



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

CLAUDIO CAMPOS DA CUNHA REZENDE

SAÚDE A QUE PREÇO? CONTRIBUIÇÕES DA EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL
PARA UNIVERSALIZAÇÃO DO ACESSO E CONTROLE DA HEPATITE C NO BRASIL

Rio de Janeiro

2021

CLAUDIO CAMPOS DA CUNHA REZENDE

SAÚDE A QUE PREÇO? CONTRIBUIÇÕES DA EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL
PARA UNIVERSALIZAÇÃO DO ACESSO E CONTROLE DA HEPATITE C NO BRASIL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Laís Silveira Costa

Rio de Janeiro

2021

R467

Rezende, Claudio Campos da Cunha.

Saúde a que preço? Contribuições da experiência internacional para universalização do acesso e controle da Hepatite C no Brasil / Claudio Campos da Cunha Rezende. – Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, 2021.

123 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Laís Silveira Costa.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

Referências: f. 65-90.

1. Hepatite C. 2. Acesso a medicamentos. 3. Economia e organizações de saúde. 4. Inovação. 5. Planejamento em saúde. 6. Política de saúde. 7. Saúde pública. I. Costa, Laís Silveira. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. III. Título.

CDD 616.3

FOLHA DE APROVAÇÃO

CLAUDIO CAMPOS DA CUNHA REZENDE

SAÚDE A QUE PREÇO? CONTRIBUIÇÕES DA EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL
PARA UNIVERSALIZAÇÃO DO ACESSO E CONTROLE DA HEPATITE C NO BRASIL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 08 de dezembro de 2021.

Prof.^a Dr.^a Laís Silveira Costa (Orientadora)

IESC/UFRJ

Prof.^a Dr.^a Ligia Bahia

IESC/UFRJ

Prof. Dr. Jorge Antonio Zepeda Bermudez

ENSP/FIOCRUZ

Dedico esta dissertação a todos os pacientes, incluindo meus pais, que tiveram o acesso a medicamentos negado e aos que lutam incansavelmente para transformar essa realidade.

AGRADECIMENTOS

À Professora Laís, minha orientadora, pela inspiração e apoio em tempos tão sombrios.

À Professora Ligia, destemida guerreira da saúde pública, pelo incentivo à exploração crítica do tema.

Ao Professor Bermudez, pelas relevantes contribuições e fascinante trajetória de luta pelo acesso a medicamentos.

Ao GPDES, pela instigante produção científica sobre financeirização e empresariamento da saúde, fundamental para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos docentes do IESC, por enriquecer sobremaneira minha caminhada na Saúde Coletiva.

À Fátima e ao Márcio da Secretaria, por serem tão solícitos e compreensivos.

Aos discentes do IESC, pela amável e inesquecível convivência.

Ao melhor de mim, meus queridos filhos Ana Clara e Benjamin, por compreenderem os momentos ausentes, dedicados à pesquisa.

À minha amada esposa Karinne, por tornar tudo possível.

*A política passa incessantemente pelo
conflito entre realismo e utopia.*

Edgar Morin

RESUMO

REZENDE, Claudio Campos da Cunha. **Saúde a que preço? Contribuições da experiência internacional para universalização do acesso e controle da Hepatite C no Brasil.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introdução – A hepatite C representa uma das maiores ameaças à saúde pública no Brasil e no mundo. Depois de anos de luta, organizações de defesa dos pacientes conseguiram incluir a eliminação da doença entre os objetivos de desenvolvimento sustentável da Agenda 2030. Nesse ínterim, surgiram novos e eficazes antivirais para o tratamento da doença, que representam a chance de cura para mais de 70 milhões de pessoas ao redor do mundo. Entretanto, os elevados preços do monopólio garantido por patentes têm impedido a universalização do tratamento no Brasil e em diversos países, colocando em risco o controle da doença e a sustentabilidade dos sistemas de saúde. **Objetivos** – Sistematizar experiências internacionais, procurando identificar estratégias de superação das barreiras de acesso ao tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta de segunda geração. Registrar os distintos contextos e atores sociais envolvidos com as restrições e garantias ao acesso. Verificar o desempenho do Brasil e demais países analisados quanto às metas de eliminação da doença. **Métodos** – Revisão integrativa da literatura, seguida de estudo de casos em perspectiva comparada entre Brasil, Austrália, China, Egito, Índia, Malásia e Rússia. **Resultados** – A alternativa de manutenção de elevados preços monopolizados no Brasil, conjugada com fontes adicionais de financiamento, mostrou-se inviável. A licença compulsória foi eficaz para inclusão da Malásia nos territórios de licenças voluntárias das originadoras e acesso a genéricos mais baratos. A centralização das aquisições e a produção local de antivirais genéricos mostraram-se eficazes para redução de preços em todos os países selecionados que as adotaram. Brasil, China e Rússia continuaram pagando preços elevados em 2020. Quanto ao desempenho para eliminação da doença, estima-se que somente Austrália e Egito chegarão a 2030 com as metas de diagnósticos e de tratamentos alcançadas, enquanto Brasil e demais países analisados só conseguirão alcançá-las após 2051. Sobre as metas de prevenção, estima-se que todos os países analisados alcançarão até 2030 as metas de transfusões sanguíneas seguras e de injetáveis seguros, mas somente Austrália e China conseguirão atingir e manter a meta de 300 agulhas e seringas por ano para usuários de drogas injetáveis. Em relação às duas principais metas, de mortalidade e de incidência, somente Austrália e Egito teriam alcançado ambas antecipadamente, com chances, embora remotas, de que o Brasil as alcance em 2042. **Conclusão** – Sem diagnósticos, a manutenção do atual cenário monopolista não possibilitaria, sequer, tratar a subdimensionada estimativa oficial de meio milhão de brasileiros infectados até 2030. Portanto, a retomada da produção local e a quebra do monopólio seriam imperativos para universalização do acesso ao tratamento e controle da doença, mas dependeriam de alguma redução na assimetria de poder do Brasil frente às corporações farmacêuticas transnacionais e seus países de origem. Nesse sentido, propõe-se adesão do Brasil à parceria público-privada *Hepatitis C Pact*, arranjo que integraria em rede o governo e diversos atores em uma resposta “transnacional” de saúde pública para o controle da hepatite C.

Palavras-chave: Acesso a medicamentos. Inovação. Saúde pública. Economia da saúde. Políticas. Planejamento e gestão em saúde.

ABSTRACT

REZENDE, Claudio Campos da Cunha. **Saúde a que preço? Contribuições da experiência internacional para universalização do acesso e controle da Hepatite C no Brasil.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introduction – Hepatitis C represents one of the greatest threats to public health in Brazil and in the world. After years of struggle, patient advocacy organizations have managed to include the elimination of the disease among the sustainable development goals of the 2030 Agenda. In the meantime, new and effective antivirals have emerged for the treatment of the disease, which represent a chance of cure for more than 70 million people around the world. However, the high prices of the monopoly guaranteed by patents have prevented the universalization of treatment in Brazil and in several countries, putting at risk the control of the disease and the sustainability of health systems. **Objectives** – Systematize international experiences, seeking to identify strategies to overcome barriers to access treatment for hepatitis C with second-generation direct-acting antivirals. Register the different contexts and social actors involved with restrictions and guarantees of access. Check the performance of Brazil and other countries analyzed regarding the disease elimination goals. **Methods** – Integrative literature review, followed by case studies in comparative perspective between Brazil, Australia, China, Egypt, India, Malaysia and Russia. **Results** – The alternative of maintaining high monopolized prices in Brazil, combined with additional sources of financing, proved to be unfeasible. The compulsory license was effective for including Malaysia in the territories of voluntary licenses from originators and access to cheaper generics. The centralization of purchases and local production of generic antivirals proved to be effective in reducing prices in all selected countries that adopted them. Brazil, China and Russia continued to pay high prices in 2020. As for the performance to eliminate the disease, it is estimated that only Australia and Egypt will reach 2030 with the diagnosis and treatment goals achieved, while Brazil and other countries analyzed will only be able to achieve them after 2051. Regarding prevention goals, it is estimated that all analyzed countries will reach by 2030 the goals of safe blood transfusions and safe injectables, but only Australia and China will be able to reach and maintain the goal of 300 needles and syringes per year for injecting drug users. Regarding the two main goals, mortality and incidence, only Australia and Egypt would have achieved both in advance, with chances, although remote, that Brazil will reach them by 2042. **Conclusion** - Without diagnoses, the maintenance of the current monopolistic scenario it would not even make it possible to treat the undersized official estimate of half a million Brazilians infected by 2030. Therefore, the resumption of local production and the breaking of the monopoly would be imperative for universal access to treatment and control of the disease but would depend on some reduction in the Brazil's power asymmetry vis-à-vis transnational pharmaceutical corporations and their countries of origin. In this sense, it is proposed that Brazil join the public-private partnership *Hepatitis C Pact*, an arrangement that would integrate a network between the government and various actors in a “transnational” public health response for the control of hepatitis C.

Keywords: Access to medicines. Innovation. Public health. health economics. Health policy. Planning and management.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura Molecular do Vírus da Hepatite C.....	93
Figura 2 - Prevalência da infecção de VHC no mundo.....	99
Figura 3 - Parâmetros para criação do mapa bibliométrico no software VOSviewer	104
Figura 4 - Mapa de termos	105
Figura 5 - Evolução temporal das publicações.....	106
Figura 6 - Países líderes em publicações.....	106
Figura 7 - Instituições líderes em publicações	107
Figura 8 - Estratégia global do setor saúde para eliminação das hepatites virais (2016-2021)	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - AAD de segunda geração incluídos na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS	32
Tabela 2 - Síntese dos resultados da investigação nos países selecionados.....	38
Tabela 3 - Síntese dos resultados de expansão de cobertura da proposta de CUS	111

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais atores envolvidos com oposição a patentes de sofosbuvir nos países selecionados.....	42
Quadro 2 - Fabricantes locais de antivirais de ação direta genéricos	50
Quadro 3 - Principais lições aprendidas para universalização do acesso e controle da hepatite C no Brasil.....	63
Quadro 4 - Direções estratégicas para eliminação da hepatite C	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD	Antiviral de Ação Direta
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
APS	Atenção Primária à Saúde
BIS	<i>Bank for International Settlements</i>
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRL	Real, moeda oficial do Brasil
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
Conasems	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CUS	Cobertura Universal de Saúde
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV e das Hepatites Virais
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUR	Euro, moeda oficial de 15 dos 27 países-membros da União Européia
FOAESP	Fórum das ONG/Aids do Estado de São Paulo
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GPRM	<i>Global Price Reporting Mechanism</i>
VHB	Vírus da Hepatite B
HCC	Hepatite C Crônica
VHC	Vírus da Hepatite C
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HV	Hepatites Virais
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
INF	Interferon-alfa
Inserm	<i>National Institute for Health and Medical Research</i>

ITPCRU	<i>International Treatment Pre-paredness Coalition</i>
LPI 9.279/96	Lei de Propriedade Industrial, vigente no Brasil
MPP	<i>Medicines Patent Pool</i>
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos Sem Fronteiras
NANBH	Hepatite não-A não-B
NHS	<i>National Health System</i>
NHSA	<i>National Healthcare Security Administration</i>
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
ODS	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
OMC	Organização Mundial de Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização Não Governamental
ONU	Organização das Nações Unidas
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCDT-VHC	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções
PDP	Parceria de Desenvolvimento Produtivo
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PEG INF	Alfapeginterferona
PI	Propriedade Intelectual
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PNVS	Política Nacional de Vigilância em Saúde
PWID	<i>People Who Inject Drugs</i>
PUBPAT	<i>Public Patent Foundation</i>
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido Ribonucleico
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2
SES	<i>Safety-engineered syringe</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
STORM-C	<i>Strategic Transformation of the Market of Hepatitis C treatments</i>
TAG	<i>Treatment Action Group</i>

TCU	Tribunal de Contas da União
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
WoS	<i>Web of Science Core Collection, base de dados</i>
USD	Dólar dos Estados Unidos da América
USP	Universidade de São Paulo
UTR	<i>Untranslated Region</i> (Região Não Codificante)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA	15
1.2 PERGUNTA DA PESQUISA	28
1.3 OBJETIVOS	29
1.4 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO	30
1.5 HEPATITE C.....	30
1.6 AVANÇOS DA SEGUNDA GERAÇÃO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA.....	31
2 REFERENCIAIS DA INVESTIGAÇÃO E PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	34
2.1 ESTUDO DE CASOS COMPARADOS: CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DE PAÍSES E INDICADORES	35
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
3.1 FONTES ADICIONAIS DE FINANCIAMENTO	39
3.2 USO DE FLEXIBILIDADES DO ACORDO TRIPS COMO ESTRATÉGIAS DE ACESSO.....	41
3.3 COMPRAS CENTRALIZADAS	48
3.4 PRODUÇÃO LOCAL.....	50
3.5 PREÇOS DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO	56
3.6 DESEMPENHO DOS PAÍSES SELECIONADOS QUANTO ÀS METAS DE ELIMINAÇÃO	60
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	91
ANEXO A – ESTRUTURA MOLECULAR E CICLO DE VIDA DO VÍRUS DA HEPATITE C	92
ANEXO B – TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO.....	95
ANEXO C – HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	96
ANEXO D – EPIDEMIOLOGIA	98
ANEXO E – MONOTERAPIA: INTERFERON-ALFA ISOLADO.....	100
ANEXO F – DUPLA TERAPIA: INTERFERON-ALFA E RIBAVIRINA.....	101
ANEXO G – DUPLA TERAPIA: ALFAPEGINTERFERONA E RIBAVIRINA	102
ANEXO H – MAPEAMENTO BIBLIOMÉTRICO E TÉCNICA DE <i>CLUSTERING</i>	103
ANEXO I – INSERÇÃO DAS HEPATITES VIRAIS NAS AGENDAS DE SAÚDE GLOBAL E DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	108

1 INTRODUÇÃO

A presente dissertação examina estratégias de acesso sustentável a novos medicamentos para controle da hepatite C no Brasil, no contexto do atual sistema de propriedade intelectual e da Agenda 2030. A pesquisa se divide em quatro capítulos. O primeiro capítulo apresenta a caracterização do problema, a pergunta da pesquisa e seus objetivos, a justificativa para o estudo, definições sobre a doença e o agente causador, além dos avanços da segunda geração de antivirais de ação direta (AAD) para o tratamento da hepatite C em relação à geração anterior. O segundo capítulo contém os referenciais teóricos da investigação e os procedimentos metodológicos, com parte relevante da pesquisa bibliográfica, que auxiliou na estruturação da dissertação, disponibilizada como anexos (A ao G). A seção 2.1 do capítulo detalha os critérios para o estudo de casos em perspectiva comparada internacional, realizado para identificar estratégias bem sucedidas e atores-chave na superação das barreiras de acesso para controle da doença (*benchmarking*). O terceiro capítulo apresenta os resultados da pesquisa e as discussões suscitadas no alcance, ou não, dos objetivos da dissertação. O quarto e último capítulo elenca considerações finais sobre o tema, buscando recapitular os principais achados da pesquisa e recomendar ações para aperfeiçoamento das políticas públicas que se articulam¹ para prover proteção social em saúde aos pacientes, assim como para a continuidade dos estudos sobre o tema.

1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Os sistemas de saúde encontram-se pressionados por gastos crescentes, com a incorporação de novos medicamentos sendo apontada, entre outras tecnologias em saúde², como principal vetor do aumento de gastos (SORENSEN *et al.*, 2013; WILLEMÉ; DUMONT, 2015; GADELHA, 2017). Mudanças demográficas e epidemiológicas, excesso de

¹ Considerando a adoção de políticas transversais e interdisciplinares que envolvam todas as esferas de governo, de forma que os interesses econômicos sejam articulados e orientados pelos interesses sociais. Nesse sentido, deverá(ão) ser: fortalecida a política de avaliação e incorporação tecnológica, de forma a evitar que o sistema de saúde incorpore tecnologias que não sejam adequadas ao seu modelo institucional e ao perfil epidemiológico da população, bem como refrear a crescente judicialização da saúde; (re)incorporadas as instâncias representativas da sociedade; aprimorado o aparato regulatório estatal referente à incorporação tecnológica e ao uso de seu poder de compra; adequados os modelos de gestão, incentivos e aporte de fomentos para o fortalecimento do CEIS (GADELHA; BRAGA, 2016).

² Compreendem as tecnologias em saúde: medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e suporte, bem como programas e protocolos assistenciais (BRASIL, 2005).

procedimentos³ (ROMANO *et al.*, 2015), além de outros fatores, tanto pelo lado da demanda quanto da oferta, também figuram como determinantes do aumento de gastos com saúde, indicando se tratar de um fenômeno multifatorial, duradouro e cercado de incertezas (VIANNA, 2002; MARTÍN *et al.*, 2011; PAMMOLLI *et al.*, 2012; JAYAWARDANA *et al.*, 2019; AMIRI *et al.*, 2021).

Esse aumento representa um desafio para a maioria dos países, cuja superação depende de um complexo equilíbrio entre controle de custos, promoção da inovação e acesso a tratamentos benéficos com equidade⁴ e capacidade aquisitiva⁵ (SORENSEN *et al.*, 2013). Mesmo países de alta renda⁶, que reduziram gastos com medicamentos durante a década de 2000 (devido ao impacto de políticas de contenção de custos e da expiração de patentes⁷), verificaram uma retomada do crescimento após 2013 (BERMUDEZ *et al.*, 2020). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta desafio ainda maior diante da renúncia de arrecadação fiscal, definida como gastos tributários (OCKÉ-REIS, 2018), que amplia o poder do setor privado da saúde e minimiza gastos que asseguram, ou tentam assegurar, políticas públicas de saúde com equidade, integralidade e universalidade à população (ARAGÃO, 2011; MENDES; WEILLER, 2015; BAHIA; SCHEFFER, 2018).

A partir de 2013, novos AAD para o tratamento de hepatite C passaram a pautar debates sobre sustentabilidade do acesso a medicamentos e dos sistemas de saúde nos mais variados foros de Saúde Global, revelando controvérsias entre custos e preços exorbitantes de medicamentos que representariam, ou não, inovações que justifiquem o monopólio

³ Induzido por um modelo de atenção à saúde que supervaloriza a doença e as práticas da medicina curativa, especializada e hospitalar, que se contrapõem às ações de promoção da saúde e de prevenção das doenças articuladas com a atenção, recuperação e reabilitação das pessoas na perspectiva da integralidade do cuidado e do acesso aos serviços (GIL, 2006).

⁴ É necessário distinguir equidade nas condições de saúde da equidade no acesso e na utilização dos serviços de saúde, por possuírem determinantes distintos. A equidade é abordada em duas dimensões: horizontal e vertical. A primeira corresponde à igualdade entre iguais e a segunda é entendida como a desigualdade entre desiguais. A equidade no acesso, em geral, está relacionada à equidade horizontal, operacionalizada como igualdade de utilização de serviços de saúde entre grupos sociais para necessidades de saúde iguais. A equidade vertical é geralmente empregada no financiamento, com a progressividade no financiamento da saúde representando uma situação de equidade vertical (TRAVASSOS; CASTRO, 2012).

⁵ Um aspecto fundamental do acesso a medicamentos é a capacidade aquisitiva (*affordability*) e que seu custo não suponha uma proporção excessiva da renda, de forma que impeça sua compra ou obrigue o usuário a renunciar a outros bens básicos para poder adquirir os medicamentos de que necessita. A expressão “gasto catastrófico em saúde” tem sido utilizada nesse sentido, para caracterizar o ônus financeiro excessivo às famílias (LUIZA *et al.*, 2016). Caso os medicamentos estejam cobertos por um seguro social e sejam gratuitos ou subvencionados para o usuário, o custo continua sendo importante, pois pode questionar a sustentabilidade financeira do sistema de saúde (FROST; REICH, 2008; AHMED *et al.*, 2008; OPAS, 2009).

⁶ Membros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE).

⁷ Patentes são títulos de propriedade temporária sobre uma invenção, outorgados pelo Estado aos inventores ou outras pessoas físicas, ou jurídicas, detentoras de direitos sobre a tecnologia que lhes garante a exclusividade de uso econômico de sua criação (INPI, 2019). Em perspectiva crítica, são instrumentos comerciais por meio dos quais corporações farmacêuticas transnacionais fixam altos preços e impedem que populações tenham seu direito à saúde garantido (VILLARDI; FONSECA, 2017).

temporário (mesmo desvinculado de pesquisa) sobre exploração, comercialização, uso e licenciamento garantido por patentes (BERMUDEZ, 2018a). O sofosbuvir, um inibidor de polimerase NS5B produzido pela farmacêutica Gilead Sciences⁸, foi o primeiro AAD de segunda geração introduzido no mercado, em 2014. Tornou-se a “espinha dorsal” (FREEMAN; HILL, 2016) de diferentes esquemas terapêuticos⁹, apesar do preço inicial “ultrajante” (TROOSKIN *et al.*, 2015) nos Estados Unidos da América (EUA): USD 1 mil por comprimido ou US\$ 84 mil por 12 semanas de tratamento, sem considerar os demais medicamentos¹⁰ que complementam a terapia (BERMUDEZ *et al.*, 2016). O preço levou ao racionamento do tratamento, restringindo o sofosbuvir e outros AAD de segunda geração apenas aos doentes mais graves em muitos países, inclusive nos de alta renda (YILMAZ *et al.*, 2016; UNITAID, 2017b).

