

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto René Rachou
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva**

**ANÁLISE DAS COMPRAS FEDERAIS DE AGENTES IMUNOSSUPRESSORES
NO BRASIL ENTRE 2006 E 2015**

Jéssica de Castro Alves

Belo Horizonte

2017

DISSERTAÇÃO MSC-IRR

J.C.ALVES

2017

JÉSSICA DE CASTRO ALVES

**ANÁLISE DAS COMPRAS FEDERAIS DE AGENTES IMUNOSSUPRESSORES
NO BRASIL ENTRE 2006 E 2015**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva - área de concentração Epidemiologia

Orientação: Prof. Dr^a Tatiana Chama Borges
Luz

Belo Horizonte

2017

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do IRR
CRB/6 1975

A474a Alves, Jéssica de Castro.
2017

Análise das compras federais de agentes imunossupressores no Brasil entre 2006 e 2015/ Jéssica de Castro Alves. – Belo Horizonte, 2017.

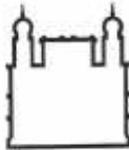
XIII, 120 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 93 - 106

Dissertação (mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. Imunossupressores/custo 2. Imunossupressores/provisão e distribuição 3. Gastos com medicamentos I. Título. II. Luz, Tatiana Chama Borges (Orientação).

CDD – 22. ed. – 353.998



MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto René Rachou – IRR/FIOCRUZ MINAS

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Ata da vigésima terceira defesa de Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da aluna Jéssica de Castro Alves sob orientação da Dr^a. Tatiana Chama Borges Luz.

Ao primeiro dia do mês de dezembro do ano de dois mil e dezessete às 14:00 horas, realizou-se na Sala de Aula 2 do Instituto René Rachou, o exame da vigésima terceira defesa de dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou/FIOCRUZ MINAS, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva – área de concentração Epidemiologia. A dissertação da aluna Jessica de Castro Alves intitula-se "Análise das compras federais de agentes imunossupressores no Brasil entre 2006 e 2015". A banca examinadora foi constituída pelos professores: Prof^a. Dr^a. Tatiana Chama Borges Luz - IRR/FIOCRUZ MINAS (Orientadora - Titular); Prof^a. Dr^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins - UFMG (Titular); Prof^a. Dr^a. Betânia Barros Cota – IRR/FIOCRUZ MINAS (Titular). Após arguir a aluna, a Banca Examinadora assim se pronunciou: de acordo com o regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, a aluna foi considerada:

APROVADA

APROVADA COM RESTRIÇÕES: Quando o trabalho final necessitar de elaboração adicional ou revisões parciais.

NÃO APROVADA

Uma vez encerrado o exame, eu, Tatiana Chama Borges Luz, presidente da Banca, assino a presente ata juntamente com os membros da Banca Examinadora. Belo Horizonte, 01 de dezembro de 2017.



Dr^a. Tatiana Chama Borges Luz



Dr^a. Maria Auxiliadora Parreiras Martins



Dr^a. Betânia Barros Cota

AGRADECIMENTOS

À Fundação Oswaldo Cruz, ao Instituto René Rachou e ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva pela oportunidade ofertada;

À Tatiana Chama Borges Luz, pela orientação, apoio e confiança, que contribuíram para que este trabalho fosse possível;

À Cláudia Osório pela colaboração imprescindível e valiosos conhecimentos transmitidos;

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional;

Aos amigos do IRR e do almoxarifado central da SES/MG que fizeram parte dessa jornada e tornaram o percurso mais divertido;

Ao Thiago pelo carinho, paciência e apoio em todas as etapas;

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Os agentes imunossupressores são recomendados para o tratamento de doenças autoimunes e na preparação e manutenção de transplantes. O alto custo desses medicamentos tem causado um importante impacto nas despesas farmacêuticas globais. Foram analisadas as despesas com imunossupressores no Brasil, utilizando dados do Sistema Federal de Compras (SIASG), entre 2006 e 2015. Os produtos farmacêuticos foram classificados de acordo com o sistema WHO-ATC / DDD e agregados por volume e por despesa. A variação da despesa foi decomposta em três grandes categorias: preço, quantidade e escolha terapêutica. Durante o período, as despesas anuais aumentaram 30.562%, variando de R\$ 9,4 milhões em 2006 para R\$ 2,9 bilhões em 2015, enquanto o volume, em unidades de embalagem, aumentou 294%, variando de 49,8 milhões em 2006 a 196,5 milhões em 2015. Os inibidores de TNF- α , medicamentos biológicos utilizados na artrite reumatóide, psoríase e lúpus, representaram a maioria dos gastos (R\$ 8,8 bilhões ou 67%), enquanto os inibidores da calcineurina, utilizados principalmente para indução e manutenção da imunossupressão pós-operatória em transplantes foi o principal subgrupo em termos de volume adquirido (53%). Dois fatores foram responsáveis pelo aumento dos gastos: a quantidade adquirida e a escolha terapêutica. A quantidade adquirida foi o principal fator que contribuiu para o aumento das despesas com imunossupressores (L04A) e para quase todos os subgrupos, especialmente para os inibidores da interleucina. Já a escolha terapêutica teve efeito positivo no aumento das despesas nos "outros imunossupressores" e nos imunossupressores seletivos. Os resultados obtidos podem contribuir para entender as tendências de gastos com imunossupressores e os fatores que os influenciam a fim de formular estratégias eficazes de contenção de custos. Recomendam-se avaliações rigorosas para reduzir o efeito da escolha terapêutica, incluindo sistemas para monitorar preços, eficácia, segurança, valor terapêutico e impacto orçamentário das inovações farmacêuticas.

Palavras-chaves: Imunossupressores, tendências, despesas com medicamentos.

ABSTRACT

Immunosuppressants are recommended for treatment of autoimmune diseases, and in transplant therapy. The high cost of these drugs has been causing an important impact on global pharmaceutical spending. We analyzed immunosuppressant expenditure in Brazil, using data from the Federal Procurement System database, between 2006 and 2015. The pharmaceutical products were classified in accordance with the WHO-ATC/DDD system and aggregated by volume and by expenditure. The expenditure variation was decomposed into three broad categories: price effects, quantity effects, and drug mix effects. During the period, annual expenditure increased 30,562%, ranging from R\$ 9.4 million in 2006 to R\$ 2.9 billion in 2015, while volume, in packaging units, increased 294%, ranging from 49.8 million in 2006 to 196.5 million in 2015. TNF- α inhibitors, which are biologic drugs used in rheumatoid arthritis, psoriasis and lupus accounted for the majority of expenditures (R\$ 8.8 billion or 67%), while calcineurin inhibitors, synthetic drugs used mainly for induction and maintenance of postoperative immunosuppression, were the main class in volume (53%). Two factors drove expenditures: the quantity effect and the drug-mix effect. The first was the main contributing factor to the increase in total immunosuppressant group expenditures, and for almost all subgroups, especially for interleukin inhibitors. Drug-mix had positive effect on 'other immunosuppressants', on selective immunosuppressants, and presented a very modest effect on calcineurin inhibitors. These findings may contribute to understand immunosuppressant spending trends and the factors that influence them in order to formulate effective cost containment strategies and design optimum drug policy. Rigorous evaluations are recommended to reduce the drug-mix effect, including systems to monitor price, effectiveness, safety, therapeutic value and budget impact of pharmaceutical innovations.

Key-Words: immunosuppressants, trends, drug expenditure, drivers.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – DC90%. Brasil 2006-2015.....	81
Gráfico 2 – Índices determinantes nas despesas com imunossupressoras de 2010 a 2015.....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores que interferem na Aquisição de Medicamentos no SUS...	25
Quadro 2 – Número de fármacos e apresentações farmacêuticas pertencentes ao Programa de Dispensação em Caráter Excepcional, ao CMDE e ao CEAF.....	31
Quadro 3 – Grupos de Financiamento de medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.....	32
Quadro 4 – Número de fármacos e apresentações farmacêuticas imunossupressoras pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.....	36
Quadro 5 – Financiamento de Imunossupressores no SUS	37
Quadro 6 – Prevalência de Algumas Doenças Autoimunes.....	40
Quadro 7 – Imunossupressores Seletivos agrupados de acordo com ATC, DDD, Via de Administração e Indicações Terapêuticas.....	43
Quadro 8 – Imunossupressores Seletivos no mercado brasileiro e no SUS.....	45
Quadro 9 – Imunossupressores Inibidores de TNF- α agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.....	50
Quadro 10 – Imunossupressores Inibidores de TNF- α no mercado brasileiro e no SUS	52
Quadro 11 – Imunossupressores Inibidores de Interleucina agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.....	55
Quadro 12 – Imunossupressores Inibidores de Interleucina no mercado brasileiro e no SUS	57
Quadro 13 – Imunossupressores Inibidores de Calcineurina agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.....	59
Quadro 14 – Imunossupressores Inibidores de Calcineurina no mercado brasileiro e no SUS	61
Quadro 15 – Outros Imunossupressores agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.....	64
Quadro 16 – Outros Imunossupressores no mercado brasileiro e no SUS.....	66
Quadro 17 - Gasto anual por paciente com cada medicamento biológico para o tratamento da Artrite Reumatoide	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número Anual de Transplantes no Brasil entre 2006 e 2015	40
Tabela 2 – Despesa anual e volume adquirido de embalagens de imunossupressores pelo Governo Federal de 2006 a 2015	76
Tabela 3 – Despesa total e volume total adquirido de embalagens de imunossupressores pelo Governo Federal de 2006 a 2015 segundo órgão responsável pela compra.....	76
Tabela 4 – Despesas anuais de imunossupressores por subgrupos terapêuticos em milhões de Reais. Brasil, 2006-2015.....	77
Tabela 5 – Volume anual adquirido de imunossupressores por subgrupos terapêuticos em milhares de unidades. Brasil, 2006-2015.....	78
Tabela 6 – Substâncias químicas adquiridas por subgrupos terapêuticos. Brasil, 2010-2015.....	79
Tabela 7 - Análise de decomposição por subgrupo terapêutico de imunossupressores. Brasil, 2010-2015	83

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ANVISA – Agência Nacional de vigilância Sanitária
- APAC – Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo
- ATC – Classificação Anatômico Terapêutica e Química
- BPA – Boletim de Produção Ambulatorial
- CAMED – Câmara de Medicamentos
- CAP – Coeficiente de Adequação de Preço
- CEMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
- CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
- CEME – Central de Medicamentos
- CID – Classificação Internacional de Doenças
- CIT – Comissão Intergestores Tripartite
- CITEC – Comissão de Incorporação de Tecnologia do SUS
- COFINS – Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
- COMARE – Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
- CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
- CMDE – Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
- DAF – Departamento de Assistência Farmacêutica
- DC 90%– *Drug Cost 90%*
- DDD – Dose Diária Definida
- DDP – Dose Diária Prescrita

DU 90% – *Drug Utilization* 90%

EUM – Estudos de Utilização de Medicamentos

FAEC – Fundo de Ações Estratégicas e Compensação

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICMS – Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

IL – Interleucina

IMS – Instituto de Informática em Saúde

IPCA – Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo

MAC – Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar

mcg – Microgramas

mg – Miligramas

MS – Ministério da Saúde

OECD - Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico
OMS – Organização Mundial de Saúde

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PDP – Parcerias de Desenvolvimento Produtivo

PF – Preço de Fábrica

PNAF – Política Nacional de Assistência Farmacêutica

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PMVG – Preço Máximo de Venda ao Governo

PPI – Programação Pactuada e Integrada

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos

SAS – Secretaria de Assistência à Saúde

SIA/SUS – Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde

SME – Solicitação de Medicamentos Excepcionais

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

UI – Unidade Internacional

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	15
3.1 Estudos de Utilização de Medicamentos	15
3.2 Assistência Farmacêutica	20
3.3 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	26
3.4 Imunossupressores	37
3.5 Impacto Orçamentário dos Imunossupressores	67
4 MÉTODOS	70
5 RESULTADOS	76
6 DISCUSSÃO	83
7 CONCLUSÃO	90
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS/RECOMENDAÇÃO	90
REFERÊNCIAS	91
APÊNDICE	105

1 INTRODUÇÃO

Os imunossupressores são definidos como agentes que suprimem total ou parcialmente um ou mais fatores no sistema imune, esses agentes pertencem ao grupo “L04” da classificação Anatômica Terapêutico Química (ATC) (OMS,2016).

Os agentes imunossupressores fazem parte de uma das classes terapêuticas que mais impactaram no orçamento destinado à aquisição de medicamentos em diversos países, como Canadá, Austrália, França, Suécia e inclusive no Brasil (CANADÁ, 2011; ANELL, 2012; FRANÇA, 2014; AUSTRALIA, 2015).

No Brasil, esses medicamentos são distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) seguindo as normas estabelecidas para o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2009).

Considerando os gastos no país, entre 2010 e 2014, os imunossupressores foram a classe farmacoterapêutica que apresentou maior aumento em seus gastos, variando entre 48% e 112% nesse período, de acordo com a subclasse terapêutica (BRASIL, 2014).

Dados brasileiros mostram que há tendência significativa de aumento dos gastos públicos com a compra de imunossupressores, porém a bibliografia sobre esse tema é ainda escassa, reforçando a necessidade de um aprofundamento na compreensão sobre a aquisição dessa classe de medicamentos no país.

Devido à importância no impacto orçamentário governamental, as compras federais de medicamentos imunossupressores entre 2006 e 2015 foram analisadas por meio de Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM). Os EUM abrangem pesquisas sobre a comercialização, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos pela população, com ênfase em resultados clínicos, sociais e suas consequências econômicas, sendo seu principal objetivo facilitar o uso racional de medicamentos (OMS, 2003).

A fonte de dados utilizada na investigação foi o Sistema integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) que disponibiliza as informações das

compras em saúde realizadas pela Administração Pública Federal direta, autárquica e fundacional (BRASIL, 2016b).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar o panorama da compra federal de medicamentos imunossupressores no Brasil entre 2006 e 2015.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o volume e o gasto estimado dos medicamentos imunossupressores pelo governo federal;
- Estimar os gastos totais com imunossupressores, segundo subclasses farmacológicas e segundo substâncias terapêuticas;
- Identificar os imunossupressores responsáveis por 90% do gasto;
- Identificar quais foram os fatores responsáveis pela variação da despesa: preço, quantidade e/ou escolha terapêutica.

3 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

3.1 Estudos de Utilização de Medicamentos

Geralmente utiliza-se nos estudos de utilização de medicamentos métodos aplicáveis internacionalmente para que seja possível a comparação estatística dos dados entre países ou através do tempo sem que os resultados sejam comprometidos por mudanças de preço ou de apresentação. Os medicamentos podem ser classificados de acordo com o Código Anatômico Terapêutico (ATC) e as doses apresentadas como Dose Diária Definida (DDD), as quais representam a dose média diária suposta do fármaco quando utilizado para sua principal indicação (MELO, 2006).

Tanto o código ATC quanto a DDD são utilizados para uniformizar os dados de estudos de utilização de medicamentos mundialmente e são encontrados no banco do World Health Organization Collaborating Center on Drug Statistics Methodology. O primeiro nível do código ATC define o sítio de ação ou sistema no qual o fármaco age e é composto atualmente por 14 grupos anatômicos principais (OMS, 2016).

- A - Trato alimentar e metabolismo
- B - Sangue e órgãos hematopoiéticos
- C - Sistema cardiovascular
- D - Dermatológicos
- G - Sistema geniturinário e hormônios sexuais
- H - Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)
- J - Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico
- L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
- M - Sistema músculo-esquelético
- N - Sistema nervoso central
- P - Antiparasitários
- R - Sistema respiratório
- S - Órgãos dos sentidos
- V - Vários

Os níveis 2,3,4 e 5 do ATC referem-se à ação terapêutica. O segundo nível relaciona-se ao grupo terapêutico principal, o terceiro ao subgrupo terapêutico/

farmacológico, o quarto nível ao subgrupo terapêutico/ farmacológico/químico e o quinto nível corresponde ao nome genérico do fármaco (CASTRO, 2000).

Para se realizar um EUM é imprescindível avaliar a confiabilidade das fontes de dados disponíveis. Fontes originárias de serviços públicos oferecem maior facilidade de acesso ao usuário, porém podem estar desatualizadas. É sugerido como fonte de dados: registros de vendas/compras, estatísticas de uso de instituições de saúde ou prescrições médicas (CASTRO, 2000).

Os EUM são capazes de fornecer informações como as tendências de consumo, prevalência da prescrição médica, custos comparados, medicamentos mais utilizados, entre outros, tornando-se instrumento decisivo na elaboração de políticas públicas na área da saúde (CASTRO, 2000). Além disso, por meio desses estudos é possível analisar dados sobre custos de medicamentos relacionados à oferta, aos preços e à utilização dos mesmos, o que se revela de extrema importância para a gestão pública perante as políticas de assistência farmacêutica (OMS, 2003).

Gastos com medicamentos

A despesa/gasto total com medicamentos é o valor despendido com a compra desses produtos e é determinada pelo custo individual dos medicamentos e pelo volume adquirido. O custo de um medicamento é o seu preço de compra, e o volume a quantidade adquirida dos produtos (RUSKAMP, 1993).

Dados sobre gastos com esses produtos demonstram que os medicamentos representam um dos maiores componentes da despesa em saúde. De acordo com estimativas realizadas pela Organização Mundial de Saúde em 2000, a proporção da despesa total do governo com medicamentos foi, em média, 28,4% e 29,1% em países de baixa e média renda respectivamente (OMS, 2011).

Em 2006, os países de alta renda foram responsáveis por 78,5% das despesas farmacêuticas globais, enquanto que os de renda média alta, renda média baixa e renda baixa foram responsáveis por 21,5% do total (10,2%, 10,3% e 1,0%, respectivamente), ou seja, países que concentram apenas 16% da população mundial foram responsáveis por mais de 78% dos gastos totais com produtos

farmacêuticos. A despesa farmacêutica per capita variou de US\$ 7,61 em países de baixa renda para US\$ 431,6 em países de alta renda. A maioria dos medicamentos em países de alta renda é financiada pelo setor público e de acordo com estimativas de 2006, as despesas públicas nesses países representaram 61,3% do total de gastos per capita com esses produtos. Já nos países de renda média alta, média baixa e baixa a despesa per capita privada com medicamentos representaram 61,2%, 66,5% e 76,9% do total de gastos, respectivamente (OMS, 2011).

Os primeiros estudos sobre gastos com medicamentos foram realizados principalmente por organizações de saúde pública para monitorar as despesas com esses produtos. Esses estudos geralmente são impulsionados por fatores como: tendência de crescimento nos gastos ou valores desproporcionais durante aquisição, necessidade de comparação de preços, investigação de supostas prescrições em excesso, investigação de prescrições irracionais como uso generalizado de medicamentos ineficazes ou inadequados (RUSKAMP, 1993).

O aumento das despesas com medicamentos pode ser resumido em quatro grandes causas (ZUCCHI, 2000):

- a) aumento dos preços sem acréscimo simultâneo de qualidade ou de quantidade;
- b) aumento do número de medicamentos consumidos;
- c) variação do mercado quanto à demanda e à oferta;
- d) surgimento de novas tecnologias em decorrência do desenvolvimento natural da área.

A quantificação do consumo de medicamentos em termos econômicos pode ser efetivamente útil na avaliação de aspectos de políticas públicas de saúde, porém, analisar o consumo apenas em termos econômicos, desconsiderando-se a quantidade adquirida pode levar a uma grande variabilidade nos resultados. Isso ocorre porque os preços de medicamentos seguem complexas regras como a política de registro de novos medicamentos, a situação das patentes e os custos no país de origem. Sendo assim, estudos sobre o número de unidades vendidas resultam em uma ideia mais precisa do consumo de medicamentos que apenas estudos sobre o valor econômico (CAPELLA, 1993).

Ao discutir os gastos com medicamentos é necessário considerar que qualquer medida para contê-los pode gerar efeitos na saúde coletiva. As medidas econômicas propostas devem ter seus possíveis inconvenientes ou riscos avaliados em comparação com as alternativas e o preço de um medicamento adquirido pelo governo deve refletir sua contribuição direta e indireta para a saúde da população (RUSKAMP, 1993).

Segundo a OMS (2003) os gastos com medicamentos podem ser expressos como total de gastos, custo por prescrição, custo por dia de tratamento, mês ou ano, custo por DDD, custo por DDP, custo como proporção do PIB, custo como proporção de gastos totais com saúde, custo como proporção do rendimento médio, relação custo-efetividade ou relação custo-utilidade. Alterações nesses gastos ocorrem devido a mudanças nos volumes de prescrição, na quantidade de medicamentos prescritos por receita médica ou no custo médio por receita.

Custo de medicamentos

O custo de um medicamento é definido pelo seu preço de compra e é influenciado por diversos fatores como volume adquirido, política de regulação de preços, existência de patentes, entre outros (BRASIL, 2006d).

Os preços tendem a diminuir com o aumento do volume da compra efetuada, desta forma, realizar contratos com volume maior e prazo determinado de entregas parceladas gera vantagens econômicas. Essa prática, além de reduzir os custos de compra, diminui os gastos com armazenamento (BRASIL, 2006d).

Em aquisições públicas outras medidas podem ser adotadas para a redução dos custos, a saber, a ampliação de benefícios fiscais aos fornecedores e a imposição de descontos sobre o preço dos medicamentos para os que desejam vender para Administração Pública (BRASIL, 2014).

As escolhas terapêuticas também exercem grande influência na despesa com esses produtos, uma vez que, influenciam os custos por meio de mudanças no tipo de fármaco adquirido dentro de amplas categorias de medicamentos (MORGAN, 2004).

Volume adquirido de medicamentos

O volume de medicamentos é definido pela quantidade adquirida desses produtos e é um fator determinante no gasto com suas aquisições (RUSKAMP, 1993).

As mudanças de padrão de saúde e doença, conhecida como Transição Epidemiológica são alguns dos fatores condicionantes do volume adquirido de medicamentos (OMRAM, 2005).

A Transição Epidemiológica pode ser definida como mudanças, ocorridas no tempo, nos padrões de morte, morbidade e invalidez que caracterizam uma população e que ocorrem em conjunto com outras transformações demográficas, sociais e econômicas. Três dessas mudanças são (SCHRAMM, 2004):

- a) substituição de doenças transmissíveis por doenças não-transmissíveis e causas externas;
- b) envelhecimento da população e conseqüentemente o aumento de doenças crônico-degenerativas;
- c) transformação de uma situação em que predomina a mortalidade para outra em que predomina a morbidade.

No Brasil, por exemplo, em 2004 as doenças crônicas correspondiam a 66,4% da carga de doenças, as doenças infecciosas a 23,5% e as causas externas a 10,2%. Desse modo, o aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas e suas complicações gera um aumento de gastos devido necessidade de incorporação de novas tecnologias e manutenção de um tratamento prolongado (SCHRAMM, 2004).

Outros fatores que determinam o aumento do volume adquirido desses produtos são a ampliação do acesso a serviços de saúde e a ampliação das listas de medicamentos fornecidos pelos sistemas de saúde (CUNHA, 2014). Devida rápida disseminação das informações técnico-científicas e da ação de empresas multinacionais, os profissionais de saúde, a mídia e a população se tornam agentes coercitivos dos sistemas de saúde para absorção de novas tecnologias lançadas em países desenvolvidos (ANS, 2008).

3.2 Assistência Farmacêutica

A Assistência Farmacêutica é o conjunto de ações voltadas à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, tendo o medicamento como insumo essencial para garantir o acesso e seu uso racional. Essas ações englobam desde a pesquisa, o desenvolvimento dos produtos farmacêuticos e seu controle de qualidade até a seleção, a programação, a aquisição, a distribuição e, por fim, o acompanhamento e a avaliação da sua utilização pelos pacientes (BRASIL, 2004a).

A instituição da Central de Medicamentos (CEME) em 1971 foi a primeira política pública voltada para a Assistência Farmacêutica no Brasil (CONASS, 2007a). A CEME era responsável pela promoção e organização do fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos à população que não possuía condições econômicas para adquiri-los. Os serviços administrativos da CEME, nesse período, eram financiados pelo Instituto Nacional de Previdência Social (INPS), com verbas destinadas à Assistência Farmacêutica de seus segurados (BRASIL, 1971).

Mudanças na Assistência Farmacêutica ocorreram a partir da promulgação da Constituição Federal em 1988 que estabeleceu a saúde como direito de todos e dever do Estado, sendo competência comum da União, dos Estados e dos Municípios seu cuidado. De acordo com seu artigo 198, o atendimento integral é uma das diretrizes das ações e serviços públicos de saúde, o que inclui o tratamento farmacológico das doenças (BRASIL, 2012).

A Lei 8.080, conhecida como Lei Orgânica da Saúde, foi sancionada em 1990 para regulamentar as disposições sobre saúde instituídas pela Constituição Federal, corroborando que a saúde é um direito da população, devendo o Estado prover condições indispensáveis ao seu pleno exercício. Esta lei define o Sistema Único de Saúde (SUS) como “conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais” e decreta em seu artigo 6º que estão incluídas no campo de atuação do SUS, entre outras ações, a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica e a formulação de uma política de medicamentos (BRASIL, 1990).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) foi aprovada, porém, apenas em 1998. Seu principal objetivo é o de garantir a segurança, a eficácia, a qualidade, a

promoção do uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. Duas de suas diretrizes foram a adoção da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e sua contínua atualização, e a reorientação da Assistência Farmacêutica fundamentada na descentralização da gestão, na promoção do uso racional de medicamentos, na otimização e na eficácia do sistema de distribuição no setor público e no desenvolvimento de iniciativas que possibilitem a redução de preços dos produtos (BRASIL, 1998).

