ou *reshoring*. Essas ações estão listadas na Quadro 14.

**Quadro 14** – Ações junto ao mercado de medicamentos que apresentem risco de escassez com prioridade de reshoring

<b>Estratégia</b>	<b>Ação</b>
<b>Estímulo à produção local do IFA para assegurar fornecimento ininterrupto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Relocalização com verticalização integral da cadeia, incluindo IFA e material de partida ou <i>reshoring</i></li></ul>
<b>Intervenção governamental</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Compras governamentais</li><li>• Apoio ao investimento e à formação de clusters de empresas com concentração regional voltadas a dar suporte mútuo ao setor farmoquímico</li><li>• Fomento à inovação e agilização de concessão de patentes</li></ul>

## 8. APLICAÇÃO E COMPROVAÇÃO DOS BENEFÍCIOS PROPOSTOS PELA MADNIFA

A aplicação e comprovação dos benefícios propostos pela MADNIFA se dá por meio da incorporação de dados aos atributos descritos no Fluxograma da Metodologia MADNIFA (Figura 25), ao caso de um grupo de medicamentos e seus IFAs, conforme será exposto a seguir.

### 8.1 Etapa 1 da MADNIFA – Seleção de um grupo de medicamentos para a análise e teste

A escassez de antibióticos, inclusive em países desenvolvidos, tem sido observada na literatura acadêmica conforme já descrito no capítulo 5 que tratou da escassez de medicamentos. Tal constatação se soma ao risco epidemiológico crescente de resistência a antibióticos.

A resistência aos antibióticos é um problema de saúde relevante e com fortes impactos clínicos e econômicos no planeta. Bactérias resistentes a pelo menos três classes diferentes de antimicrobianos, definidas como multirresistentes, têm se tornado comuns, especialmente em hospitais, havendo o risco de que infecções aparentemente controladas, facilmente se transformem em ameaças letais.

De acordo com a “The Access to Medicine Foundation”, infecções resistentes a medicamentos (RAM) têm causado milhões de mortes evitáveis a cada ano. Somente em 2019, houve cerca de 4,95 milhões de mortes associadas à RAM e mais de um milhão de pessoas morreram como resultado direto da resistência a antibióticos (The Access to Medicine Foundation, 2022).

De acordo com Terreni *et al.* (2021), patógenos como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *enterococos* resistentes à vancomicina (VRE) tornaram-se extremamente difíceis de se erradicar. Os autores supracitados estimam que, a cada ano, mais de 2,8 milhões de pessoas, somente nos Estados Unidos, contraíram uma infecção resistente aos antibióticos tradicionais, causando mais de 35 mil mortes. Segundo esses mesmos autores, na Europa, a resistência aos antibióticos é responsável por cerca de 33 mil mortes por ano.

Antibióticos e antifúngicos não são apenas vitais no tratamento de infecções. Eles também desempenham um papel essencial na prevenção de infecções, por exemplo, após cirurgia, para pessoas imunocomprometidas, como aquelas com HIV/AIDS, e para pessoas submetidas a tratamentos agressivos de câncer. Esses medicamentos também são ferramentas críticas na proteção de recém-nascidos, cujos sistemas imunológicos ainda não tenham sido totalmente desenvolvidos, de infecções bacterianas e fúngicas (The Access to Medicine Foundation, 2022).

Na análise de Terreni *et al.* (2021), globalmente, pneumonia e infecções sanguíneas que causam sepse contribuem fortemente para a mortalidade infantil nos primeiros cinco anos de vida. Aproximadamente 30% dos recém-nascidos com sepse morrem de infecções bacterianas resistentes aos antibióticos tradicionais.

Embora muitos debates globais sobre saúde se concentrem em reduzir a RAM, há falta de acesso a antibióticos e antifúngicos essenciais para pessoas que vivem em países de baixa e média rendas (LMICs). Além disso, o uso excessivo ou indevido de antibióticos e antifúngicos também é um importante fator de tratamentos com antibióticos.

E, quando os antibióticos e os diagnósticos não estão disponíveis, isso não só tem um grande impacto sobre as pessoas diretamente afetadas pela doença, mas também representa um perigo para a população em geral. Isso ocorre porque, se o tratamento certo não estiver acessível, os médicos precisam recorrer a tratamentos não tão recomendáveis quanto ao que seria ideal, o que dá aos patógenos uma oportunidade de desenvolver resistência (The Access to Medicine Foundation, 2022).

Apesar de muitas descobertas de antibióticos no último século, desde a década de 1990, tem havido declínio no desenvolvimento de fármacos antimicrobianos, fato que ocorre concomitante ao aumento do fenômeno da resistência aos antibióticos. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma lista das principais bactérias resistentes a antibióticos do mundo, para as quais há uma demanda urgente por novos tratamentos.

A escolha pela utilização de um grupo de IFAs de antibióticos no teste do MADNIFA deu-se pelo risco de escassez e relevância epidemiológica desse grupo de produtos, conforme exposto anteriormente.

Decidiu-se por aplicar o teste do MADNIFA em uma amostra de antibióticos apontados pela OMS, em manual intitulado: “Lista de Antibióticos Essenciais:

melhorando a conscientização sobre antibióticos – AWaRe” como os de maior importância global, por terem seus efeitos terapêuticos comprovados e abrangerem o amplo leque de doenças infecciosas. O grupo de antibióticos consta das páginas 373 a 383 do referido manual (WHO, 2022).

No mesmo documento, a OMS indica a escolha de antibióticos, de acordo com o sintoma, para adultos e para crianças, dose, via de administração e duração do tratamento para síndromes infecciosas. O manual objetiva fornecer orientações clínicas sobre o manejo de infecções, incluindo recomendações para tratamento antibiótico. As recomendações de tratamento com antibióticos descritas no Manual fundamentam-se em revisões de literatura baseadas em evidência, atualizadas bianualmente desde 2017, e posteriormente em 2019 e 2021 (WHO, 2022).

O manual fornece ainda orientação sobre como otimizar o uso dos antibióticos listados, tendo como base nos princípios da estrutura AWaRe (acrônimo para Access – Watch and Reserve), que são os seguintes, a saber: 1) Maximizar eficácia clínica; 2) Minimizar a toxicidade; 3) Minimizar custos desnecessários para pacientes e sistemas de saúde; 4) Reduzir o surgimento e propagação da resistência aos antibióticos (ou seja, priorizar os antibióticos que são menos propensos a levar à resistência a antibióticos em um paciente individual e na comunidade); 5) Parcimônia (ou seja, evitar a inclusão de muitos antibióticos similares); e 6) Simplificação (isto é, favorecer um número menor de antibióticos que podem ser usados para tratar diferentes infecções); 7) Alinhamento com a diretriz existente da OMS.

A classificação AWaRe de antibióticos foi desenvolvida em 2017 pelo Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS como uma ferramenta para apoiar os esforços de administração de antibióticos nos níveis local, nacional e global, levando em consideração o impacto de diferentes antibióticos e classes de antibióticos na resistência antimicrobiana, para enfatizar a importância de seu uso adequado. A atualização de 2021 da classificação AWaRe inclui 78 antibióticos adicionais não classificados anteriormente, elevando o total para 258.

A título meramente ilustrativo fez-se constar no Anexo C uma tabela contendo compostos naturais com atividade antimicrobiana extraída de Pancu *et al.*, 2021 que poderia ser incluída em análise similar ao teste que aqui se apresenta, por meio de uso da MADNIFA, para o caso da priorização de antibióticos originados em IFAs botânicos.

É uma ferramenta útil para monitorar o consumo de antibióticos, definir metas e monitorar os efeitos de políticas de manejo que visam otimizar o uso de antibióticos e reduzir a resistência antimicrobiana. O 13º Programa Geral de Trabalho da OMS 2019-2023 inclui uma meta para os países de pelo menos 60% do consumo total de antibióticos sendo antibióticos do grupo de acesso.<sup>6</sup>

Na aplicação e comprovação dos benefícios propostos pela MADNIFA, selecionou-se 37<sup>7</sup> (da listagem de 2022) dentre os 258 (da listagem de julho de 2023).

Quanto ao impacto econômico desse segmento, o mercado global de Ingrediente Farmacêutico Ativo (API) de antibióticos é estimado pela Future Market Insights, Inc. em US\$ 8,65 bilhões em 2023 e deve atingir US\$ 12 bilhões em 2033, com uma taxa anual de crescimento de 3,3% em uma década (Future Market Insights, Inc., 2023).

O consumo de medicamentos pode ser medido por meio da Dose Diária Definida (DDD), que é a dose média diária de manutenção do medicamento, no caso o antimicrobiano, expressa em gramas, habitualmente usada por um adulto de 70 Kg que não sofra de insuficiência renal. Browne *et al.* (2021) analisam o consumo geral de antibióticos em 65 países. Segundo os autores, a média global varia de 4,4 a 64,4 DDD por 1.000 habitantes por dia, com a taxa global média de consumo de antibióticos subindo de 9,8 para 14,3 DDDs por 1.000 habitantes por dia entre os anos 2000 e 2018, um aumento de 46%, sendo que, no Brasil, consome-se em torno de 15 DDD por 1.000 habitantes por dia<sup>8</sup> (BROWNE *et al.*, 2021).

## **8.2 Etapa 2 da MADNIFA – Levantamento de dados gerais dos medicamentos da amostra selecionada e relativos ao perfil do prazo de validade da patente**

Não há dados completos para retratar todos os atributos dos critérios de análise necessários para a simulação do MADNIFA. Por esse motivo, a amostra

---

<sup>6</sup> Classificação AWaRe (2021). Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>. Acesso em: 10 ago. 2023.

<sup>7</sup> Rhe WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1485083/retrieve>. Acesso em: 10 ago. 2023.

<sup>8</sup> Vide mapa interativo. Uso e consumo de antibióticos. Disponível em: <https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/gram/research/visualisation-app-antibiotic-usage-and-consumption>. Acesso em: 10 ago. 2023.

AWaRe para aplicação no MADNIFA foi reduzida para os produtos cujos dados puderam ser obtidos. Ao longo da exposição do presente capítulo, apresentaram-se os dados para o conjunto do total de 37 antibióticos e apontou-se na tabela (com a marcação "...") quando a informação não foi encontrada.

Na Tabela 4, constam os dados gerais relativos à lista completa dos 37 antibióticos indicados pela OMS, tais como o meio de utilização predominante, o status atual em termos de vigência da patente, a dosagem diária recomendada, o processo de produção e a informação sobre a disponibilidade do seu dado de importação para fins de simulação no MADNIFA (WHO, 2022).

A informação sobre via de administração predominante foi obtida no manual da OMS (WHO, 2022). A informação sobre o status da vigência da patente foi extraída da Listagem CMED da Anvisa tendo sido considerados com patentes expiradas os antibióticos para os quais existe a modalidade de fabricação "genéricos" para derivados de IFAs sintéticos e "similares" para derivados de IFAs biológicos, conforme se observa no capítulo 2 desta pesquisa. A informação sobre o processo de produção foi obtida em Milind e Sriram (2020) e, posteriormente, conferida com a ajuda da empresa Pharma Services Business. À questão da disponibilidade de dados de uso público foi atribuído "sim" para antibióticos que têm seus dados de importações em quantidades (toneladas) e valores (em US\$ dólares norte-americanos) disponibilizados do site: COMEXSTAT (2023): Portal para acesso gratuito às estatísticas de comércio exterior do Brasil. Os dados de DDD para os antibióticos foram obtidos no site da WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (WHO,2022; ANVISA, 2022; MINISTÉRIO DA ECONOMIA, 2022)

**Tabela 4** – Dados Gerais do Grupo de IFAs selecionados: Listagem OMS dos antibióticos, via de administração predominante, vigência da patente, processo industrial de produção, consumo recomendado em DDD e disponibilidade de dados para simulação do MADNIFA (Continua)

Antibióticos em ordem alfabética	Via de administração predominante	Status da vigência da Patente	Processo	DDD* Recomendada	Disponibilidade de dados de uso público
Fonte da Informação	WHO, 2022 AWaRe	ANVISA CMED	Milind, 2020 Tabela 2 pg 58	WHO, 2023	Comextat
Amikacin	Injetável	Expirada	Semisintético (Fermentação)	1	Sim
Amoxicillin	Oral e Injetável	Expirada	Semisintético (Fermentação)	1,5	Sim
Amoxicillin+clavulanic acid	Oral e Injetável	Expirada	Semisintético (Fermentação)	1,5	Não
Ampicillin/Amoxicillin	Injetável	Expirada	Semisintético	6	Sim
Azithromycin	Oral	Expirada	Semisintético	0,3	Sim
Benzylpenicillin	Injetável	Expirada	Fermentação	3,6	Sim
Benzathine benzylpenicillin	Injetável	Não expirada	Fermentação	3,6	Sim
Procaine benzylpenicillin	Injetável	Expirada	Fermentação	0,6	Sim
Cefalexin	Oral	Expirada	Semisintético	2	Não
Cefazolin	Injetável	Expirada	Semisintético	3	Sim
Cefiderocol	Injetável	FDA em 2019 - Novo	Semisintético	...	Não
Cefixime	Oral	N.D.	Semisintético	0,4	Sim
Cefotaxime	Injetável	Expirada	Semisintético	4	Sim
Ceftazidime+avibactam	Injetável	Não Expirada	Semisintético	6	Não
Ceftriaxone	Injetável	Expirada	Semisintético	2	Sim
Cefuroxime	Injetável	Expirada	Semisintético	0,5	Sim
Ciprofloxacina	Oral	Expirada	Sintético	1	Não
Chloramphenicol	Injetável	Expirada	Sintético	3	Sim
Clarithromycin	Oral e injetável	Expirada	Semisintético	0,5	Sim
Clindamycin	Oral e Injetável	Expirada	Fermentação	1,2	Sim
Cloxacillin or Flucloxacillin	Oral e Injetável	N.D.	Semisintético	2 ou 3	Não
Doxycycline	Oral	Expirada	Semisintético	0,1	Sim
Gentamicin	Injetável	Expirada	Fermentação	0,24	Sim
Fosfomicin	Injetável	Expirada	Sintético	3	Não
Linezolid	Oral e injetável	Expirada	Sintético	1,2	Não
Meropenem	Injetável	Expirada	Semisintético (Fermentação)	3	Não
Meropenem+vaborbactam	Injetável	FDA em 2019 - Novo	Semisintético	3	Não
Metronidazole	Oral e injetável	Expirada	Sintético	1,5	Não
Nitrofurantoin	Oral	Expirada	Sintético	0,2	Não
Phenoxymethylpenicillin	Oral	Expirada	Semisintético	2	Sim
Piperacillin+tazobactam	Injetável	Expirada	Semisintético (Fermentação)	14	Não
Plazomicin	Oral	N.D.	Semisintético	1	Sim
Polymixin B	Injetável	Expirada	Fermentação	0,15	Sim
Polymyxin E (colistin)	Oral	Expirada	Fermentação	3	Sim
Sulfamethoxazole+trimethoprim	Oral	Expirada	Sintético	1,92	Não
Trimethoprim	Oral	Expirada	Sintético	0,4	Não
Vancomycin	Oral e injetável	Expirada	Fermentação	2	Sim

Fonte: OMS (2022); Anvisa (2022); Milind e Sriram (2020); Comextat/Ministério da Economia (2022); Browne *et al.* (2021).

\*Dose Diária Definida (DDD) é a dose média diária de manutenção do medicamento, no caso o antimicrobiano, expressa em gramas, habitualmente usada por um adulto de 70 Kg que não sofra de insuficiência renal. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01DI04&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DI04&showdescription=yes)

\*\*\* Informação Não Disponível.



### **8.3 Etapa 3 da MADNIFA – Previsão de demanda dos IFAs prospectiva para 5 anos adiante**

No Capítulo 5, item 5.7.1, subitem e, descreveu-se que a previsão da demanda serve a funções críticas para a entrega eficaz de medicamentos e suprimentos. Na revisão de literatura, verificou-se que o prazo de previsão para a nacionalização de um processo produtivo de IFAs é de no mínimo 5 anos, ao considerar atividades como construção e acreditação de instalações de fabricação entre outras etapas já descritas (SEKHRI, 2006).

Na Tabela 5, estão expostos os dados originais e os atinentes à previsão de demanda dos 20 antibióticos para os quais há informações de importações por parte do mercado farmacêutico brasileiro. Como não há produção local, os volumes e valores de importações refletem a demanda regional.

A etapa da pesquisa que tratou das projeções de demanda dos IFAs para 2028 foi recomendada e conduzida pelo economista Emerson Fernandes Marçal, dada a especificidade no âmbito das projeções.

De forma resumida, nessa etapa, adotou-se o modelo “StateSpaceModels.jl” referenciado por Saavedra *et al.* (2019). O StateSpace é usado com bastante frequência nas indústrias farmacêutica e de ciências da vida e no monitoramento de processos de substâncias e medicamentos e modelagem farmacocinética. A ferramenta permite implementar e explorar modelos de espaço de estado na análise de séries temporais, permitindo ajustes, análise de resíduos, componentes e previsões precisas. O pacote computacional é disponibilizado pela equipe da PUC-Rio com acesso aberto e gratuito.

O dado projetado da demanda de cada IFA de antibiótico é usado como variável da equação para estimar a atratividade do investimento, mais especificamente no cálculo de Valor Presente Líquido (VPL) do investimento, sendo esse um dos subcritérios aceitos entre industriais e economistas, sob a ótica dos ofertantes de medicamentos. No teste da MADNIFA utilizou-se a variável “Rentabilidade”, mas em casos reais de tomada de decisão recomenda-se usar a variável VPL.

**Tabela 5** – Previsão de demanda de IFAs de antibióticos no Brasil selecionados para a simulação do MADNIFA (Continua)

Antibióticos em ordem alfabética	DDD Utilizada	Importações anuais	Importações anuais	Preço médio do IFA	Previsão das importações anuais	Rentabilidade
Fonte	Browne et al, 2021	Comextat	Comextat	Comextat	Projetado	BCG, 2022 e Gharpure, 2020
Unidade	DDD/ mil habitantes em gramas	kgs	US\$	US\$/ Kg	US\$	%
Ano	2021	2022	2022	2022	Estimativa anual 2028-2032	
Amikacin	13,1	69.602	10.758.534	154,57	14.456.522	12%
Amoxicillin	29,4	2.168.594	71.166.199	32,82	109.607.416	12%
Amoxicillin+clavulanic acid	7,6	...	...	...	...	12%
Ampicillin/Amoxicillin	...	21.027	1.623.014	77,19	557.221	10%
Azithromycin	...	778.070	53.670.115	68,98	107.629.969	10%
Benzylpenicillin	7,9	28.842	1.239.716	42,98	77.799	5,0%
Benzathine benzylpenicillin	23,2	20.480	2.007.237	98,01	...	5,0%
Procaine benzylpenicillin	...	53.934	2.466.263	45,73	27.702.323	5,0%
Cefalexin	...	...	...	...	54.028.446	10%
Cefazolin	5,9	28.453	5.212.494	183,20	4.784.901	10%
Cefiderocol	...	...	...	...	...	10%
Cefixime	...	68.205	33.104.230	485,36	58.093.746	10%
Cefotaxime	11,3	161	37.178	230,92	749	10%
Ceftazidime+avibactam	...	...	...	...	...	10%
Ceftriaxone	13	58.357	8.800.240	150,80	7.273.584	10%
Cefuroxime	...	68.205	33.104.230	485,36	58.093.746	10%
Ciprofloxacin	9,8	...	...	...	...	25%
Chloramphenicol	...	2.130	208.947	98,10	149.012.406	15%
Clarithromycin	10,9	23.892	5.966.066	249,71	5.046.206	10%
Clindamycin	8,5	16.111	4.444.416	275,86	36.447.783	5,0%
Cloxacillin or Flucloxacillin	10,2	...	...	...	...	10%
Doxycycline	11	586.093	36.877.401	62,92	30.830.022	10%
Gentamicin	10,4	15.754	1.594.391	101,21	6.812.842	5,0%
Fosfomicin	...	...	...	...	...	15%
Linezolid	...	...	...	...	...	15%
Meropenem	5,8	...	...	...	631.738.725	12%
Meropenem+vaborbactam	...	...	...	...	...	10%
Metronidazole	...	...	...	...	...	10%
Nitrofurantoin	10,6	...	...	...	...	15%
Phenoxymethylpenicillin	...	22.575	723.718	32,06	3.986	10%
Piperacillin+tazobactam	9,8	...	-	...	38.935	12%
Plazomicin	...	3.466	647.600	186,84	...	10%
Polymixin B	...	407	3.197.993	7857,48	4.058.851	15,0%
Polymyxin E (colistin)	...	327.712	4.941.225	15,08	15.266.285	5,0%
Sulfamethoxazole+ trimethopim	10,5	...	...	...	...	20%
Trimethopim	...	...	...	...	...	20%
Vancomycin	...	...	...	...	...	5,0%

Fonte: Browne *et al.* (2021); Ministério da Economia (2022); Saavedra *et al.* (2019); BCG (2022).