Em 2015, o sofosbuvir e mais duas dessas novas tecnologias em medicamentos, daclatasvir (BMS) e simeprevir (Janssen), foram incorporadas ao SUS pelo Ministério da Saúde (MS) com assessoramento da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias¹¹ (Conitec). A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT-VHC), na ocasião, foi baseada nas melhores evidências científicas¹², no uso racional de medicamentos¹³, na busca por melhores resultados em saúde pública e pela sustentabilidade do acesso universal ao tratamento. Uma estratégia custo-efetiva foi utilizada para permitir menores índices de efeitos adversos e maior expectativa de cura, com terapias baseadas nos três novos AAD restritas a pacientes com fibrose hepática avançada¹⁴ pelo impacto orçamentário dos elevados preços do monopólio (BRASIL, 2015). Com a incorporação desses três novos AAD ao SUS, os gastos com medicamentos do MS

⁸ Na presente dissertação, adotou-se o termo “Gilead Sciences” para se referir à corporação farmacêutica transnacional. Em contextos específicos abordados pelo estudo, poderão ser citados os nomes de suas subsidiárias.

⁹ Por ter apresentado elevada atividade antiviral contra todos os genótipos e baixa probabilidade de selecionar cepas resistentes, demonstrando bons níveis de segurança e tolerância para os pacientes, além de não apresentar interações medicamentosas relevantes (MARIÑO *et al.*, 2014).

¹⁰ Como, por exemplo, o inibidor de NS5A Daklinza® (daclatasvir), AAD de segunda geração pangenótipo da Bristol-Myers Squibb (BMS), lançado em 2015 nos EUA a USD 750,00 o comprimido ou USD 63 mil por tratamento de 12 semanas (MSF, 2018).

¹¹ Em cooperação com a Secretaria de Vigilância em Saúde, a Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2015).

¹² Utilizando-se o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), sistema oficialmente utilizado pela OMS (BRASIL, 2015).

¹³ O uso racional de medicamentos é considerado um dos elementos-chave recomendados pela OMS para as políticas de medicamentos e definido, segundo a Política Nacional de Medicamentos do Brasil, como “o processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade” (BRASIL, 2002).

¹⁴ Em sintonia com diretrizes de incorporação da OMS à época (WHO, 2014).

aumentaram em 230% (USD 255 milhões), quando comparados a 2014 (BENZAKEN *et al.*, 2019), e com o sofosbuvir sendo responsável pelo maior gasto do MS com medicamentos em 2016 (USD 206 milhões¹⁵), cerca de 25% do gasto total do ano (CHAVES *et al.*, 2018).

Interessante notar que o atual sistema de propriedade intelectual, consolidado a partir do Acordo TRIPS (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) da Organização Mundial do Comércio (OMC), apresenta a recuperação de investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) como argumento para preços exorbitantes praticados pela indústria farmacêutica (ABBOTT, 2016; VILLARDI; FONSECA, 2017). Embora existam investimentos em P&D pelos quais a indústria deva receber retorno, é preciso diferenciar custo de preço e como estes impactam na sustentabilidade do acesso a medicamentos e dos sistemas de saúde (BERMUDEZ, 2016a).

No caso do sofosbuvir, os custos de desenvolvimento da Gilead Sciences foram estimados em USD 125 milhões (AMFAR, 2015; FREEMAN; HILL, 2016) com a finalização de ensaios clínicos da Fase 3¹⁶, pois esse medicamento fazia parte do portfólio de produtos da Pharmasset, farmacêutica comprada pela Gilead Sciences por cerca de USD 11 bilhões (FREEMAN; HILL, 2016). Como a Pharmasset era listada na NASDAQ¹⁷, seus demonstrativos financeiros (desde seu início, em 2001, até sua compra pela Gilead Sciences, em 2011) eram de domínio público e permitiram apurar com precisão os reais custos de P&D do sofosbuvir, desde a pesquisa básica até a finalização de ensaios clínicos da Fase 2 e início da Fase 3: USD 281 milhões (AMFAR, 2015).

O preço de lançamento do sofosbuvir, portanto, só teria relação com os custos de P&D se a população-alvo fosse muito pequena (medicamentos órfãos, doenças raras), o que não seria o caso¹⁸. Nos EUA, estima-se que existam mais de 3 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (VHC). Se todos com hepatite C crônica (HCC) fossem tratados, o gasto com sofosbuvir seria de aproximadamente USD 227 bilhões e ficaria muito próximo do total anual de gastos com medicamentos (USD 260 bilhões) do sistema de saúde estadunidense (SENIOR, 2014). Nos três primeiros anos desde o lançamento, esse esquema de preços gerou uma receita de US\$ 31,5 bilhões para a Gilead Sciences somente com a

¹⁵ R\$ 721.617.868,83 convertidos pela cotação média do dólar Ptax Real/Dólar em 2016 (R\$ 3,50).

¹⁶ Ensaios clínicos da Fase 3 com 982 pacientes para Sovaldi® (sofosbuvir), 1.952 pacientes para Harvoni® (sofosbuvir/ ledipasvir) e um custo de USD 42 mil por paciente (FREEMAN; HILL, 2016).

¹⁷ *National Association Securities Dealers Automated Quotation*, bolsa de valores dos EUA que concentra empresas de tecnologia (GAZZONI JUNIOR, 2019).

¹⁸ Estimativas globais de carga de doença, com base em dados de 2015, mostraram que cerca de 71,1 milhões de pessoas em todo o mundo são virêmicas, correspondendo a uma prevalência de 1% (BLACH *et al.*, 2017).

comercialização do Sovaldi®¹⁹, quase o triplo do valor desembolsado para aquisição da Pharmasset (FREEMAN; HILL, 2016), e com projeção de lucros de USD 200 bilhões (retorno sobre investimento de 20 para 1) até 2030 (BRENNAN; SHRANK, 2014).

Para efeitos comparativos, no início de 2015, o preço conjunto de dois genéricos pangênóticos (sofosbuvir + daclatasvir) para o tratamento de 12 semanas foi estimado em USD 122,00, com custos de produção e margem de lucro de 50% inclusos, caindo para USD 76,00 (USD 62,00 sofosbuvir e USD 14,00 daclatasvir) em 2017, reflexo de mais empresas produzindo com economias de escala (MSF, 2018). E essa disparidade verificada entre custos e preços não seria exceção. Durante um período de 15 anos (1995 a 2010), os custos de P&D, majoritariamente compostos pelos custos dos ensaios clínicos em humanos (MORTON; KYLE, 2011), aumentaram em USD 34,2 bilhões, enquanto as receitas aumentaram seis vezes mais rápido, em USD 200,4 bilhões (FREEMAN; HILL, 2016). A inelasticidade da demanda ao preço (SIMONSEN *et al.*, 2016), entre outros fatores que influenciam o consumo de medicamentos, teria contribuído para concretizar o atual cenário de descolamento entre preços e custos (BERMUDEZ, 2014; LUIZA *et al.*, 2016).

A literatura sobre eficácia terapêutica reconhece o sofosbuvir e demais AAD de segunda geração como a maior inovação da indústria farmacêutica desde que a hepatite C foi descoberta em 1989, por ter alterado a epidemiologia da infecção (permitindo a cura em mais de 90% dos casos) e a incidência de complicações induzidas pelo VHC (descompensação hepática, transplante hepático e hepatocarcinogênese), reduzindo substancialmente custos socioeconômicos da doença no longo prazo (GUTIERREZ *et al.*, 2015; WIRTH; MANN, 2016; MAYBERRY; LEE, 2019). No entanto, o sofosbuvir não cumpriria ao menos um dos três requisitos estabelecidos pelo Acordo TRIPS para concessão da patente: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial (VILLARDI; FONSECA, 2017), por ter sido desenvolvido com conhecimento que já estaria em domínio público, com compostos rotineiros na prática químico-farmacêutica e com técnicas científicas já conhecidas há décadas (MSF, 2017). Esse reconhecimento controverso teria posicionado o sofosbuvir em uma zona turva entre eficácia e inovação²⁰, que passou a ser explorada estrategicamente pela Gilead Sciences para bloquear a concorrência.

¹⁹ Nome comercial do sofosbuvir adotado pela Gilead Sciences.

²⁰ Embora nomeados, os requisitos de patenteabilidade não são definidos pelo Acordo TRIPS, cabendo aos países interpretá-los (VILLARDI; FONSECA, 2017). A essa subjetividade, somam-se vieses que perpassam a reflexão sobre saúde e inovação (GREENHALGH, 2013 *apud* COSTA; BAHIA, 2017) e problemas advindos das investigações patrocinadas por empresas produtoras de medicamentos (COSTA; BAHIA, 2017).

Assim, justificativas da farmacêutica evoluíram de alegações subjetivas, como “acreditamos que o preço de Harvoni® reflete o valor do medicamento” (FREEMAN; HILL, 2016, p. 930), para uma linha de preço baseado em valor (*value-based*) ou custo-efetivo, relacionado ao “custo por cura” estimado, equivalente ao custo médio de vida para o tratamento por paciente com HCC antes da introdução do Sovaldi® (TROOSKIN *et al.*, 2015). Porém, as alegações apresentadas seriam frágeis²¹ e, no curto prazo, a capacidade aquisitiva (*affordability*) na tomada de decisão sobre incorporação acabou prevalecendo (BERMUDEZ *et al.*, 2016). Segundo Freeman e Hill (2016), o atual sistema de preços baseados em valor, introduzido para testar e controlar preços, foi eficientemente “ressignificado” pelas corporações farmacêuticas transnacionais e tornou-se parte do problema. E, enquanto persistir, surgirão medicamentos inovadores, mas nunca a preços inovadores²² que tragam benefícios para a saúde global (FREEMAN; HILL, 2016).

O caso do sofosbuvir reforçou as críticas relacionadas à concretização dos objetivos dispostos no artigo 7 do Acordo TRIPS. A aplicação das normas deveria gerar inovações na área farmacêutica (novos medicamentos, formas de diagnóstico ou métodos terapêuticos) com “*transferência e difusão de tecnologia*” para redução do abismo tecnológico entre países do chamado “norte global” e “sul global”, por meio da ampliação de conhecimentos em domínio público, conduzindo ao bem-estar social e econômico, com equilíbrio entre direitos e obrigações (VILLARDI; FONSECA, 2017; CHAVES, 2016). Todavia, evidências apontam justamente o efeito contrário (BOLDRIN; LEVINE, 2013), corroborando o entendimento de que o depósito de mais de 100 pedidos de patentes, feitos pela farmacêutica Chiron Corporation em 20 países, desde a década de 1980 (COHEN, 1999), foram determinantes para o atraso no desenvolvimento dos AAD de segunda geração (ABIA, 2015).

²¹ A eficácia do tratamento pode ser superestimada, com taxa de resposta virológica sustentada (RVS) real entre 5% a 10% inferior à observada em ensaios clínicos (ROCKSTROH, 2015) e o acesso restrito ao tratamento pode aumentar o risco de reinfeção após a cura (GRADY *et al.*, 2013). Além disso, em contraste aos tratamentos anteriores, a perspectiva de cura provável em poucas semanas pode levar todos os infectados testados a buscarem tratamento ao mesmo tempo ou em período condensado (PETTA *et al.*, 2014).

²² Os autores utilizam duas analogias para sustentar sua linha de pensamento: 1) Se a Gilead tivesse inventado o e-mail, um “Gmail” custaria USD 0,90 com base no fato de que seria mais barato do que um selo de USD 1,00 e teria rastreamento e entrega instantâneas, sendo inimaginável um mundo sem a mudança radical (inovação disruptiva) de preços do e-mail; 2) Embora os ingredientes para um tratamento de 12 semanas de Sovaldi® custem menos de USD 100,00, o preço de varejo nos EUA chegou a USD 84 mil. Para colocar esse preço em perspectiva, se a Apple colocasse a mesma margem (*mark-up*) de 100.000% em um novo iPhone, esse custaria USD 1 milhão.

Cientes dessa assimetria entre nações signatárias, países periféricos mobilizaram seus recursos políticos de tensionamento²³ para incluir no Acordo TRIPS flexibilidades e salvaguardas de saúde pública. Entretanto, alianças estratégicas²⁴ entre corporações farmacêuticas transnacionais e governos de países centrais (VILLARDI; FONSECA, 2017), que conseguiram impor dispositivos TRIPS-plus²⁵, têm tornado tais salvaguardas sem efeito. Como exemplos, tentativas de uso da licença compulsória²⁶ têm sido alvo de retaliações comerciais na OMC (BERMUDEZ *et al.*, 2020), enquanto o uso da licença voluntária²⁷ (adotada pela Gilead Sciences com o sofosbuvir) tem servido para controlar a produção de genéricos (com o titular da patente limitando quem pode produzir sob sua licença) e controlar mercados (uma vez que o titular tem limitado o escopo geográfico das licenças a países de baixa renda e de média renda inferior, excluindo países de renda média superior e de alta renda) (VIEIRA, 2015).

Percebe-se, desse modo, que iniciativas para superação de barreiras relacionadas às dimensões “disponibilidade” e “capacidade aquisitiva” do acesso a medicamentos, no contexto do Acordo TRIPS, não convergem necessariamente para uma perspectiva de inovação socialmente orientada, que traga desenvolvimento para países periféricos (CHAVES, 2016). Tal situação prolonga ao máximo monopólios que maximizam lucros de corporações farmacêuticas transnacionais (VILLARDI; FONSECA, 2017), indicando que a sustentabilidade do acesso a medicamentos e o lançamento de novos produtos a preços inacessíveis continuarão sendo os principais desafios para o futuro (BERMUDEZ *et al.*, 2016).

²³ Em foros multilaterais, com a aprovação da Declaração de Doha na OMC (2001), da Agenda para o Desenvolvimento na Organização Mundial de Propriedade Intelectual (2006) e da Estratégia Global e Plano de Ação sobre Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual na OMS (2008) (CHAVES, 2016).

²⁴ Que remontam ao Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT), de 1994, e à aprovação do Acordo TRIPS em 1995, com participação direta das corporações farmacêuticas (Pfizer) no Comitê Assessor de Negociações Comerciais dos EUA (VILLARDI; FONSECA, 2017).

²⁵ Trata-se de dispositivos que vão além das exigências estabelecidas pelo Acordo TRIPS e que fortalecem os direitos de propriedade intelectual. No caso das patentes farmacêuticas, dispositivos TRIPS-plus podem anular salvaguardas de proteção da saúde pública ou criar situações que fortalecem a exclusividade de mercado para um determinado produto e empresa, dificultando as possibilidades de concorrência com medicamentos genéricos (CHAVES, 2016).

²⁶ Medida que possibilita a produção local ou a importação de versão genérica de medicamentos a preços acessíveis, sem a autorização do detentor da(s) patente(s) relacionada(s) mediante hipóteses específicas, como emergência de saúde pública (CHAVES; OLIVEIRA, 2007).

²⁷ A licença voluntária é um acordo entre um fabricante originador e fabricante(s) genérico(s), que permite a produção e venda de um medicamento patenteado em determinados países, sujeito aos termos de licenciamento. As licenças podem ser acordadas bilateralmente entre o detentor da patente e os fabricantes de genéricos, ou negociadas por meio de mecanismos de *pool* de patentes, como o MPP (SIMMONS *et al.*, 2019).

Com a aprovação da Agenda 2030 pela Assembleia Geral das Nações Unidas²⁸, em 2015, a “eliminação das hepatites virais como ameaça à saúde pública”²⁹ e a garantia de “medicamentos seguros, eficazes, de qualidade e acessíveis para todos” (UN, 2015) passaram a integrar objetivos de desenvolvimento sustentável (ODS) articulados, pactuados pelo Brasil e demais 193 países-membros. Em apoio e resposta à agenda, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu a primeira estratégia global do setor saúde para eliminação das hepatites virais (HV), estabelecendo metas relativas e absolutas para alcance dos objetivos por cada país-membro. As duas principais metas de eliminação (*impact targets*) tiveram como linha de base (*baseline*) o ano de 2015: redução de 90% de novas infecções crônicas³⁰ e de 65% da mortalidade relacionadas às hepatites B e C³¹ até 2030 (WHO, 2016a).

Como metas absolutas, combinadas entre as hepatites B e C, a OMS estabeleceu incidência de VHC até 2030 menor ou igual a 5 por 100 mil para a população geral e de 2 por 100 mil para pessoas que injetam drogas (*people who inject drugs* ou *PWID*), grupo considerado estratégico para a eliminação ser bem sucedida³². Mais cinco metas sinérgicas de cobertura de serviços (*service coverage targets*) em prevenção (90% de injetáveis seguros até 2030; 100% de transfusões sanguíneas seguras até 2030; 300 agulhas e seringas por ano para PWID), diagnóstico (90% das pessoas com VHC diagnosticadas até 2030) e tratamento (pelo menos 80% dos diagnosticados sendo tratados até 2030, com ressalvas³³) também foram

²⁸ Organização internacional fundada em 1945, formada por países que se reuniram voluntariamente para trabalhar pela paz e desenvolvimento mundiais. Fonte: <https://nacoesunidas.org/conheca/>.

²⁹ O termo saúde pública se refere às iniciativas que tenham por objetivo reduzir na população a ocorrência de doenças, as incapacidades produzidas por estas doenças, as mortes prematuras e o desconforto. Ao avaliar se um determinado problema pode ser um problema de saúde pública, deve-se considerar a carga de mortalidade, morbidade e sofrimento causados pela doença. Segundo especialistas, esta carga é caracterizada em duas áreas: 1) o impacto no indivíduo em termos de anos potenciais de vida perdidos, a extensão de incapacidade, dor e desconforto, o custo do tratamento, e o impacto na família do indivíduo; e 2) o impacto na sociedade – mortalidade, morbidade e custos do tratamento para a sociedade. Outro critério que deve ser adotado para definir um problema de saúde pública é o seu potencial epidêmico. Por exemplo, a gripe aviária, embora tenha atingido apenas um reduzido número de indivíduos, foi tratada como problema de saúde pública devido ao seu enorme potencial de expansão (SILVA, 2018, p. 84).

³⁰ A redução de 90% na incidência refere-se à combinação de redução de 95% de novas infecções pelo vírus da hepatite B (VHB) e de 80% pelo VHC (WHO, 2016a, 2021a).

³¹ Entre as HV, as hepatites B e C representam as maiores ameaças à saúde pública em âmbito mundial. Contudo, o aumento da cobertura vacinal em crianças (84% das crianças nascidas em 2015 receberam as três doses da vacina recomendadas pela OMS) tem reduzido novas infecções pelo vírus da hepatite B (VHB), enquanto as mortes globais por HV continuam aumentando em função do VHC (WHO, 2017).

³² Estudo conduzido por Trickey *et al.*, (2019) confirmou a relevância do uso de drogas injetáveis na transmissão do VHC. Embora cerca de apenas 0,23% da população global fosse usuária de drogas injetáveis em 2017, esse grupo populacional representaria 8% das infecções de VHC prevalentes. Os autores estimam que se o risco aumentado de transmissão de VHC entre PWID fosse removido, 43% das infecções por VHC poderiam ser evitadas globalmente entre 2018 e 2030, embora com variabilidade regional (79% em países de alta renda contra 38% em países de baixa e média renda).

³³ A Estratégia Global de Eliminação das HV definiu a redução da mortalidade combinada para VHB e VHC para ≤ 6 por 100.000 por ano em nível global. O uso de taxas-alvo de mortalidade específicas para o VHB e

estabelecidas para garantir a eliminação. Estas devem ser alcançadas e mantidas por pelo menos dois anos (WHO, 2016a, 2021a).

Em 2018, constatou-se que muitos países signatários da Agenda 2030 ainda não possuíam um programa nacional para eliminação³⁴ da hepatite C em vigor, apesar de avanços significativos³⁵. E mesmo nos países que possuíam planos, a disponibilidade e a correta alocação de recursos, bem como o comprometimento de atores-chave para superar barreiras de acesso ainda seriam insuficientes para o alcance das metas (POPPING *et al.*, 2019). Com base nos critérios de desempenho estabelecidos pela OMS, que incluem a implementação ou existência de programas de redução de danos, remoção de restrições ao tratamento³⁶ e número suficiente de pacientes diagnosticados e tratados, verificou-se que apenas 12 países estariam no caminho (*on-track*) para atingir as metas de eliminação até 2030: Austrália, Egito, França, Geórgia, Islândia, Itália, Japão, Mongólia, Países Baixos, Espanha, Suíça e Reino Unido (MURPHY, 2018).