Com a desativação da CEME, a atualização da RENAME passou a ser responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) que publicou sua primeira revisão no ano 2000. Para realizar a avaliação sistemática da relação de medicamentos constantes na RENAME e indicar as alterações necessárias, o MS criou, em 2005, a Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Comare) sob coordenação do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (BRASIL, 2007a).

Levando em consideração a reorientação da Assistência Farmacêutica fundamentada na descentralização da gestão, a PNM estabeleceu que a aquisição e a distribuição pelo MS dos produtos componentes da assistência farmacêutica básica seriam substituídas pela transferência regular e automática, fundo a fundo, de recursos federais. Esses recursos deveriam ser utilizados prioritariamente para a aquisição pelos municípios, sob coordenação dos estados, dos medicamentos necessários à atenção básica à saúde (BRASIL, 1998).

Além dos componentes da Assistência Farmacêutica Básica, em 2007 foi regulamentado o financiamento e a transferência de recursos federais destinados a outros programas do SUS na forma de blocos de financiamento. O bloco da Assistência Farmacêutica foi constituído por três componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica, Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (BRASIL, 2007b).

O Componente Básico da Assistência Farmacêutica destina-se à aquisição de medicamentos no âmbito da Atenção Básica à Saúde. As normas de seu financiamento e execução foram dispostas por diversas Portarias do Ministério da

Saúde ao longo do tempo, sendo a Portaria 1.555, de 30 de julho de 2013, a mais recente, a qual estabelece que o financiamento desse componente seja de responsabilidade da União, dos Estados e dos Municípios (BRASIL, 2013).

Já o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica destina-se à aquisição de medicamentos dos programas de saúde estratégicos, a saber: controle de doenças endêmicas de abrangência nacional ou regional, antirretrovirais do programa DST/AIDS, sangue e hemoderivados, e imunobiológicos. O financiamento desse componente é exclusivo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2007b).

Finalmente, o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional teve sua denominação alterada para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) pela Portaria 2.981, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2014).

Segundo essa portaria, o CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS que busca a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo MS para as doenças inseridas neste componente (BRASIL, 2009).

O PCDT é, portanto, o documento que estabelece, para cada doença ou agravo, os critérios para diagnóstico, o tratamento preconizado, as posologias recomendadas, os mecanismos de controle clínico e o acompanhamentos dos resultados terapêuticos. Em outras palavras, os PCDT devem estabelecer as linhas de cuidado para cada uma das doenças. O financiamento desse componente é de responsabilidade da União, dos Estados e dos Municípios (BRASIL, 2009, BRASIL 2015).

Em 2011 foi publicado o Decreto 7.508 que regulamentou a Lei Orgânica da Saúde para dispor sobre a organização do SUS, estabelecendo também novas regras para a Assistência Farmacêutica no país. A partir desse decreto, o acesso universal e igualitário aos medicamentos passou a ser limitado às seguintes condições cumulativas: que o usuário esteja assistido por ações e serviços de saúde do SUS; que o medicamento tenha sido prescrito por profissional de saúde em exercício regular de suas funções nesse sistema; que a prescrição esteja em

conformidade com a RENAME (que só poderá conter produtos com registro na Agência Nacional de vigilância Sanitária), e com os PCDT (ou com as relações de medicamentos específicas complementares estaduais ou municipais); e que a dispensação ocorra em unidades indicadas pela direção do SUS. Sobre esse último aspecto, contudo, foi prevista a ampliação do acesso do usuário à assistência farmacêutica pelos entes federativos, desde que justificada por questões de saúde pública e o estabelecimento de regras diferenciadas para o CEAF pelo MS (BRASIL, 2011a).

Visto que esse decreto estabelece que as prescrições de medicamentos distribuídos pelo SUS devem estar em conformidade com a RENAME, houve uma redefinição dessa relação que passou a conter todos os medicamentos ofertados pelo sistema e não apenas aqueles considerados essenciais (BRASIL, 2011a).

Para assessorar o MS nas análises de incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos na RENAME e nos PCDT criou-se em 2011 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), que substituiu a antiga Comare (BRASIL, 2011b).

As novas regras estabeleceram que a incorporação, a exclusão e alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde e a constituição ou alterações de PCDT seriam precedidas de processos administrativos requeridos por meio de demandas externas (órgãos ou instituições não vinculados ao SUS ou pessoas físicas) ou de demandas internas (órgãos ou instituições vinculados ao SUS). O requerimento de instauração do processo para incorporação e alteração pelo SUS de medicamentos e constituição ou alteração de PCDT deveria ser protocolado pelo interessado na Secretaria-Executiva da CONITEC. Além disso, deveria ser acompanhado de formulário estabelecido pela comissão, número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA; evidência científica que demonstrasse que a tecnologia pautada seria, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no sistema e, se cabível, amostras de produtos (BRASIL, 2011d).

Desde a criação da CONITEC foram demandados ao MS a inclusão de 293 medicamentos, tendo sido incluídos pela Comissão 104 produtos, uma taxa de incorporação de 35,5% no período de 2011 a 2016. Dos 104 medicamentos incorporados ao SUS, 75 pertencem ao CEAF, o que corresponde a 72% das incorporações (CONITEC, 2016).

Para a efetiva implementação da Assistência Farmacêutica no Brasil adotou-se como princípio norteador o Ciclo da Assistência Farmacêutica que consiste nas etapas de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação de medicamentos (BRASIL, 2002d).

Aquisição de Medicamentos

A aquisição de medicamentos, em particular, é uma das principais atividades da Gestão da Assistência Farmacêutica no SUS. Envolve um conjunto de procedimentos técnicos, administrativos, jurídicos e financeiros, devendo estar estreitamente vinculada às ofertas de serviços e à cobertura assistencial dos programas de saúde (Brasil, 2015a; Brasil, 2006d). Uma boa aquisição de medicamentos deve ser precedida de duas etapas importantes do ciclo logístico da Assistência Farmacêutica (AF): a Seleção e a Programação, ou seja, é preciso considerar primeiro o que comprar (seleção); quando e quanto comprar (programação) para depois realizar a aquisição propriamente dita, o “como” adquirir / comprar (Brasil, 2006d).

Um planejamento eficaz evita diversos fatores que interferem no processo de gestão, no aumento dos gastos com aquisição de medicamentos e na qualidade dos produtos e serviços da Assistência Farmacêutica (**Quadro 01**).

Quadro 1 – Fatores que interferem na Aquisição de Medicamentos no SUS.

Fatores que interferem na AF	Consequências
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de organização e estruturação de serviços farmacêuticos; • Demora no processo de aquisição; • Compras frequentes em pequenas quantidades segmentadas em regime de urgência; • Falta constante de medicamentos; • Falta de eficiente sistema de controle de informação; • Falta de planejamento e avaliação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do risco de perdas de medicamentos; • Tomada de decisão devido falta do medicamento, o que aumenta as chances de uma compra ineficaz; • Tendência de aumento de preços dos medicamentos; • Comprometimento e agravamento da situação de saúde dos pacientes; • Dificuldade na programação da aquisição; • Ineficiência nos processos de aquisição.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2006d.

Modalidades de compras de medicamentos pelo setor público

A aquisição de medicamentos pela Administração Pública no Brasil é realizada por meio de licitação, dispensa de licitação ou inexibilidade de licitação (BRASIL, 2006d).

O processo de licitação pode ser definido como “uma série ordenada de atos, que devem ser registrados em processo próprio e obedecer aos princípios da legalidade, igualdade, publicidade, probidade administrativa, vinculação ao edital e do julgamento objetivo, entre outros”. A licitação deve garantir a isonomia e selecionar a proposta que apresentar maior vantagem para a Administração Pública. Além disso, deve seguir os princípios de celeridade, oralidade, concentração dos atos e razoabilidade (BRASIL, 2006d).

A licitação é dividida em modalidades, sendo elas, convite, tomada de preços, concorrência e, leilão/pregão (BRASIL, 2006d).

A aquisição de medicamentos é realizada por meio de pregão, uma vez que essa modalidade deve ser utilizada quando a Administração Pública pretende adquirir um bem comum. De acordo com a Lei nº 10.520 de 2002 “bem comum” é tudo aquilo que pode ter claramente definido, de forma objetiva no edital, padrões de qualidade e desempenho (BRASIL, 2006d).

Existem duas formas de pregão, o presencial, com a presença dos representantes legais das empresas e o eletrônico. No pregão “a disputa pelo fornecimento é feita em sessão pública, por meio de propostas e lances, para classificação e habilitação do licitante com a proposta de menor preço”. Nessa modalidade apenas a documentação do participante que apresentou a melhor proposta é analisada e ao término dos lances ainda pode-se negociar diretamente com o pregoeiro, visando a diminuição do valor ofertado (BRASIL,2016).

Nos casos em que a licitação afigura-se objetivamente inconveniente ao interesse público, apesar de haver competição, a Administração pode decidir por não licitar configurando a dispensa de licitação. Já quando a competição é inviável e não se aplica o dever de licitar configura-se como inexigibilidade de licitação. Em ambas faz-se necessário manter a formalidade processual conforme descrito abaixo (BRASIL, 2006d):

[...]justificativa da necessidade da aquisição, demonstração que os preços são compatíveis com os praticados no mercado, demonstração de recursos orçamentários, apreciação da minuta de contrato pelo órgão jurídico, juntada de propostas e documentos necessários, ato de dispensa ou de inexigibilidade da licitação, devidamente fundamentado (BRASIL, 2006d).

A aquisição de medicamentos para o SUS é uma atividade da Gestão da Assistência Farmacêutica e deve estar estreitamente vinculada às ofertas de serviços e à cobertura assistencial dos programas de saúde (BRASIL, 2006d).

3.3 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional iniciou-se em 1982 com a Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC nº 03, a qual estabeleceu que os serviços prestadores de assistência médica e farmacêutica poderiam adquirir e utilizar medicamentos que não constavam na RENAME, em caráter excepcional. À época, até 15% dos recursos financeiros destinados à aquisição de medicamentos da RENAME eram reservados para a compra de medicamentos utilizados nos atendimentos de urgência e às despesas com as prescrições excepcionais (BRASIL, 1982). O financiamento desses produtos era exclusivamente realizado pelo Ministério da Previdência Social (BRASIL, 2010).

Em 1993, os medicamentos considerados excepcionais, a saber, Ciclosporina 25, 50 e 100 mg cápsula, Ciclosporina 100 mg solução oral - frasco e Eritropoetina Humana 2.000 e 4.000 UI injetável – ampola foram incluídos à Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). (BRASIL, 1993).

Em 1996 foram incluídos mais 30 fármacos ao SIA/SUS, correspondendo ao acréscimo de 47 apresentações farmacêuticas (BRASIL, 1996b). Os medicamentos adquiridos por meio dessa Tabela de Procedimentos eram financiados por recursos federais transferidos do Fundo Nacional de Saúde para os Fundos de Saúde Estaduais e Municipais de acordo com a Programação Pactuada e Integrada (PPI) (CONASS, 2007b).

Cerca de seis anos depois, em 2002, foi regulamentado o "Programa de Medicamentos Excepcionais". O fornecimento dos medicamentos constantes nesse programa deveria seguir os parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O programa passou a conter 105 fármacos e 203 apresentações na Tabela de Procedimentos SIA/SUS (**Quadro 2**), o que representou um aumento de 228% e 283%, respectivamente, em relação a 1996 (BRASIL, 2002b).

Em 2006, esse programa passou a se chamar Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) (BRASIL, 2006c).

O Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) caracteriza-se como uma estratégia da política de assistência farmacêutica, que tem por objetivo disponibilizar medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde para tratamento de agravos inseridos nos seguintes critérios: doença rara ou de baixa prevalência, com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado; e doença prevalente, com uso de medicamento de alto custo unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado desde que: haja tratamento previsto para o agravo no nível da atenção básica, ao qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade, ou o diagnóstico ou estabelecimento de conduta terapêutica para o agravo estejam inseridos na atenção especializada (BRASIL, 2006c).

Os medicamentos disponibilizados pelo CMDE eram os que constituíam, anteriormente, o grupo Medicamentos da Tabela de Procedimentos SIA/SUS. A inclusão de medicamentos a esse componente era pactuada entre os gestores na

Comissão Intergestores Tripartite (CIT), para isso era necessário considerar o impacto financeiro e a disponibilidade de recursos, além de apresentar as evidências científicas que demonstrassem a eficácia, a segurança e a vantagem com relação à opção terapêutica disponível. As incorporações deveriam ser publicadas nos respectivos PCDT e o fornecimento de medicamentos desse componente deveria obedecer aos critérios estabelecidos nesses protocolos (BRASIL, 2006c).

O financiamento para aquisição dos medicamentos do CMDE era de responsabilidade do MS e dos Estados conforme pactuado na CIT, já a execução era descentralizada aos gestores estaduais do SUS, sendo as Secretarias de Estado de Saúde responsáveis pela aquisição e dispensação dos medicamentos. Aquisições centralizadas pelo MS ocorriam apenas em casos de benefício econômico dessa centralização e segundo interesse da gestão do SUS, considerando a capacidade e a logística operacional dos gestores (BRASIL, 2006c).

Os medicamentos adquiridos por meio de processo centralizado pelo MS à época eram: Imiglucerase 200 UI, Alfaetotina 2.000 UI e 4.000 UI, Imunoglobulina humana 5,0 g, Alfainterferona 2b 3.000 UI, 5.000 UI e 10.000 UI. Os gestores estaduais eram responsáveis pela dispensação dos medicamentos com aquisição centralizada no MS e pela programação anual desses produtos que deveria ser enviada ao Departamento de Assistência Farmacêutica do MS (BRASIL, 2006c).

O valor unitário de cada medicamento do CMDE era cofinanciado entre o Ministério da Saúde e as Secretarias de Estado da Saúde, porém não havia nenhuma definição oficial de quanto deveriam ser as contrapartidas estadual e federal. Havia um consenso teórico entre as esferas de gestão na perspectiva de que a União participasse com 80% do financiamento e os estados com 20% (BRASIL, 2010).

A criação desse componente não alterou significativamente o número de fármacos e apresentações distribuídos pelo SUS entre 2002 e 2006 (**Quadro 2**). Nesse período, houve uma redução de 105 para 102 fármacos e um aumento no número de apresentações, que passaram de 203 para 208.

Mesmo sem um aumento significativo no número de fármacos o gasto com aquisições de medicamentos do CEAF pelo governo federal foi da ordem de R\$ 1,4

bilhão em 2006 enquanto em 2003 foi de R\$ 555 milhões, ou seja, houve um aumento de despesa de 252% nesse período (VIEIRA, 2009).

A participação desse componente no orçamento geral da AF aumentou significativamente: em 2005 o gasto com esses medicamentos era equivalente a 14,3% do gasto total da assistência farmacêutica federal aumentando para 28,8% em 2008 (IPEA, 2011). Somente em 2008 o SUS investiu R\$ 1,9 bilhão com os medicamentos cofinanciados (120 medicamentos) do CMDE. Desse total, R\$ 1,7 bilhão (89%) foram recursos empregados pelo MS e R\$ 200 milhões (11%) pelos estados. Além dessas despesas, o MS investiu R\$ 619 milhões na aquisição de 11 medicamentos de forma centralizada, a saber: Alfaepoetina 4.000 UI e 3.000 UI; Alfainterferona 10.000.000 UI; 5.000.000 UI e 3.000.000 UI; Alfapeginterferona 2b 180 mcg, 120 mcg, 100 mcg e 80 mcg; Imiglucerase 200U; Imunoglobulina 5g; e Ribavirina 250 mg. Somando-se os gastos, o MS investiu nesse componente R\$ 2,3 bilhões no ano de 2008 (BRASIL, 2010).

A partir de 2009 o CMDE passou a ser denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Esse componente passou a ser definido como “estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDT publicados pelo MS” (BRASIL, 2009).

O financiamento, a programação, o armazenamento e a distribuição desses medicamentos continuaram a ser definidos mediante pactuação entre os três entes da Federação, com distintas responsabilidades (CARIAS, 2011).

A criação do CEAF visou aperfeiçoar os recursos orçamentários disponíveis adotando, entre outras, as seguintes estratégias:

- a) ampliação seletiva das aquisições centralizadas, no sentido de utilizar o poder de compra do MS e assim reduzir os preços dos medicamentos;
- b) ampliação das isenções fiscais (isenção do ICMS por meio de Conselho Nacional de Política Fazendária – CONFAZ).

- c) Ampliação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) (desconto mínimo obrigatório para fornecedores que desejam vender para a administração pública, definido atualmente em 18%).

Ao considerar os gastos com medicamentos segundo componente de financiamento, houve um aumento de 430% no orçamento do MS para os medicamentos do CEAF passando de R\$ 500 milhões em 2003 para R\$ 2,65 bilhões em 2009, quando se implementou o componente (BRASIL, 2014).

Alterações na relação de medicamentos do CEAF são atualmente realizadas pelo MS com assessoria da CONITEC. Já o impacto orçamentário das incorporações ou ampliação de cobertura são calculados pelo DAF e a responsabilidade pelo financiamento desses novos medicamentos devem ser pactuadas nas CIT, respeitando a garantia da disponibilização do tratamento. A inclusão de medicamentos nos Grupos de Financiamento do CEAF ocorre, apenas, após a publicação do PCDT da doença pelo MS (BRASIL 2013).

Em 2013 a lista de medicamentos do CEAF foi atualizada, e passou a conter 198 fármacos e 388 apresentações, o que corresponde a um aumento de 94% e 86%, respectivamente, em relação à lista divulgada pelo CMDE em 2006 (**Quadro 2**).

Quadro 2 – Número de fármacos e apresentações farmacêuticas pertencentes ao Programa de Dispensação em Caráter Excepcional, ao CMDE e ao CEAF.

Ano	Portaria responsável pela alteração	Número de fármacos	Número de apresentações farmacêuticas
1993	Ofício Circular SAS n°418	15	31
1995	Portaria SAS/MS n° 102	22	33
1996	Portaria SAS/MS n° 204	32	53
1997	Portaria SAS/MS n° 17	34	56
2002	Portaria GM/MS n° 1.318	105	203
2006	Portaria GM/MS n° 2.577	102	208
2008	Portaria GM/MS n° 1.869	107	233
2009	Portaria GM/MS n° 2.981	109	243
2013	Portaria GM/MS n° 1.554	198	388

Fonte: Adaptado de CARIAS, 2011.

Para definir as regras de financiamento e execução do CEAF foi promulgada em 2013 a Portaria 1.554, sendo os medicamentos desse componente divididos em três grupos de financiamento: Grupo 1 sob responsabilidade do Ministério da Saúde; Grupo 2 sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e Grupo 3 sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Municípios, conforme mostrado no **Quadro 3** (BRASIL, 2013).

Quadro 3 – Grupos de Financiamento de medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

Grupo		Financia – mento	Exemplos
Grupo 1 <ul style="list-style-type: none"> • Maior complexidade de tratamento • Refratariedade ou intolerância a primeira e/ou segunda linha de tratamento • Elevado impacto financeiro para o CEAF • Medicamentos incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde 	1A. Aquisição centralizada pelo MS fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados.	Ministério da Saúde	Abatacepte 250 mg Adefovir 10 mg Alfaepoetina 2.000 UI Alfapeginterferona 2b 100 mcg Rivastigmina 4,5 mg
	1B. Aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados, financiados mediante transferência de recurso financeiro do MS para os estados.		Rivastigmina 4,5 mg Deferasirox 125 mg Galantamina 16 mg Gosserrelina 3,60 mg
Grupo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Menor complexidade do tratamento • Refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento 	Secretarias de Saúde dos Estados.	Atorvastatina 80 mg Calcitriol 0,25 mcg Ciclosporina 50 mg Clobazam 20 mg Naproxeno 250 mg
Grupo 3	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e indicados em PCDT como primeira linha de cuidado para tratamento de doenças contempladas no CEAF 	Secretarias de Saúde dos Municípios.	Ácido acetilsalicílico 100 mg Atenolol 100 mg Carbamazepina 200 mg Ibuprofeno 200 mg

Fonte: BRASIL, 2013.

Quanto à aquisição dos medicamentos que compõem o CEAF, o MS pode pactuar com as Secretarias de Estado de Saúde que a aquisição dos itens pertencentes aos Grupos 1B e 2 seja centralizada no poder federal a fim de obter benefícios econômicos e/ou investimentos estratégicos do governo no desenvolvimento tecnológico dos laboratórios públicos e oficiais (BRASIL, 2013).

Em 2011 o SUS investiu R\$ 968 milhões apenas em medicamentos do grupo 1B. Desse total, R\$ 897 milhões (93%) foram recursos empregados pelo MS e R\$ 71 milhões (7%) pelos estados, apesar do MS objetivar o financiamento exclusivo desse grupo. Além dessas despesas, o MS investiu R\$ 2,2 bilhões na aquisição dos medicamentos do grupo 1A e os estados investiram R\$ 356 milhões em medicamentos do grupo 2 (BRASIL, 2014).

O gasto do Ministério da Saúde com o componente continuou crescendo e em 2012/2013 a aquisição de medicamentos do grupo 1 foi responsável por despender o equivalente a R\$ 3,6 bilhões do orçamento da União, sendo mais de 50% desse valor destinado a adquirir apenas 10 medicamentos (Adalimumabe 40 mg, Etanercepte 50 mg, Infiximabe 10 mg/ml, Alfaepoetina 4.000 UI, Micofenolato de Sódio 360 mg, Olanzapina 5 mg, Tacrolimo 1 mg, Olanzapina 10 mg, Alfapeginterferona 2a 180mcg e Telaprevir 375 mg) (BRASIL, 2014). Desses medicamentos, metade pertence ao grupo de imunossupressores, os quais serão objetos de estudo desse trabalho e tratados a seguir.

O CEAF e os Imunossupressores

Os Imunossupressores são ofertados pelo SUS seguindo as normas estabelecidas para o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). No âmbito desse componente, os medicamentos devem ser dispensados de acordo com as demandas dos pacientes, segundo critérios estabelecidos em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS) (ALMEIDA, 2013).

Em 1994 foi promulgada a Portaria 156 que aprovava a Tabela Descritiva dos Procedimentos Ambulatoriais do SIA/SUS. O único imunossupressor presente nessa lista era a Ciclosporina nas seguintes apresentações: cápsulas de 25 mg, 50 mg,

100 mg e solução oral de 100 mg. Essas apresentações foram agrupadas provisoriamente no grupo de prótese e órtese (**Quadro 4**) (BRASIL, 1994).

Em 1996, considerando a necessidade de complementar a relação de medicamentos excepcionais criaram-se novos códigos para medicamentos na Tabela Descritiva de Procedimentos do SIA/SUS, excluindo a Ciclosporina do grupo órtese e prótese e incluindo-a na nova codificação (BRASIL, 1996b).

Essa lista foi atualizada em 1998, incluindo o Micofenolato Mofetil 500 mg comprimido (**Quadro 4**) (BRASIL, 1998b).

A Portaria 1.230 de 1999, incluiu aos medicamentos excepcionais a Ciclosporina 10 mg cápsula, o Tacrolimo 1 mg e 5 mg cápsula, medicamentos utilizados no tratamento de transplantados (BRASIL, 1999d). Ainda em 1999 houve a inclusão da Azatioprina 50 mg como alternativa à Ciclosporina ou ao Tacrolimo, não podendo a utilização desses medicamentos ser feita simultaneamente (**Quadro 4**) (BRASIL, 1999e).

Em 2002 foi promulgada a Portaria 1.318 que, considerando os programas de isenção fiscal de determinados medicamentos para diminuição dos custos, divulgou uma lista atualizada de medicamentos do Programa de Dispensação Excepcional. Essa portaria acrescentou o Infliximabe 10 mg injetável, o Metotrexato 25 mg/mL injetável, a Leflunomida 20 mg e 100 mg comprimido e o Sirolimo 1 mg/mL solução oral. Essas mudanças proporcionaram um aumento de 64% em relação ao número de medicamentos selecionados em 1999 (**Quadro 4**) (BRASIL, 2002b).

Conforme discutido anteriormente, os medicamentos pertencentes à Tabela de Procedimentos SIA/SUS eram financiados por meio de recursos federais transferidos fundo a fundo para os Estados. Em 2006 houve uma redefinição dos procedimentos do grupo medicamentos dessa tabela, com a aprovação do Componente de Dispensação de Medicamentos Excepcionais (CDME). O Etarnecepte 25 mg injetável e o Adalimumabe 40 mg injetável foram incluídos no subgrupo anticitocinas para tratamento de Artrite Reumatoide. Além disso, foram incluídos ao subgrupo imunossupressores: Micofenolato de sódio 180 mg e 360 mg comprimido, Sirolimo 1 mg e 2 mg drágea. Já a Leflunomida 100 mg comprimido foi

retirada da lista (**Quadro 4**). À época, nenhum imunossupressor possuía aquisição centralizada no MS (BRASIL, 2006c).

Em 2008, alterou-se a lista de medicamentos do CMDE acrescentando o Everolimo 0,5 mg e 1 mg comprimido aos imunossupressores (**Quadro 4**) (BRASIL, 2008).

Com a aprovação do CEAF em 2009, por meio da Portaria 2.981, houve a inclusão de três apresentações de imunossupressores, a saber: Etanercepte 50 mg injetável, Everolimo 0,75 mg comprimido e Metotrexato 2,5 mg comprimido. Além disso, essa portaria estabeleceu que o MS seria o responsável pela aquisição centralizada dos medicamentos pertencentes ao Grupo 1 A, dos quais faziam parte 15 imunossupressores (**Quadro 5**). Em 2010 a Portaria 3.439 alterou a Portaria 2.981 incluindo o Natalizumabe 300 mg frasco-ampola à lista do CEAF (BRASIL, 2009).