\*\*\* Informação não disponível.

## 8.4 Etapa 4 da MADNIFA – Levantamento de dados para atribuição de valores aos critérios

No Quadro 10 desta pesquisa, descreveram-se os critérios a serem considerados na análise de fabricação local de um IFA. Na presente etapa, atribuíram-se valores quantitativos ou qualitativos (“sim” ou “não”; “muito” ou “pouco”) aos critérios.

### 8.4.1 Critério 1: Econômico no lado da oferta

Nessa etapa, buscaram-se dados que reflitam o interesse do investidor privado, público ou fabricante em produzir o IFA. Isso decorrerá de uma conjunção de fatores, tais como a atratividade econômica, a competitividade industrial do país e a possibilidade de auferimento de economias de escala ou de diversificação para outras linhas de produtos (*i.e.*, economia de escopo).

#### 8.4.1.1. Subcritério 1: Atratividade econômica

A forma mais comum de mensurar a atratividade econômica é por meio da estimativa do VPL. O VPL é a fórmula econômico-financeira capaz de determinar o valor presente de pagamentos futuros descontados a uma taxa de juros apropriada, menos o custo do investimento inicial. O VPL é obtido pela fórmula:

$$VPL = \left[ \frac{\text{Fluxo de Caixa}_1}{(1+r)^1} + \frac{\text{Fluxo de Caixa}_2}{(1+r)^2} + \dots + \frac{\text{Fluxo de Caixa}_n}{(1+r)^n} \right] - \text{Investimento Inicial}$$

Onde:

- a) *Fluxo de caixa* é a soma do valor líquido gerado no investimento ou no projeto em um determinado período.
- b) *n* é o número de períodos.
- c) *r* é a taxa de desconto.

O VPL pode ser interpretado por meio de três resultados potenciais:

- a) *VPL positivo*: Significa que o projeto ou investimento pode ser lucrativo e vale a pena prosseguir.
- b) *VPL negativo*: Significa que o projeto ou investimento provavelmente não será lucrativo e provavelmente não deve ser prosseguido.
- c) *VPL zero*: Significa que o projeto ou investimento não é lucrativo nem caro.

Vale observar que um governo local pode considerar a hipótese de implementar projetos de investimento com VPL negativo se for considerado de interesse nacional. É o caso das vacinas.

Uma empresa ainda pode considerar projetos e investimentos com um VPL de zero se o projeto tiver benefícios intangíveis significativos, como posicionamento estratégico, geração de valor de marca ou maior satisfação do consumidor.

Na presente simulação da MADNIFA, sugere-se assumir as seguintes hipóteses, a saber:

- $n = 5$  (5 anos).
- $r = 7\%$  (Taxa de juros de longo prazo (TJLP) é a taxa aplicada sobre as operações realizadas pelo BNDES, que incide sobre o montante concedido sob empréstimo em um financiamento público para a empresa, atualmente 7% a.a.).
- *Fluxo de caixa – entradas*: Por se tratar de um teste da metodologia, num caso hipotético, utilizou-se como *proxi* das entradas de recursos no fluxo de caixa a projeção de demanda das importações anuais brasileiras em US\$ pelo resultado StaceSpace para o período 2028 a 2033.
- *Fluxo de caixa – saídas*: Como *proxi* do valor do investimento, sugere-se adotar os seguintes valores a serem investidos nas unidades fabris:

**Tabela 6** – Critério econômico no lado da oferta: Hipóteses sugeridas para a estimativa do cálculo do VPL de investimentos em IFAs de antibióticos

Processo industrial do IFA do antibiótico	Sintético	Semissintético	Fermentação	Semissintético (Fermentação)
Nível de complexidade de fabricação (MILIND, 2020, p. 64)	2	3	4	5
Estimativa do valor do investimento (em milhões de US\$)	US\$ 20 milhões	US\$ 35 milhões	~750 crores indianos ou US\$ 90 milhões	US\$ 95 milhões
Fonte de informação para a estimativa do valor do investimento	Jordan (2023)	...	Gharpure (2020) Viability of Penicillin G, gentamycin and clavulanic acid.	...
Retorno do investimento (BCG, 2022; GHARPURE, 2020)	Entre 10% e 25%	~10%	~ 5%	~12%

Fonte: MILIND, 2020, p. 64; BCG, 2022; GHARPURE, 2020 e Jordan (2023)

Milind e Sriram (2020) classificam a complexidade do processo de produção de antibióticos, atribuindo pontos com base no tipo de processo de produção utilizado. Pontos mais altos são classificados para um processo de produção mais complexo. A classificação é baseada em uma escala de 2 a 5. Para alguns dos antibióticos combinados mencionados linhas atrás, o processo de produção foi classificado com base no número de substâncias que foram utilizadas no processo. Um processo de produção semissintético que utiliza matérias-primas que são produzidas por fermentação, tal procedimento é considerado mais complexo e caro, atribuído, assim, a um ponto mais alto quando comparado aos outros processos de produção (MILIND, 2020).

Desse modo, a lucratividade desempenha um papel importante na oferta do antibiótico ao mercado, pois quanto mais lucrativo por dose é um antibiótico, maior a receita média e as vendas, sendo maior o interesse em manter e aprimorar o processo de produção. Entretanto, a rentabilidade é influenciada pelo número de detentores de autorização de comercialização (DAC) daquele medicamento e sua posição naquele mercado, pela eventual proteção de mercado imposta por alíquotas de importação e pelo processo de produção do antibiótico. Assim, um antibiótico com processo de produção semissintético com fermentação e sem proteção de mercado é considerado de baixa rentabilidade por dose. Um antibiótico que tenha pelo menos um ou dois

DACs pode garantir a sua proteção naquele mercado por trazer maior rentabilidade (MILIND, 2020).

Por uma questão de simplificação, no teste do MADNIFA utilizaram-se estimativas de rentabilidade de Gharpure (2020, p. 17) e de BCG, 2022 (p. 28) para a atratividade dos investimentos, agrupando-as por complexidade do processo produtivo. Descartou-se o uso do VPL para o teste por falta de interação com a indústria para a verificação da acurácia dos pressupostos expressos na tabela 6.

No caso da aplicação da MADNIFA para necessidade de tomada de decisões industriais em casos reais, o valor do investimento deverá ser reestimado com mais rigor e um componente de risco de investimento por meio de simulação Monte Carlo<sup>9</sup> que poderá ser incorporado (OKHRAVI *et al.*, 2017).

#### **8.4.1.2 Subcritério 2: Competitividade industrial**

Este subcritério propõe considerar fatores externos que impactam lucros, custos totais e criação de valor para o cliente, tais como i) ambiente regulatório; ii) preços de importação de produtos finais; iii) custo da matéria-prima; iv) salário e rendimentos; v) disponibilidade de mão de obra qualificada; e vi) custo de utilidades em comparação com os concorrentes para a fabricação, como água, eletricidade, possibilidade de compartilhamento de estações de tratamento de efluentes comuns, estabilidade financeira ou política local, proteção dos direitos de propriedade intelectual, proteção dos direitos humanos e ambientais e instalações de teste que possam ser fornecidas a um custo razoável.

Além disso, especificamente no que se refere à fabricação de antibióticos, aqueles desenvolvidos com base no processo de fermentação dependem da qualidade das cepas usadas. A atualização da cepa usada na fermentação é um processo contínuo, por isso, faz-se necessário configurar o ambiente de pesquisa e desenvolvimento de modo a possibilitar a melhoria contínua das cepas e os testes das cepas de maneira profissional e eficiente. A energia é outro importante insumo para a indústria farmoquímica. Os fermentadores requerem energia para agitação e

---

<sup>9</sup> Simulação Monte Carlo: A simulação de Monte Carlo é um modelo estatístico usado para projetar as possibilidades de determinados cenários se concretizarem no futuro.

aeração e vapor para esterilização. A indústria também requer solventes para extração dos IFAs, e estes dependem de derivados de petróleo (GHARPURE, 2020).

A indústria farmoquímica também deve ser capacitada para competir no mercado global, equiparando a assistência dada no Brasil àquela conferida ao mesmo setor pelos governos chinês, indiano e dos Estados Unidos. A tabela 7 indica qual desfavorável é a posição do Brasil segundo o subcritério de competitividade industrial.

**Tabela 7** – Critério econômico no lado da oferta: Competitividade industrial comparada entre Índia, China, EUA e Brasil nos quesitos relevantes referentes ao ambiente de negócios para a instalação de fábricas de IFAs de antibióticos, ano de 2023

Comparação entre economias do BRIC	Ranking Global	Acesso à eletricidade	Registro de propriedade	Acesso ao crédito	Facilidade no pagamento de impostos	Comércio entre fronteiras	Cumprimento de contratos
China	31	12	28	80	105	56	5
Índia	63	22	154	25	115	68	163
Estados Unidos da América	6	64	39	4	25	39	17
Brasil	124	98	133	104	184	108	58

Fonte: Doing Business. Disponível em: <https://archive.doingbusiness.org/en/rankings>. Acesso em: 15 jul. 2023.

Devido à posição desfavorável do Brasil em relação ao ambiente de negócios para a instalação de fábricas de IFAs de antibióticos na comparação com países, como Índia e Estados Unidos, que são as nações cujas políticas para o *reshoring* já estão em curso, desde 2020, atribuiu-se não (0) para fármacos que não são objetos de incentivo para a fabricação local por aqueles países, e sim (1) para fármacos que são de interesse e que eventualmente competiriam com um produto que fosse desenvolvido no Brasil.

Esse seria um critério de menor atratividade da opção pela fabricação local do produto. Evitar-se-ia, assim, excesso de produção global, guerra de preços e desperdício de investimentos em determinado nicho de produtos. A Tabela 8 aponta para os produtos que já tem linhas de *reshoring* apontadas por Gharpure (2020).

#### 8.4.1.3 Subcritério 3: Economia de escala e de escopo

Quanto maior o tamanho da população-alvo, ou seja, o aumento da escala ou magnitude da produção (quantidade), menores serão os custos médios por unidade de produção para a indústria.

Para fins do teste da MADNIFA, com o grupo de antibióticos da listagem AWaRe, a informação sobre o uso do IFA em medicamentos veterinários foi considerada. Também se avaliou a possibilidade de utilização de um mesmo material de partida em mais de um antibiótico, o que viabilizaria a consolidação da cadeia produtiva para trás. O material de partida, em inglês *key starting material* (KSM) – é o insumo-chave para a fabricação do IFA, vide Tabela 8.

**Tabela 8** – Critério econômico no lado da oferta: Concorrência na produção industrial e possibilidade de auferimento de economias de escala e de escopo na fabricação de IFAs de antibióticos pelo Brasil (Continua)

Antibióticos em ordem alfabética	Objeto de incentivo da política industrial na Índia ou nos EUA?	Uso Veterinário	Número de medicamentos de uso veterinário registrados por IFA no Brasil	Material de Partida (KSM – Key starting material)	Número de ofertantes globais do KSM
Fonte	(Joseph and Kumar, 2021) e (Gharpure, 2020)	MAPA, 2023	MAPA, 2023	BCG, 2022; NPCS, 2023	BCG, 2022
Unidade	Sim ou não	Sim ou não	Número	Nome	Número
Ano	2021	2023	2023	2022	2022
Amikacin	...	Sim	0	Kanamycin	...
Amoxicillin	...	Sim	22	6-APA	7
Amoxicillin+clavulanic acid	Sim Kinvan Industry (Clavulanic Acid)	Sim	...	Clavulanic acid é uma substância natural obtida do <i>Streptomyces clavuligerus</i> .	...
Ampicillin/Amoxicillin	...	...	7	6-APA	7
Azithromycin	...	...	1	Eritromicina	6
Benzylpenicillin	Sim Aurobindo, through Lyfius Pharma, will set up a 15,000 MT capacity Penicillin G production facility	Sim	22	Obtida biotecnologicamente pelo uso do fungo <i>P. chrysogenum</i> , e phenylacetic acid como precursor. Também por 6 APA	...
Benzathine benzylpenicillin	...	Sim	22	6-aminopenicillanic acid (6-APA) and phenoxyacetic acid	1 (Pfizer)
Procaine benzylpenicillin	...	Sim	40	6-aminopenicillanic acid (6-APA) and phenoxyacetic acid	...
Cefalexin	...	...	9	7-ACA	4
Cefazolin	...	Sim	0	Conversão do cephalosporin C em 7-ACA	4
Cefiderocol	...	...	...	7-ACA	4
Cefixime	...	...	...	7-ACA	4
Cefotaxime	...	...	...	7-ACA	4
Ceftazidime+avibactam	...	...	...	7-ACA	4
Ceftriaxone	...	Sim	0	6 ACA	6
Cefuroxime	...	...	...	6 ACA	6
Ciprofloxacin	Sim M/s Sreepathi Pharmaceuticals Ltd.	...	...	2,4,5-trifluoro benzoyl chloride 2 and amino acrylate 3	...
Chloramphenicol	...	...	...	Isolado de cepas de <i>Streptomyces venezuelae</i>	...
Clarithromycin	...	...	...	Eritromicina	6
Clindamycin	Sim; Karnataka Antibiotics	...	...	Clindamycin é um 7(S)-chloro-7-deoxy derivativo da lincomycin semisintética, um antibiótico natural produzido por actinobacterium <i>Streptomyces lincolnensis</i>	...



**Tabela 8** – Critério econômico no lado da oferta: Concorrência na produção industrial e possibilidade de auferimento de economias de escala e de escopo na fabricação de IFAs de antibióticos pelo Brasil (Conclusão)

Antibióticos em ordem alfabética	Objeto de incentivo da política industrial na Índia ou nos EUA?	Uso Veterinário	Número de medicamentos de uso veterinário registrados por IFA no Brasil	Material de Partida (KSM – Key starting material)	Número de ofertantes globais do KSM
Cloxacillin or Flucloxacillin	...	...	...	6-APA	7
Doxycycline	...	Sim	12	Tetraciclina	6
Gentamicin	Sim	Sim	31	Gentamicina é produzida naturalmente pela bactéria <i>Micromonospora purpurea</i>	...
Fosfomycin	...	...	...	Incorporação do ácido fosfônico com glycerol-1-phosphate.	...
Linezolid	...	...	...	Produzido da piperazina e do acetamidomethylchloride.	...
Meropenem	Sim	...	...	(4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-[[Dimethylaminomethyl]thiazol-2-yl]sulfanyl-3-methyl-1-oxido-6-oxo-1,6-dihydro-2H-pyridazin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid.	...
Meropenem+vaborbactam	...	...	...	Vorbobactam: isobutyl 2-((3R,4R,5S,6R)-3-acetamido-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-6-(2-methylpropyl)oxan-2-yl)acetate.	...
Metronidazole	...	...	...	2-methyl-5-nitroimidazole.	...
Nitrofurantoin	...	...	...	5-nitro-2-furfural e vários outros reagentes	...
Phenoxymethylpenicillin	...	...	...	Obtido biotecnologicamente pelo uso do fungo <i>P. chrysogenum</i> e phenylacetic acid como precursor. Também por 6 APA	...
Piperacillin+tazobactam	...	...	...	Piperacillin: 6-aminopenicillanic acid (6-APA), Tazobactam: a partir de 7-aminothiazolyl-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylate.	...
Plazomicin	...	...	...	Paromomycin and sisomicin, que sofrem modificações químicas	...
Polymixin B	...	...	...	Isolado do bacillus polymyxa	...
Polymyxin E (colistin)	...	Sim	...	Fermentação do extrato de bacillus polymyxa	...
Sulfamethoxazole+trimethopim	...	Sim	17	Envolve várias reações químicas e compostos, mas um importante precursor é 4-aminobenzenesulfonamide.	...
Trimethopim	...	Sim	52	2,4-diamino-6-hydroxypyrimidine.	...
Vancomycin	...	...	...	Vários amino ácidos e açúcares que são enzimaticamente acoplados em várias etapas complexas	...

Fonte: Joseph; Kumar (2021); Gharpure (2020); Mapa (2023); BCG (2022); NPCS (2023).

### **8.4.2 Critério 2: Econômico no lado da demanda**

No lado da demanda, consideraram-se dois subcritérios: i) impacto no orçamento; e ii) o ganho de saúde da população.

No caso de antibióticos, os valores das doses não costumam ser muito elevados para pagamento direto do paciente e as vias de administração são as tradicionais: oral, uso tópico e injetável. Por isso, os critérios atinentes à capacidade dos residentes de pagar um curso de tratamento com base nos salários-mínimos locais e de preferências dos pacientes relacionados ao conforto do tratamento, citados no Quadro 10, seriam relevantes para a análise de outros grupos de medicamentos, tais como os antineoplásicos para o tratamento de câncer e medicamentos de uso pediátrico.

Para o levantamento dos dados, utilizou-se a relação entre a recomendação terapêutica AWaRe de cada antibiótico e os códigos CID correspondentes conforme expressa no Quadro 16. Tentou-se proceder ao referido levantamento por meio de recursos de programação, mas a falta de correspondência entre códigos de medicamentos e doenças fez com que o levantamento fosse realizado de forma manual.

#### **8.4.2.1 Subcritério 1: Impacto no orçamento**

Para atribuir valores ao impacto do medicamento no orçamento, conferiu-se o valor estimado das internações no SUS relacionado às doenças CID que o antibiótico pode tratar, segundo o Manual AWaRe.

#### **8.4.2.2 Subcritério 2: Ganhos de saúde**

Para atribuir valores ao impacto do medicamento em ganhos de saúde, conferiu-se a média de dias de permanência hospitalar no SUS e a taxa de mortalidade.

**Quadro 15 – Correspondência entre a recomendação terapêutica AWARe de cada antibiótico e os códigos CID**

	<b>Lista de Morbidades CID-10</b>
<b>Amikacin</b>	P615; A418; N390
<b>Amoxicillin</b>	A545; B085; J00; J020; J029; J060; J311; J312; H603; A418
<b>Amoxicillin+clavulanic acid</b>	H650; H651; H660; J010; J011; J012; J013; J014; J018; J019; N390; L088; L089; P615; A080; A081; A082; A083; A084; A085; N980; J180; L032; M330; M331 ; M332 ; M339; M360; M600; M601; M608; M609; M610; M611; M630; M631; M632; M633; Z29
<b>Ampicillin/Amoxicillin</b>	A170; A321; A390; A870; A871; A872; A878; A879; B003; B010; B021; B051; B261; B375; B384; G000; G001; G002; G003; G008; G009; G01; G020; G021; G028; G030; G031; G032; G038; G039; K650; K658; K659
<b>Azithromycin</b>	A09; A010; A543; A544; A545; A546; A548; A549; K671; M730; M743; A560; A561; A562; A563; A564; A568 ; A70; A740; A748; A749; J160; K670; N744; P231
<b>Benzylpenicillin (Only for IV use); Benzathine; Procaine</b>	A500; A501; A502; A504 ; A505; A506; A507 ; A509; A510; A511; A512; A513; A514; A515; A519; A520; A521; A522; A523; A527; A528; A529; A530; A539; A65; I980; M031; N290; N742; O981; R762; A170; A321; A390; A870; A871; A872; A878; A879; B003; B010; B021; B051; B261; B375; B384; G000; G001; G002; G003; G008; G009; G01 ; G020; G021; G028; G030; G031; G032; G038; G039
<b>Cefalexin</b>	A130 H601; K122; L030; L031; L032; L033; L038; L039; L983; N730; N731; N732; M330; M331; M332; M339; M360; M600; M601; M608; M609; M610; M611; M630; M631; M632; M633
<b>Cefazolin</b>	J953; O860
<b>Cefiderocol</b>	N390; J188; J189; A418; Z40
<b>Cefixime</b>	A543; A544; A545; A546; A548; A549; K671; M730; M743; A09
<b>Cefotaxime</b>	N390; C409; J180; K650 ; K658; K659; A170; A321; A390; A870; A871; A872; A878; A879; B003; B010; B021; B051; B261; B375; B384; G000; G001; G002; G003; G008; G009; G01 ; G020; G021; G028; G030; G031; G032; G038; G039; M255; A418
<b>Ceftazidime+avibactam</b>	A09; A02, A04-A05, A07-A08; N390; J00-J01; J05-J06; J12-J18; T79-T88; A40-A41
<b>Ceftriaxone</b>	A543; A544; A545; A546; A548; A549; K671; M730; M743; A09; N390; M255; H440; H441; H451; K650; K658; K659; A418; A170; A321; A390; A870; A871; A872; A878; A879; B003; B010; B021; B051; B261; B375; B384; G000; G001; G002; G003; G008; G009; G01 ; G020; G021; G028; G030; G031; G032; G038; G039
<b>Cefuroxime</b>	Z40
<b>Chloramphenicol</b>	A170; A321; A390; A870; A871; A872; A878; A879; B003; B010; B021; B051; B261; B375; B384; G000; G001; G002; G003; G008; G009; G01; G020; G021; G028; G030; G031; G032; G038; G039
<b>Ciprofloxacin</b>	N390; A010; P615; A000; A001; A009; Z230; Z270; H65-H75
<b>Clarithromycin</b>	A545; B085; J00; J020; J029; J060; J311; J312
<b>Clindamycin</b>	M255; M726
<b>Cloxacillin or Flucloxacillin</b>	L088; L089; M600; M601; M602; M608; M609
<b>Doxycycline</b>	C409; J12-J18
<b>Fosfomicin (IV)</b>	A543; A544; A545; A546; A548; A549; K671; M730; M743
<b>Gentamicin</b>	A418; Z40
<b>Linezolid</b>	M255; J188; J189; M600; M601; M602; M608; M609; M60-M79; J180; J12-J18
<b>Meropenem</b>	P615; K650; K658; K659
<b>Meropenem+vaborbactam</b>	N390; J00-J01; J05-J06; J12-J18; T79-T88; A40-A41; A09; A02; A04-A05; A07-A08
<b>Metronidazole</b>	Z40; A590; A598 ; A599; A047; K650; K658; K659; A064; A065; A066
<b>Nitrofurantoin</b>	A543; A544; A545; A546; A548; A549; K671; M730; M743
<b>Phenoxymethylpenicillin</b>	A545; B085; J00 ; J020; J029; J060; J311; J312; K080
<b>Piperacillin-tazobactam</b>	J188; J189; K650; K658; K659; P615
<b>Plazomicin</b>	N390
<b>Polymixin B</b>	A170; A321; A390; A870; A871; A872; A878; A879; B003; B010; B021; B051; B261; B375; B384; G000; G001; G002; G003; G008; G009; G01 ; G020; G021; G028; G030; G031; G032; G038; G039; A418; J188; J189; N390; G030; G031; G032; G038; G039; A418; J12-J18
<b>Polymyxin E (colistin)</b>	E 84; J12-J18
<b>Procaine benzylpenicillin (Only for IM use)</b>	A360; A361; A362; A363; A368; A369; A403; A500; A501; A502; A504; A505; A506; A507; A509; A510; A511; A512; A513; A514; A515; A519; A520; A521; A522; A523; A527; A528; A529; A530; A539; A65; B052; B206; B953; B960; B961; I980; J110; J120; J121; J122; J128; J129; J13; J14; J150; J151; J152; J153; J154; J155; J156; J157; J158; J159; J160; J168; J170 ; J171; J172; J173; J178; J180; J181; J182; J188; J189; J200; J340; J851; J852; L020; L021; L022; L023; L024; L028; L029; M031; N290; N742; O981; P230; P231; P232; P233; P234; P235; P236; P238; P239; R762; Z222; Z236; Z271
<b>Sulfamethoxazole+trimethopim</b>	A560; N390; O233; O234; O239; P393; A09
<b>Trimethopim</b>	A560; N390; O233; O234; O239; P393
<b>Vancomycin</b>	H440; H441; H451; P615; A047; M276