Nos últimos anos, percebeu-se que os tratamentos iniciados para VHC diminuíram, mesmo em países de alta renda. Em 2019, estima-se que os EUA trataram 60% menos pacientes do que em 2015 (BLACH *et al.*, 2021). Para 2020, estimativas globais apontam que 1 milhão de pacientes teriam iniciado tratamento, mas apenas quatro países estariam *on-track*: Egito, França, Islândia e Espanha (RAZAVI *et al.*, 2021), indicando que, mesmo antes da COVID-19, muitos países já enfrentavam dificuldades para alcançar as metas de eliminação da doença. A Itália seria um deles, com redução de 35% dos tratamentos iniciados em 2019 em relação à 2018. Com o COVID-19, os esforços para diagnosticar o VHC no país também foram duramente afetados, mesmo com um programa de triagem nacional promulgado por lei em 2020. Isso ilustra que atrasos na programação tensionarão ainda mais os planos nacionais e regionais de eliminação, sugerindo que apenas um grupo de países de alta renda conseguirá atingir as metas de redução da mortalidade (BLACH *et al.*, 2021).

Dados mais recentes, do relatório global sobre progresso no combate de HIV, hepatites virais e doenças sexualmente transmissíveis da OMS, apontaram a necessidade de expandir

VHC dependerá da epidemiologia nacional das HV e das contribuições relativas de VHB e VHC para mortalidade geral (WHO, 2021a).

³⁴ Importante esclarecer que a eliminação não equivale à erradicação do vírus VHC, pois esta dependeria provavelmente de uma vacina, não existente, que seria aplicada na maior parte da população. Portanto, eliminar o vírus VHC até 2030, de acordo com as metas OMS/ONU, significa reduzir em 80% as chances de novas infecções e em 65% o número de mortes causadas pela hepatite C.

³⁵ Em 2012, menos de 20 países-membros possuíam planos nacionais de eliminação. Em 2018, 124 países-membros passaram a ter (WHO, 2020).

³⁶ Qualquer país que tenha restrições ao tratamento em vigor, i. e., tratar somente doentes mais graves, é automaticamente excluído da lista “*on-track*” (MURPHY, 2018).

urgentemente o acesso a diagnósticos simples e de qualidade garantida, considerando a capacidade aquisitiva, para fornecer tratamento e cuidados adequados aos cronicamente infectados. Globalmente, 9,4 milhões de pacientes com HCC receberam ou estariam recebendo tratamento, quase 10 vezes mais do que a *baseline* de 2015³⁷, mas ainda distante da meta de 40 milhões até 2030. A ampliação do acesso ao tratamento, apesar de aquém da meta, já teria sido suficiente para reverter, pela primeira vez, a tendência de aumento da mortalidade por VHC, de 400 mil em anos anteriores (WHO, 2017) para 290 mil em 2019, embora desconsidere os impactos recentes da pandemia de COVID-19³⁸. O relatório também informou que cerca de 1,5 milhão de novas infecções de HCC foram registradas em 2019. Diante da inexistência de uma vacina³⁹, preços reduzidos⁴⁰ teriam transformado o tratamento numa intervenção acessível de alto impacto, mas sua cobertura permaneceria baixa, em 13% (21% diagnosticados e 62% de diagnosticados tratados) em relação à *baseline* de 2015, e precisaria aumentar quase seis vezes nessa década para atingir as metas de eliminação global até 2030 (WHO, 2021b).

Em relação ao Brasil, verificou-se que seu plano nacional de eliminação, aprovado em 2017 pela Comissão Intergestores Tripartite⁴¹ e lançado em 2018 pelo MS, teve como objetivo geral “ampliar o acesso à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da hepatite C, envolvendo as três esferas de governo, para a redução de novas infecções e de mortalidade” (BRASIL, 2018a). Estabeleceu grupos prioritários (PWID, encarcerados, entre outros) e etapas para a eliminação, com base em diretrizes propostas por WHO (2007) e Townsend (2013). Estudo de Benzaken *et al.*, (2018), que referenciou o plano, estimou prevalência de 657 mil indivíduos com viremia elegíveis ao tratamento⁴². Destes, 104.240 já teriam sido

³⁷ Até 2015, estima-se que apenas 20% de todas as pessoas cronicamente infectadas pelo VHC haviam sido diagnosticadas e somente 7% dos diagnosticados, cerca de 1 milhão de pessoas, tenham iniciado tratamento (WHO, 2017).

³⁸ Estudo de Blach *et al.*, (2021), que comparou os esforços globais de eliminação da Hepatite C diante do impacto da COVID-19, estima que o atraso de um ano nas intervenções (diagnóstico e tratamento) poderá causar um excesso de 44.800 casos de hepatocarcinogênese e 72.300 óbitos relacionados às doenças hepáticas entre 2020 e 2030.

³⁹ Okairos, que era uma das vacinas mais promissoras (utilizava um vetor de adenovírus derivado de chimpanzé com material genético do VHC, para estimular uma resposta de células T específicas da hepatite C), apresentou resultados da fase I e II pouco satisfatórios e foi descontinuada em 2019 (SCHMIDT *et al.*, 2021).

⁴⁰ Que teriam chegado a USD 60,00 por tratamento de 12 semanas com sofosbuvir e daclatasvir genéricos pré-qualificados pela OMS, mas permaneceriam inacessíveis a países de renda média superior, como o Brasil, devido às barreiras patentárias (OMS, 2021).

⁴¹ A Comissão Intergestores Tripartite é um espaço intergovernamental, político e técnico, em que ocorre o planejamento, negociação e implementação das políticas públicas de saúde. Constitui-se paritariamente por representantes do Ministério da Saúde (MS), do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems). Fonte: BVSMS. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/sus/comissoes.php>. Acesso em: 27 dez. 2020.

⁴² A falta de diagnósticos e a subnotificação sugerem um número bem superior, estimado em 1.787.000 (LOBATO *et al.*, 2019; BLACH *et al.*, 2017).

diagnosticados e parte tratados, restando 552.760 para serem localizados. Estabeleceu-se como metas do plano nacional diagnosticar 30 mil pessoas em 2018 e, a partir de 2019, 40 mil pessoas por ano até 2030. Dos diagnosticados com viremia, a meta estabelecida foi tratar 19 mil pacientes elegíveis em 2018, 50 mil por ano, entre 2019 e 2024, e 32 mil por ano de 2025 a 2030 (BRASIL, 2018a).

Entre as diferentes ações desencadeadas pelo plano de eliminação, coordenadas pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV e das Hepatites Virais (DIAHV), destacou-se a revisão do PCDT-VHC em 2018, ampliando o tratamento pelo SUS para todos os pacientes com HCC independentemente do estágio de fibrose hepática, em sintonia com diretrizes da OMS (WHO, 2016b) e da Agenda 2030 (BRASIL, 2018a). Dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) apontaram a hepatite C como a maior causa de óbitos em território brasileiro entre as hepatites virais (57.023 óbitos entre 2000 e 2018) e a terceira maior causa de transplantes hepáticos (BRASIL, 2019). Entre 1999 e 2018, o MS teria recebido 228.695 notificações da doença, única entre as HV que apresentou aumento na incidência, de 11,5 para 12,6 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2019) e estaria muito acima da meta absoluta a ser alcançada até 2030, de incidência menor ou igual a 5 por 100.000 para a população geral (WHO, 2016a, 2021a).

Também merecem destaque dois fatos ocorridos em 2018, dentre outros⁴³, que envolveram o acordo de cooperação técnico-científica celebrado em 2016 entre a Fiocruz e o consórcio BMK⁴⁴, com vistas à produção local e registro de versão genérica do sofosbuvir para o tratamento da hepatite C pelo SUS. O primeiro, sobre o Acórdão 1.867/2018-Plenário, em que o Tribunal de Contas da União (TCU) acatou parcialmente representação da subsidiária Gilead Sciences Farmacêutica Ltda. e reconheceu como ilegal o referido acordo de cooperação técnica, por entender que não atenderia “princípios que regem as contratações públicas” (BRASIL, 2020a). O segundo fato, de maior repercussão midiática, refere-se ao único deferimento (PI 0410846-9) junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial⁴⁵ (INPI), de um total de 126 pedidos de proteção patentária depositados pela Gilead Sciences,

⁴³ Além de representação no Tribunal de Contas da União, a Gilead Sciences, por meio de subsidiárias, ingressou com uma série de ações judiciais contra o acordo de cooperação Fiocruz/BMK, com destaque para o processo TRF2-0191122-40.2017.4.02.5101 (SALOMÃO FILHO; GOUVÊA, 2019).

⁴⁴ Formado pelas empresas Blanver Farmoquímica, Microbiológica Química e Farmacêutica e Karin Bruning.

⁴⁵ Segundo a Lei 9.279/96 (Lei da Propriedade Industrial), o INPI tem por finalidade principal executar, no âmbito nacional, as normas que regulam a Propriedade Industrial, tendo em vista a sua função social, econômica, jurídica e técnica. Também é sua atribuição pronunciar-se quanto à conveniência de assinatura, ratificação e denúncia de convenções, tratados, convênios e acordos sobre propriedade industrial, assim como pelo registro e concessão de marcas, patentes, desenho industrial, transferência de tecnologia, entre outros.

que foi utilizado como tentativa de “*evergreening*”⁴⁶ agravada pelo “*backlog*”⁴⁷ do INPI (BERMUDEZ, 2018b).

O deferimento da patente PI 0410846-9 para um intermediário utilizado na síntese do sofosbuvir, segundo Bermudez (2018b), não deveria afetar a produção e a distribuição do produto gerado no contexto do acordo de cooperação entre a Fiocruz e o consórcio BMK, pois esse intermediário patenteado não seria utilizado para a produção do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e a consequente formulação do medicamento genérico. No entanto, na mídia prevaleceu a versão conveniente à Gilead Sciences, que teria contado, inclusive, com uso de desinformação⁴⁸ para induzir a opinião pública ao erro.

Os fatos acima destacados geraram uma fila de mais de 12 mil pacientes à espera de tratamento⁴⁹ e demonstram que as estratégias de manutenção do monopólio utilizadas pela Gilead Sciences são diversificadas, potencializadas por diferentes grupos de interesse e ignoram recomendações da OMS, do Painel de Alto Nível do Secretário-geral das Nações Unidas e da Lei de Propriedade Industrial (LPI 9.279/96) (BERMUDEZ, 2018b). E, enquanto tais estratégias forem bem sucedidas, trarão gastos públicos muito expressivos: o sofosbuvir representou 16,3% dos R\$ 10,6 bilhões de gastos entre 2014 e 2018 do MS com a compra de medicamentos (PARANHOS *et al.*, 2020). Se o acordo de cooperação entre a Fiocruz e o consórcio BMK não fosse impedido, possibilitaria preço equivalente a um quinto do medicamento referência e traria economia de cerca de R\$ 1,1 bilhão (USD 270 milhões) aos gastos públicos com saúde do país em 2019, considerada a meta anual de 50 mil tratamentos do plano de eliminação nacional (BERMUDEZ, 2018b; BRASIL, 2018b).

Os dados mais recentes do painel de monitoramento do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais⁵⁰, criado para acompanhamento das metas de

⁴⁶ Instrumento ou estratégia que possibilita a prorrogação do período de proteção da patente (prática repudiada pelos órgãos que lidam com saúde pública), com o objetivo de tornar o monopólio de fato num monopólio de direito, embora eivado de incorreções (BERMUDEZ, 2018b).

⁴⁷ Tempo que o INPI leva para examinar o pedido de patente e que pode se estender por mais de 10 anos (CHAVES; REIS, 2013). O parágrafo único do art. 40 da LPI 9.279/96 estabelece a extensão de vigência de patentes pela mora do exame, ao menos, até dez anos a partir da concessão. Pensado como exceção, esse dispositivo tornou-se a regra no caso das patentes farmacêuticas, prolongando o prazo de exclusividade de exploração de medicamentos e impactando (negativamente) o consumo privado e o orçamento do SUS (PARANHOS *et al.*, 2020).

⁴⁸ A Fundamento Grupo de Comunicação, responsável pela assessoria de imprensa da Gilead Sciences, circulou informações falsas sobre o preço do genérico do sofosbuvir. Tais informações seriam de autoria do Grupo Otimismo, de apoio a pacientes com VHC, financiado pela Gilead Sciences e por outras farmacêuticas. Fonte: <https://www.gipi.com.br/em-guerra-bilionaria-farmaceutica-tenta-barrar-generico-contr-hepatite-c/>

⁴⁹ Fonte: reportagem de Patrícia Campos Mello para Folha de São Paulo/UOL. Disponível em: <https://www.gipi.com.br/em-guerra-bilionaria-farmaceutica-tenta-barrar-generico-contr-hepatite-c/>

⁵⁰ Programa do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (PNHV/DCCI/SVS/MS), com dados disponíveis em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/monitoramento>. Acesso em: 19 jul. 2021.

eliminação, indicam que o Brasil diagnosticou 22.747 pessoas em 2019 (não há dados sobre diagnósticos de 2020⁵¹ e 2021), cerca de metade da meta programada para o ano (40 mil), e tratou 36.658 pacientes no mesmo período⁵². Em 2020, teriam sido tratados 19.219 pacientes e até fevereiro de 2021 mais 2.232 pacientes, uma queda que pode estar relacionada à pandemia de COVID-19. No total, o painel informa que foram 136.775 pacientes tratados desde 2016 (24% do total programado até 2030), desempenho abaixo do programado. No entanto, sem diagnósticos, como a OMS já reconheceu e alertou, as chances de controle da doença se tornariam muito remotas. Também foi possível apurar que, entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2021, o sofosbuvir fez parte de 74% dos 91.674 tratamentos completos distribuídos pelo MS⁵³. O daclatasvir, apesar de integrar os medicamentos do PCDT-VHC atual (2019), fez parte somente de 15% dos tratamentos distribuídos em 2019 e não foi distribuído nos anos seguintes, o que poderia estar relacionado ao fato da BMS ter descontinuado sua produção nos EUA (BARBER *et al.*, 2020). Segundo a Nota Informativa nº 13/2019-COVIG/CGVP/.DIAHV/SVS/MS, outros medicamentos foram priorizados em seu lugar pela melhor relação de custo-minimização⁵⁴.

Estudo de Paranhos *et al.*, (2020) identificou que os preços monopolizados do daclatasvir e do sofosbuvir estiveram entre os que mais impactaram nos gastos do MS com medicamentos nos últimos anos, além de apresentarem as maiores variações em relação aos preços dos genéricos disponíveis. Os autores verificaram que os preços das versões genéricas de daclatasvir e de sofosbuvir seriam 99,1% e 98,9% menores, respectivamente, quando

⁵¹ Em dezembro de 2020, ocorreu a suspensão do fornecimento de exames de VHC que seriam fundamentais para seleção da terapia mais adequada aos pacientes infectados, levando pesquisadores, ativistas e movimentos da sociedade civil organizada a se manifestar publicamente (COSTA, 2020). O MS publicou duas notas informativas (22/2020 e 24/2020 CGAHV/.DCCI/SVS/MS) sobre a suspensão dos exames, retirando a obrigatoriedade destes para acesso ao tratamento, e ampliou a prescrição de AAD pangenotípicos. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/mudanca-temporaria-das-diretrizes-terapeuticas-para-hepaite-c-em-decorrencia-da-suspensao>. Acesso em: 22 jul. 2021.

⁵² O maior número de tratados em relação aos diagnosticados em 2019 seria reflexo da fila de espera para o tratamento.

⁵³ Em julho de 2019, foi pactuada na 6ª Reunião Ordinária da Comissão Intergestores Triparte a mudança dos medicamentos para hepatites virais do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) para o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf), onde a União fica responsável pelo financiamento e aquisição de medicamentos e insumos destinados ao controle de endemias. A pactuação tornou-se oficial com a publicação da Portaria GM/MS nº 1.537/2020. A mudança atendeu a uma requisição antiga do FOAESP, para ampliação do acesso com equidade por meio da descentralização do tratamento, implementado nas unidades básicas de saúde em 2020 (UNITAID, 2020).

⁵⁴ Segundo o MS, em razão da equivalência dos resultados de eficácia com o daclatasvir, foi possível realizar a concorrência entre os fornecedores de diferentes medicamentos e adquirir a alternativa que implicava no menor custo de tratamento e menor impacto financeiro ao SUS, sem deixar de garantir segurança e efetividade aos pacientes. Fonte: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-132019-covigcgvpdiahvsvsms>. Acesso em: 22 jul. 2021.

comparados ao valor médio unitário⁵⁵ de compra do MS. Colocando em perspectiva as informações supracitadas e as estimativas oficiais, seriam pelo menos meio milhão de brasileiros que ainda precisam ser diagnosticados e cujas vidas⁵⁶ dependem de medicamentos essenciais⁵⁷ inacessíveis a todos que necessitam diante do preço monopolizado. A situação impõe ao Estado um dilema⁵⁸ entre o dever constitucional de garantir a sustentabilidade do acesso ao tratamento e a responsabilidade de não comprometer, ainda mais, a sustentabilidade financeira do SUS, um sistema de saúde com pretensão universal mas estruturalmente subfinanciado desde sua origem (MARQUES, 2017; PAIM, 2020).

Caracterizado o problema, o presente estudo se situa entre duas alternativas. A primeira, de continuar pagando preços monopolizados, que maximizam lucros das corporações farmacêuticas transnacionais, e necessariamente conjugar as aquisições a novas fontes de financiamento, de maneira a garantir o tratamento a todos que necessitam mesmo diante de um subfinanciamento crônico do SUS, transformado em desfinanciamento com o novo regime fiscal criado pela Emenda Constitucional nº 95/2016 (MENEZES *et al.*, 2020), além da pressão exercida pela judicialização da saúde (que potencializa a iniquidade de acesso) e por desdobramentos de crises simultâneas enfrentadas pelo Brasil e pelo mundo. A segunda alternativa, de desenvolver ações para reduzir substancialmente o preço da nova tecnologia e ampliar o acesso, a partir de lições aprendidas com outros países e, também, com a malograda tentativa brasileira de produção local.

1.2 PERGUNTA DA PESQUISA

A questão norteadora da pesquisa – Qual é a estratégia delineada para o controle da hepatite C no Brasil? – permite explorar conflitos existentes entre o direito à saúde⁵⁹ e o direito à propriedade, confrontando concepções de saúde como direito social e como bem econômico e meio para acumulação de capital, o que amplia o espectro de análise do objeto

⁵⁵ Estimado a partir da média dos valores unitários de cada compra, ponderada pelas respectivas quantidades e pelas diferentes concentrações, quando houver (PARANHOS *et al.*, 2020).

⁵⁶ As reflexões em perspectiva crítica que o desenho do presente estudo pretende suscitar, confrontando diferentes e, por vezes, antagônicos referenciais teóricos (que constituem as lentes pelas quais cientistas observam e se posicionam sobre a realidade), partem da premissa de se assumir explicitamente uma radical visão de mundo fundada na defesa da vida (CAMPOS, 2000).

⁵⁷ Definidos como os que satisfazem as necessidades de saúde prioritárias da população e devem ser selecionados por critérios de eficácia, segurança, conveniência, qualidade e custo favorável. Devem estar acessíveis em todos os momentos, na dose apropriada, a todos os segmentos da sociedade (WHO, 2006).

⁵⁸ O dilema representado pelo desafio de alcançar simultaneamente um "melhor cuidado" e uma "melhor saúde para as populações" a um "menor custo" foi denominado de tripé da sustentabilidade por Costa (2016).

⁵⁹ Considerando as diferentes classes sociais, gêneros, raças, etnias e grupos de brasileiros que se encontram em situação de maior vulnerabilidade social, como usuários de drogas injetáveis e encarcerados.

de estudo para sua articulação com a dinâmica produtiva do Complexo Econômico-Industrial da Saúde⁶⁰ (CEIS) e com as arenas de Saúde Global e de Desenvolvimento Sustentável, na medida em que ocorre interferência (recíproca) destas nas agendas de saúde e desenvolvimento nacionais (GADELHA *et al.*, 2012; BIRN *et al.*, 2017).

Propõe-se uma abordagem sistêmica para analisar a complexidade que envolve o tema, com aportes da teoria crítica e do referencial da economia política, buscando identificar atores e fatores determinantes e condicionantes que tensionam a trajetória da inovação tecnológica relacionada ao objeto de estudo – os AAD de segunda geração – entre interesses sociais e econômicos envolvidos. A hepatite C e o acesso ou não ao tratamento serviram como fio-condutor da investigação, para explorar relações causais desde as arenas globais de saúde e desenvolvimento ao arranjo político-institucional e ferramentas do governo brasileiro (legislação, políticas, programas, planos, protocolos, entre outros) entendidas como necessárias para o alcance das metas estabelecidas pelo referido ODS de eliminação da doença.

Buscou-se contemplar, nas análises, os determinantes de acesso ao tratamento derivados da proteção patentária sob a perspectiva do SUS e do usuário diante das inflexões dos tempos atuais (descrença na ciência, sincronicidade de crises política, econômica, sanitária, climática e humanitária, com efeitos da pandemia do novo coronavírus agravados pela atuação de governos de direita nos sistemas de saúde do Brasil e de alguns países). As reflexões sobre o tema principal permearam e imbricaram em outros, como o avanço da financeirização da saúde⁶¹, igualmente relevantes para compreender e contribuir para a solução do problema da pesquisa, o que tornou sua formulação e delimitação mais flexível e não definida previamente (FEYERABEND, 1989).

1.3 OBJETIVOS

O estudo teve como objetivo geral sistematizar experiências internacionais, procurando identificar estratégias de superação das barreiras de acesso ao tratamento para hepatite C com AAD de segunda geração. Como esforço adicional, buscou-se registrar os

⁶⁰ O Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) compreende um conjunto de segmentos produtivos (químico, biotecnológico, mecânico, eletrônico e de materiais) sistemicamente relacionados entre si para a prestação de serviços de saúde (GADELHA *et al.*, 2012).