Em 2013 o MS divulgou a inclusão de quatro fármacos/apresentações de imunossupressores: Abatacepte 250 mg injetável, Certolizumabe Pegol 200 mg/mL injetável, Golimumabe 50 mg injetável, e Tocilizumabe, 20 mg/mL injetável (**Quadro 4**) (BRASIL, 2013). Com a inclusão desses novos medicamentos, o número de imunossupressores adquiridos de forma centralizada no MS subiu para 19 (70%) (**Quadro 5**).

Em 2015 foi publicada a RENAME 2014, na qual foram incluídos mais 10 medicamentos e/ou novas formas farmacêuticas de imunossupressores, a saber: Abatacepte 125 mg injetável, Adalimumabe 40 mg injetável, Basiliximabe 20 mg pó liofilizado, Ciclosporina 50 mg solução injetável, Daclizumabe 5 mg/mL injetável, Everolimo 1 mg comprimido, Imunoglobulina Antilinfócito, Muronabe CD3 5 mg pó liofilizado, Tacrolimo 5 mg/ml, representando um aumento de 105% em relação aos medicamentos selecionados na criação do CMDE em 2006 (**Quadro 4**) (BRASIL, 2015).

Quadro 4 – Número de fármacos e apresentações farmacêuticas imunossupressoras pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Ano	Portaria responsável pela alteração	Fármacos	Apresentações	Fármacos Incluídos
1994	Portaria SAS/MS nº 156	1	4	Ciclosporina
1998	Portaria GM/MS nº 204	2	5	Micofenolato Mofetil
1999	Portaria GM/MS nº 1.230	3	8	Tacrolimo
1999	Portaria SAS/MS nº 55	4	9	Azatioprina
2002	Portaria GM/MS nº 1.318	8	14	Infliximabe, Metotrexato, Leflunomida e Sirolimo
2006	Portaria GM/MS nº 2.577	11	19	Etanercepte, Adalimumabe, Micofenolato de Sódio
2008	Portaria GM/MS nº 1.869	12	21	Everolimo
2009	Portaria GM/MS nº 2.981	12	24	Não se Aplica
2010	Portaria GM/MS nº 3439	13	25	Natalizumabe
2013	Portaria GM/MS nº 1.554	17	29	Abatacepte, Certolizumabe Pegol, Golimumabe e Tocilizumabe
2015	Portaria MS/GM nº 1	22	39	Daclizumabe*, Imunoglobulina Antilinfócito, Muromonabe CD3*, Fingolimode, Basiliximabe*

Fonte: Brasil, 1994. Brasil, 1996b. Brasil, 1998b. Brasil, 1999d. Brasil, 1999e. Brasil, 2002b. Brasil, 2006c. Brasil, 2008. Brasil, 2013. Brasil, 2009. *Os medicamentos daclizumabe, muromonabe CD3 e basiliximabe são procedimentos exclusivamente hospitalares e fazem parte do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Transplantados Renais – Drogas imunossupressores aprovado por meio da Portaria nº 221, de 1º de abril de 2002.

Quadro 5 – Financiamento de Imunossupressores no SUS

Grupo de Financiamento	Portaria GM/MS nº 2.981 (2009)	Portaria GM/MS nº 1.554 (2013)
Grupo 1 A	Adalimumabe 40 mg Etanercepte 25 mg Etanercepte 50 mg Everolimo 0,5 mg Everolimo 0,75 mg Infiximabe 10 mg/mL Micofenolato de mofetila 500 mg Micofenolato de Sódio 180 mg Micofenolato de Sódio 360 mg Sirolimo 1 mg Sirolimo 2 mg Tacrolimo 1 mg Tacrolimo 5 mg	Adalimumabe 40 mg Etanercepte 25 mg Etanercepte 50 mg Everolimo 0,5 mg Everolimo 0,75 mg Infiximabe 10 mg/mL Micofenolato de mofetila 500 mg Micofenolato de Sódio 180 mg Micofenolato de Sódio 360 mg Sirolimo 1 mg Sirolimo 2 mg Tacrolimo 1 mg Tacrolimo 5 mg Abatacepte 250 mg Injetável Certolizumabe Pegol 200 mg/mL Golimumabe 50 mg Tocilizumabe 20 mg/mL Natalizumabe 300 mg
Grupo 1 B	Não possui Imunossupressores	Não possui Imunossupressores
Grupo 2	Azatioprina 50 mg Ciclosporina 10 mg Ciclosporina 25 mg Ciclosporina 50 mg Ciclosporina 100 mg Ciclosporina 100 mg/ml Metotrexato 2,5 mg Metotrexato 25 mg/ml	Azatioprina 50 mg Ciclosporina 10 mg Ciclosporina 25 mg Ciclosporina 50 mg Ciclosporina 100 mg Ciclosporina 100 mg/ml Metotrexato 2,5 mg Metotrexato 25 mg/ml
Grupo 3	Não possui Imunossupressores	Não possui Imunossupressores

Fonte: Brasil, 2013. Brasil, 2009.

3.4 Imunossupressores

Imunossupressores são medicamentos responsáveis pela diminuição da resposta imunológica (BRUNTON et al. 2014).

Outra possível definição para imunossupressores é a de medicamentos pertencentes à subclasse “L04” (Imussupressores) da Classificação Anatômico-

Terapêutica (ATC) descrita no banco do World Health Organization Collaborating Center on Drug Statistics Methodology (OMS, 2016).

A subclasse “L04” é dividida em cinco subgrupos farmacológicos de acordo com a classificação do sistema WHOCC ATC/DDD (OMS, 2016).

- L – Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores
 - L04 – Imunossupressores
 - L04A – Imunossupressores
 - L04AA – Imunossupressores Seletivos
 - L04AB – Inibidores de TNF- α
 - L04AC – Inibidores de Interleucina
 - L04AD – Inibidores de Calcineurina
 - L04AX – Outros Imunossupressores

Os medicamentos dessa subclasse são utilizados, em sua maioria, na manutenção de transplantes de órgãos e no tratamento de doenças autoimunes (BRUNTON et al. 2014).

Transplantes de Órgãos

O Ministério da Saúde define transplante como “a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor”. O grande limitador desse procedimento é a rejeição, que pode ser mediada por reação celular ou humoral. Para controlar essas reações são utilizados agentes imunossupressores (BRASIL, 2016a).

Há situações em que o uso de imunossupressores é fundamental (BRASIL, 2016b):

- Estabelecimento do estado de imunossupressão referente ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente antes dele, pode ser obtido por meio de terapia de indução (com anticorpos policlonais ou monoclonais) ou pelo uso de imunossupressores convencionais;

- Manutenção do estado de imunossupressão, utilizado para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica;
- Tratamento de rejeição aguda;
- Terapia de resgate de rejeições córtico-resistentes, que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevada de corticosteróides;
- Terapia de rejeições refratárias, que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias.
- Tentativa de retardar a rejeição crônica, caracterizada por perda progressiva de função do órgão transplantado.

Com o desenvolvimento de novos imunossupressores houve um aumento significativo na taxa de sobrevivência do enxerto em transplantes de órgãos sólidos. No final da década de 70, por exemplo, a taxa de sobrevivência do enxerto renal no primeiro ano era de 40-50% com a utilização de esteroides e Azatioprina. A introdução de Ciclosporina, Tacrolimo e Micofenolato de Mofetil fez com que a sobrevivência do enxerto aumentasse para mais de 90%. Atualmente os Inibidores de Calcineurina, os esteroides, o Sirolimo, o Micofoolato de Mofetil, e o Belatacepte são medicamentos comumente utilizados nos Estados Unidos para manutenção de transplantes (BANGBOLA, 2016).

O aumento na quantidade de transplantes de órgãos realizados significa também aumento no número de pacientes que necessitam de tratamento com imunossupressores. Em 2015 foram realizados no Brasil 7.936 transplantes de órgãos sólidos representando um aumento de 68% em relação ao ano de 2006 (**Tabela 1**) (ABTO, 2016).

Tabela 1 – Número Anual de Transplantes no Brasil entre 2006 e 2015

Órgão	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Coração	149	161	201	201	166	160	228	271	311	353
Fígado	1037	1008	1177	1334	1413	1496	1601	1723	1756	1811
Pâncreas	191	163	174	160	133	181	151	142	126	119
Pulmão	49	46	53	59	61	49	69	80	67	74
Rim	3299	3475	3823	4297	4661	4992	5433	5451	5655	5579
Total	4725	4853	5428	6051	6434	6878	7482	7667	7915	7936

Fonte: ABTO, 2016.

Doenças Autoimunes

A autoimunidade ocorre quando há uma falha na capacidade de distinguir patógenos de autoantígenos. A falha nesse processo de reconhecimento leva a respostas imunológicas erradas que danificam tecidos saudáveis. O primeiro caso de autoimunidade foi reconhecida em 1904 e até hoje mais de 80 doenças têm sido encontradas com patogenia autoimune, sendo metade destas consideradas raras. Em todo mundo, doenças autoimunes, como diabetes melitus tipo 1, doença inflamatória do intestino ou artrite reumatoide afetam 7,6 a 9,4% da população. A prevalência de doenças autoimunes é tipicamente maior em mulheres que em homens (ARCELUS, 2016). Para exemplificar, a prevalência de Psoríase nos EUA é de 910 casos por 100.000 habitantes e a de Artrite Reumatoide é de 860 (**Quadro 6**).

Quadro 6 – Prevalência de Algumas Doenças Autoimunes

Doença	Prevalência (por 100.000 ha)	Mulheres (%)	Localização
Psoríase	910	Sem Dados	EUA
Artrite Reumatoide	860	75	EUA
Esclerose Múltipla	58,3	64	Global
Lupus Eritematoso Sistêmico	32	88	Global
Colite Ulcerativa	30	65	Global
Doença de Crohn	25	41	Global
Miastenia Gravis	5,1	73	EUA
Anemia Hemolítica Autoimune	1,6	64	Noruega

Fonte: HAYTER, 2012. PARISI, 2013.

Imunossupressores no mercado brasileiro e no SUS

Foi realizado um levantamento dos imunossupressores presentes no mercado brasileiro e no SUS por meio de consultas aos sítios eletrônicos do Sistema ATC/DDD, DrugBank, ANVISA, CONITEC e RENAME 2014 (OMS 2016, DRUGBANK 2016, BRASIL 2016e, BRASIL 2016f, BRASIL, 2015 e CONITEC, 2016).

Dos 51 fármacos classificados como L04 no sistema ATC/DDD, 32 (63%) possuem medicamentos com registro ativo na ANVISA. Considerando a situação de registro ativo na Agência segundo as subclasses, os resultados são: “Inibidores de TNF- α - L04AB” estão presentes em maior proporção (5 dos 6 fármacos do Sistema ATC/DDD – 83% do total). Já nos “Inibidores de Calcineurina - L04AD” e a subclasse dos “Outros Imunossupressores - L04AX”, verifica-se um percentual de 67% dos produtos constantes no Sistema ATC/DDD. Dentre os “Imunossupressores Seletivos - L04AA”, 15 dos 24 fármacos do Sistema ATC/DDD têm produtos registrados (63% do total). Finalmente, 6 dos 12 fármacos da subclasse dos “Inibidores de Interleucina - L04AC” possuem medicamentos registrados (50% dos produtos)¹.

Considerando o ano de lançamento dos fármacos com medicamentos registrados no país, 10 foram lançados antes de 2000, 15 foram lançados entre 2001 e 2010 e 7 a partir de 2011, ou seja, 78% dos fármacos pertencentes à classe L04 no mercado brasileiro foram lançados depois de 2001. Os Imunossupressores Seletivos e os Inibidores de Interleucina representam as classes com mais medicamentos novos, enquanto todos os Inibidores de Calcineurina no mercado brasileiro foram lançados antes de 2000.

Já com relação à incorporação no SUS dos fármacos que possuem medicamentos registrados na ANVISA, 21 encontram-se no sistema (65% de incorporação). Particularmente com relação às subclasses, 100% dos Inibidores de TNF- α e dos Inibidores de Calcineurina encontram-se incorporados; 75% dos

¹ Três dos fármacos não comercializados atualmente já estiveram no mercado brasileiro em algum momento: o Muronabe CD3, a Imunoglobulina Antitimócito (cavalo) e o Efalizumabe. O Muronabe CD3 foi comercializado no Brasil até 2013 com a marca Orthoclone OKT3 do laboratório Janssen-Cilag, a Imunoglobulina Antitimócito (cavalo) até 2011 com a marca Lymphoglobuline do laboratório Genzyme do Brasil, e o Efalizumabe genérico do laboratório Serono Produtos Farmacêuticos até 2009.

“Outros Imunossuppressores”, 60% dos “Imunossuppressores Seletivos” e 33% dos “Inibidores de Interleucina”.

Os 32 fármacos dessa classe que possuem medicamentos com registro ativo no Brasil são comercializados por 42 laboratórios diferentes em 188 apresentações, sendo Cristália, Fundação para o Remédio Popular (FURP) e Novartis, os três fabricantes com maior número de apresentações registradas. A maioria desses fármacos possui registro ativo apenas do medicamento referência (22 ou 66% do total).

Imunossuppressores Seletivos

Os imunossuppressores seletivos são aqueles que agem em alvos específicos do sistema imunológico. Os imunossuppressores utilizados na década de 80 apresentavam eficácia limitada, baixa seletividade e considerável toxicidade. Com progressos nas pesquisas sobre apresentação de antígenos aos Linfócitos T na década de 90 identificaram-se alvos para a imunossupressão seletiva: Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) nas células apresentadoras de antígeno, Receptores de Células T (TCRs), CD4 e CD8, e moléculas acessórias nas células T. Dessa maneira, foram desenvolvidos a partir dos anos 90 novos imunossuppressores mais seletivos, com maior eficácia e menor toxicidade (ADORINI, 1993).

O **quadro 7** apresenta a subclasse dos imunossuppressores seletivos. De acordo com o sistema WHOCC ATC/DDD, a maioria dos fármacos possui DDD definida. Quanto à via de administração, 25% é oral, 42% parenteral, 8% é oral e parenteral e 25% não foram especificados e foram denotados na tabela com Não se Aplica (NA). Apenas o Ácido Micofenólico pode ser administrado via oral e parenteral. Quanto às indicações terapêuticas, 14 dos fármacos (58%) são utilizados em doenças autoimunes e 10 em transplantes (42%).

Quadro 7 – Imunossuppressores Seletivos agrupados de acordo com ATC, DDD, Via de Administração e Indicações Terapêuticas.

ATC	Nome	Registro Brasil	DDD	Via de Administração	Principais Indicações Terapêuticas
L04AA24	Abatacepte	Sim	27 mg	Parenteral	Artrite Reumatoide
L04AA22	Abetimus	Não	NA	NA	Nefrite Lúpica
L04AA15	Alefacepte	Não	NA	NA	Psoríase
L04AA34	Alentuzumabe	Sim	0,13 mg	Parenteral	Leucemia Linfocítica Crônica, Esclerose Múltipla
L04AA32	Apremilaste	Não	NA	NA	Psoríase e Artrite Psoriática
L04AA35	Begelomabe	Não	NA	NA	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro em Transplantes de Medula Óssea
L04AA28	Belatacepte	Sim	12,5 mg	Parenteral	Transplante Renal
L04AA26	Belimumabe	Sim	25 mg	Parenteral	Lúpus Eritematoso Sistêmico
L04AA25	Eculizumabe	Não	64 mg	Parenteral	Síndrome Hemolítico-Urémico e Hemoglobinúria Paroxística Noturna
L04AA21	Efalizumabe	Não	10 mg	Parenteral	Psoríase
L04AA18	Everolimo	Sim	1,5 mg	Oral	Transplante Renal
L04AA27	Fingolimode	Sim	0,5 mg	Oral	Esclerose Múltipla
L04AA19	Gusperimus	Não	NA	NA	Transplante Renal
L04AA03	Imunoglobulina antitimócito (cavalo)	Não	NA	NA	Transplante de órgãos ou medula óssea ou para tratamento de anemia aplástica
L04AA04	Imunoglobulina antitimócito (coelho)	Sim	0,1 g	Parenteral	Transplante de órgãos ou medula óssea ou para tratamento de anemia aplástica
L04AA13	Leflunomida	Sim	20 mg	Oral	Artrite Psoriática, Artrite Reumatoide
L04AA06	Micofenolato de Sódio	Sim	2 g	Oral / Parenteral	Transplante Cardíaco, Transplante Hepático em Pediatria, Transplante Renal
L04AA06	Micofenolato Mofetila	Sim	2 g	Oral / Parenteral	Transplante Cardíaco, Transplante Hepático em Pediatria, Transplante Renal
L04AA02	Muromonabe -CD3	Não	5 mg	Parenteral	Rejeição aguda de Transplante Renal, Cardíaco e Hepático
L04AA23	Natalizumabe	Sim	10 mg	Parenteral	Esclerose Múltipla
L04AA10	Sirolimo	Sim	3 mg	Oral	Transplante Renal
L04AA31	Teriflunomida	Sim	14 mg	Oral	Esclerose Múltipla
L04AA29	Tofacitinibe	Sim	10 mg	Oral	Artrite Reumatoide
L04AA33	Vedolizumabe	Sim	5,4 mg	Parenteral	Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Fontes: OMS, 2016. CONITEC, 2016. BRASIL, 2015.

Imunossupressores seletivos no mercado brasileiro e no SUS

Os Imunossupressores Seletivos são os que possuem o maior número de fármacos com medicamentos registrados no Brasil (15 fármacos de um total de 32 no Sistema ATC/DDD). Desses, 9 (60%) encontram-se incorporados ao SUS.

O primeiro medicamento, com registro no Brasil, a ser lançado mundialmente foi o Micofenolato de Sódio/Mofetila (1996) e o mais novo no mercado é o Vedolizumabe, lançado em 2014. Apenas três dos 15 fármacos apresentados no **quadro 8** foram lançados antes de 2000 (20%), sete foram lançados entre 2001 e 2010 (47%) e cinco foram lançados depois de 2011 (33%).

Os 15 fármacos dessa subclasse com medicamentos registrados na ANVISA são comercializados por 10 laboratórios diferentes, em 74 apresentações. Desses fármacos, 10 têm registro na ANVISA apenas para o medicamento referência, o que equivale a 67% do total (**Quadro 8**).

Quadro 8 – Imunossupressores Seletivos no mercado brasileiro e no SUS.

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AA24	Abatacepte	2006	Sim	Bristol-Myers	Orencia®	Solução Injetável 125 Mg/ML
						Pó Liofilizado 250 Mg
L04AA34	Alentuzumabe	2006	Não	Genzyme	Lemtrada®	Solução Diluente 10 mg/mL
L04AA28	Belatacepte	2011	Não	Bristol-Myers	Nulojix®	Pó Liofilizado 250 Mg
L04AA26	Belimumabe	2011	Não	Glaxosmithkline	Benlysta®	Pó Liofilizado 400 Mg
L04AA18	Everolimo	2004	Sim	Furp	Everolimo	Comprimido 0,5; 0,75 e 1,0 Mg
				Novartis	Certican®	Comprimido 0,5; 0,75 e 1,0 Mg
L04AA27	Fingolimode	2010	Sim	Novartis	Gilenya®	Cápsula 0,5 mg
				Ems	Fingolimode	Cápsula 0,5 mg
L04AA04	Imunoglobulina antitimócito (coelho)	2003	Sim	Genzyme	Thymoglobuline®	Pó Liofilizado 25 mg

Quadro 8 – Imunossupressores Seletivos no mercado brasileiro e no SUS.

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AA13	Leflunomida	1998	Sim	Sanofi-Aventis	Arava®	Comprimido 100 Mg
						Comprimido 20 Mg
				Aché	Reumian	Comprimido 20 Mg
				Cristália Laboratório Farmacêutico Da Marinha Biosintética	Leflunomida	Comprimido 20 Mg
				Cristália Achê	Leflun Leflunomida	Comprimido 20 mg
				Ems Germed Legrand Pharma	Lemida Leflunomida Artgran	Comprimido 100 mg
L04AA06	Micofenolato De Mofetila	1996	Sim	Accord Eurofarma Furp Ems	Micofenolato De Mofetila	Comprimido 500 Mg
				Instituto Biochimico	Mofilen	Comprimido 500 Mg
				Roche	Cellcept®	Comprimido 500 Mg
				Cristália	Mofecell	Comprimido 500 Mg
				Cristália	Micofenolato De Mofetila	Comprimido 500 mg

Quadro 8 – Imunossuppressores Seletivos no mercado brasileiro e no SUS.

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AA06	Micofenolato De Sódio	1996	Sim	Furp	Micofenolato De Sodio	Comprimido 180 e 360 mg
				Novartis	Myfortic®	Comprimido 180 e 360 mg
				Germed Ems Laboratório Químico Farmacêutico do Exército	Micofenolato De Sodio Fenosuprex Mycosodium	Comprimido 180 e 360 mg
				Accord	Micofenolato de Sódio	Comprimido 360 mg
L04AA23	Natalizumabe	2004	Sim	Biogen	Tysabri®	Solução Injetável 20 Mg/ML
L04AA10	Sirolimo	2001	Sim	Wyeth	Rapamune®	Drágea 1 Mg; Solução Oral 1 Mg/ML; Drágea 2 Mg
L04AA31	Teriflunomida	2013	Não	Genzyme	Aubagio®	Comprimido 14 mg
L04AA29	Tofacitinibe	2013	Não	Pfizer	Xeljanz®	Comprimido 5 Mg
L04AA33	Vedolizumabe	2014	Não	Takeda Pharma	Entyvio®	Pó Liofilizado 300 mg

Fonte: OMS 2016, DRUGBANK 2016, BRASIL 2016e, BRASIL 2016f, BRASIL, 2015 e CONITEC, 2016

Imunossuppressores Inibidores de TNF- α

A subclasse dos imunossuppressores Inibidores de TNF- α é composta por fármacos que possuem o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) como alvo específico.

A produção do TNF- α , por macrófagos ativados, linfócitos T CD4+, células NK, neutrófilos ou eosinófilos, é ampliada em vários distúrbios autoimunes causando dolorosas inflamações. Assim sendo, tornou-se um alvo terapêutico na década de 1990 utilizado para tratamento de Artrite Reumatoide, Psoríase, entre outras. Os medicamentos inibidores de TNF- α são produtos biológicos que incluem proteínas de fusão modificadas e anticorpos monoclonais que têm o TNF- α como alvo específico. Os anticorpos monoclonais geralmente recebem nomes com o sufixo -mabe em inglês -mab derivado de *monoclonal antibody* (WILLRICH, 2015).

Os medicamentos biológicos representam atualmente a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica. São medicamentos produzidos por biossíntese em células vivas, geralmente em cultura de células geneticamente modificadas. Raramente são disponíveis na apresentação oral, pois são inativados pelas enzimas digestivas. Além disso, são geralmente instáveis e suscetíveis a alterações mesmo quando submetidas a pequenas variações das condições de armazenamento e conservação (INTERFARMA, 2012).

Como os medicamentos biológicos são produzidos em sistemas vivos, a partir de insumos variados, e a identidade do produto final é dependente de vários fatores, além da consistência do processo de produção, não é possível sua replicação de forma idêntica. Com isso, após a expiração da patente, produtos produzidos em semelhança aos produtos inovadores são chamados de biossimilares, os quais devem ser comparáveis em termos de qualidade, segurança e eficácia ao produto referência. Contudo, esses produtos não são intercambiáveis, ou seja, não pode ocorrer a substituição automática de um pelo outro sem mudança na prescrição médica. O desenvolvimento de um biossimilar requer de 6 a 8 anos e investimento superior a R\$ 100 milhões e, mesmo com

isso, a redução nos preços em relação ao referência normalmente não ultrapassa 30% (INTERFARMA, 2012).

O Infliximabe foi o primeiro medicamento biológico inibidor de TNF- α aprovado pela agência reguladora americana em 1998 para o tratamento da Doença de Crohn e em 2002 para o tratamento de Artrite Reumatoide. O único medicamento desse subgrupo que não é um anticorpo monoclonal é o Etanercepte que é uma proteína de fusão recombinante. Desde a aprovação do primeiro medicamento desse subgrupo mais de 2 bilhões de pacientes receberam tratamento com, ao menos, um dos inibidores de TNF- α , representando cerca de US\$ 20 bilhões em vendas no Estados Unidos, sendo o Infliximabe (33%) o mais utilizado, seguido do Adalimumabe (29%), Etanercepte (26%), Certolizumabe Pegol (10%) e Golimumabe (2%) (WILLRICH, 2015).

O **quadro 9** apresenta a subclasse dos Imunossuppressores Inibidores de TNF- α . De acordo com o sistema WHOCC ATC/DDD, a maioria dos fármacos possui DDD definida. Quanto à via de administração, com exceção do Afelimomabe que não possui a via definida, todos são administrados pela via parenteral. Todos os fármacos dessa subclasse são indicados para o tratamento de doenças autoimunes.

Quadro 9 – Imunossupressores Inibidores de TNF- α agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.