Fonte: Desenvolvido pela autora com base nas indicações clínicas que constam do manual AWARe correlacionadas com a lista de morbidades CID-10 de cada antibiótico (Morbidade Hospitalar do SUS, CID-10 [2023]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid10lm.htm#topo>. Acesso em: 10 ago. 2023.).

**Tabela 9** – Critério econômico no lado da demanda: Impacto no orçamento do SUS e ganho potencial de saúde dos antibióticos da lista AWaRe para o Brasil em 2022

Antibiótico	Internações	Valor total das internações	Dias de permanência	Média de dias permanência por paciente	Óbitos	Taxa média de mortalidade
Amikacin	535.208	952.377.420	3.684.750	7,1	81.346	15,2%
Amoxicillin	402.529	1.573.459.116	3.498.584	5,0	104.332	25,9%
Amoxicillin+clavulanic acid	1.334.999	1.276.048.654	7.194.192	4,4	79.969	6,0%
Ampicillin/Amoxicillin	362.031	688.171.888	2.802.322	9,1	33.216	9,2%
Azithromycin	962.016	1.454.099.063	6.000.306	5,3	77.966	8,1%
Benzylpenicillin (Only for IV use); Benzathine; Procaine	1.788.507	3.176.750.665	12.094.560	8,3	163.150	9,1%
Cefalexin	350.431	219.337.515	1.601.597	4,3	5.404	1,5%
Cefazolin	256.869	561.870.164	1.878.798	6,5	32.851	12,8%
Cefiderocol	1.100.884	1.721.685.837	7.481.231	6,8	147.684	13,4%
Cefixime	231.442	196.294.777	866.661	3,8	6.578	2,8%
Cefotaxime	1.194.425	1.948.374.254	8.044.959	8,3	154.036	12,9%
Ceftazidime+avibactam	1.063.734	1.820.164.208	7.258.685	5,8	141.601	13,3%
Ceftriaxone	734.125	1.183.656.462	4.432.114	7,1	89.399	12,2%
Cefuroxime	535	329.352	1.859	3,5	6	1,1%
Chloramphenicol	13.831	25.404.164	127.698	9,4	1.008	7,3%
Ciprofloxacin	412.414	273.748.120	2.008.589	4,4	11.568	2,8%
Clarithromycin	34.352	11.996.269	104.544	3,7	380	1,1%
Clindamycin	85.814	89.379.699	228.930	2,7	314	0,4%
Cloxacillin or Flucloxacillin	133.994	76.509.622	624.681	4,0	1.449	1,1%
Doxycycline	651.450	887.932.887	4.255.902	6,1	66.776	10,3%
Fosfomicin (IV)	150.431	163.414.718	601.518	4,0	5.655	3,8%
Gentamicin	154.686	695.088.549	1.817.980	7,7	70.444	45,5%
Linezolid	724.961	947.646.997	4.416.915	4,0	66.487	9,2%
Meropenem	260.947	261.079.781	1.159.309	4,5	6.260	2,4%
Meropenem+vaborbactam	1.063.734	1.820.164.208	7.258.685	5,8	141.601	13,3%
Metronidazole	165.885	168.025.586	703.747	3,9	6.139	3,7%
Nitrofurantoin	150.431	163.414.718	601.518	4,0	5.655	3,8%
Phenoxymethylpenicillin	242.042	878.446.558	1.657.522	3,6	33.887	14,0%
Piperacillin-tazobactam	900.094	1.119.347.079	5.347.294	5,2	72.433	8,0%
Plazomicin	380.726	830.538.479	3.028.103	8,6	80.588	21,2%
Polymixin B	1.033.704	1.714.209.941	7.343.786	9,1	147.769	14,3%
Polymyxin E (colistin)	639.147	858.267.298	4.187.985	6,6	66.173	10,4%
Procaine benzylpenicillin	1.635.075	2.860.750.063	11.185.017	6,5	187.540	11,5%
Sulfamethoxazole+trimethopim	336.744	189.934.053	1.647.172	5,4	11.775	3,5%
Trimethopim	255.733	157.053.994	1.382.029	5,9	10.852	4,2%
Vancomycin	238.159	180.887.084	889.491	3,0	1.423	0,6%

Fonte: DataSUS, Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) Seleção: Geral, por local de Internação – a partir de 2008. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/morbidade-hospitalar-dos-sus-sih-sus/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

### **8.4.3 Critério 3: Viabilidade técnica**

A variável de viabilidade técnica pode ser quantificada de acordo com a complexidade da manufatura, que foi proposta por Milind e Sriram (2020). Para classificar o referido parâmetro, atribuíram-se pontos com base no tipo de processo de produção adotado na fabricação de cada antibiótico. Os processos de produção foram classificados com base no número de substâncias utilizadas. Um processo de produção semissintético, que utiliza matérias-primas que são produzidas por fermentação, é considerado mais complexo e caro, o que se refere a um ponto mais alto quando comparado aos demais processos de produção. Aos processos de produção mais complexos, foram atribuídos pontos mais elevados, numa escala de 2 a 5.

### **8.4.4 Critério 4: Estratégico**

No lado da incorporação do critério de impacto estratégico do antibiótico, consideraram-se três subcritérios de avaliação: i) preparação para enfrentamento de crise epidemiológica que possa advir da resistência multibacteriana (RMB); ii) mensuração do risco de escassez; e iii) possibilidade de transbordamento tecnológico advindo da produção do antibiótico para outras áreas de ciência farmoquímica e farmacêutica. Os três subcritérios serão melhor expostos a seguir.

#### **8.4.4.1 Subcritério 1: Preparação para enfrentamento de RMB**

Selecionaram-se, da amostra de 37 antibióticos em análise, os compostos tradicionais marcados do Manual AWaRe como Re abreviação da palavra Reserve. Esse grupo inclui antibióticos e classes de antibióticos que devem ser reservados para o tratamento de infecções confirmadas ou suspeitas devido a organismos multirresistentes. Os antibióticos do grupo de reserva devem ser tratados como opções de “último recurso”.

Os antibióticos selecionados do grupo de reserva são listados como medicamentos individuais nas Listas Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS quando apresentam um perfil de risco-benefício favorável e atividade comprovada contra patógenos de “Prioridade Crítica” ou “Alta Prioridade”, identificados pela Lista

de Patógenos Prioritários da OMS, notadamente *Carbapenem Enterobacteriaceae* resistentes. Esses antibióticos devem ser acessíveis, mas seu uso deve ser adaptado para pacientes e contextos altamente específicos, quando todas as alternativas falharam ou não são adequadas (WHO, 2022).

Esses medicamentos podem ser protegidos e priorizados como alvos principais de programas de administração nacionais e internacionais envolvendo monitoramento e relatórios de utilização, para preservar sua eficácia.

Foram marcados com (sim) os novos compostos químicos mais promissores no *pipeline* atual, ativos contra organismos multirresistentes que são considerados inovadores em comparação com os antibióticos tradicionais apontados por Terreni *et al.* (2021). Aos indicados como aptos para ajudar no enfrentamento da RMB no teste do MADNIFA, foi adicionado o antibiótico Ceftriaxone, que, segundo os autores, não é inovador, mas serve para múltiplas indicações em fases críticas (Tabela 11).

#### **8.4.4.2 Subcritério 2: Risco de escassez**

O risco de escassez pode ser mensurado por meio de notificações ou aviso de escassez no Brasil e em outros países ou pela alta concentração no número de ofertantes, medida pelo número de fabricantes do IFA no Mundo.

Na tabela 11, marcaram-se os antibióticos notificados como indisponíveis nos mercados, por parte dos órgãos oficiais no Brasil, Comunicados da ANVISA; Estados Unidos da América, Casa Branca norte-americana ou União Europeia; EMA Europa.

Milind e Sriram (2020) classificaram o risco de escassez com base no número de fabricantes de ingredientes farmacêuticos, provenientes de qualquer que seja a sua localização. A classificação foi baseada em uma escala de 1 a 5. A nota é baseada no número de fabricantes de IFA, em que o risco diminui, se os fabricantes de IFA estiverem entre 33 e 40. Se os fabricantes são entre um e oito para um antibiótico, o risco de escassez é considerado grande.

**Tabela 10** – Critério estratégico: Pontuação de risco de escassez segundo o número de fabricantes de IFAs

Número de fabricantes de IFAs	Pontos
1 a 8	5
9 a 16	4
17 a 24	3
25 a 32	2
33 a 40	1

Fonte: Milind e Sriram (2020)

**Tabela 11** – Critério estratégico: Métricas de risco de escassez, preparação para enfrentamento de RMB e possibilidade de transbordamento tecnológico

Antibióticos em ordem alfabética	Capazes de tratar RMB	Número de fabricantes do IFA no Mundo	Aviso de escassez no Brasil e em outros países	Produtos Inovadores
Amikacin	...	5	BR	...
Amoxicillin	...	16	BR e Europa	...
Amoxicillin+clavulanic acid	...	11	Europa	Sim
Ampicillin/Amoxicillin	...	15	US	...
Azithromycin	...	16	...	...
Benzympenicillin	...	9	...	...
Benzathine benzympenicillin	...	1	...	...
Procaine benzympenicillin	...	...	...	...
Cefalexin	...	...	...	...
Cefazolin	...	...	...	...
Cefiderocol	Sim	...	...	Sim
Cefixime	...	...	...	...
Cefotaxime	...	...	...	...
Ceftazidime+avibactam	Sim	13	...	Sim
Ceftriaxone	Sim	...	...	...
Cefuroxime	...	30	...	...
Ciprofloxacin	...	3	...	...
Chloramphenicol	...	...	...	...
Clarithromycin	...	31	...	...
Clindamycin	...	11	...	...
Cloxacillin or Flucloxacillin	...	4	...	...
Doxycycline	...	4	US	...
Gentamicin	...	6	...	...
Fosfomicin	Sim	...	...	...
Linezolid	Sim	25	...	...
Meropenem	...	10	US	Sim
Meropenem+vaborbactam	Sim	...	...	Sim
Metronidazole	...	7	US	...
Nitrofurantoin	...	4	...	...
Phenoxymethylpenicillin	...	4	...	...
Piperacillin+tazobactam	...	9	US	...
Plazomicin	Sim	...	...	Sim
Polymixin B	Sim	...	...	...
Polymyxin E (colistin)	Sim	5	...	...
Sulfamethoxazole+ trimethopim	...	10 a 4	...	...
Trimethopim	...	4	...	...
Vancomycin	...	13	US	...

Fonte: WHO (2022), Milind e Sriram (2020); BCG (2022); The White House (2021, p. 221); EMA (2023); Anvisa (2022).

#### **8.4.4.3 Subcritério 3: Possibilidade de transbordamento tecnológico**

No caso em análise, a possibilidade de transbordamento tecnológico pode se caracterizar por inovações em processos industriais e por produtos que possam gerar inovações em áreas correlatas. No primeiro caso, seriam os antibióticos fabricados por meio de processos que permitam a produção flexível e em pequenos lotes, e no segundo, as inovações em produtos, antibióticos cujas abordagens, sejam elas clássicas ou novas, possam ser integradas nos processos atuais para triagem de produtos microbianos, fermentação e melhoria de cepas, conforme exposto a seguir.

Segundo a plataforma StartusInsight (2023), a indústria farmacêutica passa, na atualidade, por mudanças decorrentes do desenvolvimento de diversas tecnologias, que incluem, a saber: i) inteligência artificial (IA); ii) manufatura aditiva; iii) blockchain; e iv) outras tecnologias da Indústria 4.0. Além disso, investimentos crescentes, o crescimento de startups de tecnologia e a expiração de várias patentes importantes, bem como o aumento de colaborações entre empresas e um ambiente regulatório favorável estão estimulando a inovação na indústria farmacêutica. Nesse contexto, a possibilidade de adoção de inovações em processo, como a produção flexível, é apresentada como um grande salto tecnológico para o setor farmacêutico (STARTUSINSIGHT, 2023).

A importância da inovação em processo industrial por meio da possibilidade de produção flexível e em pequenos lotes na produção de IFAs também é objeto de estudo em Lugovoi (2021) e em Ogorodova (2016). Segundo esses autores, a indústria farmacêutica está explorando novas formas de fabricação devido às mudanças na dinâmica do mercado, como fabricação em pequenos lotes para medicamentos de precisão. Os biorreatores de uso único também estão ganhando popularidade, pois reduzem o tempo de inatividade e aumentam a produtividade. Esses biorreatores conseguem isso eliminando etapas complexas como limpeza e validação entre estágios de produção separados. Novos tipos de sistemas de biorreatores e processos de fabricação contínuos atendem ao crescente foco em produtos biofarmacêuticos. Além de eliminar o tempo de inatividade, a fabricação contínua tem baixa necessidade de energia, alcança alta produtividade e minimiza a quantidade de desperdício.



Apesar de se tratar de questão importante, por falta de interação com a indústria, esse atributo não foi incluído no modelo de simulação piloto. Entretanto, recomenda-se que o seja, no caso da adoção do modelo em um caso real de priorização de antibiótico para a fabricação local.

Por sua vez, o atributo de inovação em produto foi considerado com base em Fedorenko *et al.* (2015) e Terreni *et al.* (2021). Para os autores, antibióticos cujas abordagens sejam elas clássicas ou novas podem ser integradas nos processos atuais para triagem de produtos microbianos, fermentação e melhoria de cepas, podendo trazer transbordamento tecnológico.

De acordo com Fedorenko *et al.* (2015), os produtos naturais microbianos continuam a representar as principais fontes para a descoberta e o desenvolvimento de novos antibacterianos. A pesquisa em triagem e desenvolvimento de produtos naturais microbianos está atualmente se beneficiando do progresso feito em outros campos relacionados a ecologia microbiana, química analítica, genômica, biologia molecular e biologia sintética. Os referidos autores examinam as tendências atuais na triagem de produtos microbianos para descobrir novos antibióticos.

Assim, segundo Fedorenko *et al.* (2015) pg 2:

Apesar das diversas classes de antibacterianos que foram descobertas a partir da triagem de produtos naturais microbianos, há uma necessidade médica urgente de novas moléculas dotadas de novos mecanismos de ação para neutralizar patógenos Gram-positivos e Gram-negativos emergentes e multirresistentes. A diversidade microbiana na origem dessas novas drogas continuará a garantir aquelas características químicas e propriedades biológicas sem precedentes que não emergiram da triagem de bibliotecas de compostos sintéticos. A triagem baseada em atividade biológica clássica para novos antibacterianos também se baseia no conhecimento prévio da ecologia e informações do genoma de isolados microbianos para avaliar seu potencial para produzir diferentes compostos sob diferentes condições de cultivo. Meios de fermentação e outros parâmetros estão sendo alterados, levando em consideração o uso baseado em conhecimento de diferentes fontes personalizadas de carbono, nitrogênio e fósforo. Os avanços dramáticos feitos na exploração e compreensão da interação entre produção de antibióticos, redes regulatórias e sinais ambientais e intracelulares estão agora nos fornecendo as chaves para descobrir e produzir novos antibióticos (...).

A ampla gama de abordagens de engenharia genética oferece uma grande variedade de ferramentas para a melhoria racional da tensão e da fermentação, o que pode acelerar a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos eficazes. A combinação de um crescente corpo de conhecimento em tecnologias modernas, como sequenciamento de todo o genoma, transcrição e perfil de metabólitos, oferece a oportunidade de fazer previsões baseadas em bioinformática de possíveis maneiras de descobrir e melhorar metabólitos especializados...Novos desenvolvimentos em genômica funcional e outras técnicas analíticas que levam à descoberta de muitas novas vias de transdução de sinal e novos fatores de transcrição revelarão alvos novos e atraentes para abordagens de melhoria de cepas em

um futuro próximo. O principal objetivo hoje é desenvolver um conjunto de tecnologias que possam ser usadas para induzir a produção de genes metabólicos críticos e identificar moléculas antes não relatadas, com rendimentos suficientes para superar um dos maiores problemas deste século: a falta de novos antibióticos.

Terreni *et al.* (2021) examinam do ponto de vista químico e clínico os novos compostos mais promissores ainda sob investigação pré-clínica e clínica, incluindo os ingredientes ativos que entraram na Fase III em 2021 e os agentes de interesse farmacológico que obtiveram autorização de mercado entre 2017 e 2020. Apresentam os últimos resultados da investigação e as estratégias necessárias para travar o problema da resistência aos antibióticos, concluindo com as perspectivas para o futuro.

Os autores citam novos agentes de interesse farmacológico aprovados no mesmo período, que são os derivados de tetraciclina (eravaciclina), fluoroquinolonas de quarta geração (delafloxacina), novas combinações entre um  $\beta$ -lactâmico e um inibidor de  $\beta$ -lactamase (meropenem e vaborbactam), cefalosporinas sideróforas (cefiderocol), novos aminoglicosídeos (plazomicina) e agentes em desenvolvimento para o tratamento de TB resistente a medicamentos (pretomanid). Os autores concluem com as vantagens que podem advir da utilização desses compostos, referindo também outras abordagens, ainda pouco desenvolvidas, no combate à resistência aos antibióticos: Sistemas de libertação de nanopartículas para antibióticos (TERRENI *et al.*, 2021).

Apenas dois dos oito antibióticos aprovados desde 2017 representam um novo patamar químico. Os antibióticos restantes são, na verdade, derivados de classes de compostos existentes que trazem benefícios e vantagens em relação aos antibióticos tradicionais (TERRENI *et al.*, 2021).