⁶¹ A financeirização da saúde, que antes era restrita a grupos econômicos e empresariais que atuavam em medicamentos e equipamentos médico-hospitalares e laboratoriais, passou, recentemente, a englobar a assistência à saúde, tanto em hospitais quanto na atenção primária à saúde (APS), impactando significativamente a questão do acesso (BAHIA, 2019).

distintos contextos e atores sociais envolvidos com as restrições e garantias ao acesso, bem como verificar o desempenho do Brasil e demais países analisados quanto às metas de eliminação da doença.

1.4 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

O presente estudo se insere no eixo 4 de linhas de pesquisa consideradas prioritárias pela Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde, que trata sobre o desenvolvimento de tecnologias e inovação em saúde, possuindo interface significativa com o item 4.1 desta agenda: “análise dos fatores referentes ao desenvolvimento tecnológico, à produção e à inovação, no âmbito do CEIS, que interferem no acesso da população às tecnologias estratégicas do SUS” (BRASIL, 2018c, p. 17). A agenda de prioridades estabelecida pelo MS, por sua vez, foi uma das iniciativas do Brasil em políticas de promoção da inovação vinculadas aos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, para garantia de acesso à inovação⁶² (OPAS, 2009).

1.5 HEPATITE C

A hepatite C é uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus do tipo C. O termo hepatite designa, de maneira geral, inflamação do tecido hepático. O fígado é formado majoritariamente por hepatócitos (80%) e é considerado um órgão essencial para a manutenção da vida humana, por regular grande parte das reações químicas do corpo, como digestão, coagulação sanguínea e metabolismo de proteínas, hormônios, açúcares, gorduras, entre outras substâncias que satisfazem necessidades estruturais e energéticas do organismo (GUYTON; HALL, 2006; STINE *et al.*, 2013).

Os vírus são os agentes etiológicos mais comuns das hepatites, sendo as HV referenciadas conceitualmente como as causadas por vírus que comprometem primariamente o fígado (tropismo primário) e seus vírus causadores (A, B, C, D, E, G, TT e SEN) denominados hepatotrópicos. A literatura científica também descreve outros agentes causadores de hepatites, como fungos (*blastomyces dermatitidis*, *histoplasma capsulatum*), bactérias (*listeria*, *luética*, *leptospirótica*, *treponema pallidum*, *actinomyces*), protozoários

⁶² Sob a perspectiva da saúde pública, inovação se relaciona com aporte terapêutico (maiores ganhos em saúde em relação aos tratamentos existentes) e econômico (menores custos com tratamento), enfatizando o conceito de inovação socialmente necessária ou inovação baseada nas necessidades sanitárias, em contraposição à inovação percebida exclusivamente pela sua capacidade de gerar benefícios para os titulares das patentes (OPAS, 2009).

(toxoplasma, malária, leishmania), helmintos (*áscaris lumbricoides*, *clonorchis sinensis*), substâncias químicas hepatotóxicas (álcool, sulfá, paracetamol, anestésicos e vermífugos, como a ivermectina), além de doenças autoimunes (DWIVEDI; RATHORE, 2020; FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Antes do VHC ser clonado e sequenciado, a hepatite viral crônica, cuja causa não era o vírus da hepatite A nem o da hepatite B, era denominada de hepatite não-A, não-B (NANBH). Após estudo aprofundado conduzido por Choo *et al.*, (1989), em porções isoladas do genoma de chimpanzés infectados com NANBH e subsequente rastreio com anticorpos obtidos de doentes com hepatite não-A, não-B, o vírus responsável por quase 90% de todos os casos de NANBH foi identificado e designado como da hepatite C. Pela classificação taxonômica, o VHC pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae*, sendo humanos e chimpanzés as únicas espécies conhecidas como suscetíveis à infecção (CHIGBU *et al.*, 2019; POL; LAGAYE, 2019; WEBSTER *et al.*, 2015).

1.6 AVANÇOS DA SEGUNDA GERAÇÃO DE ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA

Em 2011, um painel de peritos, composto por sete autoridades líderes em HV, divulgou um guia prático sobre melhores práticas para a incorporação dos primeiros AAD, os inibidores de protease boceprevir e telaprevir. Combinados à dupla terapia de alfapéginterferona e ribavirina, a primeira geração de AAD começou a produzir melhores taxas de RVS em relação às terapias anteriores (anexos E a G), chegando a 74% de RVS com uso do telaprevir, embora persistissem muitos efeitos adversos e riscos de interação medicamentosa (ZEUZEM *et al.*, 2011; JACOBSON *et al.*, 2012; HÉZODE *et al.*, 2014; SMOLDERS *et al.*, 2017).

Os AAD de segunda geração, disponibilizados a partir de 2014, mostraram-se ainda mais efetivos, com taxas de RVS superiores a 95%⁶³, além de terem simplificado (terapias passaram a ser 100% orais, em regimes livres de interferon) e reduzido o período de tratamento, resolvendo infecções causadas por qualquer dos genótipos do VHC, diferentemente do que ocorria com a geração anterior, que necessitava de testes genéticos para definir qual droga deveria ser empregada contra cada genótipo (WERNER *et al.*, 2016). Os antivirais de segunda geração agem diretamente no VHC, interrompendo sua replicação, e têm como alvo diferentes proteínas codificadoras não estruturais essenciais para a replicação

⁶³ Com exceção de pacientes masculinos infectados pelo genótipo 3, que apresentaram taxas de RVS acima de 90% (COMPRI *et al.*, 2020).

do vírus. Possuem três classes aprovadas de acordo com os modos de atuação: inibidores de protease NS3/4A, inibidores de NS5A e inibidores de polimerase NS5B (BARTENSCHLAGER *et al.*, 2013; GUTIERREZ *et al.*, 2015).

Os inibidores de protease NS3/4A (simeprevir, paritaprevir e glecaprevir) atuam na serina protease viral NS3 e no seu cofator NS4A, que desempenham função importante na replicação viral, inibindo a clivagem da poliproteína do VHC em peptídeos e impedindo que sejam formadas as proteínas não estruturais NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, necessárias para a formação e replicação do vírus. Os inibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir e pibrentasvir) atuam bloqueando tanto a síntese intracelular do RNA viral quanto a montagem e liberação do vírion ou partícula viral infecciosa (GUEDJ *et al.*, 2013). Os inibidores de polimerase NS5B se subdividem em inibidores nucleosídeos, como o sofosbuvir, e não-nucleosídeos, como o dasabuvir. Os inibidores nucleosídeos mimetizam substratos naturais da polimerase⁶⁴ NS5B, ligando-se ao sítio ativo da enzima e atuando como terminadores de cadeia, inibindo diferentes genótipos. Os inibidores não-nucleosídeos se ligam a sítios alostéricos da polimerase, que se localizam fora do sítio ativo da enzima, inibindo a replicação viral em diferentes etapas (BARTENSCHLAGER *et al.*, 2013; SCHEEL; RICE, 2013).

A tabela 1 apresenta a relação dos AAD de segunda geração que fazem parte da 21ª edição da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, a mais recente publicada.

Tabela 1 - AAD de segunda geração incluídos na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS

Regime antiviral de ação direta	Forma e dosagem
Sofosbuvir	tablete 400 mg
Daclatasvir	tablete 30 mg e 60 mg
Dasabuvir	tablete 250 mg
Sofosbuvir/ledipasvir	tablete 400 mg + 90 mg
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	tablete 12,5 mg + 75 mg + 50 mg
Sofosbuvir/velpatasvir	tablete 400 mg + 100 mg
Glecaprevir/pibrentasvir	tablete 100 mg + 40 mg

Fonte: WHO Essential Medicines List (2019).

⁶⁴ As enzimas polimerase são essenciais no ciclo de vida do vírus, por terem participação chave no processo de replicação e de transcrição do genoma viral. Por isso, são os principais alvos das terapias antivirais (CHOI, 2012).

O Comitê de Especialistas, responsável pela revisão da lista de medicamentos essenciais da OMS, recomendou a retirada do simeprevir (Janssen), que estava listado desde 2015, por ser um AAD de segunda geração não pangenotípico (WHO, 2019a).

2 REFERENCIAIS DA INVESTIGAÇÃO E PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A investigação orientou-se por aportes teóricos das concepções sobre gastos com saúde⁶⁵ (PAMMOLLI *et al.*, 2005), inovação⁶⁶ pela visão sistêmica e estrutural Neo-Schumpeteriana (WINTER; NELSON, 1982), grupos de interesse (BOBBIO *et al.*, 2004) e acesso a medicamentos, a partir de uma visão crítica e complementar dos marcos teóricos⁶⁷ anteriormente estabelecidos (BIGDELI *et al.*, 2013).

Em relação aos procedimentos metodológicos, optou-se por uma revisão integrativa⁶⁸ da literatura relacionada ao tratamento da hepatite C, em virtude dos AAD de segunda geração terem se tornado fundamentais para a eliminação da doença como problema de saúde pública na ausência de uma vacina⁶⁹ (KONDILI *et al.*, 2021). A revisão foi realizada em fevereiro de 2020 e atualizada em janeiro de 2021, sendo utilizadas as palavras-chave “*hepatitis c treat**” e “*hepatitis c therap**” para busca de publicações na base de dados Web of Science (WoS), de acesso gratuito via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). Os símbolos de truncagem constituíram parte importante da estratégia de busca, pois permitiram encontrar palavras no singular e no plural, além de variações de escrita. Foram utilizados os três símbolos de truncagem disponíveis na base WoS: o asterisco (*), para recuperar qualquer quantidade de caracteres; o operador (AND) para busca por todos os termos digitados; e o operador (OR), para busca de pelo menos um dos termos digitados. Utilizou-se, ainda, os termos entre aspas para pesquisar pela frase ou termo exato, minimizando, dessa forma, as possibilidades de perda de documentos. Outro mecanismo da

⁶⁵ Entendidos como todos os gastos efetuados com a finalidade de recuperar, promover e manter a saúde dos indivíduos de certa população durante um período definido (COELHO; SCATENA, 2014).

⁶⁶ Referente à introdução e aplicação intencional de ideias, processos, produtos ou procedimentos, que simultaneamente sejam relevantes para a unidade que as adota e que beneficiem o indivíduo, grupo ou sociedade em geral (COSTA, 2016).

⁶⁷ Segundo Chaves (2016), seriam pelo menos três grandes arcabouços teóricos com dimensões mensuráveis para estudo do acesso a medicamentos: OMS (2000) referenciado em Penschansky e Thomas (1981), com as dimensões disponibilidade, capacidade aquisitiva, aceitabilidade, acessibilidade e qualidade dos produtos e serviços como dimensão que permeia as demais; OMS (2004), com as dimensões financiamento sustentável, sistemas confiáveis de saúde e fornecimento, preços acessíveis, uso racional dos medicamentos e qualidade dos medicamentos como elemento transversal às demais dimensões; Frost e Reich (2008), cujo modelo contempla a produção de medicamentos como subdimensão da “disponibilidade” e amplia a dimensão “capacidade aquisitiva” do usuário final para governo e agências internacionais.

⁶⁸ A revisão integrativa permite maior variedade na composição da amostra e multiplicidade de escopos, o que viabiliza explorar, em perspectiva mais ampla, teorias e conceitos complexos aplicados na solução do problema da pesquisa. A inclusão de múltiplos estudos, com diferentes delineamentos de pesquisa, torna a análise mais complexa por um lado, mas, por outro, permite uma maior variedade no processo de amostragem, o que aumenta potencialmente a profundidade e abrangência das conclusões da revisão (MENDES *et al.*, 2018).

⁶⁹ Lombardi *et al.*, (2019) consideram remotas as chances de erradicação do VHC sem uma vacina, mas acreditam que o tratamento com AAD de segunda geração possibilite a eliminação em alguns países de alta renda até 2030.

base WoS utilizado foi a opção de selecionar o tipo de documento desejado, limitando para o presente estudo somente documentos classificados como artigo (*article*) e revisão (*review*).

A busca também foi realizada na base Scopus, mas não apresentou resultados que justificassem a utilização combinada de duas bases de dados. Sendo assim, optou-se pelo uso exclusivo da base WoS, que também demonstrou ter melhor interface com o software de mapeamento bibliométrico VOSviewer, utilizado para estruturação do estudo. Mais detalhes sobre a pesquisa bibliográfica podem ser conferidos no Anexo H da dissertação. Foram recuperados 735 documentos (625 artigos e 110 revisões) publicados entre 2015 e 2020. O recorte temporal justificou-se pelo fato de 2015 ter sido o ano em que a OMS incluiu cinco terapias com AAD de segunda geração na Lista de Medicamentos Essenciais (daclatasvir, sofosbuvir, ledipasvir, simeprevir e ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir), sendo, também, o mesmo ano em que três desses AAD (simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir) foram aprovados pela Anvisa e incorporados pelo Conitec/MS ao PCDT-VHC do SUS.

Dada a complexidade do tema, foram incorporados artigos encontrados nas referências dos estudos revisados, bem como documentos institucionais. Atenção especial foi dedicada à revisão da literatura recente, incluindo artigos de imprensa, pois o estudo teve como proposta examinar processos em curso, com descompasso dos tempos para publicação de artigos analíticos em periódicos científicos. Esse recurso costuma ser valioso como fonte adicional de informação para análise de processos políticos contemporâneos. A pesquisa bibliográfica permitiu identificar lacunas de conhecimento que contribuíram para o direcionamento da pesquisa. Verificou-se que 17% das publicações recuperadas na busca abordaram a questão do acesso, mas não foram identificadas publicações sobre estudo de casos em perspectiva comparada internacional, para identificar estratégias bem sucedidas e atores-chave na superação das barreiras de acesso ao tratamento com vistas ao controle da doença.

2.1 ESTUDO DE CASOS COMPARADOS: CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DE PAÍSES E INDICADORES

Como diferentes países, com trajetórias históricas e configurações político-institucionais específicas, construíram suas respostas a um problema similar de saúde, sob a pressão de diferentes grupos de interesse, no contexto do atual sistema de propriedade intelectual? A partir dessa questão, realizou-se um estudo múltiplo de casos (YIN, 2015), utilizando a comparação como recurso analítico (CONILL, 2012) entre sete países: Brasil, Austrália, China, Egito, Índia, Malásia e Rússia. A seleção considerou contextos similares,

como maior prevalência da doença, e contrastantes, como uso de diferentes flexibilidades previstas no Acordo TRIPS para garantir acesso sustentável ao tratamento e controle da epidemia.

O roteiro de investigação foi estruturado com base nas duas alternativas apresentadas na caracterização do problema (seção 1.1), para acesso universal sustentável ao tratamento no Brasil: 1) manutenção das aquisições a preços monopolizados, conjugada com ampliação do financiamento por meio de novas fontes, ou 2) desenvolver ações para reduzir preços e ampliar o acesso ao tratamento. Cabe observar que as duas alternativas não são mutuamente excludentes e, durante a investigação, podem ser identificados arranjos que comportem fontes adicionais de financiamento combinadas com estratégias bem sucedidas de redução de preços. Para verificar a viabilidade da primeira alternativa, buscou-se identificar novas fontes de financiamento destinadas ao tratamento (domésticas ou internacionais) nos países selecionados, após estes serem classificados pelo nível de renda, segundo classificação do Banco Mundial.

Em relação à segunda alternativa supracitada, enfatizou-se as dimensões do acesso “capacidade aquisitiva” e “disponibilidade” (BIGDELI *et al.*, 2013) na busca por estratégias que possam contribuir para a universalização do acesso ao tratamento no Brasil. Os caminhos (*pathways*) para o acesso, categorizados por Douglass *et al.*, (2018), referenciaram a escolha dos seguintes indicadores: importação paralela, oposição a patentes, uso de licença compulsória, participação em acordos de licenciamento voluntário, compra centralizada⁷⁰ e produção local de genéricos.

Os preços dos AAD de segunda geração (referência e genérico), quando disponíveis, serviram como indicadores de impacto das estratégias de acesso adotadas por cada país selecionado. Os dados foram coletados em relatórios da OMS (WHO, 2021c) e da Unitaïd (UNITAID, 2020), além de estudo de Wang e Wei (2021) para China. Adotou-se o tratamento de 12 semanas como padrão⁷¹ em todos os AAD de segunda geração pesquisados, para permitir a comparação dos preços entre países. A proporção entre o preço mais baixo do sofosbuvir⁷² e o Produto Interno Bruto (PIB) per capita (WORLD BANK, 2020) foi utilizada como indicador de capacidade aquisitiva (*affordability*) local, referenciado em estudo de Barber *et al.* (2020).

⁷⁰ A compra centralizada aumenta a escala e possibilita maior margem para a negociação de preços (CHALKIDOU *et al.*, 2010 *apud* VIEIRA; ZUCCHI, 2013).

⁷¹ O prazo de 12 semanas de tratamento corresponde a cinco dos sete regimes recomendados pela OMS em suas diretrizes de tratamento mais recentes para adultos e adolescentes, em 2018 (WHO, 2018b).

⁷² Seja de referência ou genérico, quando disponível nos países selecionados para estudo.

Como estratégias bem sucedidas para redução de preços não se refletem necessariamente em desfechos favoráveis, buscou-se avaliar também o desempenho do Brasil e dos demais países selecionados quanto às metas eliminação da doença, estabelecidas pela OMS. Após identificação das populações-alvo no ano base 2016 (de início da estratégia global de eliminação da OMS), foram verificados os percentuais alcançados em relação a pacientes diagnosticados, tratados, transfusões sanguíneas seguras, injetáveis seguros e 300 agulhas e seringas por ano para PWID. Finalizando o roteiro de investigação, verificou-se o ano projetado para que cada país selecionado possa atingir os percentuais de redução de mortalidade e de incidência estabelecidos pela OMS para 2030, tendo como principal referência o desempenho aferido em 2020 pelo Observatório Polaris (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020).

Injetáveis seguros (meta 2030 = 90%)	95%	100%	83%	43%	88%	83%	87%
Seringas e agulhas PWID (% de 300/ano)	N/D	100%	82%	N/D	29%	5%	1%
Redução de 65% da mortalidade (ano estimado)	2042	2016	2051	2019	2051	2051	2051
Redução de 80% da incidência (ano estimado)	2035	2020	2051	2020	2051	2038	2051

(1) Classificação dos níveis de renda segundo o Banco Mundial: baixa renda (BR), média renda inferior (MRI), média renda superior (MRS) e alta renda (AR). Fonte: World Bank data (2020).

(2) Sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DAC), sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), elbasvir/grazoprevir (ELB/GRZ), glecaprevir/pibrentasvir (G/P), coblopasvir (COB).

(3) Dados não disponíveis.

(4) Preço disponível somente para o setor privado. Nos demais casos, informados os preços para o setor público.

Fontes: WHO, 2021c; UNITAID, 2020; WANG; WEI, 2021.

3.1 FONTES ADICIONAIS DE FINANCIAMENTO

O baixo financiamento doméstico na maioria dos países e a “falta de interesse” de doadores internacionais em financiar programas de eliminação da hepatite C foram motivos de preocupação recorrente entre representantes de governo, organizações da sociedade civil e especialistas em saúde pública consultados pela OMS (WHO, 2018a). Entre os países selecionados para estudo, somente no Egito, na Índia e na Malásia foram identificadas fontes adicionais de financiamento para ampliação do acesso ao tratamento. O Egito foi o único país que fez uso de novas fontes públicas de financiamento (domésticas) para implementação do programa de “diagnóstico, avaliação e tratamento” (WAKED *et al.*, 2020, p. 1174). O incremento orçamentário foi considerado um dos cinco elementos-chave do plano nacional de eliminação do país⁷³ (HASSANIN *et al.*, 2021). O *Liver Institute*, sob coordenação do Ministério da Saúde egípcio, ficou encarregado pelo tratamento, enquanto outras instituições também públicas, como a *Health Insurance Organization*, responderam pelas fontes adicionais de financiamento, apesar do co-pagamento não ter sido descartado (WANIS, 2014).

⁷³ Diferentemente do plano nacional do Egito e do que recomenda a OMS, o plano de eliminação do Brasil não abordou o incremento orçamentário.

Na Índia e na Malásia, as fontes adicionais identificadas foram internacionais. Os países receberam doações (*grants*) de projetos da Unitaid⁷⁴ para acelerar diagnósticos e tratamentos, embora os recursos financeiros destinados ao tratamento tenham sido limitados⁷⁵ e os tratamentos disponibilizados restringidos a pacientes coinfectados pelo HIV (UNITAID, 2020), que correspondem a cerca de 3% das populações-alvo desses países (MSF, 2018). O *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria* poderia se tornar uma fonte relevante para financiar os planos nacionais de eliminação de países de baixa e média rendas, mas, assim como a Unitaid, restringe o financiamento para aquisições de AAD de segunda geração ao contexto de coinfeção de HIV/VHC (WHO, 2021c).