ATC	Nome	Registro Brasil	DDD	Via de Administração	Principais Indicações Terapêuticas
L04AB04	Adalimumabe	Sim	2,9 mg	Parenteral	Doença de Crohn, Artrite Reumatoide, Espondilite Ancilosante, Artrite Psoriática, Espondilopatia Inflamatória
L04AB03	Afelimomabe	Não	Não Especificado	Não Especificado	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro em Transplantes de Médula Óssea
L04AB05	Certolizumabe Pegol	Sim	14 mg	Parenteral	Artrite Reumatoide
L04AB01	Etanercepte	Sim	7 mg	Parenteral	Artrite Psoriática, Artrite Reumatoide, Espondilite Ancilosante, Espondilopatia Inflamatória
L04AB06	Golimumabe	Sim	1,66 mg	Parenteral	Artrite Reumatoide
L04AB02	Infliximabe	Sim	3,75 mg	Parenteral	Artrite Psoriática, Artrite Reumatoide, Doença de Crohn, Espondilite Ancilosante e Espondilopatia Inflamatória

Fontes: OMS, 2016. CONITEC, 2016. BRASIL, 2015.

Imunossupressores Inibidores de TNF- α no mercado brasileiro e no SUS

Atualmente, dentre os fármacos classificados como Imunossupressores Inibidores de TNF- α no sistema ATC/DDD, cinco (83% dos fármacos classificados) possuem medicamentos registrados na ANVISA e estão destacados no **quadro 10**, estando os cinco fármacos incorporados ao SUS. Apenas o Afelimomabe não possui registro na Agência.

O primeiro medicamento com registro no Brasil a ser lançado mundialmente foi o Infliximabe (1999) e o mais novo no mercado são o Golimumabe e o Certolizumabe Pegol, ambos lançados em 2009. Apenas um, dos cinco fármacos apresentados no **quadro 10**, foi lançado antes de 2000 (20%), os outros quatro foram lançados entre 2001 e 2010 (80%).

Os cinco fármacos dessa subclasse com medicamentos registrados no Brasil são comercializados por sete laboratórios diferentes em 23 apresentações, sendo a maioria comercializada pela Wyeth Indústria Farmacêutica (48%). Desses fármacos, quatro têm registro na ANVISA apenas para o medicamento referência (80%). Apenas o Infliximabe possui genérico (produzido por Laboratório Oficial) e mais de um fabricante (**Quadro 10**).

Quadro 10 – Imunossuppressores Inibidores de TNF- α no mercado brasileiro e no SUS

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AB04	Adalimumabe	2003	Sim	Abbott Abbvie	Humira®	Solução Injetável 40 Mg
L04AB05	Certolizumabe Pegol	2009	Sim	Astrazeneca	Cimzia®	Pó Liofilizado 200 Mg/MI
L04AB01	Etanercepte	2005	Sim	Wyeth	Enbrel®	Pó Liofilizado 25 e 20 Mg; Solução Injetável 25 e 50 Mg
L04AB06	Golimumabe	2009	Sim	Janssen-Cilag	Simponi®	Solução Injetável 50 Mg
L04AB02	Infliximabe	1999	Sim	Celltrion Healthcare Sil Ltda	Remsima	Pó Liofilizado 10 Mg/MI
				Janssen-Cilag	Remicade®	Pó Liofilizado 10 Mg/MI
				Fundação Oswaldo Cruz	Biomanguinhos Infliximabe	Pó Liofilizado 10mg/MI

Fonte: OMS 2016, DRUGBANK 2016, BRASIL 2016e, BRASIL 2016f, BRASIL, 2015 e CONITEC, 2016.

Imunossupressores Inibidores de Interleucina

Essa subclasse terapêutica é composta por fármacos que inibem a produção de interleucinas.

As Interleucinas (IL) possuem função reguladora do sistema imune, sendo as moléculas IL-1, IL-2 e IL-6 alguns dos principais alvos das terapias biológicas. Os medicamentos Anakinra, Canaquinumabe e Rilonoccepte são inibidores biológicos de IL-1, o Basiliximabe e o Daclizumabe da IL-2 e o Tocilizumabe da IL-6 (ROSMAN, 2013; SUN, 2016).

Um dos exemplos de utilização de Imunossupressores inibidores de Interleucina é no tratamento de Artrite Reumatoide, doença autoimune. A identificação de IL-1 e IL-6 como mediadores de inflamação na artrite sistêmica juvenil idiopática tem permitido novos alvos de terapia. Antes do desenvolvimento de produtos biológicos as opções de tratamento para essa doença eram limitadas a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, glicocorticoides e fármacos modificadoras antirreumáticas, como o Metotrexato. Os primeiros medicamentos biológicos desenvolvidos para a doença foram os inibidores de TNF- α , porém não foram eficazes para a maioria dos pacientes. Posteriormente foram desenvolvidos inibidores de IL-1 e IL-6. O Canaquinumabe foi um desses medicamentos, sendo um anticorpo monoclonal contra a Interleucina Humana 1 (IL-1) (ORROCK, 2016).

Considerando o Daclizumabe e o Basiliximabe, ambos são anticorpos monoclonais contra o receptor de Interleucina Humana 2 (IL-2R), esses fármacos se ligam competitivamente a IL-2R para antagonizar a proliferação de células T. Esses fármacos foram aprovados pela Agencia Europeia de Medicamentos em 1998 e 1999 respectivamente (SUN, 2016).

Já o Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal inibidor de Interleucina Humana 6 (IL-6), é utilizado no tratamento de várias doenças autoimunes como Artrite Reumatoide e Lúpus Sistêmico (LEE, 2016). Foi aprovado na Europa em 2009 para o tratamento de pacientes com Artrite Reumatoide que não respondiam a outros medicamentos (NURMOHAMED, 2009).

Outro imunossupressor inibidor de interleucina é o Ustequinumabe, anticorpo monoclonal inibidor de Interleucina Humana 23/12 (IL23/12), sendo indicado para o tratamento de pacientes com Psoríase moderada a grave. Esse produto foi aprovado pela agência reguladora americana em 2009 e apresenta um esquema de administração com menor frequência que outros medicamentos biológicos gerando maior conforto ao paciente (WU, 2016).

O **quadro 11** apresenta a subclasse dos Imunossupressores Inibidores de Interleucina. De acordo com o sistema WHOCC ATC/DDD, a maioria dos fármacos possui DDD definida. Quanto à via de administração, com exceção do Mepolizumabe, do Briaquinumabe, do Secuquinumabe e do Brodalumabe que não possuem a via definida, todos são administrados pela via parenteral. São indicados para o tratamento de doenças autoimunes 10 dos fármacos dessa subclasse (83%), apenas o Daclizumabe e o Basiliximabe são indicados para transplantes.

Quadro 11 – Imunossuppressores Inibidores de Interleucina agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.

ATC	Nome	Registro Brasil	DDD	Via de Administração	Principais Indicações Terapêuticas
L04AC03	Anakinra	Não	0,1 g	Parenteral	Artrite Reumatoide
L04AC02	Basiliximabe	Sim	40 mg	Parenteral	Transplante Renal - Procedimento Hospitalar
L04AC09	Briakinumabe	Não	Não Especificado	Não Especificado	Psoríase
L04AC12	Brodalumabe	Não	Não Especificado	Não Especificado	Psoríase, Artrite Psoriática
L04AC08	Canaquinumabe	Sim	2,7 mg	Parenteral	Síndromes periódicas associadas à criopirina, Artrite Reumatoide Juvenil
L04AC01	Daclizumabe	Não	0,35 g	Parenteral	Transplante Renal - Procedimento Hospitalar
L04AC06	Mepolizumabe	Não	Não Especificado	Não Especificado	Asma
L04AC04	Rilonacepte	Não	23 mg	Parenteral	Síndromes periódicas associadas à criopirina
L04AC10	Secuquinumabe	Sim	Não Especificado	Não Especificado	Psoríase, Artrite Psoriática
L04AC11	Siltuximabe	Sim	37 mg	Parenteral	Doença de Castleman Multicêntrica
L04AC07	Tocilizumabe	Sim	20 mg	Parenteral	Artrite Reumatoide
L04AC05	Ustequinumabe	Sim	0,54 mg	Parenteral	Psoríase, Artrite Psoriática

Fontes: OMS, 2016. CONITEC, 2016. BRASIL, 2015.

Imunossupressores Inibidores de Interleucina no mercado brasileiro e no SUS

Atualmente, dentre os fármacos classificados como Imunossupressores Inibidores de Interleucina no sistema ATC/DDD, seis (50% dos fármacos classificados) possuem medicamentos com registro ativo na ANVISA e estão destacados no **quadro 12**, desses fármacos apenas dois são incorporados ao SUS (33%), a saber, o Basiliximabe e o Tocilizumabe. Ressalta-se que ambos não possuem genéricos e são comercializados por apenas um fabricante

O primeiro medicamento com registro no Brasil a ser lançado mundialmente foi o Basiliximabe (1998) e o mais novo no mercado é o Secuquinumabe lançado em 2015. Apenas um, dos cinco fármacos apresentados no **quadro 12** foi lançado antes de 2000 (17%), três foram lançados entre 2001 e 2010 (50%) e dois foram lançados depois de 2011 (33%).

Os seis fármacos dessa subclasse com medicamentos registrados no Brasil são comercializados por três laboratórios diferentes: Janssen-Cilag Farmacêutica, Novartis e Roche em 16 apresentações. Todos esses fármacos possuem registro na ANVISA apenas para o medicamento referência (**Quadro 12**).

Quadro 12 – Imunossuppressores Inibidores de Interleucina no mercado brasileiro e no SUS

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AC02	Basiliximabe	1998	Sim	Novartis	Simulect®	Pó Liofilizado 20 mg
L04AC08	Canaquinumabe	2009	Não	Novartis	Ilaris®	Pó Liofilizado 150 mg
L04AC10	Secuquinumabe	2015	Não	Novartis	Cosentyx®	Pó Liofilizado 150 mg; Solução Injetável 150 mg/mL
L04AC11	Siltuximabe	2014	Não	Janssen-Cilag	Sylvant®	Pó Liofilizado 100 e 400 mg
L04AC07	Tocilizumabe	2010	Sim	Roche	Actemra®	Solução Injetável 162 mg
						Solução Diluente 20 mg/mL
L04AC05	Ustequinumabe	2009	Não	Janssen-Cilag	Stelara®	Solução Injetável 45 e 90 mg

Fonte: OMS 2016, DRUGBANK 2016, BRASIL 2016e, BRASIL 2016f, BRASIL, 2015 e CONITEC, 2016.

Imunossupressores Inibidores de Calcineurina

Os medicamentos Inibidores de Calcineurina impedem a ativação dos linfócitos T por inibição da ação da calcineurina que é uma enzima chave no receptor de sinalização de células T. A Ciclosporina e o Tacrolimo pertencem a esse subgrupo e são utilizados para manutenção da fase de imunossupressão pós-transplantes (BOWNMAN, 2008).

A Ciclosporina foi lançada no mercado mundial no início da década de 1980 e revolucionou o transplante de órgãos, é altamente lipofílica e com isso sua absorção oral é lenta e incompleta, sua biodisponibilidade oral varia de 10 a 89% (HAN, 2013).

O Tacrolimo foi aprovado pela agência reguladora americana em 1994, sendo, atualmente, a primeira escolha de Inibidores de Calcineurina na maioria dos centros de transplantes da Europa e dos Estados Unidos (BOWNMAN, 2008; GELDER, 2014).

Segundo Bowman (2008) estudos comparativos randomizados conduzidos nos Estados Unidos e na Europa para avaliar a segurança e a eficácia do Tacrolimo versus da Ciclosporina mostraram taxas menores de rejeição aguda a transplantes em pacientes em uso de Tacrolimo.

O **quadro 13** apresenta a subclasse dos imunossupressores Inibidores de Calcineurina. De acordo com o sistema WHOCC ATC/DDD, todos os fármacos possuem DDD definida. Quanto à via de administração, a Ciclosporina pode ser administrada pela via oral e pela parenteral, o Tacrolimo pela oral e a Voclosporina pela parenteral. A Ciclosporina e o Tacrolimo são indicados tanto para doenças autoimunes quanto para transplantes, já a Voclosporina apenas para doenças autoimunes.

Quadro 13 – Imunossupressores Inibidores de Calcineurina agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração.

ATC	Nome	Registro Brasil	DDD	Via de Administração	Principais Indicações Terapêuticas
L04AD01	Ciclosporina	Sim	0,25 g	Oral/Parenteral	Anemia aplástica constitucional, Anemia Aplástica Adquirida, Anemia Hemolítica Autoimune, Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha, Artrite Psoriática, Artrite Reumatoide, Dermatomiosite e Polimiosite, Doença de Crohn, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Miastenia Gravis, Psoríase, Retocolite Ulcerativa, Transplante Cardíaco, Síndrome Nefrótica Primária em Adultos, Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes, Transplante de Coração e Pulmão, Transplante de Medula ou Pâncreas, Transplante de Pulmão, Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria, Imunossupressão no Transplante Renal e Uveítes Posteriores Não Infecciosas
L04AD02	Tacrolimo	Sim	5 mg	Oral	Síndrome Nefrótica Primária em Crianças e Adolescentes, Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria e Imunossupressão no Transplante Renal
L04AD03	Voclosporina	Não	5 mg	Parenteral	Nefrite Lúpica

Fontes: OMS, 2016. CONITEC, 2016. BRASIL, 2015.

Imunossupressores Inibidores de Calcineurina no mercado brasileiro e no SUS

Atualmente, dentre os fármacos classificados como Imunossupressores Inibidores de Calcineurina no sistema ATC/DDD, a Ciclosporina e o Tacrolimo possuem medicamentos com registro ativo na ANVISA e estão destacados no **quadro 14**, ambos os fármacos são incorporados ao SUS, possuem apresentações com genéricos e são comercializados por mais de um fabricante. Dessa subclasse de medicamentos apenas a Voclosporina não possui registro ativo na Agência.

O primeiro medicamento registrado no Brasil a ser lançado mundialmente foi a Ciclosporina (1983), seguido do Tacrolimo lançado em 1994 (**Quadro 14**). Esses fármacos são comercializados por 10 laboratórios diferentes, em 48 apresentações e apenas o Tacrolimo é produzido por laboratório oficial.

Quadro 14 – Imunossupressores Inibidores de Calcineurina no mercado brasileiro e no SUS-cont

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AD01	Ciclosporina	1983	Sim	Germed	Sigmasporin	Cápsula 10 mg
						Solução Oral 100 mg/mL
					Sigmasporin Ciclosporina	Cápsula 25; 50 e 100 mg
				Novartis	Sandimmun®	Cápsula 100 mg
						Solução Oral 100 mg/mL
						Cápsula 25 e 50 mg
						Solução Injetável 50 mg/mL
				Allergan	Restasis	Emulsão Tópica 0,5 mg/g
				Ems	Ciclosporina	Cápsula 25; 50 e 100 mg

Quadro 14 – Imunossupressores Inibidores de Calcineurina no mercado brasileiro e no SUS-cont

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AD02	Tacrolimo	1994	Sim	Ems	Tacrolimo	Cápsula 1 e 5 mg
					Tacrolil	Cápsula 1 e 5 mg
				Fundação Oswaldo Cruz	Tacrolimo	Cápsula 1 e 5 mg
				Furp	Tacrolimo	Cápsula 1 e 5 mg
				Laboratorio Industrial Farmaceutico De Alagoas	Tacrolimo	Cápsula 1 mg
					Lifaltacrolimus	Cápsula 1 mg
						Cápsula 5 mg
				Libbs	Tarfic® (Tacrolimo Monoidratado)	Cápsula 1 mg
						Cápsula 5 mg
				Ucb Biopharma	Tacrofort	Cápsula 1 e 5 mg
				Astellas Farma	Prograf®	Cápsula 1 e 5 mg
						Solução Injetável 5 mg/mL
Sandoz	Tacrolimo Prolimus	Cápsula 1 e 5 mg				
Glenmark	Tacroz	Pomada 0,3 mg/g				

Fonte: OMS 2016, DRUGBANK 2016, BRASIL 2016e, BRASIL 2016f, BRASIL, 2015 e CONITEC, 2016.

Outros Imunossupressores

Os medicamentos que não se enquadram nas categorias explicadas anteriormente foram agrupados na subclasse outros imunossupressores. Estão classificados nessa categoria, seis fármacos, a saber, Azatioprina, Talidomida, Metotrexato, Lenalidomida, Pirfenidona e Pomalidomida.

Para exemplificar, o Metotrexato está disponível no mercado desde 1948, é um antimetabólito que inibe de maneira competitiva a atividade da enzima diidrofolato-redutase, sendo considerado quimioterápico específico da fase de síntese do ciclo celular. Contudo, é utilizado no tratamento de doenças autoimunes devido suas propriedades imunomoduladoras, freando a produção de IL-1 e diminuindo a densidade de macrófagos na epiderme, parecendo ter efeito também nas células apresentadoras de antígenos (MARTINS, 2004).

Já a Azatioprina foi sintetizada em 1959 e em 1962 já era administrada em receptores de alotransplantes renais. Atualmente, é utilizada em vários tipos de transplantes de órgãos prevenindo a rejeição aguda ou a reação enxerto versus hospedeiro e no tratamento de várias doenças autoimunes (ANDRADE, 1995).

A Talidomida é o único imunossupressor incorporado ao SUS que não faz parte do CEFAP e sim do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Sua principal indicação é para o tratamento de Hanseníase.

O **quadro 15** apresenta a subclasse dos Outros Imunossupressores. De acordo com o sistema WHOCC ATC/DDD, todos os fármacos possuem DDD definida. Quanto à via de administração, com exceção da Azatioprina que pode ser administrada tanto pela via oral quanto parenteral, todos os demais são administrados pela via oral. A Azatioprina é indicada tanto para doenças autoimunes quanto para transplantes, a Lenalidomida e a Polamidomida são indicadas para neoplasias, o Metotrexato e a Pirfenidona para doenças autoimunes, e o Daclizumabe e o Basiliximabe são indicados para transplantes.

Quadro 15 – Outros Imunossuppressores agrupados de acordo com ATC, DDD e Via de Administração

ATC	Nome	Registro Brasil	DDD	Via de Administração	Principais Indicações Terapêuticas
L04AX01	Azatioprina	Sim	0,15 g	Oral/Parenteral	Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Transplante cardíaco, Transplante de Coração e Pulmão, Transplante de pulmão, Transplante Renal, Uveítes Posteriores Não Infecciosas, Anemia Aplástica Constitucional, Artrite Reumatoide, Dermatomiosite e Polimiosite, Doença de Crohn, Esclerose Múltipla, Esclerose Sistêmica, Hepatite Autoimune, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Miastenia Gravis, Retocolite Ulcerativa, Transplante de Medula ou Pâncreas e Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria
L04AX04	Lenalidomida	Não	10 mg	Oral	Síndromes Mielodisplásicas
L04AX03	Metotrexato	Sim	2,5 mg	Oral	Artrite Psoriática, Artrite Reumatoide, Dermatomiosite e Polimiosite, Doença de Crohn, Esclerose Sistêmica, Espondilite Ancilosante, Espondilopatia Inflamatória, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Psoríase
L04AX05	Pirfenidona	Sim	2,4 g	Oral	Fibrose Pulmonar Idiopática
L04AX06	Pomalidomida	Não	3 mg	Oral	Mieloma Múltiplo
L04AX02	Talidomida	Sim	0,1 g	Oral	Hanseníase, Lúpus Eritematoso, Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

Fontes: OMS, 2016. CONITEC, 2016. BRASIL, 2015.

Outros Imunossupressores no mercado brasileiro e no SUS

Atualmente, dentre os fármacos classificados como Outros Imunossupressores no sistema ATC/DDD, quatro possuem medicamentos com registro ativo na ANVISA (67%) e estão destacados no **quadro 16**, desses fármacos três estão incorporados ao SUS (75%). Apenas a Lenalidomida e a Pomalidomida não possuem registro na Agência.

O primeiro fármaco dessa subclasse com medicamento registrado no Brasil a ser lançado mundialmente foi o Metotrexato (1953), seguido da Talidomida (1956) e da Azatioprina (1962), sendo a Pirfenidona a mais nova no mercado, lançada em 2011 (**Quadro 16**).

Os quatro fármacos dessa subclasse com medicamentos registrados no Brasil são comercializados por 14 laboratórios diferentes, em 27 apresentações. A Pirfenidona é o único fármaco dos supracitados que possui registro apenas para o medicamento referência (**Quadro 16**).

Quadro 16 – Outros Imunossupressores no mercado brasileiro e no SUS

ATC	Princípio Ativo	Ano Lançamento	Incorporado Ao Sus	Laboratório	Produto	Forma Farmacêutica e Dose
L04AX01	Azatioprina	1962	Sim	Aspen Pharma	Imuran®	Comprimido 50 mg
				Cristália	Imunen	Comprimido 50 mg
				Furp	Furp-Azatioprina	Solução Injetável 50 mg
				Germed	Imussuprex	Comprimido 50 mg
L04AX03	Metotrexato	1953	Sim	Accord Pfizer Teva	Hytas	Solução Injetável 100 mg/mL
					Miantrex CS Tevametho	Solução Injetável 25 mg/mL
				Libbs	Fauldmetro®	Solução Injetável 100 mg/mL
						Solução Injetável 25 mg/mL
				Libra	Litrexat	Solução Injetável 25 mg/mL
				Blau	Metrexato	Comprimido 2,5 mg
					MTX	Solução Injetável 100 mg/mL
						Solução Injetável 25 mg/mL
				Zodiac	Tecnomet®	Comprimido 2,5 mg
Pierre Fabre	Lexato	Solução Injetável 25 mg/mL				
L04AX05	Pirfenidona	2011	Não	Roche	Esbriet®	Cápsula 267 mg
L04AX02	Talidomida*	1956	Sim	Funed	Talidomida	Comprimido 100 mg

Fonte: OMS 2016, DRUGBANK 2016, BRASIL 2016e, BRASIL 2016f, BRASIL, 2015 e CONITEC, 2016.

3.5 Impacto Orçamentário dos Imunossupressores

Os imunossupressores são medicamentos de custo bastante elevado em todo o mundo e que apresentaram tendências de crescimento dos gastos com aquisição durante os anos. No Canadá, por exemplo, houve um aumento de 25% nos gastos públicos com esses medicamentos entre os anos de 2005 e 2010. Nesse período, essa classe foi a que sofreu o maior aumento em seus gastos, um importante fator para esse crescimento foi a introdução de novos medicamentos biológicos, os quais muitas vezes são mais caros que os já comercializados. Os agentes inibidores de TNF- α , tais como Etanercepte e Infliximabe, estão entre os que mais impulsionaram o aumento desses gastos (CANADÁ, 2011).

Na Holanda, os gastos com esses medicamentos em 2012 representaram mais de 6% do orçamento total com medicamentos do país (OECD,2016). Na França foram gastos € 6,2 bilhões em medicamentos hospitalares em 2013, sendo 11,2% desse orçamento destinado aos imunossupressores, que correspondeu à segunda classe de maior despesa hospitalar no país, atrás apenas dos antineoplásicos (FRANÇA, 2014). Já na Suécia, em 2009, foram gastos € 4 bilhões em medicamentos, sendo os agentes imunossupressores e os antineoplásicos responsáveis pela maior parte das despesas (ANELL, 2012).

Apenas no primeiro semestre de 2015, a Austrália gastou AUS\$ 0,9 bilhões com imunossupressores, correspondendo a 12% do gasto total com medicamentos. Houve, ainda, um aumento de 15,6% no gasto com esses produtos em apenas um ano (de junho de 2014 a junho de 2015) (AUSTRALIA, 2015).

Segundo projeções realizadas pelo International Marketing Statistics (IMS), o gasto com imunossupressores nos países desenvolvidos será bastante significativo em 2018, ficando entre U\$ 16 e 19 bilhões, o que corresponderá a um aumento de 11 a 14% em relação a 2014 (IMS, 2016).

O Brasil, em particular, também apresenta tendência de crescimento na despesa com imunossupressores. Esses medicamentos foram a classe farmacoterapêutica que apresentou a maior taxa de crescimento em seus gastos entre 2010 e 2014. Os imunossupressores biológicos inibidores de TNF- α :

Infliximabe, Adalimumabe e Etanercepte aumentaram seus gastos em 48%, já Everolimo, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato de Sódio, Sirolimo e Tacrolimo tiveram um aumento de 112% no período. Os medicamentos Certolizumabe e Golimumabe distribuídos pela primeira vez em 2013 apresentaram aumento de 213% dos gastos entre 2013 e 2014, enquanto Abatacepte, e Tocilizumabe, também distribuídos pela primeira vez em 2013 tiveram um aumento de 190% em seus gastos em 2014 (BRASIL, 2014).

Um exemplo do aumento significativo dos gastos com esses produtos pode ser visto com o caso da Artrite Reumatoide. Em 2012, os únicos medicamentos biológicos disponíveis no SUS para o tratamento dessa doença eram o Infliximabe, o Adalimumabe e o Etanercepte. Nesse mesmo ano, a Conitec avaliou e decidiu pela incorporação dos sete medicamentos biológicos imunossupressores com registro no Brasil, à época, para tratamento da doença (foram incluídos Golimumabe, Certolizumabe Pegol, Abatacepte e Tocilizumabe, além de mantidos os outros três fármacos já incorporados). As despesas anuais dos tratamentos por paciente passaram a variar entre R\$ 13.610,44, com uso do Certolizumabe Pegol e R\$ 33.304,84, com o Abatacepte, uma diferença de 145% (**Quadro 17**) (CONITEC, 2012).