Ainda de acordo com Terreni *et al.* (2021), a combinação de vaborbactam, meropenem e plazomicina foi incluída na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS. Segundo esses autores, a maioria dos compostos aprovados e em desenvolvimento clínico de 2017 até hoje – cujos alvos são patógenos incluídos na lista elaborada pela OMS em 2016 (prioridade crítica, alta e média) – consiste em combinações entre um  $\beta$ -lactâmico e um  $\beta$ -inibidor da lactamase. O cefiderocol é o único antibiótico ativo contra os três patógenos de prioridade crítica, juntamente com o composto chamado SPR-206 fase I (análogo das polimixinas com excelente

espectro antibacteriano). É essencial que os novos antibióticos desenvolvidos não apresentem resistência cruzada com outros compostos existentes. A procura de novos fármacos antibacterianos resultantes da modificação dos antibióticos tradicionais assenta também no conhecimento dos mecanismos de resistência cruzada (TERRENI *et al.*, 2021).

Baseados em Fedorenko *et al.* (2015) e Terreni *et al.* (2021), atribuiu-se “sim” para produto considerado capaz de gerar transbordamento tecnológico (Tabela 11, última coluna).

#### **8.4.5 Critério 5: Impacto ambiental**

Para a valoração do impacto ambiental, usou-se a métrica do nível da concentração de impurezas nos rios receptores de efluentes industriais de indústrias farmacêuticas, com base na classificação do impacto ambiental coletada em inúmeros, estudos acadêmicos compilados pela Agência Ambiental Alemã (Umweltbundesamt – UBA). Utilizou-se a medida com base no indicador MEC Normalizado em inglês, Measured Environmental Concentration (MEC) em micrograma por litro ( $\mu\text{l}$ ) nos efluentes não tratados de plantas industriais farmacêuticas na China, a partir de registros obtidos para os antibióticos objeto de estudo entre 2008 e 2021 (UBA, 2022).

Dos 37 antibióticos objeto do presente estudo, foram encontradas informações de impacto ambiental de 19 (Tabela 12).

**Tabela 12:** Critério de impacto ambiental: Nível da concentração de impurezas nos rios receptores de efluentes industriais de indústrias farmacêuticas na China. Fonte da Emissão: Esgoto não Tratado

Antibióticos em ordem alfabética	MEC* padronizado (µg/L)	LoD padronizado (µg/L)	Year
Amikacin	0,000	-9999	2016
Amoxicillin	11,760	8,53	2017
Amoxicillin+clavulanic acid	...	...	...
Ampicillin/Amoxicillin	0,001	0,0005	2020
Azithromycin	0,000	0,005	2008
Benzylpenicillin	0,000	0,005	2008
Benzathine benzylpenicillin	...	...	...
Procaine benzylpenicillin	...	...	...
Cefalexin	18,480	0,0595	2016
Cefazolin	12,850	0,0275	2016
Cefiderocol	...	...	...
Cefixime	...	...	...
Cefotaxime	18,080	0,0489	2016
Ceftazidime+avibactam	...	...	...
Ceftriaxone	15,150	0,0668	2016
Cefuroxime	24,380	0,0503	2016
Ciprofloxacin	0,159	0,0025	2020
Chloramphenicol	...	...	...
Clarithromycin	0,003	0,0001	2020
Clindamycin	0,010	0,0025	2008
Cloxacillin or Flucloxacillin	0,000	0,005	2008
Doxycycline	0,001	0,0005	2020
Gentamicin	...	...	...
Fosfomycin	...	...	...
Linezolid	...	...	...
Meropenem	...	...	...
Meropenem+vaborbactam	...	...	...
Metronidazole	0,000	0,001	2008
Nitrofurantoin	...	...	...
Phenoxymethylpenicillin	...	...	...
Piperacillin+tazobactam	...	...	...
Plazomicin	...	...	...
Polymixin B	...	...	...
Polymyxin E (colistin)	...	...	...
Sulfamethoxazole+ trimethopim	0,111	0,0013	2020
Trimethopim	0,039	0,0013	2020
Vancomycin	0,000	-9999	2011

Fonte: UBA. Disponível em: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-1>. Acesso em: 10 ago. 2023.

\* MEC = Measured environmental concentration (MEC) nos rios receptores

### 8.5 Etapa 5 da MADNIFA – Atribuição de pesos aos critérios

No Capítulo 3 da presente pesquisa, identificaram-se os modelos de decisão mais adotados em problemas similares aos que tratam a MADNIFA. Dessa análise, surgiu a indicação do uso do método Analytic Hierarchy Process (AHP) como ferramenta auxiliar na atribuição de pesos aos critérios (Saaty, 1980).

O levantamento dos pesos, pelo cálculo AHP, faz-se necessário para a incorporação nas equações do método de análise multicritério selecionado para o teste da MADNIFA, a saber: Técnicas para Preferências de Ordem por Similaridade a Soluções Ideais (TOPSIS), conforme é descrito na Etapa 6.

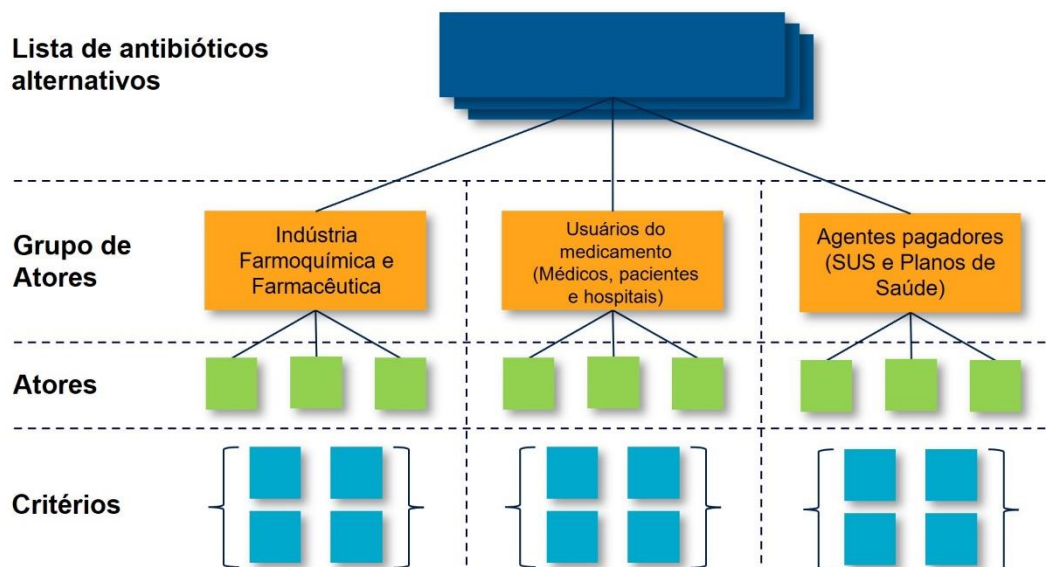
O método AHP baseia-se na estruturação de um problema de maneira hierárquica, com o objetivo geral no nível superior, e os vários critérios organizados no nível subsequente.

Aos cinco critérios e seus subcritérios propostos na MADNIFA foram atribuídas classificações de grau de importância por especialistas representantes de grupos de atores relevantes para o mercado de antibióticos, por meio de sistema de comparação de pares dos elementos da hierarquia. Essas comparações pareadas foram conduzidas para converter julgamentos verbais em valores numéricos em uma escala de 1 a 9, na qual 1 significa que dois critérios são de igual importância e 9 significa uma importância muito forte de um critério em relação ao outro.

A comparação dos critérios foi realizada por meio de perguntas aos referidos especialistas. Pelo caráter econômico e epidemiológico do problema, considerou-se a opinião dos principais atores (médicos, indústria e agentes pagadores) que são impactados pelas decisões de fabricação, aquisição e consumo de medicamentos e seus insumos, sendo que, no caso teste, a análise se referenciou ao antibiótico. Segundo Huang (2023, p. 1), “a análise multicritério multiator é uma estrutura de tomada de decisão coletiva que permite que múltiplos grupos de *stakeholders* sejam envolvidos no processo de tomada de decisão, facilitando o entendimento dos pontos de consenso e conflito entre as partes interessadas”. Buscou-se, dessa forma, refletir sobre os interesses dos atores nos graus de importância atribuídos aos critérios propostos na MADNIFA.

A Figura 26 ilustra uma análise multicritério multiator, adaptada para o caso do teste de prioridade de fabricação local de antibióticos.

**Figura 26** – Representação de um Modelo Multidecisor Multiator



Fonte: adaptada de Huang (2023).

A Figura 26 ilustra o método adotado para colher as opiniões dos atores e incorporá-las ao método AHP. Para tanto, desenvolveu-se o “Questionário para a atribuição de pesos aos critérios para o caso de decisão de produção local de antibióticos” cuja íntegra consta do Anexo D. O questionário foi aplicado junto ao grupo de atores interessados no tema da escassez de antibióticos por meio de pesquisa online, que começou com uma breve introdução aos antecedentes do estudo e o objetivo de ponderar diferentes indicadores para a avaliação do grau de importância dos critérios a serem levados em conta no caso da produção nacional de antibióticos.

No total, dez especialistas concluíram a comparação pareada, com quatro respostas completas advindas da indústria farmoquímica ou de medicamentos (20,0%), outras quatro respostas completas de “representante de grupos de médicos ou de pacientes” (20,0%) e outras duas completas de agentes pagadores: públicos (governo) ou privados (planos e seguros de saúde) e consumidores (10%). Realizou-se a coleta de dados durante o período de 5 a 15 de agosto de 2023. Outras 10 respostas obtidas, (50%) delas, foram descartadas por estarem incompletas. O resultado da tabulação das respostas do questionário consta do Quadro 16.

Vale notar que, por tratar-se de teste da MADNIFA, o resultado da sua aplicação não deve usado para a decisão em caso real. Além disso, a aplicação do

questionário não envolveu a análise de problemas de ordem clínica ou qualquer contato com o paciente. Por esse motivo, julgou-se desnecessário o seu registro na Plataforma Brasil do CNPq.

As matrizes gerais de comparação pareada foram conduzidas para todos os três grupos de especialistas e para cada grupo de partes interessadas.

Um exemplo da matriz de comparação par a par, com base nas respostas do primeiro grupo de especialistas (representante de grupos de médicos ou de pacientes) para os critérios gerais, pode ser visto a seguir:

	<i>Oferta</i>	<i>Demanda</i>	<i>Técnico</i>	<i>Estratégico</i>	<i>Ambiental</i>
<i>Oferta</i>	1	7	5	7	7
<i>Demanda</i>	1/7	1	5	5	7
<i>Técnico</i>	1/5	1/5	1	3	5
<i>Estratégico</i>	1/7	1/5	1/3	1	5
<i>Ambiental</i>	1/7	1/7	1/5	1/5	1

As matrizes de comparação dos critérios e o cálculo de sua importância relativa foram obtidos pelas fórmulas:

$$W_{ci} = \sum_{j=1}^n a_{ij}$$

e

$$W_{cni} = \frac{\sum_{j=1}^n a_{ij}}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n a_{ij}}$$

Onde:

$C_i$  = critério  $i$

$a_{ij}$  = avaliação do grau de importância do critério  $i$  pelo ator  $j$

$W_{ci}$  = peso do critério  $i$

$W_{cni}$  = peso normalizado do critério  $i$

O sistema de equações foi resolvido para obter o vetor de fatores de prioridade  $W$  para a média dos atores:

**Tabela 13** – Estimativa dos pesos dos critérios de decisão, com base nas respostas ao questionário, calculados pelo método AHP

Critérios	Atores	Médicos	Indústria	Agentes Pagadores	Média	Desvio padrão
1. ECONÔMICOS OFERTA		41,6%	46,8%	35,4%	41,6%	5,7%
ESCALA ou ESCOPO DE PRODUÇÃO		16,7%	17,6%	17,5%	17,5%	0,5%
RETORNO DO INVESTIMENTO		16,6%	20,6%	11,8%	16,6%	4,4%
COMPETITIVIDADE NACIONAL		8,3%	8,6%	6,1%	8,3%	1,3%
2. ECONÔMICOS DEMANDA		26,2%	21,6%	25,4%	25,4%	2,5%
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO		17,5%	17,3%	12,7%	17,3%	2,7%
GANHO DE SAÚDE		8,7%	4,3%	12,7%	8,7%	4,2%
3. VIABILIDADE TÉCNICA		16,3%	14,6%	18,1%	16,3%	1,8%
QUALIDADE E SEGURANÇA		10,9%	11,6%	9,1%	10,9%	1,3%
COMPLEXIDADE		5,4%	2,9%	9,1%	5,4%	3,1%
4. IMPORTÂNCIA ESTRATÉGICA		5,5%	5,2%	8,4%	5,5%	1,8%
RISCO DE ESCASSEZ		2,5%	2,4%	4,2%	2,5%	1,0%
POTENCIAL DE DIFUSÃO DE INOVAÇÃO		2,1%	2,2%	2,8%	2,2%	0,4%
PREPARAÇÃO PARA RMB		0,9%	0,6%	1,4%	0,9%	0,4%
5. IMPACTO AMBIENTAL		10,4%	11,8%	12,7%	11,8%	1,2%

Fonte: elaborada pela autora.

Dessa forma, pode-se avaliar quais critérios de decisão são priorizados por qual grupo e quais são as semelhanças e diferenças de opiniões entre os grupos. Os pesos gerados por meio de método AHP mostraram-se consistentes após as devidas verificações recomendadas por Saaty (1980) e constam da Tabela 13 para a incorporação na próxima Etapa 6 da modelagem.



## 8.6 Etapa 6 da MADNIFA – Aplicação das informações colhidas nas etapas 1 a 5 em modelos de decisão multicritério

Nesta etapa, aplicou-se a média dos pesos obtidos na Etapa 5 ao método Técnicas para Preferências de Ordem por Similaridade a Soluções Ideais (TOPSIS) (QIN *et al.*, 1981; HWANG; YOON, 1981). Este método é baseado na premissa de que a melhor solução tem a menor distância da solução ideal positiva e a maior distância da solução ideal negativa entre as soluções. Foi escolhido para teste do MADNIFA por adequar-se à situação em que há pesos, parâmetros expressos em valores quantitativos e outros parâmetros expressos por meio de pontuação conforme pode se verificar nas Tabelas 8 a 12 das páginas anteriores.

Os cálculos foram feitos em programação R e em Excel para possibilitar a conferência dos resultados e garantir a acurácia deles. As equações do método TOPSIS seguiram a rotina de (a) a (f) e são as que seguem (QIN *et al.*, 1981):

- a) Construir as Matrizes com as notas das alternativas e o peso dos critérios

$d_{ij}$ : Avaliação alternativa  $A_i$  no critério  $C_i$

$w_j$ : Peso do critério  $C_i$

- b) Normalizar as avaliações das alternativas em cada critério

$$vij = \left( \frac{d_{ij}}{\sum_{i=1}^n d_{ij}^2} \right)$$

- c) Ponderar as avaliações normalizadas pelo peso dos critérios

$$Dnij = w_j.vij = w_j * \left( \frac{d_{ij}}{\sum_{i=1}^n d_{ij}^2} \right)$$

- d) Calcular a Solução Ideal Positiva ( $SI^+$ ) e a Solução Ideal Negativa ( $SI^-$ )

$$SI^+ = \{ \max_j dnij \mid j = 1, 2, \dots, m \} = \{ dn_1^+, dn_2^+, \dots, dn_j^+, \dots, dn_m^+ \}$$

$$SI^- = \{ \min_j dnij \mid j = 1, 2, \dots, m \} = \{ dn_1^-, dn_2^-, \dots, dn_j^-, \dots, dn_m^- \}$$

- e) Calcular a distância entre alternativas e a ( $SI^+$ ) e a ( $SI^-$ )

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m (dn_{ij} - dn_j^+)^2}$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m (dn_{ij} - dn_j^-)^2}$$

f) Calcular o índice de Proximidade  $CC_i$  para cada alternativa, sendo que, quanto maior  $CC_i$ , maior a preferência

$$CC_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-}$$

Os resultados da aplicação das etapas (a) a (f) sobre a matriz de critérios e os pesos calculados pelo método AHP estão descritos na Tabela 14.

Adicionalmente, calculou-se o resultado da aplicação do TOPSIS para todos os pesos iguais entre os critérios. Conforme indicado no capítulo 3, ítem 3.4, o teste de estresse no método, alterando os pesos, é necessário para verificar o grau de sensibilidade dos resultados a variações nos mesmos, dada a subjetividade das opiniões dos atores expressas nos pesos. Ainda se observou que, por falta de dados de consumo no Brasil, não foi possível extrair resultados de priorização para os seguintes antibióticos, a saber: Azithromycin; Cefalexin; Cefiderocol; Ceftazidime+avibactam; Fosfomycin; Linezolid; Meropenem + Vaborbactam; Metronidazole; Polymixin B; Trimethoprim; Vancomycin.

A Tabela 14 expôs o resultado da aplicação da MADNIFA, indicando que Procaine benzylpenicillin; Amoxicillin e Amikacin seriam os preferíveis para a nacionalização da sua cadeia de produção, ao passo que Cloxacillin ou Flucloxacillin, Cefazolin e Cefuroxime não seriam indicados para tanto. A distribuição por igual dos pesos no cálculo do TOPSIS não modificou radicalmente os resultados do ranking de antibióticos indicados pelo MADNIFA para a priorização. Isso traz uma certa confiabilidade ao método e aos resultados alcançados.

**Tabela 14** – Resultado do teste da MADNIFA: Estimativa da prioridade de verticalização da produção de antibióticos no Brasil, calculada pelo método TOPSIS com pesos colhidos junto a atores e teste de estresse do resultado alcançado pelo método TOPSIS, por meio da distribuição igualitária dos pesos entre os critérios

Priorização para a fabricação local	Antibiótico	Com pesos obtidos por consulta em questionário	Antibiótico	Com todos os pesos distribuídos por igual
		Índice de Proximidade		Índice de Proximidade
1	Procaine benzylpenicillin	0,631	Plazomicin	0,711
2	Amoxicillin	0,549	Procaine benzylpenicillin	0,671
3	Amikacin	0,528	Amikacin	0,656
4	Polymyxin E (colistin)	0,523	Polymyxin E (colistin)	0,653
5	Benzylpenicillin	0,513	Phenoxyethylpenicillin	0,649
6	Piperacillin+tazobactam	0,511	Doxycycline	0,643
7	Phenoxyethylpenicillin	0,506	Benzylpenicillin	0,640
8	Doxycycline	0,503	Amoxicillin+clavulanic acid	0,633
9	Plazomicin	0,503	Piperacillin+tazobactam	0,633
10	Benzathine benzylpenicillin	0,490	Benzathine benzylpenicillin	0,620
11	Ciprofloxacin	0,488	Meropenem	0,615
12	Amoxicillin+clavulanic acid	0,481	Ampicillin/Amoxicillin	0,613
13	Sulfamethoxazole+trimethoprim	0,480	Ciprofloxacin	0,610
14	Nitrofurantoin	0,459	Nitrofurantoin	0,605
15	Ampicillin/Amoxicillin	0,453	Sulfamethoxazole+trimethoprim	0,602
16	Cefixime	0,443	Gentamicin	0,597
17	Meropenem	0,442	Cefixime	0,595
18	Cefotaxime	0,436	Clarithromycin	0,589
19	Gentamicin	0,434	Clindamycin	0,585
20	Clarithromycin	0,430	Chloramphenicol	0,582
21	Chloramphenicol	0,416	Cloxacillin or Flucloxacillin	0,573
22	Clindamycin	0,416	Amoxicillin	0,516
23	Ceftriaxone	0,415	Cefazolin	0,413
24	Cloxacillin or Flucloxacillin	0,401	Ceftriaxone	0,399
25	Cefazolin	0,372	Cefotaxime	0,335
26	Cefuroxime	0,275	Cefuroxime	0,197

## 8.7. Conclusões do capítulo 8

A Tabela 14 elenca a prioridade de produção local de IFAs de antibióticos no Brasil, onde: Procaine benzylpenicillin, Amikacin, Polymyxin (Colistin), Benzylpenicillin e Piperacillin+tazobactam seriam os mais indicados, entre os produtos analisados, para serem passíveis de *reshoring* e das demais ações descritas na Figura 25 e no Quadro 14. Para os produtos em posições inferiores desse ranking, seriam recomendadas as ações de aquisição estratégica descritas na Figura 25 e no Quadro 13.

A MADNIFA apresenta-se como uma metodologia abrangente e aplicável a casos reais de priorização para a fabricação local de produtos industriais no Brasil ou em qualquer outro país.

Entretanto, cabe frisar novamente que o teste da MADNIFA nos casos de antibióticos é meramente um exercício de simulação, de modo que esses resultados e os antibióticos sugeridos para a priorização não devem ser considerados para decisões reais, sem antes conferir com representantes da indústria os dados que refletem os critérios expressos nas Tabelas 8 a 12.

Adicionalmente, sugere-se testar a simulação da MADNIFA utilizando-se, para tanto, outros modelos multicritério, como os modelos Electra III e PROMETHEE, em pesquisas futuras. A busca por métodos que objetivem aprimorar o cálculo do peso resultante das opiniões de diversos atores também poderia ser incorporada na MADNIFA, posto que, neste primeiro exercício de simulação, usou-se a média dos pesos de indústria, médicos e agentes pagadores, porque as opiniões desses três grupos de atores se mostraram bastante convergentes.