Uma recente parceria de desenvolvimento produtivo público-privada, financiada pelo MSF, representa um novo caminho para acesso sustentável ao tratamento. O projeto denominado *Strategic Transformation of the Market of Hepatitis C Treatments* (STORM-C), que reúne o Ministério da Saúde da Malásia, o MSF, a organização sem fins lucrativos de pesquisa e desenvolvimento *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi), a principal farmacêutica egípcia, Pharco, e a farmacêutica malaia Pharmaniaga Berhad obteve registro condicional da *National Pharmaceutical Regulatory Agency* da Malásia para um novo tratamento, uma combinação de ravidasvir e sofosbuvir. Esse é o primeiro tratamento para VHC a ser desenvolvido por meio de colaboração Sul-Sul e com financiamento e apoio clínico de organizações internacionais sem fins lucrativos (DNDI, 2021).

No entanto, Pedrana *et al.*, (2020) consideraram improvável o surgimento de novas fontes internacionais de financiamento para apoiar uma resposta global à hepatite C no atual contexto da pandemia de COVID-19, cujo enfrentamento tem desfinanciado muitos programas nacionais de eliminação⁷⁶ (GAY *et al.*, 2021; WINGROVE *et al.*, 2021). Esses autores afirmam que países de baixa e média rendas dependerão cada vez mais de fontes de financiamento inovadoras, que incluam instrumentos de financiamento combinados (*blended finance*) para ampliar e sustentar seus programas de controle da doença.

O *blended finance* consistiria no uso estratégico de fomento público e de fundos filantrópicos para mobilizar fluxos de capital privado, que seriam destinados a apoiar o desenvolvimento sustentável em mercados emergentes e fronteiriços (OCDE *apud*

⁷⁴ Instituição criada em 2006 para facilitar o acesso a medicamentos a populações mais pobres, utilizando fontes inovadoras de financiamento. Hospedada pela OMS, a Unitaid busca melhores formas de prevenir, tratar e diagnosticar o HIV/AIDS, a tuberculose e a malária de forma mais rápida, eficaz e acessível, buscando conciliar a discussão de patentes com o direito inalienável à saúde (BERMUDEZ; HOEN, 2010).

⁷⁵ Foram USD 10,1 milhões entre 2015 e 2021 pelo Coalition PLUS Grant e USD 8 milhões entre 2015 e 2018 pelo MSF Grant distribuídos por, pelo menos, 7 países (UNITAID, 2020).

⁷⁶ Gay *et al.*, (2021) verificaram que grande parte do financiamento público e dos recursos de saúde dos países foram realocados do tratamento do VHC para responder à nova pandemia do vírus SARS-CoV-2/COVID-19.

PEDRANA *et al.*, 2020). Porém, percebe-se que esse instrumento, em perspectiva crítica, seria mais uma via de acesso para a financeirização da saúde associada à eliminação da hepatite C, como já ocorre com a comodificação⁷⁷ via seguros de saúde vinculada à Cobertura Universal de Saúde (CUS), discutida em mais detalhes no Anexo I. Por meio do *blended finance*, o filantropocapitalismo se tornaria o elemento-chave do financiamento, convertendo doações em empréstimos remunerados, o que contribuiria para reforçar a visão da Agenda 2030 como uma nova fase da agenda de “desenvolvimento” neoliberal (MEDIIVILLA; GARCIA-ARIAS, 2019). Como essa controversa proposta de financiamento (ainda) não está disponível, a primeira alternativa para acesso universal ao tratamento no Brasil, com manutenção das aquisições a preço monopolizado, mostrou-se inviável.

3.2 USO DE FLEXIBILIDADES DO ACORDO TRIPS COMO ESTRATÉGIAS DE ACESSO

Entre os países analisados, a Rússia foi o único país em que a importação paralela foi identificada como a alternativa de acesso aos AAD genéricos mais baratos (UNITAID, 2020). O governo permite que clubes de compradores organizem a importação de uso pessoal para seus membros de sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir e daclatasvir genéricos fabricados na Índia e no Egito (MAISTAT *et al.*, 2017). Grillon *et al.*, (2018) confirmaram essa alternativa como totalmente legal e relativamente simples para aumentar o acesso ao tratamento para pacientes localmente, enquanto contribui para que o país possa negociar preços mais baixos em nível nacional⁷⁸, mas consideraram uma estratégia de impacto limitado, dado o número relativamente pequeno de pessoas que teriam acesso ao tratamento por meio dessa abordagem.

A oposição a patentes (pré ou pós-concessão), feita por diferentes grupos de interesse, foi uma estratégia identificada para ampliar o acesso em quatro dos sete países selecionados para estudo: Brasil, China, Índia e Rússia. O quadro 1 apresenta os principais proponentes das oposições nesses países, classificados em três diferentes grupos de interesse: organizações da

⁷⁷ Processo pelo qual os domínios e as instituições sociais, cujo propósito não seja produzir mercadorias no sentido econômico restrito de artigos para venda, vem, não obstante, a ser organizados e definidos em termos de produção, distribuição e consumo de mercadorias (FAIRCLOUGH, 2001). Segundo Fairclough (2001 *apud* BECK; CUNHA, 2017), “setores da economia fora da produção de bens de consumo estão, de modo crescente, sendo arrastados [...] para a matriz do consumismo, e estão sob pressão para empacotar suas atividades como bens de consumo e vendê-las aos consumidores”.

⁷⁸ Antes do governo australiano adotar o “Netflix model” para aquisição de AAD contra VHC (que será discutido no item 3.3), os clubes de compras na Austrália, como o *FixHepC* e o *Hepatitis C Treatment Without Borders*, eram o principal meio de acesso ao tratamento com genéricos de menor preço (CONNERY, 2016).

sociedade civil locais (ONGs locais), farmacêuticas locais fabricantes de genéricos e organizações internacionais sem fins lucrativos (ONGs internacionais).

Quadro 1 - Principais atores envolvidos com oposição a patentes de sofosbuvir nos países selecionados

	Brasil	Austrália	China	Egito	Índia	Malásia	Rússia
ONGs locais	GTPI/ABIA	x	x	x	Sankalp Rehabilitation Trust, Hepatitis C Coalition of Nagaland, India Cares Foundation, Delhi Network of Positive People (DNP+),	x	ITPCRU
Farmacêuticas locais fabricantes de genéricos	x	x	x	x	Natco Pharma, Indian Pharmaceutical Alliance, Optimus Pharma, BDR Pharmaceuticals, Virupaksha Organics, Vector Biosciences	x	x
ONGs internacionais	x	x	I-MAK	x	I-MAK, Asia Network of Positive People (APN+)	x	x

Fontes: Elaboração própria a partir de dados da Patent Opposition Database (2021) e estudo de Pathy *et al.*, 2019).

Na China, as oposições a patentes apresentadas pela *Initiative for Medicines, Access & Knowledge* (I-MAK) para velpatasvir serviram de referência para uma audiência pública contra a Gilead Sciences no caso do sofosbuvir, que resultou no cancelamento da patente principal pelo Escritório de Propriedade Intelectual do Estado⁷⁹. O fato sugere que a oposição a patentes teve algum efeito contributivo, ao possibilitar a produção local e o uso de AAD acessíveis no país com a maior carga de VHC do mundo, além de permitir a exportação para outros países (UNITAID, 2020).

⁷⁹ A Gilead Sciences retirou a maioria dos pedidos de patente do composto principal do sofosbuvir em 2018. Os pedidos restantes, cobrindo metabólitos (compostos intermediários), não devem bloquear a entrada de genéricos, pois a lei de patentes nacional chinesa não reconhece metabólitos como base para processos legais (WHO, 2021c).

Na Índia, as oposições pré-concessão, propostas por diversos atores⁸⁰, levaram o escritório de patentes do país a rejeitar a patente do composto base do sofosbuvir, por não cumprir requisitos de novidade e atividade inventiva (SUTHAR; HARRIS, 2015). O engajamento da sociedade civil no sistema de patentes do país mostrou-se muito relevante, com diversas parcerias entre organizações locais, como a *Delhi Network of Positive People* (DNP+), e internacionais, como *Public Patent Foundation* (PUBPAT), I-MAK e MSF. Entretanto, o grande diferencial identificado foi a participação ativa na oposição a patentes da robusta indústria local de medicamentos genéricos, diretamente (Natco Pharma, Virupaksha Organics, Vector Biosciences) ou por associações representantes (Indian Pharmaceutical Alliance) (ABBAS, 2020).

Na Rússia, o pedido de patente básica do sofosbuvir foi parcialmente revogado após oposição à patente proposta pela *International Treatment Preparedness Coalition* (ITPCRU), com apoio de ONGs locais, como a *Andrey Rylkov Foundation for Health and Social Justice*. No entanto, a exclusividade de dados, prevista na legislação do país, impede que versões genéricas entrem no mercado durante os seis anos posteriores à aprovação do medicamento referência (WHO, 2021c). As patentes principais para daclatasvir (BMS) e simeprevir (Janssen) foram concedidas na Rússia pela Organização de Patentes da Eurásia (MAISTAT *et al.*, 2017).

No Brasil, o Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual da Rede Brasileira pela Integração dos Povos (GTPI/Rebrit), secretariado pela Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA), se destaca como o coletivo formado por organizações não governamentais, sindicatos, movimentos sociais e pesquisadores mais engajado em ações de *advocacy* para acesso ao tratamento da hepatite C. Em 2015, o GTPI apresentou oposição diversos pedidos de patente para o sofosbuvir, contestados no ano seguinte pela Gilead Sciences. Após novos argumentos do GTPI pela oposição, o INPI rejeitou o pedido da patente principal em 2017 (FONSECA, 2017). Como destacou Grillon *et al.* (2018), a estratégia de oposição a patentes é potencialmente eficaz em nível nacional e global, apesar de poder se arrastar judicialmente por muitos anos, o que seria o principal interesse das farmacêuticas transnacionais originadoras ao apresentar contestações: atrasar a entrada de genéricos (CHAVES, 2016).

O Brasil costuma ser mencionado como um dos países em que seriam concedidas menos patentes. Os motivos incluem o elevado número de pedidos que foram retirados ou abandonados antes de serem submetidos a qualquer exame substantivo no país (VIEIRA;

⁸⁰ A Delhi Network of Positive People (DNP+) e a Initiative for Medicines, Access and Knowledge (I-MAK) registraram a primeira oposição a patente do sofosbuvir do mundo, na Índia, em dezembro de 2013 (MSF, 2017).

CHAVES, 2018). Um estudo de Sampat e Shadlen (2017 *apud* VIEIRA; CHAVES, 2018) analisou 2.964 pedidos de patentes farmacêuticas classificados como secundários, revelando que cerca de 60% dos pedidos foram retirados ou abandonados antes do exame no Brasil, comparados a 27% na Índia. Os autores concluíram que a retirada do pedido ou seu abandono, ao invés da rejeição, seriam a principal explicação para a baixa taxa de concessão de patentes no Brasil.

Vieira e Chaves (2018) destacaram que o fato de existir um baixo número de patentes farmacêuticas concedidas no país pode levar à conclusão equivocada de que medicamentos podem ser comprados sob um regime concorrencial (lembrando que o Brasil, diferentemente da Rússia, não concede exclusividade de dados para medicamentos de uso humano) e que os preços seriam baixos. No entanto, muitos medicamentos no Brasil tem sido adquiridos exclusivamente de um único produtor e geralmente a preços elevados. A situação de poucas patentes concedidas, mas muitas compras sob exclusividade devido à ausência de concorrência, resultando geralmente em preços mais altos, foi o que as autoras definiram como “paradoxo das patentes no Brasil”. Em 2015, os três AAD de segunda geração incorporados ao SUS (sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir) foram comprados pelo MS em situação de monopólio, apesar de não terem, na ocasião, nenhuma patente concedida no país.

No Egito e na Malásia não foram identificadas propostas de oposição a patentes para o sofosbuvir, mas verificou-se um forte compromisso do governo desses países com a eliminação e um fundamental alinhamento com grupos locais e internacionais de defesa dos interesses dos pacientes (WHO, 2018a; UNITAID, 2020). No Egito, o trabalho de *advocacy* feito pela *Egyptian Initiative for Personal Rights* contribuiu para que os pedidos de patente para sofosbuvir fossem rejeitados ou retirados (WANIS, 2014). Sem sucesso em sua estratégia de bloqueio da concorrência por depósitos de patentes, a Gilead Sciences incluiu o Egito no território de seu acordo de licença voluntária para sofosbuvir a partir de 2014 (EIPR, 2014).

Foi também em 2014 que a Gilead Sciences incluiu a Índia em seu território de licença voluntária, autorizando 11 farmacêuticas locais a fabricarem genéricos de sofosbuvir e ledipasvir (UNITAID, 2017b). A Campanha de Acesso promovida pelo MSF na Índia, estimulando a indústria farmacêutica local na produção de AAD de segunda geração, foi considerada essencial para que a licença voluntária da Gilead Sciences fosse estendida ao país (UNITAID, 2020). Cassier (2021) identificou que essa estratégia de licenciamento voluntário da Gilead Sciences seguiu o mesmo modelo do sistema de *pool* de patentes criado pela

UNITAID em 2010, após pedido insistente do MSF, para reduzir as barreiras de acesso a medicamentos para as populações do Sul Global.

Para Simmon *et al.*, (2019), as licenças voluntárias seriam indutoras de ampliação do acesso ao tratamento, por serem mecanismos que promovem o aumento da oferta de versões genéricas dos AAD de segunda geração, levando à competição de preços. Todavia, Durisch (2016) relatou que o acordo de licenciamento de farmacêuticas egípcias estaria comprometido por questões éticas apuradas por especialistas entrevistados. Estes teriam afirmado que o programa de tratamento gratuito subsidiado pelo governo do Egito seria, de fato, um ensaio clínico em escala nacional disfarçado e, com a licença voluntária, os fabricantes locais não poderiam mais comprar IFA de fornecedores indianos. Isso levaria o Egito a depender totalmente de produtores de genéricos selecionados pela Gilead Sciences, o que significaria substituir um monopólio por outro, sem possibilidade de concorrência livre e justa (DURISCH, 2016; UNITAID, 2020).

Para Grillon *et al.*, (2018), as licenças voluntárias bilaterais, assinadas diretamente com detentores de patentes, seriam pouco transparentes, diferentemente das licenças voluntárias assinadas por meio do *Medicines Patent Pool* (MPP), por serem voltadas para a saúde pública. Esses mesmos autores destacaram que a licença do MPP com a BMS para daclatasvir (Daklinza®) permite que o genérico seja fabricado em qualquer país, desde que esteja à venda nos países abrangidos pelo acordo. Dos países selecionados para o estudo comparado, Egito, Malásia e Índia foram os únicos que se beneficiaram dessa alternativa para acesso ao genérico mais barato, com a Índia sendo a maior beneficiária da licença até o momento, com 77% dos tratamentos adquiridos (GRILLON *et al.*, 2018; UNITAID, 2020).

Interessante observar que a OMS publicou, em 2018, a versão mais recente de suas diretrizes para cuidados e tratamento de pessoas com HCC (*Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*) mantendo dois esquemas terapêuticos com AAD não-pangenotípicos⁸¹ que provocam diversos efeitos adversos por interações medicamentosas, para pessoas com insuficiência renal crônica. O motivo seria que a terapia pangenotípica com glecaprevir/pibrentasvir⁸², que se mostrou

⁸¹ Grazoprevir/elbasvir, para os genótipos 1 e 4, e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir, para o genótipo 1. Fonte: Web Annex 5. Summary of available non-pangenotypic regimens. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection**. Geneva: WHO, 2018. (WHO/CDS/HIV/18.39). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277217/WHO-CDS-HIV-18.39-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 20 fev. 2021.

⁸² O glecaprevir é um inibidor de protease NS3/4A e o pibrentasvir um inibidor de protease NS5A. Em 2016, a *US Food and Drug Administration* (FDA) concedeu a designação terapêutica inovadora à combinação de glecaprevir/pibrentasvir em dose fixa pangenotípica da AbbVie para o tratamento de pacientes com HCC,

efetiva e segura para tais pacientes, possui disponibilidade limitada para países de baixa e média rendas (WHO, 2018b).

Para tentar superar barreiras de acesso relacionadas à propriedade intelectual, em novembro de 2018, o MPP anunciou a assinatura de um acordo de licença voluntária com a AbbVie, detentora das patentes de glecaprevir/pibrentasvir. O acordo passou a permitir a disponibilização desses AAD de segunda geração a 95 países. Posteriormente, por meio de uma primeira emenda contratual, o acordo foi estendido a 107 países⁸³, mas Brasil, China, Índia e Rússia não foram contemplados (MPP, 2018).

O MSF tentou obter o tratamento à base de glecaprevir/pibrentasvir com a AbbVie para seus projetos, já que versões genéricas desses medicamentos devem levar tempo para serem desenvolvidas e disponibilizadas. Como são medicamentos indicados para pacientes com doença renal crônica ou que não apresentaram resposta às terapias baseadas no sofosbuvir, o MSF considerou essencial disponibilizá-los para pacientes atendidos pelos seus projetos em 13 países. No entanto, a AbbVie não aceitou os pedidos e não forneceu informações sobre uso compassivo⁸⁴ (MSF, 2019).

Como a licença voluntária MPP/AbbVie foi disponibilizada publicamente no *website* do MPP, o MSF realizou um exame minucioso dos termos e condições do documento, publicando os resultados de suas análises em março de 2019. Destacou que foi a primeira vez que uma licença voluntária entre MPP e uma corporação farmacêutica transnacional selecionou a Índia como país exclusivo de fabricação. Citou que uma abordagem semelhante foi adotada em relação à China anteriormente⁸⁵, prática (agora apoiada e ampliada pelo acordo de licença voluntária do MPP) que levantou sérias questões éticas sobre o aproveitamento da capacidade interna dos países para desenvolver, produzir e fornecer medicamentos de qualidade, ao mesmo tempo em que proíbe que fabricantes de genéricos respondam a consideráveis necessidades médicas não satisfeitas a nível interno (MSF, 2019).

Embora o MSF tenha reconhecido que a licença voluntária MPP/AbbVie possua alguns aspectos positivos, existem múltiplas deficiências que poderiam e deveriam ser

genótipo 1, que não responderam à terapia anterior com outros AAD. Vale lembrar que esquemas terapêuticos baseados no sofosbuvir não apresentaram eficácia e segurança para pessoas com insuficiência renal crônica (graus 4 e 5) (UNITAID, 2017a; WHO, 2018b).

⁸³ A primeira emenda ao acordo de licença voluntária ampliou a disponibilidade para mais alguns países, mas também retirou alguns que estavam originalmente na lista de contemplados: Guadalupe, Ilhas da Reunião, Saba, Santo Eustáquio e São Cristóvão.

⁸⁴ O uso compassivo possibilita que um paciente específico ou um pequeno grupo com risco de vida e sem tratamento convencional disponível possa ter acesso a uma nova droga experimental, independentemente da fase na qual a pesquisa se encontra (FDA, 2009).

⁸⁵ Nas licenças voluntárias de tenofovir alafenamida da Gilead Sciences, dolutegravir da ViiV Healthcare, lopinavir/ritonavir da AbbVie e atazanavir da BMS.

melhoradas. Por isso, recomendou que o acordo fosse revisado para: esclarecer melhor a liberdade de funcionamento dos sublicenciados quando os pedidos de patente permanecem pendentes em países excluídos do território da licença; expandir o território da licença para incluir, no mínimo, países "apenas fabricantes" como a Índia e países adicionais de renda média com elevada prevalência de VHC, como a China; ampliar o território da licença voluntária para abranger todos os países de baixa e média renda (inferior e superior), para que os doentes adultos e pediátricos nestes países possam se beneficiar das formulações glecaprevir/pibrentasvir; disponibilizar publicamente informação desagregada sobre o progresso do registo dos medicamentos genéricos produzidos sob abrigo da licença, permitindo um acompanhamento público e uma previsão mais fácil da sua aquisição; assegurar que os sublicenciados que desenvolvem injetáveis de ação prolongada possam comercializar a formulação em todos os países de baixa e média renda (MSF, 2019).

No mesmo documento, o MSF recomendou que governos de países excluídos das licenças voluntárias revissem os termos dos acordos, para avaliar o seu impacto negativo na concorrência; e aplicassem, se necessário, as flexibilidades do Acordo TRIPS, em especial a licença compulsória, para reduzir o preço do tratamento nos seus países (MSF, 2019). Por sinal, foi o que fez o governo da Malásia, com forte apoio de ONGs locais, como MAC e *Positive Malaysian Treatment Access and Advocacy Group*⁸⁶ (MTAAG+), e internacionais, como o próprio MSF. Em 2017, emitiu uma licença compulsória para sofosbuvir, tornando-se o primeiro país do mundo a utilizar essa salvaguarda de saúde pública do Acordo TRIPS para acesso ao tratamento da hepatite C. A licença deveria ter sido renovada em 2020, mas acabou caducando devido ao ambiente político instável no país e à pandemia de COVID-19 (UNITAID, 2020). Pouco depois, e não por acaso, a Gilead Sciences incluiu a Malásia no território de seu acordo de licença voluntária. O motivo principal seria o de evitar uma possível proliferação de emissão de licenças compulsórias em países vizinhos ou em países de renda média superior que foram excluídos de sua licença voluntária (RAHMAN, 2017).