Quadro 17 - Gasto anual por paciente com cada medicamento biológico para o tratamento da Artrite Reumatoide

Princípio Ativo	Posologia	Gasto Anual por Paciente			
		Unidades	70 Kg	Unidades	120 Kg
Adalimumabe	40mg a cada 2 semanas	24	R\$ 29.211,12	24	R\$ 29.211,12
Infliximabe	3mg/Kg a cada 8 semanas (tratamento de manutenção)	18	R\$ 20.460,60	24	R\$ 27.280,80
Etanercepte	50mg/semana	48	R\$ 29.568,00	48	R\$ 29.568,00
Abatacepte	750mg (< 100 Kg) ou 1000mg (> 100 Kg) a cada 4 semanas - dose de manutenção 750mg (< 100 Kg) ou 1000mg (> 100 Kg) a cada 4 semanas - dose de manutenção	36	R\$ 33.304,84	48	R\$ 44.406,46
Certolizumabe Pegol	200mg a cada 2 semanas	24	R\$ 13.610,44	24	R\$ 13.610,44
Golimumabe	50mg/mês (< 100kg); 100mg/mês (> 100 Kg)	12	R\$ 25.922,76	24	R\$ 51.845, 51
Tocilizumabe	8mg/Kg a cada 4 semanas (dose de manutenção)	84	R\$ 30.319,36	132	R\$ 47.644,72
Pressupostos: Todos os meses com 4 semanas, um ano contendo 48 semanas.					

Fonte: CONITEC,2012

4 MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Trata-se a presente investigação de um Estudo de Utilização de Medicamentos, que utiliza dados de compras de imunossupressores pelo governo federal, por um período de dez anos, entre os anos de 2006 e 2015.

Fonte de Dados

O banco de dados utilizado no estudo contém as compras de medicamentos efetuadas pelo Governo Federal entre 2006 e 2015 e encontra-se na coordenação do Projeto ComGas.

Os dados foram obtidos dos registros do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) ligado ao Banco de Preços em Saúde (BPS). O BPS é uma ferramenta gratuita e livre para consulta pública que “disponibiliza as informações das compras em saúde realizadas pela Administração Pública Federal direta, autárquica e fundacional registrados obrigatoriamente por meio do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)” (BRASIL, 2016b). No entanto os repasses do governo federal para laboratórios oficiais, referentes às aquisições de medicamentos, não são registrados nesse sistema (BRASIL, 2016b).

Preparação do Banco de Dados

O estudo conta com a colaboração de gestores do Banco de Preços em Saúde do Departamento de Economia da Saúde e Desenvolvimento da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde, os quais realizaram a extração de dados do SIASG exportando-os para planilha no aplicativo Excel® (Microsoft Corp. 2007).

Foram pesquisadas as seguintes variáveis: especificação dos medicamentos (nome, apresentação); quantidade adquirida; preço; data da compra e instituição responsável pela compra. A partir desses dados, foi feita a complementação referente às classificações dos medicamentos.

Classificação pelo Código Anatômico Terapêutico (ATC)

Os medicamentos foram organizados segundo classificação ATC disponível no banco WHO Collaborating Center (OMS, 2003).

O primeiro nível do código ATC define o sítio de ação ou sistema no qual o fármaco age. Os níveis 2, 3, 4 e 5 do ATC referem-se à ação terapêutica. O segundo nível relaciona-se ao grupo terapêutico principal, o terceiro ao subgrupo terapêutico/farmacológico, o quarto nível ao subgrupo terapêutico/ farmacológico/químico e o quinto nível corresponde ao nome genérico do fármaco (CASTRO, 2000).

Após essa etapa, foi selecionado no banco de dados os medicamentos pertencentes ao código “L04” referente aos imunossupressores adquiridos por órgãos públicos federais.

- L – Antineoplásicos e Agentes Imunomoduladores
 - L04 – Imunossupressores
 - L04A – Imunossupressores
 - L04AA – Imunossupressores Seletivos
 - L04AB – Inibidores de TNF- α
 - L04AC – Inibidores de Interleucina
 - L04AD – Inibidores de Calcineurina
 - L04AX – Outros Imunossupressores

Ajuste pela inflação

Os preços dos medicamentos foram ajustados pela inflação utilizando-se o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para 31 de dezembro de 2015. O IPCA é calculado mensalmente pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Estimativas de volume e de gasto

As compras de medicamentos foram agregadas segundo volume e gasto. Para estimar o volume, foi considerado o número de embalagens adquiridas de cada produto informado no banco de dados.

Já o gasto foi estimado pela multiplicação do número de embalagens adquiridas de cada produto pelo seu preço de aquisição.

Após essas etapas, o banco de dados foi corrigido, formatado e sua versão final exportada para o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) no qual foram realizadas as análises pertinentes.

Análise de dados

Inicialmente foram avaliados os gastos totais com medicamentos imunossupressores, os quais foram comparados segundo órgão/instituição federal responsável pela compra.

Em seguida foi descrita a evolução dos gastos efetuados com essa classe de medicamentos, comparando-se as mudanças no tempo segundo as subclasses nível 2, 4 e 5 da ATC. Contrapôs-se a evolução das políticas de medicamentos no país, na tentativa de confrontar essas medidas e suas possíveis consequências com as despesas efetuadas com medicamentos. Este tipo de análise trata-se de uma série temporal. Os dados brutos de volume e despesa com imunossupressores, separados por subgrupo terapêutico foram analisados de 2006 a 2015. Já os dados de volume e despesa com imunossupressores separados por substância terapêutica, a análise de Drug Cost 90% e a análise de decomposição considerou o período de 2010 a 2015. Tal fato é justificado pela centralização da aquisição da maioria dos imunossupressores pelo Ministério da Saúde apenas no final de 2009 (BRASIL, 2009).

Indicadores de volume

Foram estimados os seguintes indicadores de volume:

- Volume total bruto adquirido: soma do número de embalagens adquiridas de imunossupressores pelo governo federal por ano entre 2006 e 2015.
- Volume adquirido por subclasses: soma do número de embalagens adquiridas de imunossupressores pelo governo federal, separados por subclasses de classificação ATC nível 4, por ano entre 2006 e 2015.

- Volume total adquirido por órgão responsável pela compra: soma do número de embalagens adquiridas de imunossupressores pelo governo federal, separados pelos órgãos responsáveis pela aquisição, de 2006 a 2015.
- Volume adquirido por substância terapêutica: soma do número de embalagens adquiridas de imunossupressores pelo governo federal, separados por substâncias terapêuticas classificação ATC nível 5 em 2010 e em 2015.

Indicadores de gasto

Foram estimados os seguintes indicadores de gasto:

- Gasto total bruto com imunossupressores: soma do gasto com imunossupressores pelo governo federal por ano entre 2006 e 2015.
- Gasto total bruto por subclasses: soma dos gastos com imunossupressores pelo governo federal, separados por subclasses de classificação ATC nível 4, por ano entre 2006 e 2015.
- Gasto total bruto por órgão responsável pela compra: soma do gasto com imunossupressores pelo governo federal, separados pelos órgãos responsáveis pela aquisição, de 2006 a 2015.
- Gasto total bruto por substância terapêutica: soma dos gastos com imunossupressores pelo governo federal, separados por substâncias terapêuticas classificação ATC nível 5, em 2010 e em 2015.

Análises de tendências

- Evolução dos gastos e volumes:

Foi descrito a evolução dos gastos e volumes com imunossupressores no período estudado por subclasses farmacológicas.

- Percentual adquirido segundo órgão responsável pela compra:

Foi calculada a porcentagem de imunossupressores adquiridos por cada um dos órgãos federais responsáveis pela compra, de 2006 a 2015. O cálculo da

porcentagem foi realizado por meio do indicador de volume adquirido por órgão responsável pela compra.

- Percentual gasto segundo órgão responsável pela compra:

Foi calculada a porcentagem de gastos com imunossupressores adquiridos por cada um dos órgãos federais responsáveis pela compra, de 2006 a 2015. O cálculo da porcentagem foi realizado por meio do indicador de gasto total bruto por órgão responsável pela compra

- Percentual adquirido segundo subgrupo terapêutico por ano de aquisição:

Foi calculada a porcentagem de substâncias terapêuticas ATC nível 5 adquiridas em 2010 e em 2015. O cálculo da porcentagem foi realizado por meio do indicador de volume adquirido por subgrupo terapêutico.

- Percentual gasto segundo subgrupo terapêutico por ano de aquisição:

Foi calculada a porcentagem de gastos com imunossupressores em cada uma das substâncias terapêuticas ATC nível 5, em 2010 e em 2015. O cálculo da porcentagem foi realizado por meio do indicador de gasto total bruto por subgrupo terapêutico.

Drug Cost 90% (DC90%)

Foi feito a análise de quais medicamentos foram responsáveis pela despesa de até 90% do total, no período de 2010 a 2015, por meio do *Drug Cost 90% (DC90%)* segundo Bergman (1998) e Wettermark (2003). Para isso ordenou-se os medicamentos por gasto total (produto da despesa unitária dos itens pelas quantidades respectivas), hierarquizando-os em ordem decrescente do maior gasto com posterior aplicação do corte em 90% (BERGMAN, 1998 e WETTERMARK, 2003). Desse modo obtiveram-se os fármacos responsáveis por 90% dos gastos com imunossupressores

Análise de decomposição

A análise de decomposição é um processo de fragmentação da variação das despesas, calculado como o "Índice de Despesas" (E), em três elementos

constituintes: Preço (P), Quantidade (Q) e Escolha Terapêutica (D) (GERTHAM et al., 1998 e ADDIS e MAGRINI, 2002). Esta análise mostra os fatores motivadores das mudanças na despesa farmacêutica em um determinado período. O "índice de despesas" pode ser estimado usando a seguinte fórmula (ADDIS e MAGRINI, 2002).

$$E = P \times Q \times D = \frac{\sum P_1 Q_0}{\sum P_0 Q_0} \times \frac{\sum Q_1}{\sum Q_0} \times \frac{(\sum P_1 Q_1 / \sum Q_1)}{(\sum P_1 Q_0 / \sum Q_0)} \quad (1)$$

Onde:

E = Índice de Despesas

P = Efeito do preço do medicamento

Q = Efeitos da quantidade adquirida

D = Efeitos da escolha terapêutica

P₀ = preço médio ponderado no período base

P₁ = preço médio ponderado no período atual

Q₀ = Quantidade adquirida no período base

Q₁ = Quantidade adquirida no período atual

Se P > 1, o preço dos medicamentos contribui positivamente para o aumento da despesa. Se P = 1, nenhum impacto do preço é observado. Se P < 1, o preço contribui negativamente para o aumento da despesa com medicamentos.

Se Q > 1, a quantidade de medicamentos adquiridos contribui positivamente para o aumento da despesa. Se Q = 1, não se observa impacto na quantidade de medicamentos adquiridos. Se Q < 1, a quantidade de medicamentos adquiridos contribuiu negativamente para o aumento da despesa.

Se D > 1, a escolha terapêutica contribui positivamente para o aumento da despesa com medicamentos. Se D = 1, nenhum impacto da escolha terapêutica é observado. Se D < 1, a escolha terapêutica contribui negativamente para o aumento da despesa com medicamentos.

Foram feitas análises de decomposição para avaliar o impacto de cada componente na variação geral das despesas dos imunossupressores ano-a-ano, de 2010 a 2015. Também foi realizada análises de decomposição considerando as compras das subclasses de imunossupressores. Para essa análise, foram comparadas as compras de 2015 com as compras de 2010.

5 RESULTADOS

Indicadores de Volume e Despesa

De 2006 a 2015, o governo federal brasileiro gastou R\$ 13,2 bilhões na aquisição de 629,7 milhões de unidades de imunossupressores. As despesas anuais aumentaram 30.562% no período, variando de R\$ 9,4 milhões em 2006 para R\$ 2,9 bilhões em 2015. Já o volume aumentou 11.907%, variando de 1,6 milhões em 2006 a 196,5 milhões em 2015 (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Despesa anual e volume adquirido de embalagens de imunossupressores pelo Governo Federal de 2006 a 2015.

Ano	Despesa (R\$)	Volume Adquirido
2006	9.404.970,42	1.636.281
2007	26.956.428,65	941.864
2008	40.070.252,02	2.606.150
2009	23.441.398,00	831.292
2010	1.930.680.268,04	49.803.072
2011	2.624.488.098,63	112.434.053
2012	1.678.262.082,63	87.576.981
2013	2.381.154.655,44	109.576.040
2014	1.588.757.566,80	67.836.976
2015	2.883.793.933,70	196.467.792
Total	13.187.009.654,33	629.710.501
Varição 2006-2015	30.562%	11.907%

Dentre os órgãos do governo federal, o Ministério da Saúde foi responsável pela compra majoritária desses medicamentos, representando 99% do total de despesa e volume (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Despesa total e volume total adquirido de embalagens de imunossupressores pelo Governo Federal de 2006 a 2015 segundo órgão responsável pela compra.

Ministério	Despesa (R\$)	%Despesa	Volume	%Volume
Defesa	64.107.341,86	0,49%	858.311	0,14%
Educação	121.284.631,40	0,92%	4.845.913	0,77%
Saúde	13.001.612.172	98,59%	624.006.112	99,09%
Outros	5.509,38	0,00%	165	0,00%

Os imunossupressores adquiridos no período pertencem a cinco diferentes subgrupos terapêuticos (ATC nível 4): Imunossupressores Seletivos (L04AA), Inibidores de TNF- α (L04AB), Inibidores de Calcineurina (L04AC), Inibidores de Interleucina (L04AD) e Outros Imunossupressores (L04AX). Os Inibidores de TNF- α tiveram a maior despesa no período, representando 67% dos gastos totais (R\$ 8,8 bilhões). O subgrupo apresentou variação de 4.475 vezes na despesa, passando de R\$ 373 mil em 2006 para R\$ 1,7 bilhão em 2015 (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Despesas anuais de imunossupressores por subgrupos terapêuticos em milhões de Reais. Brasil, 2006-2015.

Ano	Seletivos	Inibidores de TNF- α	Inibidores de Interleucina	Inibidores de Calcineurina	Outros
2006	2,23	0,37	2,16	3,64	1,01
2007	2,55	16,17	3,99	3,98	0,27
2008	3,56	22,31	6,81	4,56	2,84
2009	6,21	7,93	4,79	4,17	0,34
2010	226,04	1.521,64	7,03	172,77	3,20
2011	307,58	1.965,31	8,29	343,15	0,16
2012	236,51	1.211,15	12,45	217,86	0,29
2013	667,05	1.434,47	80,10	195,27	4,27
2014	573,71	990,62	12,60	3,39	8,45
2015	778,07	1.672,79	91,72	337,89	3,32
Total	2.803,49	8.842,78	229,94	1.286,66	24,14
Varição 2006-2015	34.866%	447.488%	4.140%	9.190%	230%

$$\Delta = [(2015-2006)/2010] \times 100$$

Durante o período, mais de 332 milhões de unidades de inibidores da calcineurina foram adquiridos, representando 53% do total de compras em volume. Os inibidores de TNF- α foram o subgrupo com o maior aumento no volume de compras, de 80 unidades em 2006 para 3,1 milhões em 2015, ou 37.506 vezes (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Volume anual adquirido de imunossupressores por subgrupos terapêuticos em milhares de unidades. Brasil, 2006-2015.

Ano	Seletivos	Inibidores de TNF- α	Inibidores de Interleucina	Inibidores de Calcineurina	Outros
2006	106,42	0,08	0,55	300,62	1.228,61
2007	174,14	6,65	0,80	229,92	530,36
2008	240,83	9,71	1,43	403,73	1.950,45
2009	280,76	4,39	0,87	437,45	107,82
2010	20.058,57	1.272,83	1,57	25.989,91	2.480,20
2011	39.543,18	1.523,57	2,19	71.261,01	104,11
2012	29.088,86	1.410,86	3,17	56.917,72	156,37
2013	45.517,62	1.815,69	170,66	58.913,30	3.158,77
2014	56.660,34	1.013,54	1,94	402,14	9.759,01
2015	72.598,57	3.150,64	419,09	118.022,62	2.276,88
Total	264.269,28	10.207,95	602,28	332.878,41	21.752,58
Varição 2006-2015	68.122%	3.750.663%	75.960%	39.159%	85%

$$\Delta = [(2015-2010)/2010] \times 100$$

Em 2010, ano em que as aquisições da maioria dos imunossupressores foram centralizadas no Ministério da Saúde, o governo federal adquiriu 15 substâncias químicas diferentes (ATC 5). Já em 2015, esse número aumentou para 23, ou seja, 53% de variação. Considerando os cinco subgrupos terapêuticos, os medicamentos imunossupressores seletivos (L04AA) passaram de 7 para 9; os inibidores de TNF- α (L04AB) de 3 para 5; os inibidores de interleucina (L04AC) de 2 para 4 e os outros imunossupressores (L04AX) de 1 para 3 medicamentos. O número de inibidores de calcineurina permaneceu inalterado em 2 (**Tabela 6**). Considerando o subgrupo L04AA, as despesas com eculizumabe aumentaram 11.581%, variando de R\$ 3,40 milhões em 2010 para R\$ 397,30 milhões em 2015. Nos inibidores de interleucina, as despesas com tocilizumabe aumentaram de R\$ 330 mil em 2010 para R\$ 81,41 milhões em 2015 (25.962%). Apenas a azatioprina foi adquirida em 2010 no subgrupo outros imunossupressores, enquanto em 2015, duas novas adições, lenalidomida e pirfenidona, representaram 65% do total de gastos no ano.

Tabela 6 – Substâncias químicas adquiridas por subgrupos terapêuticos. Brasil, 2010-2015.

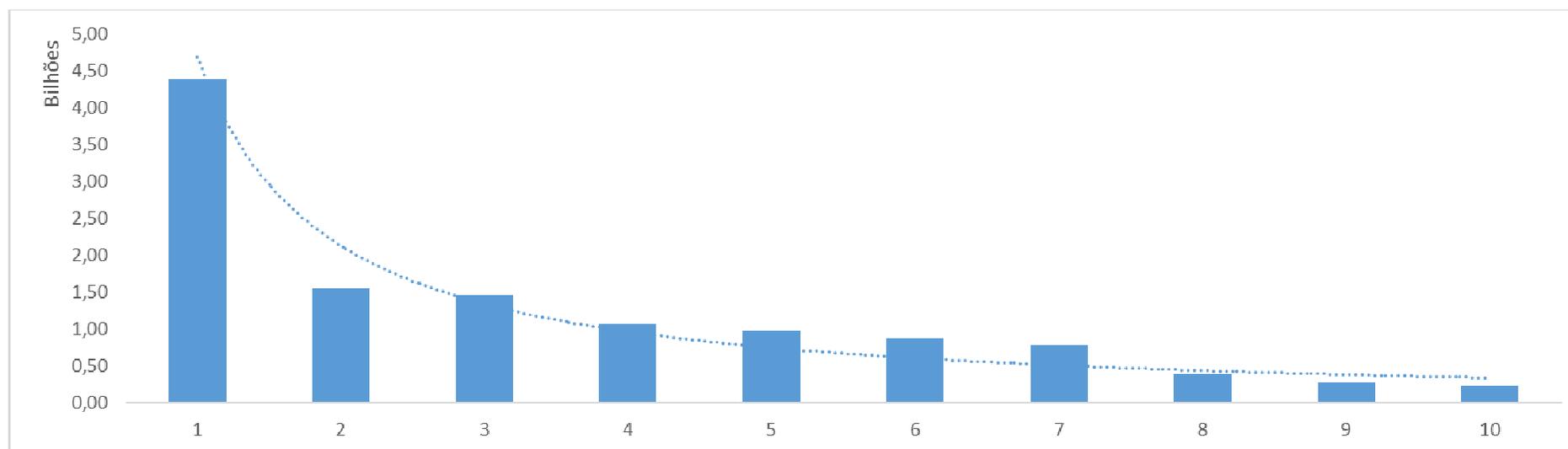
Subgrupo terapêutico	Substância Química	2010		2015	
		TD n (%)	TV n (%)	TD n (%)	TV n (%)
Seletivo (L04AA)	Abatacepte (L04AA24)	0,26 (0,1)	0,13 (0,0)	32,21 (4,1)	65,73 (0,1)
	Belimumabe (L04AA26)	-	-	0,71 (0,1)	0,68 (0,0)
	Eculizumabe (L04AA25)	3,40 (1,5)	0,18 (0,0)	397,30 (51,1)	19,21 (0,0)
	Fingolimode (L04AA27)	-	-	0,47 (0,1)	2,74 (0,0)
	Leflunomida (L04AA13)	0,03 (0,0)	2,75 (0,0)	70,03 (9,0)	16.284,81 (22,4)
	Ácido Micofenólico (L04AA06)	144,10 (63,8)	17.185,82 (85,7)	204,37 (26,3)	52.919,8 (72,9)
	Muromonabe-CD3 (L04AA02)	0,28 (0,1)	0,10 (0,0)	-	-
	Natalizumabe (L04AA23)	0,11 (0,0)	0,01 (0,0)	37,19 (4,8)	15,71 (0,0)
	Sirolimo (L04AA10)	77,87 (34,4)	2.869,57 (14,3)	35,59 (4,6)	3.288,34 (4,5)
Teriflunomida (L04AA31)	-	-	0,20 (0,0)	1,56 (0,0)	
Inibidor de TNF- α (L04AB)	Adalimumabe (L04AB04)	348,42 (22,9)	154,85 (12,2)	637,97 (38,1)	820,54 (26,0)
	Certolizumabe pegol (L04AB05)	-	-	12,43 (0,7)	25,72 (0,8)
	Etanercepte (L04AB01)	590,10 (38,8)	804,38 (63,2)	750,22 (44,8)	2.044,27 (64,9)
	Golimumabe (L04AB06)	-	-	74,06 (4,4)	52,93 (1,7)
	Infliximabe (L04AB02)	583,11 (38,3)	313,6 (24,6)	198,11 (11,8)	207,18 (6,6)
Inibidor de Interleucina (L04AC)	Basiliximab (L04AC02)	6,70 (95,3)	1,31 (83,7)	6,47 (7,1)	1,34 (0,3)
	Canaquinumabe (L04AC08)	-	-	2,46 (2,7)	0,08 (0,0)
	Tocilizumabe (L04AC07)	0,33 (4,7)	0,26 (16,3)	81,41 (88,8)	417,53 (99,6)
	Ustequinumabe (L04AC05)	-	-	1,37 (1,5)	0,15 (0,0)
Inibidor de Calcineurina (L04AD)	Ciclosporina (L04AD01)	2,43 (1,4)	207,44 (0,8)	18,82 (5,6)	293,38 (0,2)
	Tacrolimo (L04AD02)	170,34 (98,6)	25.782,47 (99,2)	319,07 (94,4)	117.729,24 (99,8)
Outros (L04AX)	Azatioprina (L04AX01)	3,20 (100,0)	2.480,20 (100,0)	1,16 (35,0)	2.259,41 (99,2)
	Lenalidomida (L04AX04)	-	-	1,95 (58,7)	3,64 (0,2)
	Pirfenidona (L04AX05)	-	-	0,21 (6,2)	13,84 (0,6)

TD = Total Despesa em milhões de reais; TV = Total Volume em milhares de unidades

DC 90%

Dentre os imunossuppressores adquiridos pelo governo federal de 2010 a 2015, 10 medicamentos foram responsáveis por 91% da despesa total. O Adalimumabe 40 mg solução injetável foi o item que apresentou maior gasto, representando um terço da despesa no período (R\$ 4,4 bilhões). Em contrapartida o medicamento representou menos de 1% do volume adquirido (**Gráfico 1**).

Cinco dos 10 medicamentos responsáveis por mais de 90% da despesa total com imunossuppressores pertencem à subclasse de inibidores de TNF- α .

Gráfico 1 – DC90%. Brasil 2006-2015.

	ATC	Descrição do item	Gasto 2010-2015 (R\$)	%acumulada	Volume 2010 - 2015	%acumulada
1	L04AB04	Adalimumabe 40 mg solução injetável	4.382.334.548,89	33,49%	3.704.538	0,59%
2	L04AB02	Infliximabe 100 mg pó para injetáveis	1.524.393.888,69	45,13%	1.086.741	0,77%
3	L04AB01	Etanercepte 50 mg pó para injetáveis	1.471.165.057,35	56,38%	2.161.414	1,11%
4	L04AA06	Micofenolato de Sódio 360 mg comprimido	1.074.565.542,92	64,59%	171.680.830	28,64%
5	L04AD02	Tacrolimo 1 mg cápsula	972.704.011,29	72,02%	312.881.245	78,81%
6	L04AA25	Eculizumabe 10 mg/ml solução injetável*	874.066.777,05	78,70%	44.701	78,81%
7	L04AB01	Etanercepte 25 mg pó para injetáveis	789.991.968,36	84,73%	1.880.357	79,12%
8	L04AB01	Etanercepte 50 mg/ml solução injetável (1mL)	391.823.908,28	87,73%	1.162.489	79,30%
9	L04AD02	Tacrolimo 5 mg cápsula	267.936.426,20	89,78%	17.400.485	82,09%
10	L04AA24	Abatacepte 250 mg pó para injetáveis	225.595.134,05	91,50%	295.962	82,14%

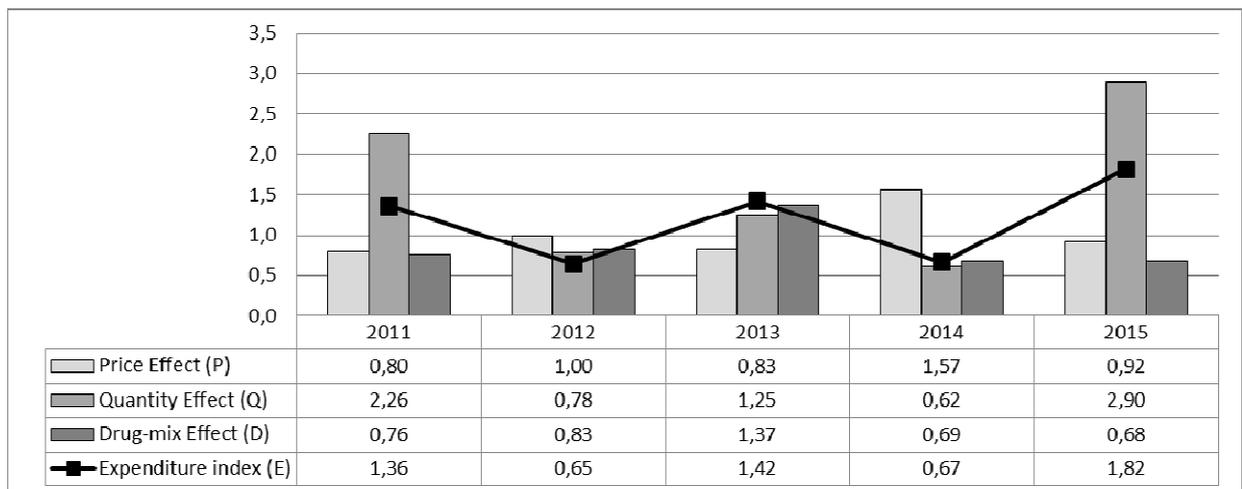
Fonte: elaborado pelo autor. *Eculizumabe 10 mg/ml solução injetável - Compra exclusivamente por via judicial, produto sem registro ANVISA.