## 9. CONCLUSÕES

A pandemia da covid-19 mostrou como os países estão ligados entre si e como disrupções de cadeias de fornecimento se propagam de maneira extensiva, acarretando a escassez de produtos. Diferentes estratégias passaram a ser desenvolvidas para aumentar a resiliência das cadeias, como o aprimoramento de mecanismos de comunicação entre fornecedores e de modelos preditivos, diversificação de fornecedores, formação de estoques de produtos críticos e a verticalização da produção de itens de interesse nacional.

A atual pesquisa tratou especificamente de desenvolver uma metodologia para a identificação de prioridades para a fabricação local verticalizada de medicamentos e seus insumos.

A hipótese que se testou foi a de se: É possível selecionar elementos e métodos auxiliares na definição de prioridades nacionais de investimentos na produção de farmoquímicos sintéticos, biotecnológicos (que incluem as vacinas) e botânicos, por algoritmos que sejam passíveis de automação. Atestou-se que, sim, é possível, por meio da implantação das etapas propostas na MADNIFA.

Na análise do mercado e processos de IFAs descreveu-se não só sobre a forte concentração da produção de IFAs em poucos países produtores, mas também sobre a complexidade dados os inúmeros quesitos de segurança, qualidade e de mitigação de impacto ambiental que precisam ser atendidos para a sua fabricação.

Na análise do embasamento teórico de referência apontou-se para o fato de que se deve olhar sobre a decisão de fazer ou comprar e de localização industrial com base em uma lente mais ampla do que simplesmente os custos e lucratividade, dando também atenção a questões da cadeia de suprimentos, bem como a fatores estratégicos.

Já a revisão de escopo deste trabalho acadêmico forneceu bases e parâmetros sobre os quais se pode construir uma estrutura analítica que permita explorar as estratégias nacionais que podem ser adotadas para mitigar o risco de escassez de medicamentos, onde a opção pela nacionalização parcial da cadeia de medicamentos é uma entre inúmeras opções de iniciativas que podem vir a ser adotadas.

Discorreu-se também sobre a necessidade atentar-se ao lado clínico, por meio de treinamento de profissionais de saúde e de educação da população para minimizar

as perdas de saúde e sobre a importância de envolver as partes interessadas em âmbitos nacional e internacional para lidar com a hipótese de ameaça de escassez global, chamando para participação nos debates e decisões todos os atores que compõem a cadeia de suprimentos farmacêutica.

Nesse contexto, políticas eficazes podem ser implementadas para desenvolver uma cadeia de suprimentos robusta, motivar os fabricantes a adotarem sistemas de qualidade reconhecidos até que se chegue à decisão de priorizar a fabricação dos medicamentos com maior risco de escassez ou maior interesse estratégico.

No que tange à seleção do modelo a ser aplicado para se tomar uma decisão como a que propõe a MADNIFA, considerando que hoje existem muitos métodos multicritério disponíveis para utilização, sugere-se adotar mais de um MCDM que sejam adequados ao problema de priorização dos medicamentos e comparar os seus resultados. No modelo devem ser considerados os interesses dos atores da sociedade que são afetados pela decisão, no caso: a indústria, pacientes, e agentes pagadores que irão reembolsar o custo do medicamento nos sistemas público e privado. Por isso foi proposta a adoção dos modelos multiator, os chamados MAMCAs.

Por meio da adoção da MADNIFA, e futuros aprimoramentos na metodologia, as partes interessadas, como a indústria, os sistemas de saúde e os pacientes podem se beneficiar do planejamento de investimentos privados e públicos para promover a nacionalização da cadeia de suprimentos com a seleção assertiva de medicamentos necessários para lidar com epidemias.

Além disso, esse planejamento poderá trazer estímulos para que o ambiente se torne inovador e competitivo, tornando-se propício para evitar a escassez de medicamentos que afetam negativamente a prestação de cuidados de saúde e, também, para combater a superprodução.

A MADNIFA foi testada em uma lista de antibióticos de eficácia comprovada e recomendada pela Organização Mundial de Saúde no manual AWARE. Os critérios foram avaliados e a eles pesos foram atribuídos junto aos stakeholders. Por se tratar de um teste, para o uso dos resultados obtidos a uma situação real, far-se-á necessário revisar as métricas adotadas para mensurar os critérios, como por exemplo, reestimar a taxa de retorno dos investimentos, grau de dificuldade de fabricação ou o número de etapas do processo produtivo.

Portanto, a MADNIFA ao incorporar critérios e atributos na modelagem matemática fornecerá elementos para que por meio dela ocorra uma discussão estruturada sobre o tema da priorização de fármacos para a produção local. É uma metodologia de coleta de dados e de seleção e classificação que utiliza métodos matemáticos e estatísticos no seu pré-processamento, de modo a permitir a aplicação do conhecimento na priorização de investimentos em produtos do setor farmacêutico do país.

A MADNIFA contribui academicamente para as áreas disciplinares de Automação, Gestão da Saúde e Economia Industrial, principalmente no que se refere ao tema de priorização de investimentos e de projetos industriais. Além disso, pode beneficiar a sociedade como um todo ao promover uma ferramenta técnica para planejamento da saúde pública nacional. Com algumas adaptações, pode também servir de ferramenta para a definição de políticas industriais em outros setores e em outros países.

Como recomendação, de um modo ideal, sugere-se que Brasil, Índia e Estados Unidos, países densamente povoados, com alta demanda local, adotem uma estratégia comum para evitar escassez e ao mesmo tempo sobreposição de investimentos em um mesmo fármaco. Evita-se assim que um excesso de oferta global de IFAs leve à queda dos preços, e ameace a sustentabilidade econômica das empresas farmacêuticas. Deve-se por meio de um acordo entre países buscar oferecer melhores perspectivas de retorno do investimento nas linhas de produtos a serem apontadas pela MADNIFA.

No tocante a pesquisas futuras, entende-se que aqui se propõe uma primeira versão da MADNIFA, onde, valeria testar a correlação entre as variáveis, novos métodos multicritério e algoritmos poderão ser acoplados à mesma para auxiliar e aprimorar procedimentos para a adoção das medidas de “Aquisição Estratégica”, tais como a gestão de estoques, aprimorar práticas de compras de insumos e produtos e a criação de sistemas de alerta de evidência de escassez.

O próprio sistema de rastreabilidade de medicamentos, implantado em inúmeros países para prevenir fraudes e roubos, pode servir para denunciar a escassez de medicamentos. Os critérios apresentados, combinados com os pesos que lhes são atribuídos para refletir as prioridades nacionais e os atributos qualitativos/quantitativos, podem ser úteis na definição de listas de compras públicas.

## REFERÊNCIAS

- ACCESS TO MEDICINE FOUNDATION. **FROM THE ANTIMICROBIAL RESISTANCE RESEARCH PROGRAMME Lack of access to medicine is a major driver of drug resistance. How can pharma take action?** 2022. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [www.accesstomedicinefoundation.org](http://www.accesstomedicinefoundation.org). Acesso em: 10 ago. 2023.
- ACOLET, Tatiana. **Modelo de análise de crédito fundamentado no ELECTRE TRI**. Faculdades Ibmec, 2008.
- ABBOTT, F. M. **Managing the Hydra: The Herculean Task of Ensuring Access to Essential Medicines**. Rochester, NY: Social Science Research Network, 2004. Disponível em: <https://papers.ssrn.com/abstract=1913965>. Acesso em: 27 nov. 2021.
- AFSHARMANESH, Gita; MEHRALIAN, Gholamhossein; PEIRAVIAN, Farzad. Attributes Development for Pharmaceutical Subsidization: A Qualitative Study. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 1, p. 203-217, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.15507.13136>. Acesso em: 12 fev. 2022.
- AGUARÓN, Juan *et al.* AHP-Group Decision Making Based on Consistency. **Mathematics**, v. 7, n. 3, p. 242, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-7390/7/3/242>. Acesso em: 24 abr. 2023.
- AHN, Kyungseop. The worldwide trend of using botanical drugs and strategies for developing global drugs. **BMB reports**, v. 50, n. 3, p. 111-116, 2017. Disponível em: <http://koreascience.or.kr/article/JAKO201713647761681.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.
- ALI, Rekik; MONCEF, Temani; KHALED, Ghedira. Fuzzy model for multicriteria decision making. *In: 2014 Information and Communication Technologies Innovation and Application (ICTIA)*. Sousse, Tunisia: IEEE, 2014, p. 1–6. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7883753/>. Acesso em: 8 abr. 2023.
- ALMURISI *et al.* Impact of COVID 19 Pandemic Crisis on the Health System and Pharmaceutical Industry. **Letters in Applied NanoBioScience**, v. 10, n. 2, p. 2298-2308, 2020. Disponível em: <https://nanobioletters.com/wp-content/uploads/2020/11/22846808102.22982308.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.
- AMGEN. Medicamentos biossimilares levam equilíbrio à gestão de saúde. 2021. *Valor*. Disponível em: <https://valor.globo.com/patrocinado/amgen/noticia/2021/06/18/medicamentos-biossimilares-levam-equilibrio-a-gestao-de-saude.ghtml>. Acesso em: 18 jun. 2021.
- ANGELIS, A. *et al.* Multiple Criteria Decision Analysis for HTA across four EU Member States: Piloting the Advance Value Framework. **Social Science & Medicine**, v. 246, p. 112595, 2020.
- ANGELIS, Aris; LANGE, Ansgar; KANAVOS, Panos. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. **The European Journal of Health Economics**, v. 19, n. 1, p. 123-152, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-017-0871-0>. Acesso em: 9 jan. 2022.
- ANTOÑANZAS, Fernando; TERKOLA, Robert; POSTMA, Maarten. The Value of Medicines: A Crucial but Vague Concept. **PharmacoEconomics**, v. 34, n. 12, p. 1227–1239, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-016-0434-8>. Acesso em: 9 jan. 2022.



ANVISA, A. N. DE V. S. **Medicamentos com risco de desabastecimento (Resolução CM-CMED nº 07/2022)**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/risco-de-desabastecimento>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ARANDA-RENEO, Isaac *et al.* Can the Consideration of Societal Costs Change the Recommendation of Economic Evaluations in the Field of Rare Diseases? An Empirical Analysis. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 24, n. 3, p. 431-442, 2021.

ARCHANA, M. S.; KAVYA, C; PRATHIKSHA, B. Supply Chain Disruptions Due to Pandemic- A Case Study Paper on the Recent Pandemic Covid 19. **International Journal of Innovative Science and Research Technology**, v. 5, n. 7, p. 1416-1421, 2020. Disponível em: [https://ijisrt.com/assets/upload/files/IJISRT20JUL854\\_\(1\).pdf](https://ijisrt.com/assets/upload/files/IJISRT20JUL854_(1).pdf). Acesso em: 12 fev. 2022.

ÅRDAL, CHRISTINE OLIVE *et al.* **Revitalizing the antibiotic pipeline: Stimulating innovation while driving sustainable use and global access**. [s.l.: s.n.], 2018. Disponível em: [https://fhi.brage.unit.no/fhi-xmlui/bitstream/handle/11250/2506821/Ardal\\_2018\\_Rev.pdf?sequence=2](https://fhi.brage.unit.no/fhi-xmlui/bitstream/handle/11250/2506821/Ardal_2018_Rev.pdf?sequence=2). Acesso em: 8 jan. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA QUÍMICA FINA (ABIFINA). **Estudo setorial sobre o complexo da química fina no Brasil**. 2022. Disponível em: <https://abifina.org.br/publicacoes/estudo-setorial-da-quimica-fina/>. Acesso em: 12 dez. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA QUÍMICA FINA (ABIFINA). *Seminário aponta estratégias para fortalecer indústria farmoquímica no Brasil*. [s.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <https://abifina.org.br/eventos/seminario-aponta-estrategias-para-fortalecer-industria-farmoquimica-no-brasil/>. Acesso em: 12 dez. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA QUÍMICA FINA (ABIFINA). **Webinar Perspectivas para o fortalecimento da fabricação de IFAs e a vulnerabilidade sanitária do País**. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <https://abifina.org.br/eventos/webinar-perspectivas-para-o-fortalecimento-da-fabricacao-de-ifas-e-a-vulnerabilidade-sanitaria-do-pais/>. Acesso em: 20 mar. 2023.

AURENTZ, Vincent; KIRSCHBAUM, Bernhard; THUNECKE, Markus. Revitalizing portfolio decision-making at Merck Serono S.A. – Geneva. **Journal of Commercial Biotechnology**, v. 17, n. 1, p. 24-36, 2011. Disponível em: <http://commercialbiotechnology.com/article/view/361>. Acesso em: 12 fev. 2022.

BAE, Eun-Young; KIM, Hui Jeong; LEE, Hye-Jae; *et al.* Role of economic evidence in coverage decision-making in South Korea. **PloS One**, v. 13, n. 10, p. e0206121, 2018.

BALESTRA, Giulia. **Strategic product portfolio management: a focus on the pharmaceutical sector and Roche**. 2017. Disponível em: [http://tesi.luiss.it/20802/1/671531\\_BALESTRA\\_GIULIA.pdf](http://tesi.luiss.it/20802/1/671531_BALESTRA_GIULIA.pdf). 20 mar. 2023.

BANA E COSTA, Carlos A.; DE CORTE, Jean-Marie; VANSNICK, Jean-Claude. **MACBETH - Overview of MACBETH multicriteria decision analysis approach**. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/230674197\\_MACBETH\\_Overview\\_of\\_MACBETH\\_multicriteria\\_decision\\_analysis\\_approach#fullTextFileContent](https://www.researchgate.net/publication/230674197_MACBETH_Overview_of_MACBETH_multicriteria_decision_analysis_approach#fullTextFileContent). Acesso em: 8 abr. 2023.

BANVILLE, Claude *et al.* A stakeholder approach to MCDA. **Systems Research and Behavioral Science**, v. 15, n. 1, p. 15-32, 1998. Disponível em:

- [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1099-1743\(199801/02\)15:115::AID-SRES179>3.0.CO;2-B](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1099-1743(199801/02)15:115::AID-SRES179>3.0.CO;2-B). Acesso em: 16 abr. 2023.
- BASTANI, Peivand *et al.* Components Affecting Pharmaceutical Strategic Purchasing: A Scoping Review. **Health Services Insights**, v. 12, p. 1178632919837629, 2019.
- BCG, B. C. G.; WELLCOME TRUST. **Understanding the Antibiotic Manufacturing EcoSystem**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://cms.wellcome.org/sites/default/files/2022-04/understanding-the-antibiotic-manufacturing-ecosystem-2022.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2023.
- BEHZADIAN, Majid; KAZEMZADEH, R.B.; ALBADVI, A.; *et al.* PROMETHEE: A comprehensive literature review on methodologies and applications. **European Journal of Operational Research**, v. 200, n. 1, p. 198–215, 2010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221709000071>. Acesso em: 8 abr. 2023.
- BELLGRAN, Monica; KURDVE, Martin; HANNA, Rodan. Cost driven Green Kaizen in pharmaceutical production – Creating positive engagement for environmental improvements. **Procedia CIRP**, v. 81, p. 1219-1224, 2019. (52nd CIRP Conference on Manufacturing Systems (CMS), Ljubljana, Slovenia, june 12-14, 2019). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221282711930602X>. Acesso em: 9 fev. 2023.
- BELTON, Valerie; STEWART, Theodor J. **Multiple Criteria Decision Analysis**. Boston, MA: Springer US, 2002. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1495-4>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- BELTON, Valerie; STEWART, Theodor J. **Multiple Criteria Decision Analysis**. Boston, MA: Springer US, 2002. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1495-4>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- BENZI, G.; CECI, A. The “drug value” in the European pharmaceutical system. **Pharmacological Research**, v. 37, n. 5, p. 333-337, 1998.
- BERDUD, Mikel; DRUMMOND, Michael; TOWSE, Adrian. Establishing a reasonable price for an orphan drug. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 18, n. 1, p. 31, 2020. Disponível em: <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-020-00223-x>. Acesso em: 9 jan. 2022.
- BNB, Banco do Nordeste do Brasil. **Política Produtiva para o Nordeste – Uma Proposta**. 2006. Disponível em: [https://www.bnb.gov.br/s482-dspace/bitstream/123456789/719/1/2006\\_LIV\\_PPN.pdf](https://www.bnb.gov.br/s482-dspace/bitstream/123456789/719/1/2006_LIV_PPN.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.
- BONVILLIAN, William B. Emerging Industrial Policy Approaches in the United States. **Information Technology & Innovation Foundation**, 2021. Disponível em: <https://itif.org/publications/2021/10/04/emerging-industrial-policy-approaches-united-states>. Acesso em: 20 mar. 2023.
- BOTWRIGHT, Siobhan *et al.* How can we evaluate the potential of innovative vaccine products and technologies in resource constrained settings? A total systems effectiveness (TSE) approach to decision-making. **Vaccine: X**, v. 6, p. 100078, 2020. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2590136220300255?token=6B3919F14698636746619103B060E5B0E78FD0214853DEED96F202C98E25C9C26047C4DB050B15A90E9B35BC75DC9477&originRegion=us-east-1&originCreation=20220212034051>. Acesso em: 20 mar. 2023.

BOUYSSOU, Denis. Building Criteria: A Prerequisite for MCDA. *In*: BANA E COSTA, Carlos A. (Org.). **Readings in Multiple Criteria Decision Aid**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1990, p. 58–80. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-75935-2\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-75935-2_4). Acesso em: 16 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria colegiada- RDC No 658. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 22 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Instrução Normativa n. 36/2019**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/IN\\_36\\_2019\\_COMP.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/IN_36_2019_COMP.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 26/2014**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 359/2020**. Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA). Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/RDC\\_359\\_2020\\_.pdf/f860edb5-8168-48dc-acfd-ce7e8e7344e4#:~:text=1%C2%BA%20Esta%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20insti%20tuiu%20o,Insumo%20Farmac%C3%AAutico%20Ativo%20\(CADIFA\).&text=DA%20ABRANG%3%8ANCIA-,Art.,%2C%20inovadores%2C%20gen%C3%A9ricos%20e%20similares](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2961691/RDC_359_2020_.pdf/f860edb5-8168-48dc-acfd-ce7e8e7344e4#:~:text=1%C2%BA%20Esta%20Resolu%C3%A7%C3%A3o%20insti%20tuiu%20o,Insumo%20Farmac%C3%AAutico%20Ativo%20(CADIFA).&text=DA%20ABRANG%3%8ANCIA-,Art.,%2C%20inovadores%2C%20gen%C3%A9ricos%20e%20similares). Acesso em: 12 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Economia. **Comex Stat** [sistema]. 2022. Disponível em: <http://comexstat.mdic.gov.br/pt/geral>. Acesso em: 10 ago. 2023.

BRIXNER, Diana *et al.* An Evidence Framework for Off-Patent Pharmaceutical Review for Health Technology Assessment in Emerging Markets. **Value in Health Regional Issues**, v. 16, p. 9-13, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109918300128>. Acesso em: 27 nov. 2021.

BROCCOLI, Morgan C. *et al.* Essential medicines for emergency care in Africa. **Emergency medicine journal: EMJ**, v. 35, n. 7, p. 412-419, 2018.

BUJAR, Magdalena *et al.* Evaluating Quality of Decision-Making Processes in Medicines' Development, Regulatory Review, and Health Technology Assessment: A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 189, 2017.

BROWNE, A. J. *et al.* Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. **The Lancet Planetary Health**, v. 5, n. 12, p. e893-e904, 2021.

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico (2019/2020)**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.

CAMEJO, Rodrigo Refoios *et al.* Distribution of health-related social surplus in pharmaceuticals: an estimation of consumer and producer surplus in the management

of high blood lipids and COPD. **The European Journal of Health Economics**, v. 15, n. 4, p. 439-445, 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-013-0484-1>. Acesso em: 9 jan. 2022.

CAMPOS, Vanessa Ribeiro. **Modelo de apoio à decisão multicritério para priorização de projetos de saneamento**. P.H.D., Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

CARLSSON, Christer. Linking MP Models in a Systems Framework. **IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics**, v. 9, n. 12, p. 840-849, 1979.

CASTILLO-LABORDE, Carla; SILVA-ILLANES, Nicolás. Health technology assessment and its impact on pharmaceutical pricing and reimbursement policies. **Revista médica de Chile**, v. 142, p. 33-38, 2014. Disponível em: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-98872014001300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872014001300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 9 jan. 2022.

CBO, Congressional Budget Office. **Research and Development in the Pharmaceutical Industry**. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <https://www.cbo.gov/publication/57126>. Acesso em: 20 mar. 2023.