No Brasil, o Fórum das ONG/AIDS do Estado de São Paulo (FOAESP), colegiado que reúne organizações atuantes em HIV/AIDS, saúde pública e direitos humanos, teria facilitado a formação de um comitê parlamentar multipartidário, para pressionar pela aprovação de uma lei que permita ao governo emitir uma licença compulsória automaticamente quando uma emergência de saúde pública for declarada (UNITAID, 2020). A pandemia de COVID-19

⁸⁶ A ONG MTAAG+ apresentou um memorando ao governo da Malásia e criou uma petição online contra a Gilead Sciences. Na petição, a ONG solicitou que o governo enfrentasse as barreiras de propriedade intelectual, incentivando o uso de flexibilidades do Acordo TRIPS, como a licença compulsória, para disponibilizar na Malásia regimes de tratamento à base de sofosbuvir a um preço acessível (ACHARIAM, 2015).

teria sensibilizado as partes interessadas a serem mais flexíveis na concessão de licenças compulsórias para emergências de saúde pública, aumentando a expectativa para aprovação do Projeto de Lei nº 12/2021, que tramita em regime de urgência no Senado e recebeu apoio de diversas entidades⁸⁷ (UNITAID, 2020; MACHADO, 2021). Todavia, para Bermudez (2018b), a composição atual do MS e do governo federal não apresentaria uma rara conjunção de forças necessária para a emissão de uma licença compulsória, como a verificada⁸⁸ em 2007 para o medicamento efavirenz. E como ressaltou Bermudez (2018b), a emissão da licença compulsória nesse caso seria desnecessária, já que a patente deferida não foi para o produto sofosbuvir, mas para um intermediário na sua síntese que não seria utilizado na rota de síntese da Fiocruz/consórcio BMK.

3.3 COMPRAS CENTRALIZADAS

Com exceção da Rússia, em todos os demais países analisados as compras de AAD de segunda geração foram identificadas como centralizadas, seguindo as recomendações da Estratégia Global para Eliminação (2016-2021) da OMS. Na Rússia, a infecção pelo VHC não seria reconhecida como um problema de saúde pública significativo, apesar da elevada prevalência e mortalidade associada, devido ao seu baixo impacto econômico em comparação com outras doenças infecciosas e não infecciosas. De acordo com relatório nacional, publicado em 2020, a HCC estaria classificada em 14º lugar entre todas as doenças infecciosas, com uma perda econômica aproximada de 1,7 bilhão de rublos russos (USD 22,5 milhões) durante 2019, que seria bem inferior ao impacto econômico do HIV/AIDS, tuberculose e outras doenças (ISAKOV *et al.*, 2021).

No Egito, a centralização das aquisições no *National Committee for Control of Viral Hepatitis*, vinculado ao Ministério da Saúde e População, foi considerado um dos cinco elementos-chave para o sucesso alcançado pelo programa nacional de eliminação (OMRAN *et al.*, 2018; WAKED *et al.*, 2020). Na Malásia, as compras de AAD de segunda geração foram centralizadas de acordo com seu plano nacional de eliminação (MCDONALD *et al.*, 2018), com o setor público utilizando dois mecanismos de aquisição para os AAD, estipulados pelo

⁸⁷ Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (Cebes), Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), Sociedade Brasileira de Bioética (SBB), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (Idec), Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia), Grupo de Trabalho sobre a propriedade intelectual (GTPI) (CEBES, 2020).

⁸⁸ A emissão da licença compulsória, na ocasião, contou com o Presidente Lula em seu segundo mandato, Temporão como Ministro da Saúde, Celso Amorim como Chanceler, Mariângela Simão como Diretora do Departamento de HIV/AIDS e Reinaldo Guimarães como Secretário de Ciência e Tecnologia do MS (BERMUDEZ, 2018b).

Ministério das Finanças: um contrato de concessão nacional com um fornecedor designado⁸⁹; e licitações nacionais, geridas centralmente pela Divisão de Aquisições do Ministério da Saúde, com apoio técnico do Programa de Serviços Farmacêuticos (HAMZAH *et al.*, 2020).

China, Índia e Brasil foram os países que implementaram a centralização de aquisições de AAD mais recentemente. Na China, o programa de aquisição centralizada foi testado inicialmente em quatro cidades municipais (Pequim, Xangai, Chongqing e Tianjin) e sete capitais provinciais. Denominado de “Aquisição 4 + 7”, o programa chinês alcançou resultados positivos no final de 2018, em termos de redução de preços do seu plano de licitação de medicamentos genéricos selecionados, e se consolidou nacionalmente sob coordenação da *National Healthcare Security Administration* (NHSA) (CHU, 2019; WANG *et al.*, 2021). Na Índia, a centralização foi implementada após reforma do sistema de saúde, ocorrida em 2018 sob coordenação do Ministério da Saúde e Bem-Estar da Família (CHUGH *et al.*, 2019; CHALKIDOU *et al.*, 2020).

No Brasil, o FOAESP (com apoio do projeto *Coalition PLUS* da Unitaid) convenceu o MS a centralizar as compras por licitação de testes diagnósticos e de tratamentos, o que teria ajudado a reduzir os preços das aquisições (UNITAID, 2020). O Fundo Estratégico da Organização Panamericana de Saúde (*PAHO Strategic Fund*) poderia ser uma alternativa de compra conjunta (*pooled procurement*) para o Brasil adquirir AAD de segunda geração mais baratos, já que é um dos países-membros. O Fundo disponibiliza os medicamentos referência desde 2017 e as versões genéricas desde 2019, com preços por tratamento de 12 semanas a partir de USD 129,00 (sofosbuvir + daclatasvir). Além do tratamento, os testes diagnósticos pré-qualificados pela OMS também poderiam ser adquiridos por meio do mecanismo. No entanto, na prática apenas os países incluídos nos acordos de licenciamento voluntário das corporações farmacêuticas transnacionais podem acessar esses preços mais baixos (WHO, 2021c).

Em 2015, a Austrália se tornou o primeiro país a implementar um modelo de assinatura para produtos farmacêuticos, seguindo uma tendência global do comércio eletrônico por assinatura, que incentiva a demanda sem penalidades de custo variável. No novo modelo, denominado “*Netflix model*”, as corporações farmacêuticas transnacionais (Gilead, BMS, Merck and AbbVie) devem fornecer, por um prazo determinado, um provimento ilimitado de AAD de segunda geração por um preço fixo de 1 bilhão de dólares

⁸⁹ Pharmaniaga Bhd, farmacêutica vinculada ao governo que assumiu as funções do serviço central de compras públicas, incluindo armazenamento e distribuição (HAMZAH *et al.*, 2020).

australianos (USD 766 milhões), negociado previamente (CHEN *et al.*, 2018; FLETCHER, 2019). Como único comprador, o governo federal australiano utilizou seu poder de monopólio nas negociações para obter desconto⁹⁰ nos preços e garantir acesso universal, por cinco anos, sem custos para os pacientes (FULLER; GOLDFIELD, 2016; MOON; ERICKSON, 2019).

3.4 PRODUÇÃO LOCAL

Entre os países selecionados para estudo, a produção local de AAD de segunda geração genéricos para o tratamento da hepatite C foi identificada somente na China, no Egito e na Índia. O quadro 2 apresenta uma lista não exaustiva de fabricantes locais para os produtos sofosbuvir (SOF), sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) e daclatasvir (DAC).

Quadro 2 - Fabricantes locais de antivirais de ação direta genéricos

AAD	China	Egito	Índia
SOF	Mesochem, Xiamen Halosyntech.	Pharco, AUG Pharma, Genesis Pharmaceuticals, Magic Pharma, European Egyptian Pharmaceutical Industries, Zeta Pharma.	Optimus Pharma, Hetero Drugs, Laurus, Mylan Pharmaceuticals, Biocon, Natco Pharma, Cipla, Mylan Pharmaceuticals, Ranbaxy Laboratories, Zydus Heptiza, Strides, Wockhardt, Emcure Pharmaceuticals, Dr. Reddy's Laboratories.
SOF/LDV	Mesochem, Xiamen Halosyntech.	Atco Pharma, Genesis Pharmaceuticals, IBIS Pharma, Marcyrl Pharmaceutical Industries, One Pharma Tech, Napco Pharma, Riva Pharma, Organo Pharma, Zeta Pharma.	Hetero Drugs, Sequent, Biocon, Natco Pharma, Cipla, Hetero Drugs, Zydus Heptiza, Mylan Pharmaceuticals, Sun Pharma, Dr. Reddy's Laboratories.
SOF/VEL	Mesochem, Xiamen Halosyntech.		Hetero Drugs, Strides.
DAC	Mesochem.	Pharco, AUG Pharma, Bristol-Myers Squibb-Egypt, Global Pharmaceutical Industries,	Optimus Pharma, Hetero Drugs, Cipla, Laurus, Zydus Heptiza, Sun Pharma, Mylan Pharmaceuticals,

⁹⁰ Foi estimado que este acordo equivaleria a um desconto de quase 90% por tratamento em comparação com o preço dos AAD de segunda geração nos EUA, em 2015. O acordo inclui várias empresas farmacêuticas originadoras e uma variedade de DAA de segunda geração, mas as cláusulas de confidencialidade impedem a obtenção de maiores detalhes (WHO, 2021c).

		Biothecary, European Egyptian Pharmaceutical Industries, Zeta Pharma.	Natco Pharma, Dr. Reddy's Laboratories.
--	--	---	---

Fontes: Elaboração própria a partir de dados da OMS (WHO, 2021c) e da UNITAID (2017a).

O mapeamento da produção local de genéricos também permitiu identificar novos AAD pangenotípicos, inibidores NS5A, desenvolvidos no Egito (ravidasvir⁹¹) e na China (coblopasvir⁹²). Segundo Wanis (2014), além da produção local fornecer ao governo e aos pacientes versões mais baratas dos medicamentos, cria competição que força as corporações farmacêuticas transnacionais originadoras a reconsiderar seus preços. Citou como exemplo precedente, no Egito, a produção local da farmacêutica Minapharm de uma versão biossimilar do interferon peguilado da Roche, que reduziu consideravelmente o preço do medicamento referência. Na Rússia, a farmacêutica local Pharmstandard pretende iniciar a produção do daclatasvir genérico a partir de 2021, sob licença exclusiva da BMS (PHARMSTANDARD, 2019).

Verificou-se características distintas entre a produção local chinesa, concentrada no IFA dos AAD de segunda geração, e a indiana, onde predomina o produto acabado, com a Índia respondendo como principal importador de IFA produzidos na China (SHARMA, 2020; WHO, 2021c). A produção local indiana de AAD genéricos também se diferencia da brasileira, por ser predominantemente privada e destinada à exportação, enquanto no Brasil a produção (suspensa) se caracterizaria como pública e destinada ao SUS (PADULA; FONSECA, 2021; BERMUDEZ, 2016b). Cabe ressaltar que a Índia utilizou o prazo máximo de transição (1995-2005) para adequar sua legislação ao Acordo TRIPS e incluiu uma relevante cláusula de “mailbox”⁹³, enquanto a China o fez em 6 anos (1995-2001) e o Brasil imediatamente⁹⁴ (1995-1996) incluindo um dispositivo TRIPS-Plus⁹⁵. Durante o período de

⁹¹ O ravidasvir foi desenvolvido pela farmacêutica egípcia Pharco, conforme parceria descrita na seção 3.1.

⁹² O coblopasvir foi desenvolvido pela Beijing Kawin Technology Share-Holding, em colaboração com Beijing Fu Rui Tiancheng Biotechnology e Ginkgo Pharma (CRASTRO, 2020).

⁹³ Quando assinou o Acordo TRIPS, a Índia incluiu, no arcabouço de sua legislação sobre direitos de propriedade intelectual, um dispositivo em que os pedidos de patentes de medicamentos seriam examinados somente a partir de 2005, quando o Acordo TRIPS estaria plenamente em vigor. O atraso entre a data do pedido e a data do real exame e emissão, ou não, da patente restringiu a capacidade do requerente instituir ações de violação da proteção patentária contra os fabricantes de genéricos locais (HASON; SHIMOTAKE, 2006).

⁹⁴ A incorporação prematura do Acordo TRIPS pelo Brasil, na LPI 9.279/96, levou à perda de competitividade da indústria nacional, com piora no déficit da balança comercial no setor de farmoquímicos (GASPAR, 2018). O valor de importação de medicamentos cresceu mais de seis vezes entre as décadas de 1990 e 2000, com a produção local respondendo somente por 17% da demanda nacional em 2006. O déficit da balança comercial do setor chegou a USD 7,2 bilhões em 2008, com cerca de 60% do déficit em fármacos e medicamentos (PARANHOS, 2010 *apud* GASPAR, 2018).

transição, a Índia, que já contava com vantagem tecnológica em competências centrais do setor farmacêutico, conseguiu desenvolver vantagens em competências de nicho e marginais, ampliando, assim, suas capacitações produtivas e tecnológicas para se tornar o maior exportador de medicamentos genéricos do mundo (URRACA-RUIZ; PARANHOS, 2012; GUENNIF; RAMANI, 2012; BERMUDEZ, 2020).

A tentativa de produção local do Brasil, apesar de não ter sido bem sucedida, deixou algumas lições. Primeiramente, comprovou-se que a produção local é um elemento essencial das políticas públicas para promoção da inovação e do acesso a medicamentos, que potencializa o poder de compra do governo ao compor um conjunto de estratégias de sustentação recíproca para universalização do acesso, que incluem a exceção bolar⁹⁶ e a licença compulsória (CHAVES, 2016). Como evidência de sua eficácia, verificou-se que de julho de 2018 a janeiro de 2019, breve período em que o mercado nacional deixou de ser um monopólio fático da Gilead Sciences e tornou-se concorrencial (com a participação do genérico produzido por Fiocruz/consórcio BMK), o preço do Sovaldi® foi reduzido em 89,86% (SALOMÃO FILHO; GOUVÊA, 2019).

Em segundo lugar, diante da pressão que países centrais exercem para garantir e ampliar direitos de propriedade de suas corporações farmacêuticas transnacionais, aprofundando o padrão de expansão e concentração, ficou evidente que uma política de governo, que muda de acordo com a coalizão política que chega ao poder, não tem se mostrado capaz de promover no CEIS, base produtiva e inovativa da saúde no Brasil, o bem sucedido processo de *catching up* tecnológico verificado na China e, sobretudo, na Índia (PADULA *et al.*, 2017; GUENNIF; RAMANI, 2012; RAMANI; URIAS, 2018; YAVUZ, 2021). Para isso, seria preciso uma política de Estado, que asseguraria continuidade de articulação da política industrial com as políticas de ciência, tecnologia e inovação e de

⁹⁵ Ao alterar a legislação nacional para torná-la compatível com o Acordo TRIPS, o Brasil adotou um mecanismo TRIPS-plus de revalidação retroativa de patentes concedidas no exterior, conhecido como “mecanismo pipeline”. Cerca de 1.200 pedidos de patentes foram realizados por meio deste mecanismo (de maio de 1996 a maio de 1997). Esses pedidos de patentes não receberam um exame de mérito pelo sistema de patentes brasileiro e, em geral, não são considerados nos estudos comparativos sobre patentes no setor farmacêutico. Um estudo não exaustivo identificou 340 medicamentos que foram protegidos por patentes concedidas por meio desse mecanismo (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

⁹⁶ Possibilita a estimativa de custos de produção e o desenvolvimento do produto durante o período de vigência da patente, facilitando a emissão de licença compulsória e a negociação com as farmacêuticas transnacionais originadoras, além de permitir a disponibilização imediata de genéricos ao término da vigência da patente (CHAVES, 2016).

saúde⁹⁷ (PARANHOS *et al.*, 2021a) e reduziria, assim, o risco de sustentabilidade estrutural do SUS (GADELHA; COSTA, 2013).

No entanto, observou-se que o cenário brasileiro das duas últimas décadas, que combinava o fomento à indústria nacional de genéricos e o incentivo a inovações incrementais⁹⁸ com a continuidade de políticas macroeconômicas restritivas baseadas em metas de inflação⁹⁹, tem caminhado para um cenário de ultraliberalização¹⁰⁰ (RAINA, 2017) com políticas macroeconômicas ainda mais restritivas, maiores metas de superávit primário e juros, que já conseguiram transformar o subfinanciamento do SUS em desfinanciamento (PADULA *et al.*, 2017; MENEZES *et al.*, 2020).

Algumas pistas sobre essa trajetória foram dadas por Przeworski (2005), ao identificar a endogeneidade¹⁰¹ como motor da história, e Piketty (2014), ao observar uma tendência de empresários se transformarem em rentistas, com apropriação do excedente social pelos intermediários financeiros, o que foi denominado por Dowbor (2018) de capital improdutivo. A incapacidade de regulação do sistema financeiro nacional pelo Banco Central¹⁰² e internacional pelo *Bank for International Settlements*¹⁰³ (BIS) seriam alguns dos indícios de uma mudança no paradigma de produção, que levariam a uma nova era de dominância do rentismo financeiro. Nesse novo momento do capitalismo, as corporações de um país central, que controlavam segmentos da economia e da política local, deram lugar a grupos mundiais (que detém ativos superiores ao PIB da maioria dos países) que exercem seu controle de maneira articulada sobre um conjunto de países simultaneamente, com a capacidade de mudar as leis nacionais desses países em função de interesses transnacionais (DOWBOR, 2018; BAHIA; CARDOSO, 2019; DOWBOR, 2020).

Reverter essa trajetória de apropriação da esfera pública pelo sistema corporativo (DOWBOR, 2020; BOBBIO *et al.*, 2004) no período em que o Brasil e outros países

⁹⁷ Notadamente a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), a Política Nacional de Vigilância em Saúde (PNVS) e a Política Nacional de Medicamentos (PNM).

⁹⁸ Sem capacitações para avançar nas tecnologias de maior valor agregado e intensidade tecnológica (PADULA *et al.*, 2017).

⁹⁹ Que possui como variáveis de ajuste a realização de superávits primários e a taxa de juros, e manteve o subfinanciamento do SUS (PADULA *et al.*, 2017).

¹⁰⁰ Com maior abertura econômica, participação mínima do Estado e colaboração com as regras propostas pelas grandes potências globais nas organizações internacionais, tentando estabelecer um marco regulatório com o objetivo de atrair o capital privado estrangeiro e as grandes empresas globais, aprofundando a inserção histórica do Brasil na divisão internacional do trabalho baseada na produção e comercialização de *commodities* de baixo valor agregado, com crescente vulnerabilidade externa e dependência política (PADULA *et al.*, 2017).

¹⁰¹ A partir de certas circunstâncias iniciais e sob certas condições invariantes, a riqueza, sua distribuição e as instituições que alocam fatores e distribuem a renda são mutuamente interdependentes e evoluem conjuntamente.

¹⁰² Com a revogação do Art. 192 da Constituição Federal de 1988, que regulamentava o Sistema Financeiro Nacional, por meio da PEC 53/1999, transformada em EC 40/2003 (DOWBOR, 2020).

¹⁰³ Com a revogação, em 1999, da *Glass-Steagall Act* pelo *lobby* do setor financeiro junto ao Congresso dos EUA (DOWBOR, 2018).

atravessam crises em suas democracias (PRZEWORSKI, 2020) não parece factível, mas talvez seja o momento mais oportuno. O processo passaria por uma reinserção, no governo, de um componente de compromisso com a soberania nacional, que esteve fortemente presente há duas décadas e se perdeu durante a última (BERMUDEZ, 2020), integrada a uma estratégia de desenvolvimento sustentável para o Brasil¹⁰⁴, partindo de premissas que vinculem o desenvolvimento à mobilização social e ao planejamento, na qual o Estado possui papel fundamental (SICSÚ, 2008). Nesse sentido, Padula *et al.*, (2017) propuseram a (re)construção do CEIS baseada nos princípios de autonomia estratégica¹⁰⁵ e de segurança sanitária como parte da segurança nacional¹⁰⁶, em processo semelhante ao da China, o que demandaria uma política macroeconômica voltada para o desenvolvimento, liderada pelo investimento público e pelos mecanismos de financiamento estatais.

Convergente à essa proposta, uma recente e inédita parceria público-privada de saúde pública, denominada de *Hepatitis C PACT*, poderia ser uma alternativa para o Brasil se inserir em uma rede de colaboração (RIFKIN, 2014 *apud* DOWBOR, 2020) com potencial para viabilizar a retomada da produção local de AAD genéricos (podendo futuramente, inclusive, ampliá-la para abastecer países sul-americanos e africanos) e a universalização do acesso a diagnósticos e tratamentos. Criar-se-ia, assim, um ambiente capaz de (ao menos) tensionar os interesses econômicos para uma inovação socialmente orientada, que possibilitaria o controle da hepatite C no Brasil na próxima década. Essa nova parceria surgiu como resultado da união de forças do Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), MSF, FIND (Aliança Global para Diagnósticos) e Treatment Action Group (TAG), para enfrentar uma injustiça “silenciosa” de disparidades contínuas no acesso a diagnósticos e tratamentos para o VHC em países de baixa e média renda, onde vivem 75% das pessoas infectadas (MSF, 2021). Tais disparidades revelam uma relação perversa descrita por Hart (1971) como a Lei do Cuidado

¹⁰⁴ O referido autor estabeleceu três elementos-chave da estratégia de desenvolvimento: a descrição de país que a população almeja, a definição de políticas macroeconômicas para atingi-lo e um conjunto de políticas públicas para realizar objetivos sociais abrangentes.