Análise de decomposição

Os resultados da análise de decomposição realizada para o período de 2010 a 2015 são apresentados no **Gráfico 2** e na **Tabela 7**. O **Gráfico 2** mostra a contribuição dos efeitos do preço, da quantidade e da escolha terapêutica nas despesas gerais dos imunossupressores no período. O índice de despesas teve efeito positivo em 2011, 2013 e 2015, o que significa que, durante esses anos, houve um aumento nos gastos em relação ao ano anterior.

O **Gráfico 2** também mostra que a quantidade adquirida foi o principal fator contribuinte para as despesas em 2011 e 2015, enquanto a escolha terapêutica foi o principal fator que contribuiu para as despesas em 2013. Em 2012 e 2014, o índice de despesas teve efeito negativo, mostrando uma diminuição nos gastos. A quantidade adquirida foi o principal fator que contribuiu para a redução da despesa com medicamentos em 2012 e 2014.

Gráfico 2 – Índices determinantes nas despesas com imunossupressoras de 2010 a 2015.



Fonte: elaborado pelo autor. $E = P \times Q \times D = \frac{\sum P_1 Q_0}{\sum P_0 Q_0} \times \frac{\sum Q_1}{\sum Q_0} \times \frac{(\sum P_1 Q_1 / \sum Q_1)}{(\sum P_1 Q_0 / \sum Q_0)}$

A **Tabela 7** mostra os resultados da análise de decomposição e as contribuições dos efeitos do preço, da quantidade e da escolha terapêutica na despesa com imunossupressores por subgrupos terapêuticos de 2010 e 2015, utilizando como base o ano de 2010. O índice de despesas teve efeito positivo em todos os subgrupos, indicando aumento nos gastos em 2015 se comparados a 2010. Os inibidores da interleucina apresentaram a maior variação nas despesas e na quantidade adquirida entre 2010 e 2015. Mudanças na quantidade adquirida foi o principal fator que contribuiu para o aumento da despesa em todos os subgrupos, com exceção dos outros imunossupressores. O preço do medicamento teve efeito

negativo em todos os subgrupos. Mudanças na escolha terapêutica tiveram efeito positivo no aumento das despesas para as seguintes subclasses: imunossupressores seletivos, inibidores da calcineurina e outros imunossupressores.

Tabela 7 - Análise de decomposição por subgrupo terapêutico de imunossupressores. Brasil, 2010-2015

Imunossupressor	Preço (P)	Quantidade (Q)	Escolha Terapêutica (D)	Despesa (P x Q x D)
	$\frac{\sum P_{2015}Q_{2010}}{\sum P_{2010}Q_{2010}}$	$\frac{\sum Q_{2015}}{\sum Q_{2010}}$	$\frac{(\sum P_{2015}Q_{2015} / \sum Q_{2015})}{(\sum P_{2015}Q_{2010} / \sum Q_{2010})}$	
Seletivo	0.50	3.62	1.90	3.44
Inibidores de TNF- α	0.67	2.48	0.66	1.10
Inibidores de Interleucina	0.91	266.94	0.05	13.05
Inibidores de Calcineurina	0.42	4.54	1.02	1.96
Outros	0.40	0.92	2.83	1.04

6 DISCUSSÃO

Os imunossupressores representam um dos maiores componentes das despesas com medicamentos do governo federal brasileiro (LUZ et al., 2017) e nossa análise mostrou que continua havendo uma tendência crescente nas despesas, que passaram de R\$ 9,4 milhões em 2006 para R\$ 2,9 bilhões em 2015, representando um aumento de 30.751%. Também observamos um aumento na quantidade adquirida de 1,6 milhão de unidades em 2006 para 196,5 milhões de unidades em 2015, representando um aumento de 12.181%. Os elevados gastos com esses medicamentos não ocorrem apenas no Brasil. Há uma tendência global de aumento na despesa com imunossupressores. No Canadá, por exemplo, as despesas com esses medicamentos foram de CAN\$ 380 milhões em 2005 para CAN\$ 1,165 bilhões em 2010, representando um aumento global de 206% em cinco anos (CANADÁ, 2011). Já na Austrália, os gastos aumentaram de AU\$ 878 milhões em 2015 para AU\$ 975 milhões em 2016, o que representa um aumento anual de 11% (PBS, 2016).

No Brasil, a maior variação anual da despesa e do volume foi entre os anos de 2009 e 2010. Esses resultados refletem a mudança da política de aquisição do

Ministério da Saúde no final de 2009, com a criação do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). A partir do CEAF a compra de imunossupressores no país passou a ser centralizada, em sua maioria, no governo federal.

Anteriormente ao CEAF, a compra direta realizada pelo Ministério da Saúde era um indicativo de três possibilidades: aquisição em decorrência de ações judiciais, aquisições centralizadas devido às pactuações realizadas nas comissões intergestoras, ou aquisições de medicamentos utilizados nas internações hospitalares e em atendimentos ambulatoriais para hospitais federais (IPEA, 2011). Além do Ministério da Saúde, outros ministérios também são responsáveis pela compra de produtos farmacêuticos. O Ministério da Defesa, por exemplo, distribui medicamentos para os hospitais militares enquanto o Ministério da Educação distribui para os hospitais universitários. Em análise às aquisições de medicamentos pelo governo federal o Ministério da Saúde foi o maior comprador da classe sendo responsável por 99% da despesa e do volume adquiridos.

Além da centralização da compra no governo federal, a incorporação de novos medicamentos no SUS ajuda a explicar o crescimento das despesas e do volume no período. No início de 2006 eram incorporados no sistema 8 medicamentos em 14 apresentações diferentes e no final de 2015 eram incorporados 22 medicamentos em 39 diferentes apresentações (BRASIL, 2002 e BRASIL, 2015). A inclusão de novos medicamentos em protocolos de tratamentos pode promover mudanças de prescrição e eventual transferência de medicamentos mais baratos para medicamentos mais caros.

Foram observadas diferenças em termos de despesa e volume entre os subgrupos de imunossupressores. Os inibidores de TNF- α foram os principais responsáveis pela despesa no período, seguido dos imunossupressores seletivos, inibidores da calcineurina, inibidores de interleucinas e outros imunossupressores.

Os inibidores de TNF- α , que representaram 67% das despesas totais (R\$ 8,8 bilhões), são utilizados no tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase. São fármacos biológicos que incluem anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, como adalimumabe, infliximabe e etanercepte, possuindo um alto custo unitário.

O gasto com esses produtos também é elevado em outros países. De 1998 a 2014, mais de dois bilhões de pacientes receberam tratamento com pelo menos um desses medicamentos, representando cerca de US\$ 20 bilhões em vendas nos EUA (WILLRICH, 2015). Na Austrália, o adalimumabe foi responsável pela segunda maior despesa com medicamentos em 2016 (AU\$ 335 milhões), o etanercepte também ficou no top 10 da despesa ocupando a sétima posição (AU\$ 165 milhões) (AUSTRÁLIA, 2015). Já na Inglaterra, o medicamento que representou o maior custo global em 2015/16 foi o adalimumabe (£ 416,6 milhões) (ENGLAND, 2017).

No Brasil, apesar dos inibidores de TNF- α representarem a maior parcela da despesa do governo no período, foram o segundo subgrupo menos significativo em termos de volume, representando apenas 2% do total. A maioria desses medicamentos está sob monopólio (ANVISA 2017). Possuir apenas um fornecedor, geralmente o titular da patente, eleva os preços dos medicamentos e diminui o poder de negociação do governo (HALPENNY 2016).

Os medicamentos biológicos adalimumabe, infliximabe e etanercepte foram responsáveis por mais da metade da despesa com imunossupressores no período estudado. Os três medicamentos pertencem à classe de inibidores de TNF- α e são incorporados ao SUS para o tratamento de Artrite Reumatoide (AR) moderada a grave quando não houver resposta adequada aos medicamentos sintéticos, ou em casos de AR grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados previamente com metotrexato. Os gastos anuais por paciente com esses três medicamentos variam entre R\$ 20.460,60 e R\$ 29.568,00 (CONITEC, 2013).

Dos medicamentos responsáveis por mais de 90% da despesa apenas o tacrolimo e o micofenolato de sódio não são produtos de biológicos e estão presentes na lista devido ao grande volume adquirido, que representa mais de 75% do total.

Já os inibidores de calcineurina representaram mais da metade do total de medicamentos adquiridos, seguido dos imunossupressores seletivos, outros imunossupressores, inibidores de TNF- α e inibidores de interleucina. Este subgrupo é representado por medicamentos como ciclosporina e tacrolimo, geralmente utilizados no tratamento de doenças auto-imunes, como doença de Crohn, lúpus e anemia aplástica, ou na preparação e manutenção de transplantes (BANGBOLA

2016). No Brasil, foram realizados 44.312 transplantes de órgãos sólidos de 2010 a 2015 (ABTO 2016). Comparados aos agentes biológicos, a ciclosporina e o tacrolimo possuem menor custo e produtos genéricos no mercado brasileiro. São medicamentos prescritos e dispensados no SUS há mais de 20 anos, sendo que as práticas de prescrição e a presença em vários protocolos clínicos nacionais podem explicar o alto volume de compras (ALMEIDA et al., 2013). A Ciclosporina, de fato, foi o primeiro imunossupressor distribuído pelo SUS, em 1994, enquanto o tacrolimo foi o terceiro, em 1999 (BRASIL 2013).

Foram utilizadas análises de decomposição para se explorar os efeitos de três fatores (preço, quantidade e escolha terapêutica) sobre os gastos com imunossupressores no Brasil de 2010 a 2015. O resultado geral mostrou um aumento nas despesas nos anos ímpares. Isso pode ser indicativo de compras de medicamentos para um período superior a um ano, de modo que o governo formaria um estoque para os anos pares.

Ao longo da análise do período, foi possível observar que, quando o governo federal comprou em maior quantidade, o preço diminuiu como aconteceu nos anos de 2011, 2013 e 2015. Esta série temporal também mostrou que o único ano em que a escolha terapêutica teve impacto na despesa foi 2013. Isso coincide com a introdução de novos medicamentos, como tocilizumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e abatacepte (BRASIL, 2013).

Também foram utilizadas análises de decomposição para se explorar os efeitos de três fatores (preço, quantidade e escolha terapêutica) sobre os gastos com os subgrupos dos imunossupressores no Brasil comparando as compras em 2010 com as compras em 2015. Em geral, o aumento na quantidade adquirida explica a mudança na despesa para quase todas as subclasses terapêuticas: inibidores de interleucina (L04AC); inibidores da calcineurina (L04AD); seletivos (L04AA) e inibidores de TNF- α (L04AB).

A contribuição da quantidade adquirida no aumento da despesa foi particularmente pronunciada no subgrupo de inibidores da interleucina. O tocilizumabe (L04AC07) apresentou uma variação de mais de 163.000%, nas quantidades compradas entre 2010 e 2015. A incorporação deste medicamento para o tratamento da artrite reumatoide pelo SUS em 2013 (BRASIL, 2013) pode

explicar, em parte, os resultados observados. Contudo mandados judiciais, um procedimento comum adotado pelos pacientes que exigem acesso a medicamentos, também pode ter desempenhado um papel importante neste aumento maciço.

O uso de tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatóide (RA) é discutível. Em 2013, o Comitê Nacional de Incorporação de Tecnologia de Saúde (CONITEC) decidiu incorporar o tocilizumabe e outros três imunossupressores: golimumabe (L04AB06), certolizumabe pegol (L04AB05) e abatacepte (L04AA24). A CONITEC também decidiu manter o infliximabe (L04AB02), o adalimumabe (L04AB04) e o etanercepte (L04AB01), na lista de financiamento do SUS (BRASIL, 2012). Embora o Comitê tenha reconhecido que esses medicamentos possuem eficácia semelhante e que há uma grande variação no custo do tratamento por paciente (até 117%), sua decisão final foi manter todos os sete medicamentos no protocolo terapêutico brasileiro para AR (Brasil, 2012). Essa proliferação de escolhas de tratamento pode impulsionar a demanda e reduzir notavelmente o poder de barganha do governo brasileiro na aquisição de medicamentos. Estima-se que a AR afeta 0,8% da população adulta mundial (REIN E MUELLER, 2017).

Nos outros imunossupressores (L04AX), o efeito da escolha terapêutica foi o único motivo para o aumento na despesa entre 2010 e 2015, ou seja, houve transferência de medicamentos com menor custo, como Azatioprina, para mais caros, como Lenalidomida. O efeito da escolha terapêutica também explica aumentos na despesa, em menor escala, para imunossupressores seletivos e inibidores da calcineurina.

A escolha terapêutica foi o fator de maior impacto no aumento da despesa com os outros imunossupressores (L04AX), mas também afetou os imunossupressores seletivos (L04AA). Em relação ao subgrupo L04AX, as novas adições aos medicamentos comprados, lenalinomida e pirfenidona, afetaram positivamente as despesas entre 2010 e 2015.

A lenalidomida é considerada um medicamento órfão para síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo tanto pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos (EUA) (FDA, 2017), quanto pela Agência Europeia de Medicina (EMA). No entanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) rejeitou o pedido do fabricante para comercializar este medicamento devido à falta de eficácia

clínica comparativa e ensaios de segurança que demonstrem que a lenalidomida seja melhor que a talidomida, medicamento disponível no mercado brasileiro há anos e produzido por laboratórios oficiais do governo (PAUMGARTTEN, 2014). Zweegman et al (2016), em um estudo randomizado multicêntrico, demonstraram não apresentar diferenças entre as taxas de resposta ao mieloma múltiplo quando tratados com lenalidomida versus talidomida. Os autores também mostraram que a lenalidomida apresentou maior toxicidade hematológica em comparação com a talidomida (ZWEEGMAN ET AL., 2016). Garrison et al (2013) realizaram uma análise farmacoeconômica para o tratamento da mesma doença, mostrando que, os regimes com talidomida tiveram custos médicos diretos de USD 142,45, já o tratamento com lenalidomida custou 74% mais (USD 248,36). Embora não tenham sido abordadas sistematicamente todas as informações sobre compras individuais (aquisição regular ou de emergência ou aquisição relacionada a mandados judiciais) na base de dados SIASG, foi possível verificar que ações judiciais foram a principal razão por trás das compras de lenalidomida. Apesar da legislação brasileira impedir claramente a compra de medicamentos não licenciados no país (BRASIL, 1976), ainda é possível aos pacientes terem acesso a medicamentos sem autorização das autoridades reguladoras (TEODORO et al., 2017).

Segundo Fellows e Hollis (2013) a literatura indica que os preços dos medicamentos órfãos são tabelados de acordo com a raridade da doença e com o que o fabricante acredita que o mercado suportará. É necessário, portanto, regulações que possam assegurar preços acessíveis a esses medicamentos e que garantam um retorno de investimento realista para a indústria farmacêutica.

Outro efeito controverso da escolha terapêutica ocorreu nos imunossuppressores seletivos (L04AA). Em 2010, o eculizumabe (L04AA25), considerado um medicamento órfão pelo FDA para o tratamento de doenças raras, como a hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) (FDA, 2017) com uma incidência estimada de 1,3 novos casos por milhão de indivíduos por ano (FIGUEIREDO et al., 2014), era responsável por apenas 1,5% das despesas. Cinco anos depois, esse medicamento tornou-se o principal produto do subgrupo, contribuindo para mais de 50% das despesas totais. O eculizumabe é outro exemplo de medicamento não licenciado, até período estudado, que está sendo comprado por meio de ações judiciais. De acordo com o Ministério Público Federal (Advocacia Geral da União),

durante mais de uma década, mandados judiciais estão sendo usados como alternativa para comercializar o medicamento no Brasil e o governo é o principal comprador, gastando mais de R\$ 1,3 bilhão (BRASIL, 2017). Em 2016, foram gastos R\$ 624,6 milhões para tratar apenas 364 pacientes (BRASIL, 2017). A evidência atual, no entanto, não pode detectar benefícios reais de eculizumabe e a despesa governamental para tratar pacientes com PNH não pode ser apoiada nem rejeitada (MARTÍ-CARVAJAL et al., 2013). Coyle et al (2014) argumentam que o custo-benefício do eculizumabe é altamente inflacionado, sugerindo que é necessário uma redução de 98,5% no preço do medicamento para considerá-lo custo-efetivo.

Luz et al. (2017) mostraram que, de 2006 a 2013, os imunossupressores eram responsáveis por um terço dos gastos com medicamentos. Este estudo amplia e aprofunda o anterior, concentrando-se especificamente nesta classe terapêutica. Apresentamos uma imagem detalhada de dez anos sobre os gastos de imunossupressores pelo governo federal brasileiro, abordando as tendências e os gastos ao longo do tempo. Vale ressaltar que a literatura sobre crescimento das despesas com medicamentos é muito limitada, especialmente nos países em desenvolvimento (MOUSNAD et al., 2014) e, ao nosso melhor conhecimento, esse é o primeiro estudo a fornecer informações sobre as despesas com uma classe terapêutica tão relevante.

Algumas ressalvas, no entanto, merecem consideração. O SIASG é uma base de dados nacional brasileira que registra compras de medicamentos, mas não permite uma avaliação de medicamentos prescritos ou dispensados em nível individual, portanto não conseguimos identificar se o crescimento em volume resultou do aumento da cobertura populacional. Além disso, apenas as compras referentes a medicamentos fabricados por laboratórios privados são registradas (SIASG, 2016). No entanto, acreditamos que os dados são representativos das compras públicas de imunossupressores a nível nacional, considerando que as empresas privadas representam 75% dos produtos comercializados no país, por isso nossos resultados podem ser usados para planejar e prever as necessidades de aquisição de imunossupressores.

7 CONCLUSÃO

O governo federal brasileiro gastou R\$ 13,2 bilhões em imunossupressores de 2006 a 2015, com um aumento acumulado de 30.562% no período. O aumento das despesas deve-se principalmente ao aumento do volume. O alto gasto em medicamentos pode comprometer a sustentabilidade dos sistemas de saúde, especialmente em países como o Brasil, onde a Constituição Federal garante o acesso universal gratuito aos medicamentos. É necessário compreender as necessidades da população para que seja possível um processo eficiente de aquisição, garantindo preços melhores e evitando escassez.

O estudo mostrou que comprar em maior quantidade permite redução de preço. Além disso, deve ser dada atenção à escolha terapêutica, uma vez que encontramos maiores despesas em certos subgrupos, especialmente no grupo dos “outros imunossupressores” e dos “seletivos”. Para reduzir o efeito da escolha terapêutica, recomendam-se avaliações rigorosas, incluindo sistemas para monitorar o preço, a eficácia e a segurança dos produtos, bem como avaliar as inovações farmacêuticas, o valor terapêutico e o impacto orçamentário.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS/RECOMENDAÇÕES

Acreditamos que nossos resultados são valiosos para elucidar as tendências de gastos com imunossupressores e os fatores que os influenciam no nível federal e conseqüentemente em todo o setor de saúde pública, já que todos os níveis estão sujeitos a legislação e regulamentos vinculativos. Dada evolução das despesas e o aumento em subgrupos terapêuticos específicos, é importante que sejam implementadas estratégias eficazes de contenção de custos. Sugerem-se novos estudos que analisem a utilização desses medicamentos entre os pacientes do SUS, averiguando para quais doenças os itens estão sendo prescritos e se os PCDT estão sendo seguidos.

REFERÊNCIAS

ABTO. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / JUNHO – 2016. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes, 2016; 22(2).

ACURCIO, FA; BRANDÃO, CMR; GUERRA JUNIOR, AA; et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. Revista Brasileira de Estudos de População, 2009; 26(2):263-282.

ADORINI, L; GUERY, JC; TARDUCHY, GR; et al. Imunossupressão Seletiva. Immunology Today, 1993; 14(6): 285-289.

ADDIS A., MAGRINI N. New approaches to analyzing prescription data and to transfer pharmacoepidemiological and evidence-based reports to prescribers. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002; 11:721–6.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE. ANS. Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil: desafios e perspectivas. Caderno de Informação da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos, Rio de Janeiro, 2008; 17-26.

ALMEIDA, DES; CECCATO, MGB; GUERRA, AAJ, ACURCIO, FA. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. Epidemiologia e serviços de saúde, 2013; 22(4).

ANDRADE, LC. Azatioprina. Revista Médica Minas Gerais, 1995; 5(2):114-118.

ANELL, A.; GLENNGARD, A.H.; MERKUR, S. Observatório Europeu de Sistemas de Saúde. Suécia – Revisão do Sistema de Saúde. Sistemas de Saúde em Transição 14 (5):187p, 2012.

ARCELUS, MG; RICH, SS; RAYCHAUDHURI, S. Doenças autoimunes - ligando alelos de risco com traços moleculares do sistema imunológico. Nat Rev Genet , 2016; 17(3): 160–174.

AUSTRÁLIA. Agência de Política Farmacêutica. Gastos e prescrições de 12 meses ate 30 de junho de 2015. Austrália, 2015.

AZEVEDO, V.F.; ROSSETO, C.N.; LORENCETTI, P.G.; et al. Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. Revista Brasileira de Reumatologia, 2016; 56 (2): 131-137.

BANGBOLA, O. Consequências metabólicas de agentes imunossupressores modernos no transplante de órgãos sólidos. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 2016; 7(3) 110 –12.

BERGMAN, U; POPA,C; TOMSON, Y; et al. Uso de medicamentos 90% - um método simples para avaliar a qualidade da prescrição de medicamentos. Eur J Clin Pharmacol, 1998; 54:113-118.

BRASIL. Decreto n. 68.806, de 25 de junho de 1971. Institui a Central de Medicamentos (Ceme). Diário Oficial da União, Brasília; 1971.

_____. Ministério da Saúde. Portaria 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1976.

_____. Ministério da Previdência Social. Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC n. 03, de 15 de dezembro de 1982. Dispõe sobre a Relação de Medicamentos Essenciais. Diário Oficial da União, Ministério da Previdência Social, Brasília, 1982.

_____. Lei Federal n. 8080/90. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 1990.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 142, de 6 de outubro de 1993. Inclui na Tabela de Valores dos Procedimentos do SIA/SUS os medicamentos considerados excepcionais Ciclosporina 25, 50 e 100mg cápsula, Ciclosporina 100mg solução oral - frasco e Eritropoetina Humana 2.000 e 4.000 UI injetável – ampola. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1993.

_____. Ministério da Saúde. Lei n. 8666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1993b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 156, de 14 de setembro de 1994. Aprovar a TABELA DESCRITIVA DOS PROCEDIMENTOS AMBULATORIAIS DO SIA/SUS. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1994.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 2043, de 11 de outubro de 1996. Implantar a Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1996a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 204, de 06 de novembro de 1996. Inclui na Tabela Descritiva de Procedimentos do Sistema de Informações do SIA/SUS novos códigos de medicamentos excepcionais. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1996b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 3916, de 30 de outubro de 1998. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1998a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 142, de 01 de setembro de 1998. Incluir na Tabela de Procedimentos do SIA/SUS os medicamentos ALFACALCIDOL e MICOFENOLATO MOFETIL. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 1998b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 184, de 03 de maio de 1999. Estabelece a programação dos recursos destinados ao custeio da Assistência Ambulatorial de Média e Alta Complexidade e Hospitalar, criando, conforme definido no Anexo, áreas específicas. Brasília: Ministério da Saúde, 1999a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 10, 23 de junho de 1999. Implanta a Sistemática de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo APAC, para o fornecimento de todos os medicamentos excepcionais constantes da Tabela de Procedimentos do SIA/SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 1999b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM-MS Nº 1.481, de 28 de dezembro de 1999. Brasília: Ministério da Saúde, 1999c.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 1230, de 14 de outubro de 1999. Implanta no SIA/SUS, a Tabela de procedimentos com estrutura de codificação de 8 dígitos. Brasília: Ministério da Saúde, 1999d.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 55, de 23 de dezembro de 1999. Inclui na Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS a azatioprina. Brasília: Ministério da Saúde, 1999e.

_____. Convênio ICMS n. 87 de 28 de junho de 2002. Concede isenção do ICMS nas operações com fármacos e medicamentos destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal. Diário Oficial da União, Conselho Nacional de Política Fazendária, Brasília, 2002a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 1318, de 23 de julho de 2002. Defini, para o Grupo 36 - Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no Anexo desta Portaria. Brasília: Ministério da Saúde, 2002b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 221, de 02 de abril de 2002. Aprova o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETIZES TERAPÊUTICAS – TRANSPLANTADOS RENAIIS – DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS - Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monoclonal Murino Anti CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona, na forma do Anexo desta Portaria. Brasília: Ministério da Saúde, 2002c.