CHALKIDOU, K. The (possible) impact of comparative effectiveness research on pharmaceutical industry decision making. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 87, n. 3, p. 264-266, 2010.

CHAMBERS, James D. *et al.* Despite high costs, specialty drugs may offer value for money comparable to that of traditional drugs. **Health Affairs (Project Hope)**, v. 33, n. 10, p. 1751-1760, 2014.

CHANG, Ha-Joon; ANDREONI, Antonio. Industrial Policy in the 21st Century. **Development and Change**, v. 51, n. 2, p. 324-351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dech.12570>. Acesso em: 6 dez. 2022.

CHARNES, A.; COOPER, W.W. Goal programming and multiple objective optimizations. **European Journal of Operational Research**, v. 1, n. 1, p. 39-54, 1977. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377221777810072>. Acesso em: 16 abr. 2023.

CHEMICAL PHARMACEUTICAL GENERIC ASSOCIATION (CPA). The evolving APIs World – Crunches in the global APIs supply chain. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <https://www.cpa-italy.org/it/pubblicazioni/studi-di-mercato/the-evolving-apis-world--crunches-in-the-global-apis-supply-chain-edition-2021/1.html>. Acesso em: 20 mar. 2023.

CHEN, Liang-Hsuan; HUNG, Chia-Chang. An integrated fuzzy approach for the selection of outsourcing manufacturing partners in pharmaceutical R&D. **International Journal of Production Research**, v. 48, n. 24, p. 7483-7506, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00207540903365308>. Acesso em: 27 nov. 2021.

CHERIAN, Jerin Jose *et al.* India's Road to Independence in Manufacturing Active Pharmaceutical Ingredients: Focus on Essential Medicines. **Economies**, v. 9, n. 2, p. 71, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-7099/9/2/71>. Acesso em: 27 nov. 2021.

COGAN, D *et al.* **Shortages, stockouts and scarcity**. [s.l.]: Access to Medicine Foundation, Amsterdam, The Netherlands, 2018. Disponível em: [https://accesstomedicinefoundation.org/medialibrary/resources/5d848ddd0b2ac\\_Anti](https://accesstomedicinefoundation.org/medialibrary/resources/5d848ddd0b2ac_Anti)

- biotic-Shortages-Stockouts-and-Scarcity\_Access-to-Medicine-Foundation\_31-May-2018.pdf. Acesso em: 20 mar. 2023.
- COOK, Nigel S.; CAVE, Julie; HOLTORF, Anke-Peggy. Patient Preference Studies During Early Drug Development: Aligning Stakeholders to Ensure Development Plans Meet Patient Needs. **Frontiers in Medicine**, v. 6, p. 82, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2019.00082>. Acesso em: 2 dez. 2021.
- CORRÊA CERVI, André Felipe. **Fazer ou Comprar: Proposta de uma estrutura para o processo decisório e aplicação de métodos de decisão multicritério**. P.h.D., Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/18/18156/tde-18092017-100953/publico/AndreFelipeCorreaCerviDEFINITIVO.pdf>.
- COSTA, Jorge Carlos Santos da *et al.* Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. RECIIS – Rev. **Eletron de Comun Inf Inov Saúde**, v. 8, n. 4, p. 443-460, 2014.
- COSTANTINO, Ryan C. The U.S. medicine chest: Understanding the U.S. pharmaceutical supply chain and the role of the pharmacist. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 61, n. 1, p. e87-e92, 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544319120303435>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- CRAWFORD, Keith W.; RIPIN, David H. Brown; LEVIN, Andrew D.; *et al.* Optimising the manufacture, formulation, and dose of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 12, n. 7, p. 550-560, 2012.
- CULYER, Anthony J.; LOMAS, Jonathan. Deliberative processes and evidence-informed decision making in healthcare: do they work and how might we know? **Evidence & Policy**, v. 2, n. 3, p. 357-371, 2006. Disponível em: <https://bristoluniversitypressdigital.com/view/journals/evp/2/3/article-p357.xml>. Acesso em: 25 abr. 2023.
- DE PINHO CAMPOS, Katia; NORMAN, Cameron D.; JADAD, Alejandro R. Product development public-private partnerships for public health: a systematic review using qualitative data. **Social Science & Medicine (1982)**, v. 73, n. 7, p. 986-994, 2011.
- DE VALÉCIO, Marcelo. **Controle da qualidade de insumos farmacêuticos é fundamental para eficácia do medicamento**. Anapólis, GO: ICTQ. Disponível em: <https://ictq.com.br/industria-farmaceutica/990-controle-da-qualidade-de-insumos-farmaceuticos-e-fundamental-para-eficacia-do-medicamento>. Acesso em: 20 mar. 2023.
- DE VET, JAN MAARTEN *et al.* **Impacts of the COVID-19 pandemic on EU industries**. [s.l.]: European Parliament, 2021. Disponível em: [https://cdn.g4media.ro/wp-content/uploads/2021/03/IPOL\\_STU2021662903\\_EN.pdf](https://cdn.g4media.ro/wp-content/uploads/2021/03/IPOL_STU2021662903_EN.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.
- DECLERCK, Paul J. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**, v. 1, n. 1, p. 13-16, 2012. Disponível em: <http://www.gabi-journal.net/biologicals-and-biosimilars-a-review-of-the-science-and-its-implications.html>. Acesso em: 9 fev. 2023.
- DECLERCK, Paul J. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**, v. 1, n. 1, p. 13–16, 2012.

Disponível em: <http://www.gabi-journal.net/biologicals-and-biosimilars-a-review-of-the-science-and-its-implications.html>. Acesso em: 9 fev. 2023.

DEKKERS, R. Decision models for outsourcing and core competencies in manufacturing. **International Journal of Production Research**, v. 38, n. 17, p. 4085–4096, 2000. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00207540050204948>. Acesso em: 16 abr. 2023.

DELGADO, Ignacio Godinho. **Política industrial para os setores farmacêutico, automotivo e têxtil na China, Índia e Brasil**. [s.l.]: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2015. (Texto para Discussão). Disponível em: [https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/4362/1/td\\_2087.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/4362/1/td_2087.pdf). Acesso em: 12 fev. 2023.

DILL, Susie; AHN, Jin. Drug shortages in developed countries-reasons, therapeutic consequences, and handling. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 12, p. 1405-1412, 2014. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-014-1747-1>. Acesso em: 9 fev. 2023.

DIONNE, Pierre-Alexandre; ALI, Farzad; GROBLER, Mendel. The Impact of Recent Generic Drug Price Policies on Pharmaceutical Innovation: A Theoretical Rationale and Proposal of a Method Supporting Innovation in Areas of Unmet Medical Need. **Journal of Health Economics and Outcomes Research**, v. 3, n. 1, p. 13-23, 2015.

DRAKE, Julia I.; DE HART, Juan Carlos Trujillo; MONLEÓN, Clara; *et al.* Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016. **Journal of Market Access & Health Policy**, v. 5, n. 1, p. 1360545, 2017.

DUNNING, John H. Location and the Multinational Enterprise: A Neglected Factor? **Journal of International Business Studies**, v. 29, n. 1, p. 45–66, 1998. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1057/palgrave.jibs.8490024>. Acesso em: 16 abr. 2023.

DUNNING, John H. The Eclectic Paradigm of International Production: A Restatement and Some Possible Extensions. **Journal of International Business Studies**, v. 19, n. 1, p. 1–31, 1988. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/154984>. Acesso em: 16 abr. 2023.

DUNNING, John H. Toward an Eclectic Theory of International Production: Some Empirical Tests. **Journal of International Business Studies**, v. 11, n. 1, p. 9–31, 1980. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1057/palgrave.jibs.8490593>. Acesso em: 16 abr. 2023.

DUONG, Mai H. *et al.* Stakeholder perspectives on the challenges surrounding management and supply of essential medicines. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 5, p. 1210-1219, 2019.

DUTRA, Camila Costa; DUARTE RIBEIRO, José Lui; MONTEIRO DE CARVALHO, Marly. An economic-probabilistic model for project selection and prioritization. **International Journal of Project Management**, v. 32, n. 6, p. 1042-1055, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263786313001786?via%3Dihub>. Acesso em: 20 mar. 2023.

EFCG, European Fine Chemicals Group. API Facts and Figures. **European Fine Chemicals Group (EFCG) Website**. Disponível em: <https://efcg.cefic.org/wp-content/uploads/2019/01/EFCG-2-APIs-FactsFigures-2022.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2021.

ELLRAM, Lisa M. *et al.* Offshoring, Reshoring and the Manufacturing Location Decision. **Journal of Supply Chain Management**, v. 49, n. 2, p. 3-5, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jscm.12023>. Acesso em: 9 fev. 2023.

EMA, E. M. A. **Availability of medicines**. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>. Acesso em: 10 ago. 2023.

EMA, E. M. A. **EMA update on shortages of antibiotics in the EU**. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-update-shortages-antibiotics-eu>. Acesso em: 23 jun. 2023b.

EMA, E. M. A. **Shortage of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid**. [s.l: s.n.]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/amoxicillin-amoxicillin/clavulanic-acid-supply-shortage\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/amoxicillin-amoxicillin/clavulanic-acid-supply-shortage_en.pdf). Acesso em: 10 ago. 2023.

FAIRBANKS, Marcelo. Indústria Estuda Caminhos Para Reduzir a Dependência do País na Importação de Insumos. **Química e Derivados Magazine**, p. 20-22, . Disponível em: <https://quimica.com.br/revistas/qd637/index.html#p=21>. Acesso em: 16 set. 2022.

FARGHALY, Mohamed Naser; AL DALLAL, Sara Ahmad Mohammad; FASSEEH, Ahmad Nader; *et al.* Recommendation for a Pilot MCDA Tool to Support the Value-Based Purchasing of Generic Medicines in the UAE. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 680737, 2021.

FEDORENKO, V. *et al.* Antibacterial Discovery and Development: From Gene to Product and Back. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 591349, 2015.

FERREIRA, T. D. J. N.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. **Utilização de antibióticos no Brasil: uma análise do consumo público e comunitário privado**. Arca Dados, , 2022. Disponível em: <https://arcadados.fiocruz.br/citation?persistentId=doi:10.35078/NNGKDX>. Acesso em: 13 jul. 2023

FERREIRA, Maria Madalena Guerra; FERREIRA JÚNIOR, Samuel Natividade; DE SOUSA, Jordana Ramalho; *et al.* Escolha dos métodos de multicritério a tomada de decisão com o auxílio de um sistema especialista formulado a partir de um fluxograma. **Brazilian Applied Science Review**, v. 2, n. 5, 2018. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Foj.s.brazilianjournals.com.br%2Findex.php%2FBASR%2Farticle%2FviewFile%2F545%2F469&psig=AOvVaw3HdaUEYQUaIMiVucY-ZyZs&ust=1677446293095000&source=images&cd=vfe&ved=0CBAQjRxqFwoTCPIhvI7Isf0CFQAAAAAdAAAAABAR>. Acesso em: 26 fev. 2023.

FISHBURN, Peter C. Conjoint measurement in utility theory with incomplete product sets. **Journal of Mathematical Psychology**, v. 4, n. 1, p. 104–119, 1967. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022249667900430>. Acesso em: 8 abr. 2023.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Botanical Drug Guidance 2016**. 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/botanical-drug-development-guidance-industry>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). US Food Administration. **Shortages webpage**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>. Acesso em: 12 dez. 2022.

FOROUTAN, Naghmeh *et al.* A methodological review of national and transnational pharmaceutical budget impact analysis guidelines for new drug submissions. **ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR**, v. 10, p. 821-854, 2018.

FORSTER, Markus. **One man's medicine, another man's poison: Environmental pollution from pharmaceutical manufacturing in Andhra Pradesh, potential sustainability measures and the role of Swedish actors.** Master's Thesis – Linköpings Universitet, Sweden, 2014. Disponível em: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:liu:diva-106927>. Acesso em: 1 dez. 2021.

FRAZÃO, Talita D. C.; CAMILO, Deyse G. G.; CABRAL, Eric L. S.; *et al.* Multicriteria decision analysis (MCDA) in health care: a systematic review of the main characteristics and methodological steps. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 18, n. 1, p. 90, 2018. Disponível em: <https://bmcmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-018-0663-1>. Acesso em: 2 mar. 2023.

FRUTOS PÉREZ-SURIO, Alberto *et al.* Systematic review for the development of a pharmaceutical and medical products prioritization framework. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 12, p. 21, 2019.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Protocolo de Nagoia.** Fiocruz – Patrimônio Genético. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/protocolo-de-nagoia>. Acesso em: 10 out. 2021.

FUTURE MARKET INSIGHTS, INC. **Antibiotics Active Pharmaceutical Ingredient (API) Market is Expected to hit US\$ 12002.3 Million by 2033 and Rise by CAGR of 3.3% by 2033 End | Future Market Insights, Inc.** News. Disponível em: [https://finance.yahoo.com/news/antibiotics-active-pharmaceutical-ingredient-api-130900990.html?guccounter=1&guce\\_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xILmNvbS8&guce\\_referrer\\_sig=AQAAAFKEzdnVxsxCZROau1QH0IY87kVCDhx\\_TclofoKvJcNM38GiHna2gw624HwF2ILBw4YA6JxSMQIEtyok5dcXL-XTtSD0KZLcmQbbs9ZT9AP7zw8cuWteQRrJeG61WhC\\_XaRz59AOyU7g0omJsm3q rPZ6ABVktDtNj0kWAL1pSs5w](https://finance.yahoo.com/news/antibiotics-active-pharmaceutical-ingredient-api-130900990.html?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xILmNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAAFKEzdnVxsxCZROau1QH0IY87kVCDhx_TclofoKvJcNM38GiHna2gw624HwF2ILBw4YA6JxSMQIEtyok5dcXL-XTtSD0KZLcmQbbs9ZT9AP7zw8cuWteQRrJeG61WhC_XaRz59AOyU7g0omJsm3q rPZ6ABVktDtNj0kWAL1pSs5w). Acesso em: 13 jul. 2023.

FUTURE MARKET INSIGHTS. **Antibiotics Active Pharmaceutical Ingredient (API) Market.** Disponível em: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/antibiotics-active-pharmaceutical-ingredient-api-market>. Acesso em: 13 jul. 2023.

GANZER W. P., MATERNA J. A., MITCHELL M. B., WALL L. K. Current thoughts on critical process parameters and API synthesis. **Pharmaceutical Technology**, v. 29, n. 7, p. 46-66, 2005. Disponível em: <https://www.pharmtech.com/view/current-thoughts-critical-process-parameters-and-api-synthesis>. Acesso em: 9 jan. 2022.

GARATTINI, Livio; PADULA, Anna. Pharmaceutical pricing conundrum: time to get rid of it? **The European Journal of Health Economics**, v. 19, n. 8, p. 1035-1038, 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-018-0995-x>. Acesso em: 9 jan. 2022.

GARRISON, Louis P.; TOWSE, Adrian. A Strategy to Support Efficient Development and Use of Innovations in Personalized Medicine and Precision Medicine. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 25, n. 10, p. 1082-1087, 2019. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2019.25.10.1082>. Acesso em: 9 jan. 2022.

GOMES, L. F. A. M.; ARAYA, M. C. G.; CARIGNANO, C. Tomada de decisão em cenários complexos. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2009.



GONÇALVES, Elisabete. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. **The European Journal of Health Economics**, v. 21, n. 3, p. 311-320, 2020. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-019-01147-x>. Acesso em: 9 jan. 2022.

GONG, Shiwei; WANG, Yingxiao; PAN, Xiaoyun; *et al.* The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, p. 20, 2016.

GRAY, Andy; MANASSE, Henri. Shortages of medicines: a complex global challenge. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 90, n. 3, p. 158-158, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3314203/pdf/BLT.11.101303.pdf/>. Acesso em: 9 fev. 2023.

GHARPURE, Y. H. Will the Production Linked Incentive Scheme for Pharmaceuticals deliver? **IDMA Bulletin**, v. 51, n. 37, p. 44, 1º out. 2020.

GLOBAL AMR R&D HUB. **Estimating Global Patient Needs and Market Potential for Priority Health Technologies Addressing Antimicrobial Resistance**. [s.l: s.n.]. Disponível em: [https://globalamrhub.org/wp-content/uploads/2021/08/EAG-Report\\_FINAL\\_20082021.pdf](https://globalamrhub.org/wp-content/uploads/2021/08/EAG-Report_FINAL_20082021.pdf).

GRANDVIEWRESEARCH. **Global Active Pharmaceutical Ingredients Market Report, 2030**. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/active-pharmaceutical-ingredients-market>. Acesso em: 13 jul. 2023.

GUERRA FERREIRA, Maria Madalena; FERREIRA JÚNIOR, Samuel Natividade; RAMALHO DE SOUSA, Jordana. Escolha dos métodos de multicritério a tomada de decisão com o auxílio de um sistema especialista formulado a partir de um fluxograma. **Brazilian Applied Science Review**, v. 2, n. 5, . Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BASR/article/view/545>.

GUGLIEMETTI, Fernando Ribeiro; SILVA MARINS, Fernando Augusto; SALOMON, Valério Antonio Pamplona. Comparação teórica entre métodos de auxílio à tomada de decisão por múltiplos critérios. *In: Ouro Preto, MG, Brasil: [s.n.]*, 2003. Disponível em: [https://abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2003\\_TR0602\\_0237.pdf](https://abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2003_TR0602_0237.pdf).

GUHARROY, Roy; NOVIASKY, John. Executive Order on Ensuring Essential Medicines-All Bark, No Bite? **Mayo Clinic Proceedings**, v. 96, n. 7, p. 1714-1717, 2021.

HADDAD, Malik; SANDERS, David. Selection of discrete multiple criteria decision making methods in the presence of risk and uncertainty. **Operations Research Perspectives**, v. 5, p. 357-370, 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214716018302288>. Acesso em: 27 fev. 2023.

HAFNER, Tamara *et al.* Defining pharmaceutical systems strengthening: concepts to enable measurement. **Health Policy and Planning**, v. 32, n. 4, p. 572-584, 2017.

HASAN, Md Mahmudul *et al.* Dynamic multi-objective optimisation using deep reinforcement learning: benchmark, algorithm and an application to identify vulnerable zones based on water quality. **Engineering Applications of Artificial Intelligence**, v. 86, p. 107-135, 2019. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0952197619302003?token=ED3FAA82FF213ABA59A824EC77A92F98FF47402D55E5FA25AF3FC2DF8378BE8E2AA0440221C5956C483A2B016224021F&originRegion=us-east-1&originCreation=20220405205049>. Acesso em: 5 abr. 2022.

HASENCLEVER, Lia *et al.* A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, 2017.

HEDMAN. **Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems**. 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331028>.

HILBERT, Christophe. **How to combine global and local sourcing in the pharmaceutical sector? Patterns of an industry**. Master Thesis – Louvain School of Management, Belgic, 2015. Disponível em: [https://dial.uclouvain.be/downloader/downloader.php?pid=thesis%3A2861&datastream=PDF\\_01&cover=cover-mem](https://dial.uclouvain.be/downloader/downloader.php?pid=thesis%3A2861&datastream=PDF_01&cover=cover-mem). Acesso em: 20 mar. 2023.

HILBERT; BLOME, Constantin. " **How to combine global and local sourcing in the pharmaceutical sector? Patterns of an industry**. Master Thesis, Louvain School of Management, Belgic, 2015. Disponível em: [https://dial.uclouvain.be/downloader/downloader.php?pid=thesis%3A2861&datastream=PDF\\_01&cover=cover-mem](https://dial.uclouvain.be/downloader/downloader.php?pid=thesis%3A2861&datastream=PDF_01&cover=cover-mem).

HOOS, Anton *et al.* Partnering With Patients in the Development and Lifecycle of Medicines: A Call for Action. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 49, n. 6, p. 929-939, 2015.

HUANG, H. *et al.* Criteria preprocessing in multi-actor multi-criteria analysis. **Journal of Multi-Criteria Decision Analysis**, v. 30, n. 3-4, p. 132-146, 2023.

HUGHES, David. The politics of access to expensive drugs: INESSS and the innovative pharmaceutical industry. **Healthcare Policy = Politiques De Sante**, v. 7, n. 4, p. 35-40, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359083/pdf/policy-07-035.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2022.

HUMPHREYS, P.; MCIVOR, R.; HUANG, G. An expert system for evaluating the make or buy decision. **Computers & Industrial Engineering**, v. 42, n. 2–4, p. 567–585, 2002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360835202000529>. Acesso em: 8 abr. 2023.

HUPCEY, Maggie A. Z.; EKINS, Sean. Improving the drug selection and development process for combination devices. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 19-20, p. 844–852, 2007. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1359644607003042?token=3C0869A6FB652C87EC6E3FF62A729FD01A9C891FEFF64BFA28F3501797337508E7FEA082CF21B9753B252D1E1D95654E&originRegion=us-east-1&originCreation=20220109014505>. Acesso em: 8 jan. 2022.