¹⁰⁵ A concepção de autonomia estratégica tem caráter político e vai além da concepção jurídica internacional de soberania (entendida como o mútuo reconhecimento e igualdade jurídica dos Estados, que antecede a prática de autonomia). Refere-se ao grau de liberdade política de um Estado de tomar decisões para, tanto no âmbito da política interna quanto na sua política externa, perseguir e construir regras favoráveis ao seu desenvolvimento socioeconômico e à sua segurança diante dos interesses, ações e vontades de atores externos no sistema internacional, que muitas vezes se articulam com interesses de grupos políticos internos (PADULA *et al.*, 2017).

¹⁰⁶ Articulando o CEIS ao desenvolvimento da indústria militar, buscando reformas no sistema internacional de propriedade intelectual, formando alianças contestadoras da atual ordem hegemônica e projetando o CEIS para o seu entorno estratégico (PADULA *et al.*, 2017).

Inverso: os que mais necessitam dos cuidados de saúde são os que menos se beneficiam deles¹⁰⁷.

Por meio de experiência acumulada e independência, a nova parceria *Hepatitis C PACT* pretende criar colaborações com grupos de interesse da sociedade civil e governos para fazer o melhor uso das capacidades estratégicas dos países, desenvolvendo evidências para apoiar programas ambiciosos de rastreio e tratamento ao mesmo tempo em que pretende abordar barreiras de acesso derivadas da proteção patentária e obstáculos ao financiamento¹⁰⁸ dos programas nacionais de eliminação. Índia e Malásia já estariam se beneficiando dessa nova parceria (MSF, 2021).

Uma das limitações desta pesquisa foi a de não aprofundar investigações sobre a Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), arranjo que envolve a transferência de tecnologia para o desenvolvimento e a produção local de IFA e medicamentos, adotado como política estratégica para fortalecimento do CEIS pelo MS na última década. Nessa parceria público-privada, o laboratório público oficial seria o elemento central que faria a interlocução com o transferidor da tecnologia e a empresa nacional que fabricaria o IFA. Também seria o receptor da tecnologia do medicamento e fornecedor direto do produto acabado para o MS (CHAVES, 2016).

Segundo Paranhos *et al.*, (2021b), a PDP foi o único instrumento que se sustentou frente à desestruturação e fortes cortes orçamentários promovidos na última década pelo governo. Das três PDP identificadas para produção local de AAD de segunda geração, verificou-se que duas foram suspensas: Termo de Compromisso nº 07/2018 (daclatasvir) e Termo de Compromisso nº 11/2018 (sofosbuvir). Ambas tinham Farmanguinhos/Fiocruz como laboratório público oficial, Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A, como parceiro privado nacional e Microbiológica Química e Farmacêutica Ltda. como entidade privada fabricante do IFA. A PDP remanescente para produção local de daclatasvir (Termo de Compromisso nº 25/2018), encontra-se na fase I de desenvolvimento e tem o Laboratório Farmacêutico da Marinha como laboratório público oficial e Cristália Produtos Químicos

¹⁰⁷ Leis inversas sempre foram consideradas naturais e comuns ao longo da história do capitalismo, surgindo essencialmente por causa das desigualdades de renda. Porém, quando aplicadas aos cuidados de saúde, ofendem o senso de justiça social que as pessoas possuem e que forma a base solidária para a existência de sistemas universais de saúde, como o *National Health System* (NHS) do Reino Unido e o SUS do Brasil (APPLEBY; DEEMING, 2001).

¹⁰⁸ Por meio de um novo grupo de trabalho de financiamento, composto por representantes de diversas agências, que buscará identificar e projetar mecanismos de financiamento sustentáveis para diagnósticos e tratamentos com AAD de segunda geração, além de apoiar e catalisar recursos globais e domésticos em países prioritários (MSF, 2021).

Farmacêuticos Ltda. como parceiro privado nacional e entidade privada fabricante do IFA (BRASIL, 2021a).

3.5 PREÇOS DOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA DE SEGUNDA GERAÇÃO

Na tabela 2 foram listados os preços dos medicamentos referência e genéricos de sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir (dose fixa combinada), sofosbuvir/velpatasvir (dose fixa combinada), daclatasvir, glecaprevir/pibrentasvir (dose fixa combinada) e sofosbuvir/coblopasvir (dose fixa combinada) em 2020. Entre os países selecionados, o preço mais baixo para 12 semanas de tratamento com Sovaldi®, o sofosbuvir referência, foi verificado no Egito e na Índia (USD 250,00), países com produção local incluídos no território de licença voluntária da Gilead Sciences (WHO, 2021c). O preço mais alto em 2020, por sua vez, foi identificado na Rússia (USD 3.297,00), embora represente menos de um terço do preço (USD 10.014,00) verificado no país em 2018 (WHO, 2021c). Na China, o novo modelo de negociação conjunta, adotado pela NHSA, reduziu em 85% o preço do Sovaldi® entre 2019 (USD 8.421,00) e 2020 (USD 1.236,00) (WHO, 2021c, 2021d; ADEE *et al.*, 2021, SUN *et al.*, 2021).

No Brasil, o Sovaldi® deixou de ser comprado isoladamente a partir de 2019, reflexo do novo modelo licitatório adotado pelo MS, a partir de 2019, que substituiu a aquisição do produto (sofosbuvir) pelo tratamento completo (sofosbuvir/ledipasvir e sofosbuvir/velpatasvir), o que favoreceu a Gilead Sciences e inviabilizou a produção do genérico fruto do acordo Fiocruz/consórcio BMK. A mudança também impossibilitou verificar o preço mais recente do Sovaldi® para aquisição no setor público brasileiro (BRASIL, 2020b; UNITAID, 2020). Entretanto, na listagem de preços máximos por princípio ativo para compras públicas, divulgada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 2021, o Preço Fábrica¹⁰⁹ do Sovaldi® para 12 semanas de tratamento, sem cobrança de ICMS, seria o equivalente a USD 34.155,00¹¹⁰ (ANVISA, 2021).

A versão genérica mais barata do sofosbuvir foi identificada na Índia (USD 45,00), seguida da Malásia (USD 79,00) e Egito (USD 90,00), mas este último se refere ao preço para o setor privado, geralmente mais elevado, não tendo sido reportado o preço para o setor público (WHO, 2021c). Na China, a primeira versão genérica do sofosbuvir foi aprovada em

¹⁰⁹ Preço máximo pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro (ANVISA, 2020).

¹¹⁰ Considerada taxa de câmbio Ptax Real/Dólar de R\$ 5,42.

março de 2020, mas continuará indisponível enquanto a contestação apresentada pela Gilead Sciences à oposição da patente não for analisada pelo Escritório de Propriedade Intelectual do Estado (WHO, 2021c; UNITAID, 2020). No Brasil, o preço estimado para o tratamento de 12 semanas com sofosbuvir genérico (USD 705,00), que seria produzido para o SUS pela Fiocruz/consórcio BMK, foi utilizado apenas como referência (WHO, 2021c), enquanto o preço mais recente do sofosbuvir, com base no custo de fabricação, foi estimado em USD 28,00 para 12 semanas de tratamento (BARBER *et al.*, 2020).

Os preços do Harvoni® (sofosbuvir/ledipasvir) só foram identificados no Brasil (USD 1.148,00), no Egito (USD 300,00) e na Índia (USD 300,00). De todos os países selecionados para estudo, a Índia foi o único país em que a versão genérica de sofosbuvir/ledipasvir teve preço (USD 135,00) reportado em 2020 (WHO, 2021c). Barber *et al.* (2020) estimou que o preço mais recente da combinação de sofosbuvir/ledipasvir para 12 semanas de tratamento, com base no custo de fabricação, seria de USD 59,00 (USD 28,00 SOF + USD 31,00 LDV).

O preço do Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) só foi reportado no Brasil (USD 1.470,00) e na China (USD 2.019,00), enquanto o preço da versão genérica só foi reportado na Índia (USD 165,00) dentre os países selecionados para estudo (WHO, 2021c). Barber *et al.*, (2020) estimou que o preço mais recente da combinação de sofosbuvir/velpatasvir para 12 semanas de tratamento, com base no custo de fabricação, seria de USD 86,00 (USD 28,00 SOF + USD 58,00 VEL).

Em relação ao Daklinza® (daclatasvir), o menor preço (USD 167,00) foi reportado no Egito e na Índia, países contemplados na licença voluntária da BMS, enquanto o Brasil (USD 2.058,00) e a Rússia (USD 1.761,00) tiveram os preços reportados mais elevados entre os países selecionados (WHO, 2021c, 2021d; ADEE *et al.*, 2021). Vale lembrar que a BMS parou de fabricar Daklinza® em países onde não tem sido mais prescrito e parou de depositar suas patentes em março de 2020 (GAY *et al.*, 2021), mas as versões genéricas de daclatasvir mais baratas (USD 18,00) continuam disponíveis no Egito e na Índia. Na Malásia, país que também foi incluído na licença voluntária da BMS, o preço reportado em 2020 para o daclatasvir genérico foi de USD 123,00 (WHO, 2021c). O preço mais recente do daclatasvir, com base no custo de fabricação, foi estimado em USD 4,00 para 12 semanas de tratamento (BARBER *et al.*, 2020).

Entre os países selecionados para estudo, o Mavyret® (glecaprevir/pibrentasvir), a mais recente tecnologia de AAD de segunda geração (aprovada em 2017), só teve preços reportados no Brasil (USD 7.296,00) e na Rússia (USD 8.004,00). Existe previsão para que a primeira versão genérica do medicamento, produzido pela farmacêutica sublicenciada Mylan

(Índia), esteja disponível em 2021 para os 107 países incluídos no território da licença voluntária MPP/AbbVie (WHO, 2021c).

Na China, o coblopassvir, AAD de segunda geração desenvolvido localmente, também passou a ser coberto pelo programa de seguro saúde nacional em 2020, sendo reportado o preço de USD 1.200,00 para o produto e de USD 1.547,00 para a dose fixa combinada de sofosbuvir/coblopassvir para 12 semanas de tratamento (SUN *et al.*, 2021; WANG; WEI, 2021). Como desembolso direto (*out of pocket*) permanece elevado (acima de 50% para grande parte da população), o novo medicamento ainda não se tornou uma alternativa acessível, principalmente quando considerada a renda nacional média (USD 366,00 por mês em 2019) da população (SUN *et al.*, 2021).

Além da comparação direta entre preços praticados nos países selecionados, buscou-se um indicador de capacidade aquisitiva local, conforme descrito na seção 2.1, que considerasse a realidade socioeconômica de cada país. Assim, verificou-se que o preço do sofosbuvir representaria cerca de um terço do PIB per capita da Rússia em 2020 (33%), a maior proporção entre os países selecionados para estudo. Como explicado no início desta seção, o preço do Sovaldi® no Brasil não foi reportado pela OMS e pela UNITAID, mas se o Preço Fábrica sem ICMS (USD 34.155,00) fosse considerado como componente de cálculo, o indicador de capacidade aquisitiva local seria de 502%, ou seja, o preço do medicamento superaria em 5 vezes o PIB per capita brasileiro.

Essa hipótese não deveria ser desconsiderada diante de dois movimentos recentes e relacionados: 1) Em 2019, após receber a concessão da carta patente do pedido PI 0410846-9 e consolidar seu monopólio formal, a Gilead Sciences aumentou o preço médio do sofosbuvir vendido ao Estado brasileiro em 1.422% (SALOMÃO FILHO; GOUVÊA, 2019); 2) Em 2021, o governo federal sinalizou o enfraquecimento da CMED¹¹¹ e o relaxamento de regras regulatórias fundamentais para conter o aumento indiscriminado de preços dos medicamentos¹¹² (ABRASCO, 2021). As evidências do caso brasileiro corroboram os resultados do estudo conduzido por Barber *et al.*, (2020), que confirmou a manutenção de

¹¹¹ Representantes do governo federal passaram a aventar publicamente a possibilidade de transferir a CMED da arquitetura institucional da Anvisa para a estrutura do Ministério da Economia, que não possui qualquer competência para exercer essa função, por carecer de equipes técnicas da área da saúde (ABRASCO, 2021).

¹¹² A Consulta Pública SEAE nº 02/2021, aberta desde julho de 2021, estabelece critérios para definição de preços de novos produtos e apresentações de medicamentos sem subsídios técnicos suficientes para análise dos impactos previstos na norma vigente (Resolução CMED nº 02/2004), o que representaria graves prejuízos para a sociedade em geral. Um exemplo das inovações propostas pelo texto seria a criação de novas categorias de precificação com a única finalidade de poder aumentar o teto de preços estabelecido pela CMED, permitindo que a indústria farmacêutica cobre mais do consumidor e do SUS, seu maior comprador nacional (BRASIL, 2021b; ABRASCO, 2021).

preços elevados dos AAD de referência em relação ao PIB per capita e uma correlação inversa estatisticamente significativa em países de alta renda, que apresentaram preços mais baixos. Essa correlação poderia ser explicada pelo maior poder de negociação dos países ricos (como a Austrália) ou porque seus mecanismos de controle de preços seriam mais eficazes.

Na Austrália, a confidencialidade do acordo negociado diretamente entre o governo e as corporações farmacêuticas transnacionais (Gilead, BMS, Merck e AbbVie), para fornecimento ilimitado de AAD por cinco anos, não permitiu identificar os preços dos medicamentos, mas uma consulta ao Pharmaceutical Benefits Scheme¹¹³ (PBS) possibilitou identificar a relação de AAD de segunda geração disponíveis no país: sofosbuvir/ledipasvir (Gilead), sofosbuvir/velpatasvir (Gilead), sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Gilead), elbasvir/grazoprevir (Merck) e glecaprevir/pibrentasvir (AbbVie) (PBS, 2021).

Esse acordo se tornou a maior implementação em mundo real de desvinculação (*delinkage*¹¹⁴), em que a inovação farmacêutica passa a ser recompensada separadamente dos preços dos medicamentos, um princípio que foi amplamente endossado como uma maneira de promover tanto a inovação quanto o acesso (MOON; ERICKSON, 2019). A abordagem geral seria análoga às patentes, com os detentores sendo pagos para conceder seus direitos de monopólio, abrindo caminho para que medicamentos genéricos mais baratos cheguem imediatamente ao mercado. A ideia-chave a ser mantida – o princípio fundamental de *delinkage* – seria de que cada paciente adicional não representaria um custo elevado para o pagador, de modo que não existe necessidade de restringir indevidamente o acesso. No geral, quando os custos de produção representam uma pequena proporção do preço de um medicamento – como no caso dos AAD de segunda geração – a remuneração global pela inovação poderia ser uma estratégia eficaz (apesar de subutilizada) para alcançar o acesso universal (MOON; ERICKSON, 2019).

No entanto, para Brekke *et al.*, (2021), esse novo esquema de pagamento estabelecido pelo “*Netflix model*”, também conhecido como *two-part tariff* ou *two-part pricing*, seria pouco utilizado pelas corporações farmacêuticas transnacionais por reduzir o potencial de lucros com o acirramento da competição, principalmente quando a diferença de qualidade entre as alternativas terapêuticas não seja tão grande (como no caso da segunda geração de

¹¹³ Programa do governo australiano, integrante da Política Nacional de Medicamentos, que subsidia medicamentos para torná-los acessíveis (*affordable*). Fonte: PBS Frequently Asked Questions (updated July 2021). Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/general/faq#WhatisthePharmaceuticalBenefitsSchemePBS>.

¹¹⁴ *Delinkage* é o princípio de desvinculação entre os preços dos medicamentos e os seus custos de P&D. Ele foi incluído pelo *Consultative Expert Working Group on Research and Development: Financing and Coordination* (CEWG) da OMS como um princípio importante para um sistema de P&D equitativo, que garanta o acesso a medicamentos (WHO, 2012).

AAD genéricos) ou pelo risco de exportação paralela para países com preços uniformes mais elevados. Por outro lado, esses mesmos autores afirmam que o esquema de *two-part pricing* poderia estimular as corporações farmacêuticas transnacionais a investirem menos em inovações marginais (*me-too*) e mais em inovações radicais (disruptivas).

3.6 DESEMPENHO DOS PAÍSES SELECIONADOS QUANTO ÀS METAS DE ELIMINAÇÃO

Entre os países selecionados, somente dois teriam alcançado antecipadamente a meta programática de rastreio estabelecida pela OMS (90% das pessoas com VHC diagnosticadas até 2030): Austrália (100%) e Egito (94%), embora os desafios enfrentados por ambos tenham sido distintos em termos absolutos. Enquanto a Austrália, um país de alta renda, diagnosticou uma população-alvo total de 230 mil, o Egito, um país de renda média inferior, testou mais de 50 milhões de pessoas, diagnosticando cerca de 5 milhões de pessoas com VHC, mais do que qualquer outro país do mundo¹¹⁵ (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020; HASSANIN *et al.*, 2021; SHEHA *et al.*, 2021). Se os países analisados mantiverem o ritmo de rastreamento aferido até 2019, que desconsidera os efeitos da pandemia de COVID-19, a China, que teria diagnosticado cerca de 2,9 milhões de infectados (30%), poderá atingir a meta em 2043. Os demais países analisados, incluindo o Brasil, com cerca de 530 mil diagnosticados (30%), só deverão atingir a meta de diagnósticos após 2051 (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020).

Sobre a meta programática de tratamento (80% dos diagnosticados com VHC sendo tratados até 2030), somente o Egito conseguiu alcançá-la antecipadamente, tratando cerca de 5 milhões de pacientes (98%). A Austrália, com aproximadamente 120 mil pacientes tratados (52%), deverá ser o único entre os países analisados, além do Egito, a alcançar a meta antecipadamente (2024), enquanto os demais países selecionados para estudo somente após 2051 (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020). Em relação ao Brasil, que teria tratado cerca de 110 mil pacientes até 2019 (20%), a estimativa seria a de alcançar a meta em 2037, mas a informação revela uma limitação do modelo de predição adotado, que extrapola dados de 2019 sem considerar a sinergia entre as metas de cobertura de serviços (*service coverage targets*) estabelecidas pela OMS (WHO, 2016a, 2021a). Em outras

¹¹⁵ Segundo Waked *et al.*, (2020) o fato de muitas agências negarem emprego a pacientes soropositivos para VHC e o alto custo da terapia com AAD de segunda geração, que a maioria dos pacientes não teria condições de pagar, geraram pressão suficiente e foram os principais fatores por trás da conscientização do público e da alta participação na triagem do Egito.

palavras, o Brasil poderia tratar 80% dos pacientes diagnosticados até 2037, mas esses pacientes diagnosticados não corresponderiam aos 90% da população-alvo do país (cerca de 1,6 milhão), meta que só deverá ser efetivamente alcançada após 2051. Esse seria um dos motivos que levaram Razavi *et al.*, (2021) a sugerir que a OMS substitua as metas relativas de eliminação do VHC por metas absolutas, proposta que foi endossada por outros autores (KONDILI *et al.*, 2021).

Em relação às três metas programáticas de prevenção estabelecidas pela OMS (WHO, 2016a), todos os países selecionados conseguiram alcançar antecipadamente a primeira delas (100% de transfusões sanguíneas seguras até 2030). A segunda meta de prevenção (90% de injetáveis seguros até 2030) foi alcançada antecipadamente pela Austrália (100%) e pelo Brasil (95%), com expectativa de que Índia (88%), Rússia (87%), China (83%) e Malásia (83%) também consigam alcançá-la até 2030, restando o Egito (43%) como país selecionado para estudo com o maior desafio para alcançar injetáveis seguros. Estudo de Mostafa *et al.*, (2019) comprovou que a adoção de seringas inteligentes, denominadas de *safety-engineered syringe* (SES), em ambientes de saúde egípcios seria uma estratégia eficaz, econômica e extremamente necessária para redução da incidência do VHC no país, além de condizente com iniciativas do Programa de Segurança de Injetáveis da OMS (*WHO Injection Safety Program*) e da Rede Global de Injetáveis Seguros (*Safe Injection Global Network*).

A terceira meta programática de prevenção (percentual de 300 agulhas e seringas para PWID por ano) só foi alcançada antecipadamente pela Austrália (100%), com a China (82%) devendo alcançá-la antes de 2030. Índia (29%), Malásia (5%) e Rússia (1%) não devem alcançar a meta antes de 2051 (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020). O pior desempenho da Rússia estaria relacionado ao fato de não haver programas específicos para o tratamento do VHC em PWID, ou programas de substituição de opioides, e apenas 20 centros de troca de seringas no país (TRICKEY *et al.*, 2019; ISAKOV *et al.*, 2021). Os dados sobre essa meta de prevenção para o Egito e o Brasil não foram disponibilizados (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020).