_____. Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica na Atenção Básica – Instruções Técnicas para sua Organização. Brasília: Ministério da Saúde, 2002d.

_____. Lei Federal n. 10742 de 06 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 2003.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Seção 1 n. 96, 20 de maio de 2004. Brasília: Ministério da Saúde, 2004a.

_____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CEMED n. 02, de 05 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações. Diário Oficial da União. Brasília: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, 2004b.

_____. Ministério da Saúde. Sistemas de Informações Ambulatoriais. Manual de Orientações Técnicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 3323, de 27 de dezembro de 2006. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 2577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2006c.

_____. Ministério da Saúde. Aquisição de Medicamentos para Assistência Farmacêutica no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2006d.

_____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CEMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, sua aplicação, e altera a Resolução CMED nº. 2, de 5 de março de 2004. Diário Oficial da União. Brasília: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, 2006e.

_____. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília: Ministério da Saúde, 2007a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2007b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria n. 1869, de 04 de setembro de 2008. Altera o Anexo II da Portaria nº 2.577/GM, de 27 de outubro de 2006, que aprova o

Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

_____. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

_____. Decreto n. 7508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo, 2011a.

_____. Lei Federal n. 12401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo, 2011b.

_____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CEMED nº 3, de 02 de dezembro de 2011. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, a sua aplicação, a nova forma de cálculo devido à mudança de metodologia adotada pela Organização das Nações Unidas – ONU, e sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG. Diário Oficial da União. Brasília: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, 2011c.

_____. Decreto n. 7646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Diário Oficial da União. Brasília: Poder Executivo, 2011d.

_____. Constituição da República Federativa do Brasil. Edição administrativa atualizada em 2012. Brasília: Senado Federal, Subsecretaria de Edições Técnicas, 2012.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM n. 1554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Componente Especializado Da Assistência Farmacêutica: Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS. Coleção para Entender a Gestão no SUS – Brasília: CONASS, 2011. Atualização 2015.

_____. Ministério Público Federal. Licitações,

Resumo Pregão. Disponível em: http://www.prse.mpf.mp.br/acessibilidade/licitacoes/resumo_do_pregao/ acessado em 25 de outubro de 2016.

_____. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Transplantes Renais - Medicamentos Imunossupressores. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/Noticias/anexo5.pdf>; acessado em 04 de novembro de 2016.

_____. Ministério da Saúde. Manual de Consulta e Análise de Preços Utilizando o Banco de Preços em Saúde (BPS). Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

_____. Ministério da Saúde. Listas de Preços de Medicamentos ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acessado em 22 de dezembro de 2016c.

_____. Ministério da Saúde. Consulta registro de produtos ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>. Acessado em 22 de novembro de 2016d.

_____. Ministério da Saúde. Listas de preços de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acessado em 22 de novembro de 2016e.

_____. Ministério da Saúde. Judicialização da saúde no âmbito da união em números: Recursos Extraordinários 566471 e 657718. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/17/JUDICIALIZACAO%20DA%20SAUDE%20NO%20AMBITO%20DA%20UNIO%20EM%20NUMEROS%20Recursos%20Extraordinarios%20566471%20e%20657718.pdf>. Acessado em 07 de Outubro de 2017.

BOWMAN, LJ; BRENNAN, DC. O papel do Tacrolimo no Transplante Renal. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9(4):635-643

BRANDÃO, CM; GUERRA JUNIOR, AF; CHERCHIGLIA, ML; et al. Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. Value in Health 14, 2011; S71 – S77.

BRUNTON, Laurence L. et al (Edt.). Goodman & Gilman manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH, 2014

CANADÁ. Instituto de Informação em Saúde. Direções das despesas com medicamentos prescritos no Canadá. Canadá, 2011.

CANADÁ. Patented Medicines Prices Review Board 2013. The drivers of prescription drug expenditures – a methodological report. Ottawa: National prescription drug utilization information system. http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/NPDUIS/NPDUIS_Drivers_Prescription_Drug_Expenditures_2013-12-13_EN.pdf. 01 Fevereiro 2017.

CAPELLÀ, D. Ferramentas descritivas e análise. Em: DUKES, M. N. G. (Ed.) Estudos de Uso de Medicamentos: Métodos e Usos. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993.

CARIAS CM, VIEIRA FS, GIORDANO CV, ZUCCHI P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. Rev Saúde Pública 2011;45(2):233-40

CASTRO, CGSO. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p.

CONASS documenta 7. Assistência Farmacêutica no SUS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2007a.

CONASS documenta 9. Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2007b.

CONITEC. Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2012.

CONITEC. Everolimo para imunossupressão em transplante hepático em adultos. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2015a.

CONITEC. Everolimo, sirolimo e tacrolimo para imunossupressão em transplante cardíaco. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2015b.

CONITEC. Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2016a.

CONITEC. Golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2016b.

CONITEC. Certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2016c.

CONITEC. Uso de imunossupressores (everolimo, sirolimo e tacrolimo) em transplantes pulmonares. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2016d.

CONITEC. Tecnologias demandadas. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>. Acessado em: 08 de novembro de 2016e.

CONITEC. Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Disponível em: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes>. Acessado em: 10 de novembro de 2016f.

COYLE, D., CHEUNG, M. C., & EVANS, G. A. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 2014; 34(8): 1016-1029. Medical decision making.

CUNHA, CR. Gastos governamentais com medicamentos nos municípios brasileiros no período de 2009 a 2012. Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública. FIOCRUZ, 2014. 94p.

DRUGBANK. Banco de Fármacos. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/>. Acessado em: 22 de novembro de 2016.

EAHC-UE. Previsão de Despesas Farmacêuticas da União Europeia. Comissão de Previsão de Despesas Farmacêuticas da União Européia, 2012.

ENGLAND. England Health and Social Care Information Centre. Prescribing Costs in Hospitals and the Community. www.digital.nhs.uk. Accessed 16 July 2017

FDA. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/index.cfm>. Accessed 07 October 2017.

FELLOWS, G. K.; HOLLIS, A. Funding innovation for treatment for rare diseases: adopting a cost-based yardstick approach, 2013; 8(1), 180. Orphanet journal of rare diseases.

FIGUEIREDO TA, SCHRAMM JMDA e PEPE VLE. 2014. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. Caderno saúde pública 11: 2344-2356.

FRANÇA. Agência de Vigilância Sanitária de Produtos para Saúde. Análise de vendas de medicamentos na França em 2011. França, 2012.

FRANÇA. Agência de Vigilância Sanitária de Produtos para Saúde. Análise de vendas de medicamentos na França em 2013. França, 2014.

FRANÇA. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé/ National Agency for the Safety of Medicines and Health Products 2014. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Paris: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf. 05 Abril 2017.

GARRISON LP, WANG ST, HUANG H, BA-MANCINI A, SHI H, CHEN K ANDCORZO D. 2013. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the US with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. *The oncology* 1: 27-36.

GELDER, TV; SCHAIK, RH; HESSELINK. Farmacogenética e fármacos imunossupressores em transplante de órgãos sólidos. *Nature Reviews, Nephrology*, 2014. Disponível em: <www.nature.com/nrneph>.

GERTHAM U.G., JOHANNESSONM., GUNNARSSON B. et al. The effect of changes in treatment patterns on drug expenditure. *Pharmacoeconomics* 1998;13:127–34.

HALPENNY GM 2016. High Drug Prices Hurt Everyone. *ACS Medicinal Chemistry Letters*.6:544-546.

HAN, K; PILLAI, VC; VENKATARAMANAN, R. Farmacocinética da Ciclosporina em Receptores de Transplante. American Association of Pharmaceutical Scientists, 2013.

IMS. Despesa global com medicamentos. International Marketing Statistics, 2016.

IBGE. Conta Satélite de Saúde – Brasil 2010 a 2013. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, 2015.

IBGE. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA. Brasília: IBGE. <http://www.ibge.gov.br>. 30 Abril 2017.

INTERFARMA. Entendendo os medicamentos biológicos. Associação de Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>; Interfarma, 2012.

INTERFARMA. Guia 2014. Associação de Indústria Farmacêutica de pesquisa. Interfarma, 2014b.

IPEA. Programas de assistência Farmacêutica do governo federal: Estrutura atual, evolução dos Gastos com medicamentos e Primeiras evidências de sua Eficiência, 2005-2008. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Brasília: Ipea, 2011.

FIGUEIREDO, TA; SCHRAMM, JMA; PEPE, VLE. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. Caderno de Saúde Pública, 2014; 30(11):2344-2356.

GARRISON, L. P., WANG, S. T., HUANG, H., BA-MANCINI, A., SHI, H., CHEN, K., CORZO, D. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the US with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment, 2013; 18(1): 27-36. The oncologist.

GUERRA-JÚNIOR; A.A.F; SILVA, G.D.; ANDRADE, M.L. Análise de custo-efetividade: ciclosporina versus tacrolimo para transplante renal no Brasil. Revista de Saúde Pública, 2015; 49 (13):9p.

HAYTER, SM; COOK, MC. Atualização da avaliação da prevalência, do espectro e da definição de caso de doença autoimune. Autoimmunity Reviews, 2012; 11:754-765.

IMS. The Global Use of Medicines: Outlook Through. Institute for Healthcare Informatics, 2016; 2012.

Disponível em:
https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/The%20Global%20Use%20of%20Medicines%20Outlook%20Through%202016/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf.

KWON HY, YANG B e GODMAN B. 2015. Key components of increased drug expenditure in South Korea: implications for the future. Value in Health Regional Issues 6:14-21.

LEE, WJ; LEE, ST; MOON, J; et al. Tocilizumabe em Encefalite Auto-Imune Refractário ao Rituximabe: Um Estudo Coorte Institucional. Neurotherapeutics, 2016; 13(4):824-832.

LUIZA, VL; CASTRO, CGSOC; NUNES, JM. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade – custo. Caderno de Saúde Pública, 1999; 15(4):769-776.

LUZ TCB, OSORIO-DE-CASTRO CGS, MAGARINOS-TORRES R, WETTERMARK B. 2017. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. *PloS one* 12:4.

MARTÍ-CARVAJAL AJ, ANAND V, CARDONA A F AND SOLÀ, I. 2013. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database*.

MARTINS, GA; ARRUDA, L. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2004; 79(3):263-278.

MELO, DO; RIBEIRO, E; STORPITIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006. 42(4).

MORGAN, S. Despesa de Medicamentos no Canadá: Tendências e Causas Recentes. *Medical Care*, 2004; 42(7):635-642.

MOUSNAD MA, SHAFIE AA, IBRAHIM MI. 2014. Systematic review of factors affecting pharmaceutical expenditures. *Health Policy* 116(2): 137-146.

NURMOHAMED, MT. Novos agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide. Os benefícios superam os riscos? *Drugs* 2009; 69 (15): 2035-2043.

OECD. Despesas e políticas farmacêuticas: tendências passadas e desafios futuros. Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico, 2016.

OLIVEIRA, LFC. Análise econômica do preço de medicamentos no Brasil: a diferença entre os valores declarados pelas instituições de saúde e os valores regulados no ano de 2013. Brasília. 2015. 55 p., Universidade de Brasília, 2015.

OMRAM , A.R. A transição epidemiológica: uma teoria da epidemiologia da mudança populacional. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005; 79 (2): 161 -170.

OMS. Introdução à Pesquisa de Utilização de Medicamentos. World Health Organization, 2003.

Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf>

OMS. Situação Mundial de Medicamentos 2011. World Health Organization, Geneva, 2011.

OMS. Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para Metodologias Estatísticas de Medicamentos Índice 2016 ATC/DDD. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, acessado em 27 de outubro de 2016.

OMS. Medicamentos essenciais e produtos de saúde. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/, acessado em 14 de novembro de 2016b.

OPAS. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2016.

ORROCK, JE; ILOWITE, NT. Canakinumabe para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica ativa. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(8):1015-24.

PARISI, R; SYMONS, PM; GRIFFITHS, CEM; et al. Epidemiologia Global da Psoríase: Uma Revisão Sistemática da Incidência e da Prevalência. *Journal of Investigative Dermatology*, 2012; 133:377-385.

PAUMGARTTEN FJ. 2014. Thalidomide and its analogues: comparative clinical efficacy and safety, and cost-effectiveness. *Cadernos de saude publica* 4: 684-686.

PBS. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Expenditure and prescriptions twelve months to 30 June 2016. Canberra: Information Management Section Pharmaceutical Policy Branch; 2016. www.pbs.gov.au/info/browse/statistics. Accessed 01 June 2017.

PORTUGAL, Ministério da Saúde. Autoridade Nacional de Medicamento e Produtos de Saúde. Monitorização mensal de consumo de medicamento em meio hospitalar. Portugal, 2015.

REIN P e MUELLER RB. 2017. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatology and Therapy* 1-15.

REINO UNIDO. Serviço de Estatística Nacional. Gastos com saúde no Reino Unido: 2013. Reino Unido, 2015a.

_____. Departamento de Saúde. Regime de Regulação de Preços Farmacêuticos 2014 – análise do crescimento do de medicamentos de marca. Reino Unido, 2015b.

ROSMAN, Z; SHOENFELD, Y; GODDARD, GZ. Terapia biológica para doenças auto-imunes: uma atualização. *Biomed Central*. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/88>; 2013.

RUSKAMP, FMH; DUKES, MNG. Os aspectos econômicos do consumo de medicamentos. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993.

SCHRAMM, JMA; OLIVEIRA, AF; LEITE, IC; et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2004; 9(4): 897-908.

SOUZA MV, KRUG BC, PICON PD, et al., Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2010; 15 (3):3443-3454.

SUN, ZJ; DU X; SU LL; et al. Eficácia e segurança do Basiliximabe versus Daclizumabe em transplante renal: uma meta-análise. *Transplantation Proceedings*, 2016; 47, 2439-2445

TEODORO CRDS, CAETANO R., GODMAN B, DOS REIS ALA, DE ARAÚJO MAIA A, DE CARVALHO BARBOSA RAMOS M AND OSORIO-DE-CASTRO CGS 2017. Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil; findings and implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 1-7.

VIEIRA, FS; ZUCCHI, P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 2006; 40(3):444-449.

VIEIRA FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. *Rev Saúde Pública* 2009;43(4):674-81.

VIEIRA, FS; ZUCCHI, P. Aplicações diretas para aquisição de medicamentos no Sistema Único de Saúde. *Revista de Saúde Pública*, 2011.

WETTERMARK B, PEHRSSON A, JINNEROT D, BERGMAN U. Drug utilisation 90% profiles—a useful tool for quality assessment of prescribing in primary health care in Stockholm *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12:499–510.

WILLRICH, MAV; MURRAY, DL; SNYDER, MR. Inibidores do fator de necrose tumoral: utilidade clínica em doenças auto-imunes. *Translational Research*, 2015; 165(2):270-82.

WU, JJ; GUERIN,A; GAUTHIER, G; et al. Utilização de Recursos de Saúde, Custos de Saúde e Escalação de Dose em Pacientes de Psoríase Iniciados em Ustekinumabe versus Adalimumabe: Estudo Retrospectivo. *J Dermatolog Treat*. 2016; 26:1-23.

ZANGHELIN, F.; SILVA, AS; FILHO, JAR. A importância econômica da compra centralizada dos inibidores do fator de necrose tumoral-alfa em Pernambuco. Revista Eletrônica de Farmácia. 2014; 11(2):15-24.

ZUCCHI, P; NERO, CD; MALIK, AM. Gastos em Saúde: os fatores que agem na demanda e na oferta dos serviços de saúde. Saúde e Sociedade. 2000; 9(1;2): 127-150.

ZWEEGMAN, S., VAN DER HOLT, B., MELLQVIST, U. H., SALOMO, M., BOS, G. M., LEVIN, M. D., & GRUBER, A. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma; 2016, 127(9): 1109-1116. Blood.

APÊNDICE

Artigo submetido à revista indexada para publicação.

Título

Immunosuppressants in Brazil: Underlying Drivers of Spending Trends, 2010-2015

Autores

Jéssica de Castro Alves – Instituto René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro – Fundação Oswaldo Cruz

Tatiana Chama Borges Luz - Instituto René Rachou/Fundação Oswaldo Cruz

ABSTRACT

Immunosuppressants are recommended for treatment of autoimmune diseases, and in transplant therapy. The high cost of these drugs has been causing an important impact on global pharmaceutical spending. We analyzed immunosuppressant expenditure in Brazil, using data from the Federal Procurement System database (SIASG), between 2010 and 2015. The pharmaceutical products were classified in accordance with the WHO-ATC/DDD system and aggregated by volume and by expenditure. The expenditure variation was decomposed into three broad categories: price effects, quantity effects, and drug mix effects. During the period, annual expenditure increased 49%, ranging from USD 494.5 million in 2010 to USD 738.7 million in 2015, while volume, in packaging units, increased 294%, ranging from 49.8 million in 2010 to 196.5 million in 2015. TNF- α inhibitors, which are biologic drugs used in rheumatoid arthritis, psoriasis and lupus accounted for the majority of expenditures (USD 2.2 billion or 67%), while calcineurin inhibitors, synthetic drugs used mainly for induction and maintenance of postoperative immunosuppression, were the main subgroup in volume (53%). Two factors drove expenditures: the quantity effect and the drug-mix effect. The first was the main contributing factor to the increase in total immunosuppressant group expenditures, and for almost all subgroups, especially for interleukin inhibitors. Drug-mix had positive effect on 'other immunosuppressants', on selective immunosuppressants, and presented a very modest effect on calcineurin inhibitors. These findings may contribute to understand immunosuppressant spending trends and the factors that influence them in order to formulate effective cost containment strategies and design optimum drug policy. Rigorous evaluations are recommended to reduce the drug-mix effect, including systems to monitor price, effectiveness, safety, therapeutic value and budget impact of pharmaceutical innovations.

INTRODUCTION

Immunosuppressants are drugs that act on the immune response of an individual. They are used in treatment of autoimmune diseases and in the preparation and maintenance of organ transplant hosts (World Health Organization/Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017). According to WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, immunosuppressants are categorized into five pharmacologic subgroups: selective immunosuppressants, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, interleukin inhibitors, calcineurin inhibitors and 'other' immunosuppressants (World Health Organization/Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017).

Immunosuppressants are among the most expensive therapeutic classes worldwide. In France, they were the fourth largest component of medicines spending in 2013, accounting for approximately 5% of total expenditures or EUR 1 billion (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé/ National Agency for the Safety of Medicines and Health Products 2014). In Australia, these drugs were the largest component of medicines spending in 2015, accounting for approximately 9% of total expenditures or AUD 977.8 million (Pharmaceutical Benefits Scheme 2016). Brazil is no exception. Immunosuppressants were the largest component of Brazilian federal government medicines expenditures from 2006 to 2013, accounting for USD 3.2 billion, representing an increased by 25,098.7% in the period (Luz et al. 2017). The country adopts universal healthcare, and the Brazilian Public Health System (SUS) offers the population free access to medicines.

Financing and a greater part of the acquisition of immunosuppressive agents are under responsibility of the federal government (Brazilian Ministry of Health 2013).

Understanding which factors contribute to increased pharmaceutical expenditure is important to promote improvements in public procurement practices (Kwon et al. 2015). The drivers of drug expenditures may be grouped into three categories: price effects, quantity effects and drug-mix effects (Patented Medicines Prices Review Board 2013). The price effect captures the impact of changes in drug prices, the quantity effect captures the impact of changes in quantity of drug purchases, and the drug-mix effect captures the impact of changes in treatment, thus reflecting switching from cheaper drugs to more expensive ones (Patented Medicines Prices Review Board 2013).

This study analyzes the spending trends of immunosuppressants in general and by therapeutic subgroups in Brazil, from 2010 to 2015, and identifies the main factors that contribute to the increase in expenditures.

METHODS

Data extraction and preparation

All data regarding drug purchases were retrieved from the Federal Procurement System database (SIASG) (<http://dados.gov.br/dataset/compras-publicas-do-governo-federal>). SIASG provides information on health products purchases by the Federal Administration. Our data included medicines purchases by all federal government bodies (Ministries of Health, Defense and Education, among others). Every purchase is individually described in the database with information on drug name, dosage form and strength, unit purchase price, purchased quantity in number of drug packaging units and federal government body responsible for purchasing. We included in our analyses immunosuppressants purchased from January 2010 to December 2015.

The pharmaceutical products were classified in accordance with the WHO-ATC/DDD system coordinated by the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, to allow international comparison and analysis (World Health Organization/Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017). Analyses were conducted at three different ATC levels: immunosuppressant therapeutic group (ATC 2nd level), immunosuppressant therapeutic subgroup (ATC 4th level) and immunosuppressant chemical substance (ATC 5th level).

Data on price and expenditure were adjusted for inflation using the Extended National Consumer Price Index (IPCA), provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), with December 31, 2015, as the reference date (Brazilian Institute of Geography and Statistics 2017). Expenditure and unit price was measured in US Dollars (USD) (1 USD = 3,904 Brazilian Reals (BRL), December 31, 2015). SPSS 22.0 for Windows (IBM Corporation, USA) and Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp. USA) softwares were used for all statistical analyses.

Expenditure and volume estimations

Immunosuppressant purchases were aggregated by volume (number of purchased drug packaging units) and by expenditure (number of purchased drug packaging units multiplied by unit purchase price), for each year from 2010 to 2015.

Decomposition Analysis

Decomposition analysis is a process of breaking up expenditure variation - computed as the "Expenditure Index" (E) - into three constituent elements: price effects (P), quantity effects (Q), and Drug-mix (or therapeutic choices) (D) (Gertham et al. 1998 and Wu et al. 2013). This analysis shows the driving factors of changes in pharmaceutical expenditure in a given period. The "Expenditure Index" can be estimated by using the following formulas (Addis and Magrini 2002).

$$E = P \times Q \times D = \frac{\sum P_1 Q_0}{\sum P_0 Q_0} \times \frac{\sum Q_1}{\sum Q_0} \times \frac{(\sum P_1 Q_1 / \sum Q_1)}{(\sum P_1 Q_0 / \sum Q_0)} \quad (1)$$

Where:

E = Expenditure index

P = Drug price Effects

Q = Quantity Effects

D = Drug-mix Effects

P₀ = Average weighed price in the base period

P₁ = Average weighed price in the current period

Q₀ = Quantity of packages purchased in the base period

Q₁ = Quantity of packages purchased in the current period

If P>1, drug price positively contributes to the increase in drug spending. If P=1, no impact from drug price is observed. If P<1, drug price negatively contributes to the increase in drug spending.

If Q>1, quantity of drugs purchased positively contributes to the increase in drug spending. If Q=1, no impact from quantity of drugs purchased is observed. If Q<1, quantity of drugs purchased negatively contributes to the increase in drug spending.

If D>1, therapeutic choice positively contributes to the increase in drug spending. If D=1, no impact from therapeutic choice is observed. If D<1, therapeutic choice negatively contributes to the increase in drug spending.

We conducted decomposition analysis to evaluate the impact of each component on immunosuppressants expenditures, by group and by subgroup, comparing 2015 purchases against 2010 purchases.

RESULTS

From 2010 to 2015, the Brazilian Federal Government spent USD 3.4 billion (BRL 13.2 billion) on the acquisition of 623.7 million drug packaging units of immunosuppressants. Annual expenditure increased 49% in the period, ranging from USD 494.5 million in 2010 to USD 738.7 million in 2015; while volume increased 294%, ranging from 49.8 million in 2006 to 196.5 million in 2015 (**Fig 1**). Among federal government bodies, the Ministry of Health was responsible for the majority of purchases, accounting for 99 % of total expenditure and volume.

Immunosuppressants (L04) purchased in the period belong to the five different therapeutics subgroups (ATC 4th level). TNF- α Inhibitors (L04AB) had the largest expenditure from 2010 to 2015, accounting for 67% of total spending (USD 2 billion). The largest increase in expenditure, however, was with interleukin inhibitors (L04AC), from USD 1.8 million in 2010 to USD 23.5 million in 2015, or 1,205% (**Table 1**).

During the period, over 331 million units of calcineurin inhibitors (L04AD) were purchased, accounting for 53% of total purchases in volume. Interleukin inhibitors (L04AC) were the subgroup with the largest increase in purchase volume, from 1.6 million units in 2010 to 419.1 million units in 2015, or 26,594% (**Table 2**).

In 2010, 15 different chemical substances (ATC 5th level) were purchased by the federal government. In 2015, this number increased to 23, or by 53%. Considering the five different therapeutic subgroups, selective immunosuppressants (L04AA) went from 7 to 9 drugs; TNF- α inhibitor (L04AB), from 3 to 5 drugs; interleukin inhibitors (L04AC), from 2 to 4 drugs; and other immunosuppressants (L04AX) from 1 to 3 drugs. The number of calcineurin inhibitors (L04AD) remained unchanged at 2 (**Table 3**). Considering the L04AA subgroup, ecilizumab expenditure increased 11,581%, ranging from USD 0.87 million in 2010 to USD 101.77 million in 2015. For the interleukin inhibitors, tocilizumab expenditure increased from USD 0.08 million in 2010 to USD 20.85 million in 2015 (25,962%). Only azathioprine was purchased in 2010 for the other immunosuppressant subgroup, while in 2015, two new additions, lenalidomide and pirfenidone, accounted for 65% of total expenditures.