HWANG, C.-L.; YOON, K. Methods for Multiple Attribute Decision Making. Em: HWANG, C.-L.; YOON, K. (Eds.). **Multiple Attribute Decision Making: Methods and Applications A State-of-the-Art Survey**. Lecture Notes in Economics and Mathematical Systems. Berlin, Heidelberg: Springer, 1981. p. 58–191.

IQVIA INSTITUTE. Global Medicine Spending and **Usage Trends - Outlook to 2025**. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em: [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-for-2025/iqvia-institute-global-medicines-and-usage-trends-to-2025-0421-forweb.pdf?\\_=1630174241196](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-for-2025/iqvia-institute-global-medicines-and-usage-trends-to-2025-0421-forweb.pdf?_=1630174241196). Acesso em: 20 mar. 2023.

IQVIA. **Global Medicines Use in 2020-Outlook and Implications**. [s.l.: s.n.], 2015. Disponível em: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global>

medicines-use-in-

2020#:~:text=Total%20use%20of%20medicines%20in,%2C%20China%2C%20Brazi%20and%20Indonesia. Acesso em: 20 mar. 2023.

IQVIA. **The Global Use of Medicines 2022: Outlook to 2026**. [s.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/publications/the-global-use-of-medicines-2022.pdf>. Acesso em: 9 fev. 2022.

ISLEI, G. *et al.* A decision support system using judgmental modeling: a case of R and D in the pharmaceutical industry. **IEEE Transactions on Engineering Management**, v. 38, n. 3, p. 202-209, 1991.

IYENGAR, Karthikeyan P. *et al.* Impact of the coronavirus pandemic on the supply chain in healthcare. **British Journal of Healthcare Management**, v. 26, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/bjhc.2020.0047>. Acesso em: 20 mar. 2023.

JACKSON, Brian A.; FAITH, Kay Sullivan. The challenge of measuring emergency preparedness: integrating component metrics to build system-level measures for strategic national stockpile operations. **Disaster Medicine and Public Health Preparedness**, v. 7, n. 1, p. 96-104, 2013.

JAKAB, Ivett *et al.* Potential Criteria for Frameworks to Support the Evaluation of Innovative Medicines in Upper Middle-Income Countries-A Systematic Literature Review on Value Frameworks and Multi-Criteria Decision Analyses. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1203, 2020.

JAYASUNDARA, Kavisha *et al.* Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, p. 12, 2019.

JÖNSSON, Bengt. Changing health environment: The challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds. **PharmacoEconomics**, v. 22, n. 4, p. 5-10, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00019053-200422004-00003>. Acesso em: 5 abr. 2022.

JORDAN, R. Lonza supports mid-scale API manufacturing with new China facility. **European Pharmaceutical Manufacturer**, 9 jan. 2023.

JOSEPH, R. K. **Reducing Import Dependence on APIs in the Indian Pharmaceuticals Sector: An Analysis of Early Experience of the PLI Phase-I Scheme**: Institute for Studies in Industrial Development (ISID). New Delhi - India: Institute for Studies in Industrial Development, dez. 2021. Disponível em: <https://isid.org.in/wp-content/uploads/2022/07/WP239.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2023.

JURAN, Joseph M. **Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services**. [s.l.]: Simon and Schuster, [s.d.].

JUSTO, Nahila *et al.* Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 22, n. 6, p. 739-749, 2019.

KALÓ, Zoltán; HOLTORF, Anke-Peggy; ALFONSO-CRISTANCHO, Rafael; *et al.* Need for Multicriteria Evaluation of Generic Drug Policies. **Value in Health**, v. 18, n. 2, p. 346-351, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515000029>. Acesso em: 19 fev. 2023.

KAMEDA, Koichi. Needs-Driven Versus Market-Driven Pharmaceutical Innovation: The Consortium for the Development of a New Medicine against Malaria in Brazil.

**Developing World Bioethics**, v. 14, n. 2, p. 101-108, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dewb.12056>. Acesso em: 12 fev. 2022.

KAR, Supratik; ROY, Kunal; LESZCZYNSKI, Jerzy. Impact of Pharmaceuticals on the Environment: Risk Assessment Using QSAR Modeling Approach. In: NICOLOTTI, Orazio (org.). **Computational Toxicology**. New York, NY: Springer New York, 2018, v. 1800, p. 395-443. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7899-1\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7899-1_19). Acesso em: 9 jan. 2022.

KEENEY, Ralph L. **Value-focused thinking: a path to creative decisionmaking**. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press, 1992.

KEYHANI, Salomeh; DIENER-WEST, Marie; POWE, Neil. Do drug prices reflect development time and government investment? **Medical Care**, v. 43, n. 8, p. 753-762, 2005.

KHAN, Ilyas; PINTELON, Liliane; MARTIN, Harry. \*\_The Application of Multicriteria Decision Analysis Methods in Health Care: A Literature Review. **Medical Decision Making**, v. 42, n. 2, p. 262–274, 2022. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X211019040>. Acesso em: 19 fev. 2023.

KONIDARI, Popi; MAVRAKIS, Dimitrios. A multi-criteria evaluation method for climate change mitigation policy instruments. **Energy Policy**, v. 35, n. 12, p. 6235–6257, 2007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301421507003229>. Acesso em: 8 abr. 2023.

KRAMER, Sofieke; VAN GOETHEM, Nina; WORKING GROUP DISEASE AND CRITERIA SELECTION; *et al.* Prioritisation for future surveillance, prevention and control of 98 communicable diseases in Belgium: a 2018 multi-criteria decision analysis study. **BMC public health**, v. 21, n. 1, p. 192, 2021.

KREINER, Anna. The ethics of the pharmaceutical industry and the need for a dual market system. **The Journal of Medical Humanities**, v. 16, n. 1, p. 55-68, 1995. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF02276820>. Acesso em: 9 jan. 2022.

LEARY. EUA divulgam plano para repatriar setores estratégicos. Dow Jones Newswires, Washigton **Valor Econômico**, p. A11, 2021.

LEE MENDOZA, Roger. Incentives and disincentives to drug innovation: evidence from recent literature. **Journal of Medical Economics**, v. 22, n. 8, p. 713-721, 2019.

LEONG, James *et al.* Is there a need for a universal benefit-risk assessment framework for medicines? Regulatory and industry perspectives. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 22, n. 9, p. 1004–1012, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.3464>. Acesso em: 9 jan. 2022.

LEVAC, Danielle *et al.* Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 1, p. 69, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>. Acesso em: 26 fev. 2022.

LEVINE, H.; JAGSCHIES, G. (Org.). **The Development of Therapeutic Monoclonal Antibody Products: a comprehensive guide to CMC activities from clone to clinic**. BioProcess Technology Consultants, 2010.

LI, Yan *et al.* Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. **Journal of Environmental Management**, v. 253, p. 109732, 2020.

LOPES, Carolina Mauad; RODRIGUES, Viviane Batista. Indústria farmoquímica: processo de fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos. 2020. Disponível em: [https://abifina.org.br/arquivos/download/carolina\\_lopes\\_ifas\\_sinteticos.pdf](https://abifina.org.br/arquivos/download/carolina_lopes_ifas_sinteticos.pdf). Acesso em: 12 dez. 2021.

LOPES, Carolina Mauad; RODRIGUES, Viviane Batista. **Indústria farmoquímica: processo de fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos**. 2020. Disponível em: [https://abifina.org.br/arquivos/download/carolina\\_lopes\\_ifas\\_sinteticos.pdf](https://abifina.org.br/arquivos/download/carolina_lopes_ifas_sinteticos.pdf). Acesso em: 12 dez. 2021.

LÓPEZ-CUADRADO, José Luis *et al.* Automatic Learning Framework for Pharmaceutical Record Matching. **IEEE Access**, v. 8, p. 171754-171770, 2020.

LUGOVOI, Ivan; ANDRITSOS, Dimitrios A.; SENOT, Claire. Manufacturing Process Innovation in the Pharmaceutical Industry. **Manufacturing & Service Operations Management**, p. msom.2021.1035, 2021. Disponível em: <http://pubsonline.informs.org/doi/10.1287/msom.2021.1035>. Acesso em: 9 jan. 2022.

MAHAJAN, Varun; NAURIYAL, D. K.; SINGH, S. P. Domestic market competitiveness of Indian drug and pharmaceutical industry. **Review of Managerial Science**, v. 14, n. 3, p. 519–559, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11846-018-0299-7>. Acesso em: 27 nov. 2021.

MAKURVET, Favour Danladi. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. **Medicine in Drug Discovery**, v. 9, n. 100075, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075>.

MALONE, Daniel C. *et al.* Determining unit cost values for health care resources in pharmaco-economic studies. **Formulary**, v. 36, n. 4, p. 294-294, 2001. Disponível em: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=1082801X&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA73374415&sid=googleScholar&linkaccess=abs>. Acesso em: 5 abr. 2022.

MASTORAKIS, Kostis; SISKOS, Eleftherios. Value focused pharmaceutical strategy determination with multicriteria decision analysis techniques. **Omega**, v. 59, p. 84–96, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305048315000493>. Acesso em: 19 fev. 2023.

MAZER-AMIRSHAHI, Maryann *et al.* Critical Drug Shortages: Implications for Emergency Medicine. **Academic Emergency Medicine**, v. 21, n. 6, p. 704-711, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.12389>. Acesso em: 9 fev. 2023.

MAZER-AMIRSHAHI, Maryann; POURMAND, Ali; SINGER, Steven; *et al.* Critical Drug Shortages: Implications for Emergency Medicine. **Academic Emergency Medicine**, v. 21, n. 6, p. 704–711, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.12389>. Acesso em: 9 fev. 2023.

MCIVOR, Ronan. Understanding the Manufacturing Location Decision: The Case for the Transaction Cost and Capability Perspectives. **Journal of Supply Chain Management**, v. 49, n. 2, p. 23–26, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jscm.12010>. Acesso em: 16 abr. 2023.

MEIRELLES, Beatriz Barbosa *et al.* **Balanço da estratégia de desenvolvimento da biotecnologia farmacêutica no Brasil: 2009-2019**. Brasília, DF: BNDES. 2020.

Disponível em: <http://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/19802>. Acesso em: 9 fev. 2023.

MENDOZA LUIS FERNANDO, Morales; PEREZ ESCOBEDO, Jose Luis; AZZARO-PANTEL, Catherine; *et al.* Selecting the best portfolio alternative from a hybrid multiobjective GA-MCDM approach for New Product Development in the pharmaceutical industry. *In: 2011 IEEE Symposium on Computational Intelligence in Multicriteria Decision-Making (MDCM)*. Paris: IEEE, 2011, p. 159–166. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5949271/>. Acesso em: 19 fev. 2023.

MENDOZA, Luis Fernando Morales; PEREZ ESCOBEDO, Jose Luis; AZZARO-PANTEL, Catherine; *et al.* Selecting the best portfolio alternative from a hybrid multiobjective GA-MCDM approach for New Product Development in the pharmaceutical industry. *In: 2011 IEEE Symposium on Computational Intelligence in Multicriteria Decision-Making (MDCM)*. Paris: IEEE, 2011, p. 159–166. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5949271/>. Acesso em: 19 fev. 2023.

MESSORI, Andrea. Application of the Price–Volume Approach in Cases of Innovative Drugs Where Value-Based Pricing is Inadequate: Description of Real Experiences in Italy. *Clinical Drug Investigation*, v. 36, n. 8, p. 599-603, 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-016-0408-9>. Acesso em: 9 jan. 2022.

MESSORI, Andrea. Orphan Drug Pricing: An Original Exponential Model Relating Price to the Number of Patients. *Scientia Pharmaceutica*, v. 84, n. 4, p. 618–624, 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-0532/84/4/618>. Acesso em: 9 jan. 2022.

MILIND, Abhishek; SRIRAM, Prasad. **A model to assess supply risk of antibiotics in Swedish context**. Master's Thesis – Uppsala Universitet, Sweden, 2020.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA, G. F. DO B. **Produtos veterinários de natureza farmacêutica registrados junto ao MAPA**. Disponível em: <https://mapa-indicadores.agricultura.gov.br/publico/single/?appid=a3e9ce67-d63b-43ff-a295-20123996ead7&sheet=4c2ec12f-be27-47f2-8136-e2fd18cbb54a&lang=pt-BR&opt=ctxmenu&select=clearall>. Acesso em: 5 abr. 2023.

MITCHELL, Paul Mark. The cost-effectiveness of what in health and care? *In: SCHILDMANN, Jan; BUCH, Charlotte; ZERTH, Jürgen (orgs.). Defining the Value of Medical Interventions: Normative and Empirical Challenges*. Stuttgart (DE): Kohlhammer Verlag, 2021. (Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572798/>. Acesso em: 16 nov. 2021.

MITIDIERI, Thiago Leoni *et al.* Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas Complexo Industrial da Saúde. **BNDES Setorial**, v. 41, p. 43-78, 2015. Disponível em: [https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/4286/1/BS%2041%20H%C3%A1%20espa%C3%A7os%20competitivos%20para%20a%20ind%C3%BAstria%20farmoqu%C3%ADmica\\_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/4286/1/BS%2041%20H%C3%A1%20espa%C3%A7os%20competitivos%20para%20a%20ind%C3%BAstria%20farmoqu%C3%ADmica_P.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.

MOHAPATRA, Swagatika; BILGAIYAN, Saurabh; MISHRA, BhabaniShankarPrasad. \*\_Multi-Criteria Decision-Making Methods for Large Scale DataBase. *In: 2022 Second International Conference on Computer Science, Engineering and Applications (ICCSEA)*. [s.l.: s.n.], 2022, p. 1–7.

MOKTADIR, Md. Abdul *et al.* Decision modeling of risks in pharmaceutical supply chains. **Industrial Management & Data Systems**, v. 118, n. 7, p. 1388-1412, 2018. Disponível em: <https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/IMDS-10-2017-0465/full/html>. Acesso em: 12 fev. 2022.

MOOSAVI, Javid *et al.* Supply chain disruption during the COVID-19 pandemic: Recognizing potential disruption management strategies. **International Journal of Disaster Risk Reduction**, v. 75, p. 102983, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212420922002023>. Acesso em: 9 fev. 2023.

MOOSIVAND, Asiye *et al.* An application of multi-criteria decision-making approach to sustainable drug shortages management: evidence from a developing country. **Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences**, v. 7, n. 1, p. 14, 2021.

MORENO, Santiago G.; EPSTEIN, David. The price of innovation - the role of drug pricing in financing pharmaceutical innovation. A conceptual framework. **Journal of Market Access & Health Policy**, v. 7, n. 1, p. 1583536, 2019.

NAKAYAMA, Takeshi; MOMOTAKE, Satoshi; NAKAYAMA, Makoto. Comparative Analysis of Reshoring Production between Japan and US. *In*: [s.l.: s.n.], 2014. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Makoto-Nakayama-2/publication/319097105\\_Comparative\\_Analysis\\_of\\_Reshoring\\_Production\\_between\\_Japan\\_and\\_US/links/599075e4aca2721d9b72dd05/Comparative-Analysis-of-Reshoring-Production-between-Japan-and-US.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Makoto-Nakayama-2/publication/319097105_Comparative_Analysis_of_Reshoring_Production_between_Japan_and_US/links/599075e4aca2721d9b72dd05/Comparative-Analysis-of-Reshoring-Production-between-Japan-and-US.pdf).

NÉMETH, Bertalan *et al.* Comparison of weighting methods used in multicriteria decision analysis frameworks in healthcare with focus on low- and middle-income countries. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 8, n. 4, p. 195-204, 2019.

NICOD, Elena. Why do health technology assessment coverage recommendations for the same drugs differ across settings? Applying a mixed methods framework to systematically compare orphan drug decisions in four European countries. **The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care**, v. 18, n. 6, p. 715–730, 2017.

NIIR PROJECT CONSULTANCY SERVICES (NPCS). **Active Pharmaceutical Ingredient (API) Products, Bulk API Manufacturing**. Disponível em: <https://niir.org/profile-project-reports/profiles/active-pharmaceutical-ingredient-api-products-bulk-api-manufacturing/z,,e6,0,a/index.html>. Acesso em: 10 ago. 2023.

NYAKATAWA, Dr Gerald T. **A survey of anaesthetic drug availability: Impact on practice of anaesthesia and patient care in Harare**. Master's Thesis – University of Zimbabwe, 2015. Disponível em: <http://www.library.uz.ac.zw/handle/10646/2939>. Acesso em: 20 mar. 2023.

OGORODOVA, Lyudmila M. *et al.* Model Breakthrough Technologies as a Tool to Support Import Substitution in the Pharmaceutical Industry. **International Review of Management and Marketing**, v. 6, n. 1S, p. n/a, 2016. Disponível em: <https://www.proquest.com/docview/1762628189/abstract/A1CEA9DB865647E9PQ/1>. Acesso em: 5 abr. 2022.

OKHRAVI, C. *et al.* **Simulating Market-Oriented Policy Interventions for Stimulating Antibiotics Development**. *In*: Springsim '17 Spring Simulation Multi-Conference Virginia Beach, VA, USA — april 23 - 26, 2017. ACM Digital Library, 2017. Disponível em: <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-372624>. Acesso em: 30 jul. 2023.

OPRICOVIC. Multicriteria optimization of civil engineering systems. **Faculty of Civil Engineering, Belgrade**, v. 2, n. 1, p. 5–21, 1998.

OUGIER, Eva *et al.* Chemical prioritisation strategy in the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) – Development and results. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 236, p. 113778, 2021. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1438463921000936?token=FFC1DA95667D5F0F5C4728872D5E48688C95C77897CFED0E194669B945FC3CD8CB9EF91CA84DE24EA28CBD579821C67F&originRegion=us-east-1&originCreation=20220109014057>. Acesso em: 8 jan. 2022.

PACE, Jessica; PEARSON, Sallie-Anne; LIPWORTH, Wendy. Improving the Legitimacy of Medicines Funding Decisions: A Critical Literature Review. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 49, n. 3, p. 364-368, 2015.

PAGE, Matthew *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Syst Rev**, v. 10, n. 89, 2021. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01626-4#citeas>. Acesso em: 20 mar. 2023.

PÅLSSON, Ann-Christin *et al.* **Environmental assessment model for pharmaceutical products – Environmental risks related to Active Pharmaceutical Ingredients (API) and carbon footprint in a life cycle perspective.** [s.l.]: IVL Svenska Miljöinstitutet, 2019. Disponível em: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:ivl:diva-2830>. Acesso em: 1 dez. 2021.

PANZITTA, Michele *et al.* Drug delivery system innovation and Health Technology Assessment: Upgrading from Clinical to Technological Assessment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, n. 2, p. 1005–1018, 2015.

PANZITTA, Michele *et al.* The strategic relevance of manufacturing technology: An overall quality concept to promote innovation preventing drug shortage. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 516, n. 1-2, p. 144-157, 2017.

PAUWELS, Kim *et al.* Industry Perspectives on Market Access of Innovative Drugs: The Relevance for Oncology Drugs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 144, 2016.

PHRMA. **Biopharmaceutical Research & Development – The Process Behind New Medicines.** 2020. Disponível em: [http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd\\_brochure\\_022307.pdf](http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.

PIMENTEL, Vitor *et al.* O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil. **BNDES Setorial**, v. 38, p. 173-212, 2013. Disponível em: [https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/4521/1/BS%2038%20O%20desafio%20de%20adensar%20a%20cadeia%20de%20p%26d\\_P.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/4521/1/BS%2038%20O%20desafio%20de%20adensar%20a%20cadeia%20de%20p%26d_P.pdf).

PLOTKIN, Stanley *et al.* The complexity and cost of vaccine manufacturing - An overview. **Vaccine**, v. 35, n. 33, p. 4064-4071, 2017.

PRAHALAD, C. K.; HAMEL, G. The Core Competence of the Corporation. *In*: HAHN, Dietger; TAYLOR, Bernard (Orgs.). **Strategische Unternehmensplanung / Strategische Unternehmensführung.** Heidelberg: Physica-Verlag HD, 1997, p. 969–987. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-41482-8\\_46](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-41482-8_46). Acesso em: 16 abr. 2023.

QIN, X.S.; HUANG, G.H.; CHAKMA, A.; *et al.* A MCDM-based expert system for climate-change impact assessment and adaptation planning – A case study for the Georgia Basin, Canada. **Expert Systems with Applications**, v. 34, n. 3, p. 2164–



- 2179, 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0957417407000942>. Acesso em: 8 abr. 2023.
- RAHAMAN, Masudur. **Deconstructing free trade: An analysis of the implications of the disruption on global medical supply chains during the COVID-19 crisis**. Student thesis – Malmö University, Sweden, 2021. Disponível em: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:mau:diva-39893>. Acesso em: 20 mar. 2023.
- REIDENBERG, M. M. World Health Organization program for the selection and use of essential medicines. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 81, n. 4, p. 603-606, 2007.
- RENTERIA GAMIZ, Ana. **Expanding the knowledge of environmental sustainability in the biopharmaceutical industry: from manufacturing technologies to supply chain**. University of Geneva, 2019. Disponível em: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:123699>. Acesso em: 1 dez. 2021.
- RIZZARDO, Shirin *et al.* Evaluating Canadians' Values for Drug Coverage Decision Making. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 22, n. 3, p. 362-369, 2019.
- ROBINSON, James C.; HOWELL, Scott. Specialty Pharmaceuticals: Policy Initiatives To Improve Assessment, Pricing, Prescription, And Use. **Health Affairs**, v. 33, n. 10, p. 1745-1750, 2014. Disponível em: <http://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2014.0498>. Acesso em: 9 jan. 2022.
- ROGERS, Martin; BRUEN, Michael; MAYSTRE, Lucien-Yves. \*\_Introduction to Multicriteria Decision Methods. In: ROGERS, Martin; BRUEN, Michael; MAYSTRE, Lucien-Yves (Orgs.). **ELECTRE and Decision Support: Methods and Applications in Engineering and Infrastructure Investment**. Boston, MA: Springer US, 2000, p. 1–17. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5057-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5057-7_1). Acesso em: 19 fev. 2023.
- RONCO, Virginia *et al.* Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 14, n. 1, p. 30, 2021. Disponível em: <https://joppp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40545-021-00311-0>. Acesso em: 9 jan. 2022.
- RUGMAN, Alan M. Reconciling Internalization Theory and the Eclectic Paradigm. **Multinational Business Review**, v. 18, n. 2, p. 1-12, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1108/1525383X201000007>. Acesso em: 16 abr. 2023.
- SAATY, Thomas L. Decision making with the analytic hierarchy process. **International Journal of Services Sciences**, v. 1, n. 1, p. 83, 2008. Disponível em: <http://www.inderscience.com/link.php?id=17590>. Acesso em: 15 dez. 2022.
- SAATY, Thomas. The analytic hierarchy process: Planning, priority setting, resource allocation. **European Journal of Operational Research**, v. 9, 1980.
- SAAVEDRA, R.; BODIN, G.; SOUTO, M. **StateSpaceModels.jl: a Julia Package for Time-Series Analysis in a State-Space Framework**. 2019.
- SALERNO, Mario Sérgio; MATSUMOTO, Cristiane; FERRAZ, Isabela. **Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento**. Brasília- BR: IPEA - Instituto de Pesquisas Econômica Aplicada, 2018. (Texto para Discussão). Disponível em:

[https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD\\_2398.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf). Acesso em: 12 dez. 2021.

SALERNO, Mario Sérgio; MATSUMOTO, Cristiane; FERRAZ, Isabela. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Brasília-BR: IPEA – Instituto de Pesquisas Econômica Aplicada, 2018. (Texto para Discussão). Disponível em: [https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD\\_2398.pdf](https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf). Acesso em: 12 dez. 2021.

SANTOS LEITE, Igor Michel; FONSECA TAVARES DE FREITAS, Felipe de Freitas. Análise comparativa dos Métodos de Apoio Multicritério a Decisão: AHP, ELECTRE E PROMETHEE. *In*: Bento Gonçalves, RS, Brazil: [s.n.], 2012. Disponível em: [https://abepro.org.br/biblioteca/enegep2012\\_tn\\_stp\\_162\\_944\\_20906.pdf](https://abepro.org.br/biblioteca/enegep2012_tn_stp_162_944_20906.pdf).

SARASATI, Brigitta Adinda; DACHYAR, M. Green Supplier Selection Using Fuzzy Approach of AHP and VIKOR – A Case Study in an Indonesian Pharmaceutical Company. *In*: 11th Annual International Conference on Industrial Engineering and Operations Management, march 7-11, 2021. Singapore. **Proceedings** [...]. Disponível em: <http://www.ieomsociety.org/singapore2021/papers/300.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.

SARKIS, Miriam *et al.* Emerging Challenges and Opportunities in Pharmaceutical Manufacturing and Distribution. **Processes**, v. 9, n. 3, p. 457, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9717/9/3/457>. Acesso em: 9 fev. 2023.

SARTORIUS. Reducing Batch-to-Batch Variability of Botanical Drug Products. **Sartorius**. 2021. Disponível em: <https://www.sartorius.com/en/knowledge/science-snippets/reducing-batch-to-batch-variability-of-botanical-drug-products-507152>. Acesso em: 20 mar. 2023.

SAÚDE BUSINESS. **ABIQUIFI e EMBRAPII estabelecem aliança para tornar a indústria farmacêutica menos dependente de importações. Saúde Business**. 2021. Disponível em: <https://www.saudebusiness.com/mercado/abiquifi-e-embrapii-estabelecem-alianca-para-tornar-industria-farmacaceutica-menos-dependente>. Acesso em: 20 mar. 2023.

SCHUH, Günther *et al.* Data Mining Definitions and Applications for the Management of Production Complexity. **Procedia CIRP**, v. 81, p. 874-879, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212827119305220>. Acesso em: 9 fev. 2023.

SEGAWA, Akiko *et al.* Method for reducing environmental, health, and safety risks in active pharmaceutical ingredient manufacturing based on multiobjective evaluation. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 104, p. 304-313, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095758201630204X>. Acesso em: 1 dez. 2021.

SEKHRI, Neelam. Forecasting for Global Health: New Money, New Products & New Markets. **Background Paper for the Forecasting Working Group**, p. 51, 2006. Disponível em: [https://www.cgdev.org/sites/default/files/archive/doc/ghprn/Forecasting\\_Background.pdf](https://www.cgdev.org/sites/default/files/archive/doc/ghprn/Forecasting_Background.pdf). Acesso em: 20 mar. 2023.

SHELANSKI, Howard A.; KLEIN, Peter G. Empirical Research in Transaction Cost Economics: A Review and Assessment. **Journal of Law, Economics, & Organization**, v. 11, n. 2, p. 335-361, 1995. Disponível em:

[http://links.jstor.org/sici?sici=8756-](http://links.jstor.org/sici?sici=8756-6222%28199510%2911%3A2%3C335%3AERITCE%3E2.0.CO%3B2-Q)

6222%28199510%2911%3A2%3C335%3AERITCE%3E2.0.CO%3B2-Q. Acesso em: 20 mar. 2023.

SHUKAR, Sundus *et al.* Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.693426>. Acesso em: 5 abr. 2022.

SILVA, Aneirson Francisco da; MARINS, Fernando Augusto Silva. Revisão da literatura sobre modelos de Programação por Metas determinística e sob incerteza. **Production**, v. 25, p. 92–112, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/prod/a/Qh9nPFYLMt7K6Fndzv3j5Nf/?lang=pt>. Acesso em: 13 abr. 2023.

SILVA, Aneirson Francisco da; MARINS, Fernando Augusto Silva. Revisão da literatura sobre modelos de Programação por Metas determinística e sob incerteza. **Production**, v. 25, p. 92–112, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/prod/a/Qh9nPFYLMt7K6Fndzv3j5Nf/?lang=pt>. Acesso em: 13 abr. 2023.

SILVERMAN, Brian S. Technological Resources and the Direction of Corporate Diversification: Toward an Integration of the Resource-Based View and Transaction Cost Economics. **Management Science**, v. 45, n. 8, p. 1109–1124, 1999. Disponível em: <https://pubsonline.informs.org/doi/10.1287/mnsc.45.8.1109>. Acesso em: 16 abr. 2023.

SIMOENS, Steven. How to assess the value of medicines? **Frontiers in Pharmacology**, v. 1, p. 115, 2010.

SORENSEN, Corinna *et al.* Advancing Value Assessment in the United States: A Multistakeholder Perspective. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 20, n. 2, p. 299–307, 2017.

SRIRAM, Prasad; MILIND, Abhishek. **A Model to Assess Supply Risk for Antibiotics in Swedish Context: Analysis of Supply Structure of 39 Selected Antibiotics**. [s.l.: s.n.], 2020. Disponível em: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-425045>. Acesso em: 27 nov. 2021.

STARTUS INSIGHTS. **Discover the Top 10 Pharma Industry Trends & Innovations in 2023**. Disponível em: <https://www.startus-insights.com/innovators-guide/top-10-pharma-industry-trends-innovations-in-2021/#:~:text=Traditionally%20slow%20in%20the%20adoption,and%20other%20Industry%204.0%20technologies%20https://www.proquest.com/docview/1762628189/abstract/A1CEA9DB865647E9PQ/1>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SUSSEX, Jon; ROLLET, Pierrick; GARAU, Martina; *et al.* A Pilot Study of Multicriteria Decision Analysis for Valuing Orphan Medicines. **Value in Health**, v. 16, n. 8, p. 1163–1169, 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513043568>. Acesso em: 19 fev. 2023.

SUWANTHAWORNKUL, Thanthima *et al.* Incorporating economies of scale in the cost estimation in economic evaluation of PCV and HPV vaccination programmes in the Philippines: a game changer? **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 16, n. 1, p. 7, 2018. Disponível em: <https://resource->

allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-018-0087-x. Acesso em: 9 jan. 2022.

TANG, Christopher S. Robust strategies for mitigating supply chain disruptions. **International Journal of Logistics Research and Applications**, v. 9, n. 1, p. 33-45, 2006.

TATE, Wendy L. *et al.* Global competitive conditions driving the manufacturing location decision. *Business Horizons*, v. 57, n. 3, p. 381-390, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007681313002188>. Acesso em: 9 fev. 2023.

TATE, Wendy L. Offshoring and reshoring: U.S. insights and research challenges. **Journal of Purchasing and Supply Management**, v. 20, n. 1, p. 66-68, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1478409214000089>. Acesso em: 9 fev. 2023.

TEN HAM, Renske M. T. *et al.* Estimation of manufacturing development costs of cell-based therapies: a feasibility study. **Cytotherapy**, v. 23, n. 8, p. 730-739, 2021.

TERRENI, M.; TACCANI, M.; PREGNOLATO, M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2671, 2 maio 2021a.

TERRENI, M.; TACCANI, M.; PREGNOLATO, M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2671, 2 maio 2021b.

THE WHITE HOUSE. **Building resilient supply chains, revitalizing American manufacturing, and fostering broad-based growth**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: [https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/06/100-day-supply-chain-review-report.pdf?utm\\_source=sfmc%E2%80%8B&utm\\_medium=email%E2%80%8B&utm\\_campaign=20210610\\_Global\\_Manufacturing\\_Economic\\_Update\\_June\\_Members](https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/06/100-day-supply-chain-review-report.pdf?utm_source=sfmc%E2%80%8B&utm_medium=email%E2%80%8B&utm_campaign=20210610_Global_Manufacturing_Economic_Update_June_Members). Acesso em: 10 ago. 2023.

THE WHITE HOUSE. BUILDING RESILIENT SUPPLY CHAINS, REVITALIZING AMERICAN MANUFACTURING, AND FOSTERING BROAD-BASED GROWTH. [s.l.: s.n.], 2021. Disponível em: <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/06/100-day-supply-chain-review-report.pdf>. Acesso em: 16 set. 2022.

THE WORLD BANK. **Doing Business**. Disponível em: <https://archive.doingbusiness.org/en/rankings>. Acesso em: 31 jul. 2023.

UBA, U. **Pharmaceuticals in the Environment**. 2022. Disponível em: <https://www.umweltbundesamt.de/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

THOKALA, Praveen *et al.* Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. **Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2016.

TORRES, K. R. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. In: *EnFarMed*, 3., 2009.

Troquei para The White House

TUCKER, Emily L. *et al.* The Drug Shortage Era: A Scoping Review of the Literature 2001-2019. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 108, n. 6, p. 1150-1155, 2020.

UMM-E-HABIBA; ASGHAR, Sohail. \*\_A survey on multi-criteria decision making approaches. In: **2009 International Conference on Emerging Technologies**. [s.l.: s.n.], 2009, p. 321–325.

VASCONCELOS, Iris Eucaris. **Estudo prospectivo para implantação de um polo farmacêutico e farmacoquímico de Pernambuco: simulação de uma planta industrial de proteína recombinante e de um arranjo produtivo local do bioma caatinga o óleo de licuri**. 2019. P.H.D – UFPE, Pernambuco. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/38290/1/TESE%20Iris%20Eucaris%20de%20Vasconcelos.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2023.

VASSONEY, Erica *et al.* Comparing Multi-Criteria Decision-Making Methods for the Assessment of Flow Release Scenarios From Small Hydropower Plants in the Alpine Area. **Frontiers in Environmental Science**, v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2021.635100>. Acesso em: 25 abr. 2023.

VENNEMANN, Matthias *et al.* Future unmet medical need as a guiding principle for pharmaceutical R&D. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 9, p. 1924-1929, 2019.

VENTOLA, C. Lee. The Drug Shortage Crisis in the United States. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, n. 11, p. 740-757, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278171/>. Acesso em: 5 abr. 2022.

VERNON, Jonh E.; HUGHEN, W. Keener. **A Primer on Dynamic Optimization and Optimal Control in Pharmacoeconomics**. Elsevier Enhanced Reader. Disponível em:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1098301510602665?token=1DE562B578B50EB651D0930F090CEA915DE448846FC7D5722BF88631F7FA99A72D8EA45587E454DC242EACAD96F132ED&originRegion=us-east-1&originCreation=20220405204359>. Acesso em: 5 abr. 2022.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. Health financing in Brazil and the goals of the 2030 Agenda: high risk of failure. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 127, 2020.

VILLAS BÔAS, Glauco de Kruse; GADELHA, Carlos Augusto Grabois. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, n. 6, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600021>.

VOGLER, Sabine *et al.* How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 15, n. 3, p. 307-321, 2017.

VOGLER, Sabine; PARIS, Valérie; PANTELI, Dimitra. **Ensuring access to medicines: How to redesign pricing, reimbursement and procurement?** Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies, 2018. (European Observatory Policy Briefs). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526411/>. Acesso em: 1 dez. 2021.

VREMAN, Rick A. *et al.* Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 22, n. 11, p. 1275-1282, 2019.

VU, H.H.; PARISER, AR. Pre-Investigational New Drug Meetings With the FDA: Evaluation of Meeting Content and Characteristics of Applications for New Drug and Biologic Products. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 49, n. 3, p. 434-442, 2015. Disponível em:

[https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479014558275?casa\\_token=kvTuMa-](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479014558275?casa_token=kvTuMa-)

SidQAAAAA:x\_j9dHx1zP18QctTjMOR2OtAHHD1ksSKeejydvuZvPUKR0bmkYMIIBn a78Mny1xsFDoN5CY61ZzWvA. Acesso em: 20 mar. 2023.

VU, H.H.; PARISER, AR. Pre-Investigational New Drug Meetings With the FDA: Evaluation of Meeting Content and Characteristics of Applications for New Drug and Biologic Products. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 49, n. 3, p. 434–442, 2015. Disponível em:

[https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479014558275?casa\\_token=kvTuMa-](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479014558275?casa_token=kvTuMa-)

SidQAAAAA:x\_j9dHx1zP18QctTjMOR2OtAHHD1ksSKeejydvuZvPUKR0bmkYMIIBn a78Mny1xsFDoN5CY61ZzWvA.

WHITTEMORE, Robin; CHAO, Ariana; JANG, Myoungock; *et al.* Methods for knowledge synthesis: an overview. **Heart & Lung: The Journal of Critical Care**, v. 43, n. 5, p. 453–461, 2014.

WIERENGA, W. An Industry Perspective. In: *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. [s.l.]: Elsevier, 2007, p. 99-135. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B008045044X000353>. Acesso em: 9 fev. 2023.

WILLIAMSON, Oliver E. The Modern Corporation: Origins, Evolution, Attributes. **Journal of Economic Literature**, v. 19, n. 4, p. 1537–1568, 1981. Disponível em: [https://www.jstor.org/stable/pdf/2724566.pdf?refreqid=excelsior%3Af72827bdee1869834ae9d961a6e01b45&ab\\_segments=&origin=&acceptTC=1](https://www.jstor.org/stable/pdf/2724566.pdf?refreqid=excelsior%3Af72827bdee1869834ae9d961a6e01b45&ab_segments=&origin=&acceptTC=1).

WILLIAMSON, Oliver E. The Modern Corporation: Origins, Evolution, Attributes. **Journal of Economic Literature**, v. 19, n. 4, p. 1537-1568, 1981. Disponível em: [https://www.jstor.org/stable/pdf/2724566.pdf?refreqid=excelsior%3Af72827bdee1869834ae9d961a6e01b45&ab\\_segments=&origin=&acceptTC=1](https://www.jstor.org/stable/pdf/2724566.pdf?refreqid=excelsior%3Af72827bdee1869834ae9d961a6e01b45&ab_segments=&origin=&acceptTC=1). Acesso em: 20 mar. 2023.

WILLIAMSON, Oliver E. Transaction-Cost Economics: The Governance of Contractual Relations. **The Journal of Law and Economics**, v. 22, n. 2, p. 233–261, 1979. Disponível em: <https://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/466942>. Acesso em: 16 abr. 2023.

WOODCOCK, Janet. The concept of pharmaceutical quality. **American Pharmaceutical Review**, v. 7, n. 6, p. 10-15, 2004. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Janet-Woodcock-2/publication/279577343\\_The\\_concept\\_of\\_pharmaceutical\\_quality/links/5a69e01eac a2728d0f5f27f3/The-concept-of-pharmaceutical-quality.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Janet-Woodcock-2/publication/279577343_The_concept_of_pharmaceutical_quality/links/5a69e01eac a2728d0f5f27f3/The-concept-of-pharmaceutical-quality.pdf).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems. **WHO Drug Information**, v. 30, n. 2, p. 180-185, 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331028>. Acesso em: 9 fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01DI04&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DI04&showdescription=no). Acesso em: 5 maio. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book**. Geneva. 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1485083/retrieve>. Acesso em: 10 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation**. [s.l.] World Health Organization, 2018.

WU, Charles *et al.* Scientific and Regulatory Approach to Botanical Drug Development: A U.S. FDA Perspective. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 2, p. 552–562, 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.9b00949>. Acesso em: 9 fev. 2023.

XU, Zhitao *et al.* Impacts of COVID-19 on Global Supply Chains: Facts and Perspectives. **IEEE Engineering Management Review**, v. 48, n. 3, p. 153-166, 2020.

YOUNG, Andrea *et al.* Exploring patient and family involvement in the lifecycle of an orphan drug: a scoping review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 188, 2017.

ZAREI, Leila *et al.* An application of analytic network process model in supporting decision making to address pharmaceutical shortage. **BMC health services research**, v. 20, n. 1, p. 626, 2020.

ZAVADSKAS, Edmundas Kazimieras; TURSKIS, Zenonas. Multiple criteria decision making (MCDM) methods in economics: an overview. **Technological and Economic Development of Economy**, v. 17, n. 2, p. 397–427, 2011. Disponível em: <https://journals.vilniustech.lt/index.php/TEDE/article/view/5334>. Acesso em: 16 abr. 2023.

ZELEI, Tamás *et al.* Criteria and Scoring Functions Used in Multi-criteria Decision Analysis and Value Frameworks for the Assessment of Rare Disease Therapies: A Systematic Literature Review. **PharmacoEconomics – Open**, v. 5, n. 4, p. 605-612, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s41669-021-00271-w>. Acesso em: 9 jan. 2022.

**Zenodo**. [s.l.]: CERN Data Centre & Invenio, 2022. Disponível em: <https://zenodo.org/>.

ZHOU, Yi; LI, Lan-juan. New medical reform and the sustainable development of the pharmaceutical industry in China. **Chinese Medical Journal**, v. 126, n. 4, p. 775–782, 2013. Disponível em: <https://medcentral.net/doi/pdf/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121814>.

ZHU, Guiyang *et al.* Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic Exposing the Shortcomings of Current Supply Chain Operations: A Long-Term Prescriptive Offering. **Sustainability**, v. 12, n. 14, p. 5858, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2071-1050/12/14/5858>. Acesso em: 1 dez. 2021.

ZOTERO. Zotero. [s.l.]: Zotero.Org, [s.d.]. Disponível em: [Zotero.org](https://www.zotero.org/). Acesso em: 20 mar. 2023.

## ANEXOS

**Anexo A** – Íntegra do artigo: “Decision Criteria for Partial Nationalization of Pharmaceutical Supply Chain: A Scoping Review” publicado em 12 de janeiro de 2023



**Anexo B** – Repercussões internacionais do artigo: “Decision Criteria for Partial Nationalization of Pharmaceutical Supply Chain: A Scoping Review” publicado em:  
12 de janeiro de 2023

**Anexo C – Plantas com atividade antimicrobiana**

**Anexo D** – Questionário para a atribuição de pesos aos critérios para o caso de  
decisão de produção local de antibióticos

**Anexo E – Resultado da tabulação do questionário**