Table 4 shows decomposition analysis results for the contribution of price effects, quantity effects, and drug-mix effects to immunosuppressant expenditures and to therapeutic subgroup expenditures from 2010 to 2015, using 2010 as the baseline year. The expenditure index had positive effect on all subgroups. Drug prices had negative influences on expenditure ($P < 1$), but quantity effect was the main contributing factor to the increase in drug expenditure, both for L04 ($Q = 3.94$) and for almost all subgroups, especially the L04AC subgroup ($Q = 266.94$). In fact, the interleukin inhibitors had the largest variation in expenditure and in the volume. Drug-mix had positive effect on other immunosuppressants ($Q = 2.83$), on selective immunosuppressants ($Q = 1.90$) and presented a very modest effect on calcineurin inhibitors ($Q = 1.02$).

DISCUSSION

Immunosuppressants are one of the largest components of Brazilian federal government medicines spending (Luz et al. 2017) and our overall analysis showed that this growing trend in expenditure continues, rising from USD 495 million in 2010 to USD 739 million in 2015, representing a global increase of 49%. We also observed an increase in the total quantity purchased, from 50 million units in 2010 to 196 million units in 2015, a 292% growth. The increase in spending on immunosuppressants also occurs in many other countries. In Canada, for instance, the expenditure with these drugs rose from CAD 380 million in 2005 to CAD 1,165 billion in 2010, representing a global increase of 206% (Canadian Institute for Health Information 2012). In Australia, spending rose from AUD 878 million in 2015 to AUD 975 million in 2016 representing an increase of 11% (Pharmaceutical Benefits Scheme 2016).

In Brazil, the overall increase in expenditure maybe due to the centralized immunosuppressant procurement policy adopted by the Ministry of Health since 2009 (Brazilian Ministry of Health 2009) and to the introduction of new immunosuppressants by the Brazilian Healthcare System (SUS). In 2009, the Ministry of Health had 12 drugs listed by SUS but by the end of 2015, 22 immunosuppressants were incorporated by the healthcare system and made available for patients, almost duplicating the number of immunosuppressants in the list (Brazilian Ministry of Health 2009). The inclusion of new drugs warrants their inclusion in treatment protocols (Brazilian Ministry of Health 2009), which promote prescribing changes and eventual switching of cheaper drugs for more expensive ones.

It is interesting to note that purchased volume and expenditure fluctuates year by year from 2010 to 2015. In fact, the increase in expenditure and in volume observed during the years 2011, 2013, 2015 may be due to the government procurement strategy, in order to keep stocks high and favor acquisition scale, an essential factor for price reduction (Brazilian Ministry of Health 2006). Throughout the period it was possible to observe that when the federal government bought greater volumes, the acquisition prices fell.

However, differences in terms of expenditure and volume were found among the therapeutic subgroups. TNF- α inhibitors were mainly responsible for immunosuppressant expenditures from 2010 to 2015, representing 67% of total expenditures (USD 2.2 billion). These medicines are used in several autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and psoriasis (Willric et al. 2015) and are biological drugs that include engineered monoclonal antibodies and fusion protein, such as adalimumab and etanercept. These drugs have burdened expenditures in other countries as well. In the USA, for instance, from 1998 to 2014, more than 2 billion patients received treatment with at least one of these medicines, representing close to USD 20 billion in sales (Willric et al. 2015). In Australia, adalimumab was responsible for the second largest government cost with drugs in 2016 (AUD 335 million) and etanercept was in the seventh position (AUD 165 million) (Pharmaceutical Benefits Scheme 2016). In the UK the greatest overall cost in 2015 and in 2016 was for adalimumab (GBP 416.6 million), which also incurred the greatest cost (GBP 391.1 million) in hospitals (England Health and Social Care Information Centre 2017). Despite presenting the highest government expenditure in Brazil, TNF- α inhibitors were the second lowest subgroup in terms of purchased volume, representing only 2% in total. Most of these medicines are under monopoly (Brazilian National Sanitary Vigilance Agency 2017). Only one supplier, usually the patent holder, will drive prices up, with little leeway for negotiation (Halpenny 2016).

Calcineurin inhibitors were the main subgroup in terms of volume, representing more than half of total medicines purchased. This subgroup is represented by drugs such as ciclosporin and tacrolimus, usually used in the treatment of autoimmune diseases, such as Crohn's disease, lupus and aplastic anemia, or in preparation and maintenance of transplants (Bangbola 2016). In Brazil, 44,312 solid organ transplants were performed from 2010 to 2015 (Brazilian Association of Organ Transplants 2016). Compared to biologic agents, ciclosporin and tacrolimus are much cheaper and there are generic products in the Brazilian market. They have been prescribed and dispensed in the Brazilian Healthcare System (SUS) for more than 20 years and prescribing practices and the national protocols which may explain the high purchase volume (Almeida et al. 2013). Ciclosporin, in fact, was the first immunosuppressant distributed by the Brazilian Health System, in 1994, while tacrolimus was the third, in 1999 (Brazilian Ministry of Health 2013).

We conducted the decomposition analyses to explore the effect of potential influential factors on immunosuppressant expenditures in general and for subgroups. The main results indicated that quantity effect explains the change in expenditure both in general and for almost all therapeutic subgroups: interleukin inhibitors (L04AC); calcineurin inhibitors (L04AD); selective immunosuppressants (L04AA) and TNF- α Inhibitors (L04AB).

The contribution of quantity effect was particularly pronounced in the interleukin inhibitors subgroup. Tocilizumab (L04AC07), presented a variation of more than 163,000%, in the purchased quantities between 2010 and 2015. Incorporation of this drug for the treatment of rheumatoid arthritis by SUS in 2013 (Brazilian Ministry of Health 2013), may explain, in part, the observed results. But litigation, a common procedure adopted by patients demanding access to medicines might have also played an important role in this massive increase.

Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis (RA) treatment is debatable. In 2013, the National Committee for Health Technology Incorporation (CONITEC), decided to incorporate tocilizumab and three other immunosuppressants: golimumab (L04AB06), certolizumab pegol (L04AB05) and abatacept (L04AA24). CONITEC also decided to maintain infliximab (L04AB02), adalimumab (L04AB04) and etanercept (L04AB01), in the SUS financing list (Brazilian Ministry of Health 2012). Although the Committee has recognized that these drugs have similar efficacy and that there was a great variation in the treatment cost per patient (up to 117%), their final decision was to keep all seven drugs in RA Brazilian therapeutic protocol for RA (Brazilian Ministry of Health 2012). This proliferation of treatment choices can push up demand and remarkably reduce Brazilian government bargaining power in medicines procurement. It is estimated that RA affects 0.8% of the world adult population (Rein and Mueller 2017).

The drug-mix effect was largest for other immunosuppressants (L04AX), but also affected the group of the selective immunosuppressants (L04AX) and, almost insignificantly, the calcineurin inhibitors. Regarding the L04AX subgroup, the newest additions to the purchased drugs, lenalidomide and pirfenidone, positively affected expenditures between 2010 and 2015. Lenalidomide is considered an orphan drug for myelodysplastic syndrome and multiple myeloma by both the Food and Drug Administration (FDA), in the United States (US. Food and Drug Administration 2017), and the European Medicine Agency (EMA). Nevertheless, the Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA) rejected the manufacturer's application for marketing this drug due to the lack of comparative clinical efficacy and safety trials demonstrating that lenalidomide is better than thalidomide, a drug that has been available in the Brazilian market for years and is produced by the government (Paumgarten 2014). Zweegman et al (2016), in a multicentric randomized study showed no differences between the response rates of multiple myeloma when treated with lenalidomide versus thalidomide. These authors also showed that lenalidomide had a higher hematologic toxicity in comparison with thalidomide (Zweegman et al. 2016). Garrison et al (2013) conducted a pharmaco-economic analysis for the treatment of the same disease, showing that while the regimens with thalidomide had direct medical costs of USD 142,45, the one with lenalidomide had costs 74% higher (USD 248,36). Although we could not systematically address, all the information on each individual purchase justification (regular or emergency procurement or litigation-related procurement), in the SIASG database it was possible to verify that litigation was the main reason behind the lenalidomide purchases. Despite the fact that Brazilian legislation clearly impedes the purchases of unlicensed medicines in the country (Brazilian Ministry of Health 1976), it is still possible for patients to have access to medicines without marketing authorization from the regulatory authorities (Teodoro et al. 2017). Authors have shown the impact of lawsuits on the incorporation of new medicines without sufficient evidence of safety, quality or cost-effectiveness when compared to the existing ones (Figueiredo et al. 2014).

Another controversial drug-mix effect occurred for selective immunosuppressants (L04AA). In 2010, Eculizumab (L04AA25), an orphan drug by the FDA for the treatment of rare diseases, such as the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) (US. Food and Drug Administration 2017) with an estimated incidence of 1.3 new cases per one million individuals per year (Figueiredo et al. 2014), was responsible for only 1.5% of expenditures. Five years later, this drug became the main product in the subgroup ranking, contributing to more than 50% of total expenditure. Eculizumab is another case of an unlicensed medicine, in the period studied, that is being purchased due to lawsuits. According to the Federal Attorney General's Office (Advocacia Geral da União), for more than a decade, litigation is being used as the alternative for marketing the drug in Brazil and the government is the main buyer, spending more than BRL 1.3 billion (USD 333 million) on purchases (Brazilian Ministry of Health

2017). In 2016, BRL 624.6 million (USD 160 million) were consumed to treat only 364 patients (Brazilian Ministry of Health 2017). Current evidence, however, cannot detect real benefits of eculizumab and its prescription for treating patients with PNH can neither be supported nor rejected (Martí-Carvajal et al. 2013). Coyle et al (2014) argue that the eculizumab cost-benefit is highly inflated, suggesting that a reduction of 98.5% in the drug price is necessary to considered it cost-effective.

Luz et al (2017) showed that, from 2006 to 2013, immunosuppressants were responsible for one third of the spending on drugs. This study broadens and deepens this previous one, by focusing specifically on this therapeutic class. We presented a five year detailed picture of immunosuppressant spending by the Brazilian federal government, addressing trends and the expenditures drivers over time. It is noteworthy to mention that literature examining cost growth is very limited, especially in developing countries (Mousnad et al. 2014), and, to the best of our knowledge, this is the first study providing insight into expenditure on such a relevant therapeutic class.

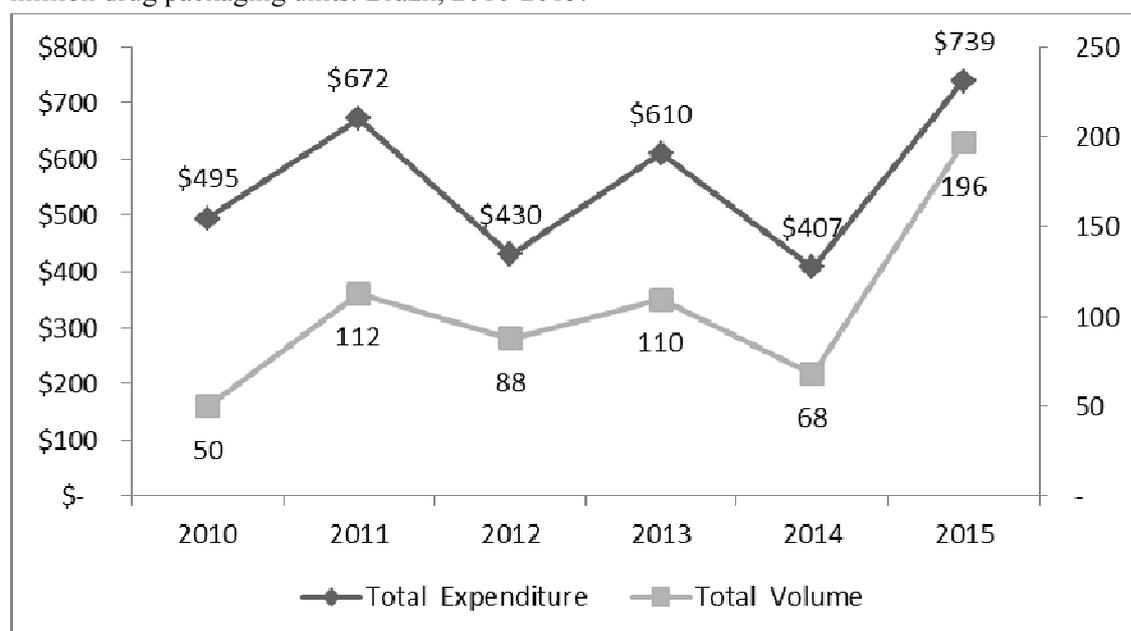
Some caveats, however, deserve consideration. SIASG is a Brazilian national database that registers medicine purchases but does not allow an assessment on prescribed or dispensed medicines at the individual patient level, so we could not identify whether the growth in volume resulted from increased population coverage. Furthermore, only purchases referring to drugs manufactured by private laboratories are registered (Brazilian Open Data 2016). Nevertheless, we believe that the data are representative of public purchases of immunosuppressants at the national level, considering that private companies represent 75% of the products marketed in Brazil, so our results can be used for planning and forecasting immunosuppressant needs.

In conclusion, the Brazilian federal government spent USD 3.4 billion on immunosuppressive drugs from 2010 to 2015, with a cumulative increase of 49% in the period. The increase in expenses is mainly due to the increase in volume. High drug spending can compromise the sustainability of health systems, especially in countries such as Brazil, where the Federal Constitution guarantees free universal access to medicines. It is necessary to understand population needs so that an efficient procurement process can be carried out, guaranteeing better prices and avoiding shortages.

The study showed that buying in greater quantity allows for price reduction. In addition, attention should be paid to the therapeutic choice, since we found greater expenditure in certain subgroups, especially in other and selective immunosuppressants subgroups. To reduce the drug-mix effect, rigorous evaluations are recommended, including systems to monitor product price, effectiveness, and safety, as well as to assess pharmaceutical innovations, therapeutic value, and budget impact.

We believe our results are valuable for elucidating immunosuppressant spending trends and the factors influencing them in the Federal level and consequently in the entire public health sector, since all levels are subject to binding legislation and regulations. Given the trends in expenditures and the rise within specific therapeutic subgroups, it is important that effective cost containment strategies and design optimum drug policy should be implemented. From a global perspective, we believe our results can be useful to other countries and contexts, which as Brazil, are facing a dramatic increasing in healthcare demands and expenditures.

Figure 1: Annual total immunosuppressant expenditures in million USD and total purchase volume in million drug packaging units. Brazil, 2010-2015.



Expenditures are presented in USD million (1 USD = 3.904 BRL)

Table 1: Annual total expenditures of immunosuppressants by therapeutic subgroups in million USD. Brazil, 2010-2015.

Year	Selective (L04AA)	TNF- α inhibitors (L04AB)	Interleukin Inhibitors (L04AC)	Calcineurin Inhibitors (L04AD)	Other (L04AX)
2010	57.90	389.76	1.80	44.26	0.82
2011	78.79	503.41	2.12	87.90	0.04
2012	60.58	310.23	3.19	55.80	0.07
2013	170.86	367.44	20.52	50.02	1.09
2014	146.95	253.75	3.23	0.87	2.16
2015	199.30	428.48	23.49	86.55	0.85
Total	714.38	2,253.07	54.35	325.39	5.04

Expenditures are presented in USD million (1 USD = 3.904 BRL)

Table 2: Annual total volume of immunosuppressants by therapeutic subgroups in thousand drug packaging units. Brazil, 2010-2015.

Year	Selective (L04AA)	TNF- α inhibitors (L04AB)	Interleukin Inhibitors (L04AC)	Calcineurin Inhibitors (L04AD)	Other (L04AX)
2010	20,059	1,273	2	25,990	2,480
2011	39,543	1,524	2	71,261	104
2012	29,089	1,411	3	56,918	156
2013	45,518	1,816	171	58,913	3,159
2014	56,660	1,014	2	402	9,759
2015	72,599	3,151	419	118,023	2,277
Total	263,467	10,187	599	331,507	17,935

Table 3: Purchased chemical substances from therapeutic subgroups. Brazil, 2010-2015

Therapeutic subgroup	Chemical substance	2010		2015	
		TE n (%)	TV n (%)	TE n (%)	TV n (%)
Selective (L04AA)	Abatacept (L04AA24)	0.07 (0.1)	0.13 (0.0)	8.25 (4.1)	65.73 (0.1)
	Belimumab (L04AA26)	-	-	0.18 (0.1)	0.68 (0.0)
	Eculizumab (L04AA25)	0.87 (1.5)	0.18 (0.0)	101.77 (51.1)	19.21 (0.0)
	Fingolimod (L04AA27)	-	-	0.12 (0.1)	2.74 (0.0)
	Leflunomide (L04AA13)	0.01 (0.0)	2.75 (0.0)	17.94 (9.0)	16,284.81 (22.4)
	Mycophenolic acid (L04AA06)	36.91 (63.8)	17,185.82 (85.7)	52.35 (26.3)	52,919.8 (72.9)
	Muromonab-CD3 (L04AA02)	0.07 (0.1)	0.10 (0.0)	-	-
	Natalizumab (L04AA23)	0.03 (0.0)	0.01 (0.0)	9.53 (4.8)	15.71 (0.0)
	Sirolimus (L04AA10)	19.95 (34.4)	2,869.57 (14.3)	9.12 (4.6)	3,288.34 (4.5)
Teriflunomide (L04AA31)	-	-	0.05 (0.0)	1.56 (0.0)	
TNF- α Inhibitors (L04AB)	Adalimumab (L04AB04)	89.25 (22.9)	154.85 (12.2)	163.41 (38.1)	820.54 (26.0)
	Certolizumab pegol (L04AB05)	-	-	3.18 (0.7)	25.72 (0.8)
	Etanercept (L04AB01)	151.15 (38.8)	804.38 (63.2)	192.17 (44.8)	2,044.27 (64.9)
	Golimumab (L04AB06)	-	-	18.97 (4.4)	52.93 (1.7)
	Infliximab (L04AB02)	149,36 (38.3)	313.6 (24.6)	50.75 (11.8)	207.18 (6.6)
Interleukin Inhibitors (L04AC)	Basiliximab (L04AC02)	1.72 (95.3)	1.31 (83.7)	1.66 (7.1)	1.34 (0.3)
	Canakinumab (L04AC08)	-	-	0.63 (2.7)	0.08 (0.0)
	Tocilizumab (L04AC07)	0.08 (4.7)	0.26 (16.3)	20.85 (88.8)	417.53 (99.6)
	Ustekinumab (L04AC05)	-	-	0.35 (1.5)	0.15 (0.0)
Calcineurin Inhibitors (L04AD)	Ciclosporin (L04AD01)	0.62 (1.4)	207.44 (0.8)	4.82 (5.6)	293.38 (0.2)
	Tacrolimus (L04AD02)	43.63 (98.6)	25,782.47 (99.2)	81.73 (94.4)	117,729.24 (99.8)
Other (L04AX)	Azathioprine (L04AX01)	0,82 (100.0)	2,480.20 (100.0)	0.30 (35.0)	2,259.41 (99.2)
	Lenalidomide (L04AX04)	-	-	0.50 (58.7)	3.64 (0.2)
	Pirfenidone (L04AX05)	-	-	0.05 (6.2)	13.84 (0.6)

TE = Total Expenditure in USD million (1 USD = 3.904 BRL); TV = Total Volume in thousand units

Table 4: Results of decomposition analysis by immunosuppressant therapeutic subgroup. Brazil, 2010-2015

Therapeutic subgroup	Drug price Effects (P)	Quantity Effects (Q)	Drug-mix Effects (D)	Expenditure Index (E)
Selective (L04AA)	0.50	3.62	1.90	3.44
TNF- α Inhibitors (L04AB)	0.67	2.48	0.66	1.10
Interleukin Inhibitors (L04AC)	0.91	266.94	0.05	13.05
Calcineurin Inhibitors (L04AD)	0.42	4.54	1.02	1.96
Other (L04AX)	0.40	0.92	2.83	1.04
TOTAL (L04A)	0.63	3.94	0.60	1.49

$$P = \frac{\sum P_{2015} Q_{2010}}{\sum P_{2010} Q_{2010}}; Q = \frac{\sum Q_{2015}}{\sum Q_{2010}};$$

$$D = \frac{(\sum P_{2015} Q_{2015} / \sum Q_{2015})}{(\sum P_{2015} Q_{2010} / \sum Q_{2010})}; E = P \times Q \times D$$

REFERENCES

- Addis A and Magrini N. 2002. New approaches to analyzing prescription data and to transfer pharmacoepidemiological and evidence-based reports to prescribers. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* **11**:721–6.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé/ National Agency for the Safety of Medicines and Health Products 2014. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*. Paris: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf. 05 April 2017.
- Almeida DEDS, Ceccato MDGB, Guerra Júnior AA and Acurcio FDA. 2013. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* **22(4)**: 651-660.
- Bangbola O. 2016. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* **3**: 110–112.
- Brazilian Institute of Geography and Statistics 2017. *Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA*. Brasília: IBGE. <http://www.ibge.gov.br>. 30 April 2017.
- Brazilian association of organ transplants 2016. *Dados numericos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho 2016*. Brasília: Ministry of Health. <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2016/1sem-RBT2016%20leitura.pdf>. 14 September 2017.
- Brazilian Ministry of Health 1976. *Ordinance 6360 23 September 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências*. Diário Oficial da União.

- Brazilian Ministry of Health 2006. *Aquisição de Medicamentos para Assistência Farmacêutica no SUS*. Brasília: Ministry of Health. <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/284.pdf>. 04 March 2017.
- Brazilian Ministry of Health 2009. *Ordinance 2981, 26 November 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*. Brasília: Ministry of Health. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html. 25 July 2016.
- Brazilian Ministry of Health 2012. *Medicamentos Biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabepegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide*. Brasília: Ministry of Health. <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Biologicos-ArtriteReumatoide-final.pdf>. 07 October 2017.
- Brazilian Ministry of Health 2013. *Ordinance 1554, from 30 July 2013*. Brasília: Ministry of Health. http://www.bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1554_30_07_2013.html. 10 March 2017.
- Brazilian Ministry of Health 2017. *Judicialização da saúde no âmbito da união em números: Recursos Extraordinários*. Brasília: Ministry of Health. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/17/JUDICIALIZACAO%20DA%20SAUDE%20NO%20AMBITO%20DA%20UNIO%20EM%20NUMEROS%20Recursos%20Extraordinrios%20566471%20e%20657718.pdf>. 07 October 2017.
- Brazilian National Sanitary Vigilance Agency 2017. *Consulta registro de produtos*. Brasília: Ministry of Health. <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>. 10 July 2017.
- Brazilian Open Data 2016. *Compras Públicas do Governo Federal*. Brasília: Ministry of Health. <http://www.dados.gov.br/dataset/compras-publicas-do-governo-federal>. 02 June 2016.
- Canadian Institute for Health Information 2012. *Drivers of prescription drug spending in Canada*. Ottawa: Canadian Institute for Health Information Press. https://secure.cihi.ca/free_products/Prescribed_Drug_Spending_in_Canada_EN.pdf. 09 June 2016.
- Coyle D, Cheung MC and Evans GA. 2014. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Medical decision making* 8:1016-1029.
- England Health and Social Care Information Centre 2017. *Prescribing Costs in Hospitals and the Community*. London: England Health and Social Care Information Centre. <http://www.digital.nhs.uk>. 16 July 2017.
- Figueiredo TA, Schramm JMDA and Pepe VLE. 2014. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Caderno saúde pública* 11: 2344-2356.
- Garrison LP, Wang ST, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K and Corzo D. 2013. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the US with bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. *The oncology* 1: 27-36.

- Gertham UG, Johannesson M, Gunnarsson B. et al. 1998. The effect of changes in treatment patterns on drug expenditure. *Pharmacoeconomics* **13**:127–34.
- Halpenny GM 2016. High Drug Prices Hurt Everyone. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **6**:544-546.
- Kwon HY, Yang B and Godman B. 2015. Key components of increased drug expenditure in South Korea: implications for the future. *Value in Health Regional Issues* **6**:14-21.
- Luz TCB, Osorio-de-Castro CGS, Magarinos-Torres R, and Wettermark B. 2017. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. *PloS one* **12**:4.
- Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona A F and Solà, I. 2013. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database*.
- Mousnad MA, Shafie AA, and Ibrahim MI. 2014. Systematic review of factors affecting pharmaceutical expenditures. *Health Policy* **116**(2): 137-146.
- Patented Medicines Prices Review Board 2013. *The drivers of prescription drug expenditures – a methodological report*. Ottawa: National prescription drug utilization information system. http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/NPDUIS/NPDUIS_Drivers_Prescription_Drug_Expenditures_2013-12-13_EN.pdf. 01 February 2017.
- Paumgarten FJ. 2014. Thalidomide and its analogues: comparative clinical efficacy and safety, and cost-effectiveness. *Cadernos de saude publica* **4**: 684-686.
- Pharmaceutical Benefits Scheme 2016. *Expenditure and prescriptions twelve months to 30 June 2016*. Canberra: Information Management Section Pharmaceutical Policy Branch. <http://www.pbs.gov.au/info/browse/statistics>. 01 June 2017.
- Rein P and Mueller RB. 2017. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatology and Therapy* 1-15.
- Teodoro CRDS, Caetano R., Godman B, dos Reis ALA, de Araújo Maia A, de Carvalho Barbosa Ramos M and Osorio-de-Castro CGS 2017. Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil; findings and implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 1-7.
- US. Food and Drug Administration 2017. *Search Orphan Drug Designations and Approvals*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>. 07 October 2017.
- Willric, MAV, Murray DL and Snyder R. 2015. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Translational Research* **2**:270-82.
- World Health Organization WHO/Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2017. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no>. 10 June 2017.
- Wu J, Yue N and Xu W. 2013. Increasing anti-infective drug expenditure in Tianjin, China: a decomposition analysis. *Value in Health Regional Issues* **2**:37-42.

Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GM, Levin MD and Gruber A. 2016. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood* **9**:1109-1116.