Sobre a meta de redução de 65% da mortalidade até 2030, somente a Austrália¹¹⁶ (em 2016) e o Egito (em 2019) conseguiram alcançá-la antecipadamente. Estima-se que o Brasil poderá alcançá-la em 2042 e os demais países selecionados para estudo somente após 2051. Em relação à meta de redução de 80% da incidência, estima-se que Austrália e Egito tenham conseguido alcançá-la antecipadamente em 2020. As estimativas apontam que o Brasil poderá

¹¹⁶ Um retorno sobre o investimento em intervenção terapêutica já pode ser verificado na Austrália, por meio de reduções nas complicações da doença hepática avançada e mortes relacionadas ao VHC (ALAVI *et al.*, 2019).

alcançá-la em 2035 e a Malásia em 2038, enquanto os demais países selecionados só deverão alcançá-la após 2051 (CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta pesquisa reforçam a inferência sobre o sistema de propriedade intelectual vigente como um mecanismo de indução do progresso científico e tecnológico seletivo, legitimizador dos interesses hegemônicos do capital transnacional. Nem mesmo a pactuação de uma nova agenda, que buscou integrar desenvolvimento econômico, social e sustentabilidade, teria se mostrado suficiente para amenizar os efeitos combinados das patentes, da dominância financeira e de múltiplas crises sobre a saúde pública e o acesso a medicamentos. Nesse contexto, corporações farmacêuticas transnacionais, que acumulam mais riqueza e poder que muitas nações, continuam gerando artificialmente escassez para cobrar, e muito, pelo acesso a seus produtos inovadores – aqui representados pela segunda geração de AAD e, sobretudo, pelo sofosbuvir – garantindo retornos descomunais a seus acionistas enquanto ameaçam a vida de pacientes e a sustentabilidade financeira de famílias e sistemas de saúde.

As principais lições para universalização do acesso ao tratamento e controle da hepatite C no Brasil, aprendidas a partir da sistematização e análise comparada de experiências internacionais e nacionais, foram sintetizadas no quadro 3.

Quadro 3 - Principais lições aprendidas para universalização do acesso e controle da hepatite C no Brasil

Categories	Lições
Fontes adicionais de financiamento	O combate à pandemia do novo coronavírus desfinanciou programas nacionais de eliminação do VHC e fontes adicionais de financiamento para ampliação do tratamento ficaram restritas à coinfeção HIV/VHC. Nesse contexto, a alternativa de acesso universal ao tratamento no Brasil com manutenção das aquisições a preços monopolizados mostrou-se inviável.
Flexibilidades do Acordo TRIPS utilizadas como estratégias de acesso	A oposição a patentes mostrou-se necessária e de maior eficácia na Índia, país que conta com ambiente regulatório favorável à saúde pública aliado ao forte engajamento da sociedade civil, de organizações internacionais sem fins lucrativos e da robusta indústria local de medicamentos genéricos. Observou-se que um forte compromisso do governo com a saúde pública, aliado ao apoio de ONGs locais e internacionais, foram essenciais na Malásia para que o uso da licença compulsória resultasse na inclusão do país nos territórios de licenças voluntárias das farmacêuticas originadoras, que garantiram acesso a genéricos mais baratos.
Centralização das aquisições	Recomendada pela OMS e apoiada por diversos grupos de interesse, a centralização de aquisições foi eficaz na redução de preços em todos os países analisados que a adotaram: Brasil, Austrália, China, Egito, Índia e Malásia.
Produção local de AAD genéricos	Mostrou-se eficaz para a redução de preços nos países que a adotaram (Brasil, China, Egito e Índia), representando um elemento precípuo de estratégias de sustentação recíproca para universalização do acesso. No Brasil, antes de ser suspensa, a produção local de genérico do sofosbuvir provocou

	redução de 89,86% no preço do medicamento referência.
Comparativo de preços entre países selecionados	<p>A comparação direta entre preços revelou que Brasil, China e Rússia, países de renda média superior não incluídos nos territórios de licenças voluntárias, continuaram pagando os preços mais elevados por AAD de referência em 2020, diferentemente da Malásia, país de renda média superior que conseguiu acessar genéricos mais baratos e cujo indicador de capacidade aquisitiva local apontou a menor relação entre o preço do sofosbuvir e o PIB per capita (1%).</p> <p>Assumiu-se como hipótese plausível, após sólida fundamentação, que o indicador de capacidade aquisitiva local do Brasil poderá ultrapassar 500% e ameaçar, ainda mais, a sustentabilidade financeira do programa nacional de eliminação, do SUS e das famílias de pacientes.</p> <p>Iniciativas de <i>delinkage</i> para promoção simultânea da inovação e do acesso, como na Austrália, apesar de reduzirem o potencial de lucratividade das corporações farmacêuticas transnacionais, podem se tornar uma alternativa eficaz para universalização do acesso ao tratamento no Brasil.</p>
Desempenho dos países quanto às metas da Agenda 2030 de eliminação da doença	<p>As estimativas apontam que somente Austrália e Egito chegarão a 2030 com as metas de diagnósticos e de tratamentos alcançadas, enquanto Brasil e demais países só conseguirão alcançá-las após 2051.</p> <p>Sobre as metas de prevenção, estima-se que todos os países analisados alcançarão até 2030 as metas de transfusões sanguíneas seguras e de injetáveis seguros, mas somente Austrália e China conseguirão atingir e manter a meta de 300 agulhas e seringas por ano para PWID até 2030.</p> <p>Em relação às duas principais metas, de mortalidade e de incidência, somente Austrália e Egito teriam alcançado ambas antecipadamente, com chances, embora remotas, de que o Brasil as alcance em 2042.</p>

Fonte: Elaborado pelo autor.

As lições aprendidas, que se somam a outras trazidas pela resposta à pandemia do novo coronavírus, permitem algumas reflexões sobre qual seria a estratégia delineada para o controle da hepatite C no Brasil, questão que norteou a pesquisa. Sem diagnósticos, a manutenção do atual cenário monopolista não possibilitaria, sequer, tratar a subdimensionada estimativa oficial de meio milhão de brasileiros infectados até 2030. Portanto, a retomada da produção local e a quebra do monopólio seriam imperativos para a sustentabilidade do acesso universal ao tratamento e controle da doença, mas dependeriam de alguma redução na assimetria de poder do Brasil frente às corporações farmacêuticas transnacionais e seus países de origem.

Nesse sentido, reforça-se a proposta de adesão do Brasil à parceria público-privada *Hepatitis C Pact*, arranjo que integraria em rede o governo e diversos atores sociais em uma resposta “transnacional” de saúde pública para o controle da hepatite C. Sem dúvida, a vitória nas próximas eleições de um governo nacional com algum viés progressista contribuiria para algum nível de reversão do atual cenário, mas mesmo que não se concretize, ainda sim a adesão à referida parceria poderia ser viabilizada por meio de governos subnacionais, a exemplo do Consórcio Nordeste. Independente do cenário que está por vir, o fortalecimento

de ações de vigilância epidemiológica, com ampliação de testes diagnósticos, mostrou-se crucial.

Para pesquisas futuras, recomenda-se aprofundar investigações sobre: potenciais fontes de financiamento para aquisição de testes diagnósticos e antivirais de segunda geração, contrapondo alternativas que privilegiem o capital privado e a saúde pública; o impacto financeiro da pandemia do novo coronavírus nos programas nacionais de eliminação da hepatite C; a eficácia do *MedMon*, nova ferramenta da OMS para monitorar preços e disponibilidade de medicamentos essenciais, especificamente para os AAD de segunda geração, uma vez que a ferramenta anterior, *Global Price Reporting Mechanism (GPRM)*, tinha dados limitados ao ano de 2015 (consulta efetuada em outubro de 2021); o desenvolvimento de novas vacinas, mapeando os principais atores envolvidos por meio de prospecção tecnológica.

A saúde tem preço elevado, mas não custa caro. E, como esta pesquisa evidenciou, depende do valor que se atribui à vida.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, M. Z. **Community-based patent opposition model in India: access to medicines, right to health and sustainable development**. 2020. Tese (Doutorado) – Queensland University of Technology, 2020.
- ABBOTT, F. M. Excessive pharmaceutical prices and competition law: doctrinal development to protect public health. **UC Irvine Law Review**, v. 6, p. 281, 2016.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA INTERDISCIPLINAR DE AIDS - ABIA. Hepatite C: a cura fora do alcance. **Observatório Nacional de Políticas de AIDS**, 2015. Disponível em: <http://abiuids.org.br/wp-content/uploads/2015/06/Hepatite-C-a-cura-fora-de-alcance.pdf>. Acesso em: 9 fev. 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE SAÚDE COLETIVA - ABRASCO. Medicamentos: regulação sob ataque. **ABRASCO**, 2021. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/posicionamentos-oficiais-abrasco/medicamentos-regulacao-sob-ataque/62194/>. Acesso em: 01 out. 2021.
- ACHARIAM, T. Hepatitis C cure too expensive in Malaysia. **The Sun Daily (Malaysia)**, v. 20, 2015.
- ADEE, M. *et al.* a tool to inform Hepatitis C elimination: a case for hepatitis C elimination in China. **Clinical Liver Disease**, v. 17, n. 3, p. 99, 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), preços máximos por princípio ativo para compras públicas. **ANVISA**, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2021_09_v1.pdf. Acesso em: 28 set. 2021.
- AHMED, H.; IBRAHIM, M. I.; BABAR, Z. Affordability of essential medicines used for treating chronic diseases in Malaysia: An academic perspective. **Internet Journal of Third World Medicine**, v. 8, p. 1-10, 2008.
- ALAVI, M. *et al.* Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. **Journal of Hepatology**, v. 71, n. 2, p. 281-288, 2019.
- ALAZARD-DANY, N. *et al.* Overview of HCV life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 30, 2019.
- AMIRI, M. M. *et al.* Systematic review of factors determining health care expenditures. **Health Policy and Technology**, 2021.
- APPLEBY, J.; DEEMING, C. Data briefing. Inverse care law. **The Health Service Journal**, v. 111, n. 5760, p. 37, 2001. Disponível em: <https://www.kingsfund.org.uk/publications/articles/inverse-care-law>. Acesso em: 19 jul. 2019.

ARAGÃO, E. **Colaboração e inovação na área de biotecnologias aplicadas à saúde humana**. 2011. 120 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.

BAHIA, L.; CARDOSO, A. M. Saúde em tempos de hiperajuste fiscal, restrição à democracia e obscurantismo. *In*: LEITE, A. Z. *et al.* **Brasil: incertezas e submissão**. São Paulo: Fundação Perseu Abramo, 2019. p. 251-269. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Cristina-Reis-3/publication/335754037_BRASIL_INCERTEZAS_E_SUBMISSAO/links/5d7964fb299bf1cb80997477/BRASIL-INCERTEZAS-E-SUBMISSAO.pdf#page=253. Acesso em: 11 ago. 2021.

BAHIA, L. O SUS continua sendo a solução. **Sindmédico**, 2019. Disponível em: <https://www.sindmedico.com.br/ligia-bahia-o-sus-continua-sendo-a-solucao/>. Acesso em: 5 dez. 2020.

BAHIA, L.; SCHEFFER, M. O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. **Saúde em Debate**, v. 42, p. 158-171, 2018.

BARBER, Melissa J. *et al.* Price of a hepatitis C cure: Cost of production and current prices for direct-acting antivirals in 50 countries. **Journal of Virus Eradication**, v. 6, n. 3, p. 100001, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2055664020300017#tbl2>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BARTENSCHLAGER, R.; LOHMANN, V.; PENIN, F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 7, p. 482-496, 2013.

BASTOS, J. C. S. *et al.* Hepatitis C virus: promising discoveries and new treatments. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 28, p. 6393, 2016.

BECK, C. G.; CUNHA, L. H. H. As múltiplas faces da comodificação e a constituição da crítica acerca das práticas de consumo contemporâneas. **Ciências Sociais Unisinos**, v. 53, n. 1, p. 136-147, 2017.

BENZAKEN, A. S. *et al.* Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 23, p. 182-190, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/LTRfFTQLx57m9hvV6kcKvhR/?lang=en>. Acesso em: 20 jul. 2021.

BENZAKEN, A. *et al.* Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. **Journal of Hepatology**, 2018.

BERGER, C. T.; KIM, A. Y. IL28B polymorphisms as a pretreatment predictor of response to HCV treatment. **Infectious Disease Clinics**, v. 26, n. 4, p. 863-877, 2012.

BERMUDEZ, J. A. Z. **Acesso a medicamentos: direito ou utopia?** Rio de Janeiro: E-papers, 2014.

BERMUDEZ, J. A. Z. Acesso a medicamentos: impasse entre a saúde e o comércio! **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 9, p. e00123117, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00123117>.

BERMUDEZ, J. A. Z. Atual sistema de acesso a medicamentos fracassou. **Portal Fiocruz**, 2016a. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/atual-sistema-de-acesso-medicamentos-fracassou-diz-jorge-bermudez>. Acesso em: 16 set. 2019.

BERMUDEZ, J. A. Z.; COSTA, J. C. S.; NORONHA, J. C. (org.). **Desafios do acesso a medicamentos no Brasil** [recurso eletrônico]. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/41803/2/Desafios_do_Acesso_a_Medicamentos_2020.pdf. Acesso em: 24 maio. 2021.

BERMUDEZ, J. A. Z.; HOEN, Ellen't. The UNITAID patent pool initiative: bringing patents together for the common good. **The Open AIDS Journal**, v. 4, p. 37, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842943/>. Acesso em: 27 maio. 2021.

BERMUDEZ, J. A. Z.; OLIVEIRA, M. A.; CHAVES, G. C. Novos medicamentos: quem poderá pagar? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, supl. 2, p. e00025215, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00025215>.

BERMUDEZ, J. A. Z. Os medicamentos e tecnologias farmacêuticas como uma questão estratégica para a viabilidade do Sistema Único de Saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, p. e280102, 2018a.

BERMUDEZ, J. A. Z. Patente: sofosbuvir entre o comércio e o direito à cura. **Centro de Estudos Estratégicos da Fiocruz**, 03 out. 2018b. Disponível em: <https://cee.fiocruz.br/?q=Patente-sofosbuvir-entre-o-com%C3%A9rcio-e-o-direito-%C3%A0-cura%E2%80%93por-Jorge-Bermudez>. Acesso em: 27 maio. 2021.

BERMUDEZ, J. A. Z. Produção nacional irá reduzir preço de Sofosbuvir, medicamento para hepatite C. **Pfarma**, 2016. Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/saude/2449-producao-nacional-ira-reduzir-preco-de-sofosbuvir-medicamento-para-hepatite-c.html>. Acesso em: 27 set. 2021.

BERMUDEZ, J. A. Z. Quebrar patentes hoje é Soberania. **Notícias CNS**, 08 abr. 2020. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1105-artigo-quebrar-patentes-hoje-e-soberania-por-jorge-bermudez>. Acesso em: 10 out. 2021.

BIGDELI, M. *et al.* Access to medicines from a health system perspective. **Health Policy and Planning**, v. 28, n. 7, p. 692-704, 2013.

BIRN, A-E.; PILLAY, Y.; HOLTZ, T. H. **Textbook of global health**. [S. l.]: Oxford University Press, 2017.

BLACH, S. *et al.* Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 161-176, 2017.

BLACH, S. *et al.* Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 1, p. 31-36, 2021.

BLOCK, T. M. *et al.* A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. **Antiviral Research**, v. 131, p. 109-123, 2016. Disponível em: <https://www.science-direct.com/science/article/abs/pii/S0166354216300687>. Acesso em: 13 mar. 2020.

BOBBIO, N.; MATTEUCCI, N.; PASQUINO, G. **Dicionário de política**. 5. ed. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo: Universidade de Brasília, 2004.

BOLDRIN, M.; LEVINE, D. The case against patents. **Journal of Economic Perspectives**, v. 27, n. 1, p. 3-22, 2013.

BRANDÃO-MELLO, C. E. Novas Perspectivas Terapêuticas na Hepatite Cônica C. 1 vídeo (1h23min). Publicado pelo canal da Academia Nacional de Medicina do Brasil. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=A8qLSHvzrbc>. Acesso em: 15 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agenda de prioridades de pesquisa do Ministério da Saúde (APPMS)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018c. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf. Acesso em: 12 fev. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites virais 2019. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, jul. 2019. Disponível em: http://www.aids.gov.br/system/tdf/pub/2016/66453/boletim_hepatites_2019_c_.pdf?file=1&type=node&id=66453&force=1. Acesso em: 26 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil avança no combate à hepatite C. **Agência Saúde**, 2020b. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/47611-brasil-avanca-no-combate-a-hepatite-c>. Acesso em: 28 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. CNS recomenda que Economia suspenda consulta pública para precificação de medicamentos. **Notícias CNS**, 2021b. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2040-cns-recomenda-que-anvisa-suspenda-consulta-publica-para-precificacao-de-medicamentos>. Acesso em: 01 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e Hepatites Virais. **Plano para eliminação da hepatite C no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/plano-para-eliminacao-da-hepatite-c-no-brasil>. Acesso em: 17 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. **Relatório de Recomendação Conitec**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDThepatiteC_CP.pdf. Acesso em: 20 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relato reunião para reavaliação do PCDT de Hepatite C. **Aids.Gov.**, 2018b. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/noticia/2018/65918/relato_da_reuniao_para_reavaliacao_do_pcdt_de_hepatite_c_003.pdf. Acesso em: 22 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação. **Ata da 63ª Reunião da Conitec**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2018/Ata_63Reuniao.pdf. Acesso em: 24 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Coordenação Geral do Complexo Industrial da Saúde. **Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) - Suspensas - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados, 2021**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/02/pdp/medicamento-vacina-e-hemoderivados-parcerias-vigentes-2013-parcerias-suspensas.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2021.

BRASIL. Portaria nº 2.510, de 19 de dezembro de 2005. Institui a Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde – CPGT. **Diário Oficial União**: seção 1, Brasília, DF, n. 243, p. 77, 2005.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. **Representação 03031820173**. Brasília: TCU, 2020a. Disponível em: <https://tcu.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/849753585/representacao-repr-rp-3031820173/voto-849753612?ref=juris-tabs>. Acesso em: 20 jul. 2021.

BREKKE, K. R.; DALEN, D. M.; STRAUME, O. R. Paying for pharmaceuticals: uniform pricing versus two-part tariffs. **NIPE Working Papers**, 2021. Disponível em: <https://ideas.repec.org/p/nip/nipewp/01-2021.html>. Acesso em: 13 out. 2021.

BRENNAN, T.; SHRANK, W. New expensive treatments for hepatitis C infection. **JAMA**, v. 312, n. 6, p. 593-594, 2014.

BROWN, S. National development agencies and bilateral aid. *In*: HASLAM, P.; SCHAFER, J.; BEAUDET, P. **Introduction to international development**: approaches, actors, and issues. [S. l.]: OUP Canada, 2012. p. 143-158.

CAMPOS, G. W. S. Saúde pública e saúde coletiva: campo e núcleo de saberes e práticas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, p. 219-230, 2000.

CASSIER, M. Value regimes and pricing in the pharmaceutical industry: financial capital inflation (hepatitis C) versus innovation and production capital savings for malaria medicines. **BioSocieties**, p. 1-19, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1057/s41292-020-00214-4.pdf>. Acesso em: 13 out. 2021.

CDA FOUNDATION'S POLARIS OBSERVATORY, 2020 [updated December 21st, 2020]. Disponível em: <https://cdfound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>. Acesso em: 29 Jun. 2021.

CENTRO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE SAÚDE - CEBES. Licenciamento compulsório de remédios, soberania nacional e a pandemia de covid-19. **CEBES**, 2020. Disponível em: <http://cebes.org.br/2020/05/licenciamento-compulsorio-de-remedios-soberania-nacional-e-a-pandemia-de-covid-19/>. Acesso em: 29 set. 2021.

CHAABNA, K. *et al.* Systematic overview of hepatitis C infection in the Middle East and North Africa. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 27, p. 3038, 2018.

- CHALKIDOU, K. *et al.* Can better procurement be the key to financing UHC? Potential savings from health sector procurement reforms in low-and middle-income countries. **Center for Global Development**, Nov. 2020. Disponível em: <https://www.cgdev.org/sites/default/files/PP192-MK-Procurement-Savings.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2021.
- CHAN, M. Best days for public health are ahead of us. Address to the Sixty-fifth World Health Assembly. **PAHO**, 2012. Disponível em: http://www.who.int/dg/speeches/2012/wha_20120521/en/index.html. Acesso em: 22 fev. 2020.
- CHARLTON, M. Hepatitis C infection in liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 1, n. 3, p. 197-203, 2001.
- CHAVES, G. C. *et al.* **Medicamentos em situação de exclusividade financiados pelo Ministério da Saúde: análise da situação patentária e das compras públicas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2018.
- CHAVES, G. C. **Interfaces entre a produção local e o acesso a medicamentos no contexto do Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio**. 2016. 389 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/20934/2/ve_Gabriela_Chaves_ENSP_2016.pdf. Acesso em: 10 abr. 2021.
- CHAVES, G. C.; OLIVEIRA, M. A. A proposal for measuring the degree of public health-sensitivity of patent legislation in the context of the WTO TRIPS Agreement. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, p. 49-56, 2007.
- CHAVES, G. C.; REIS, R. Health, Intellectual Property and Innovation Policy: a case study of Brazil. **Pharmaceutical Innovation, Incremental Patenting and Compulsory Licensing**, p. 337-337, 2013.
- CHEN, T. *et al.* Thinking inside the subscription box: New research on e-commerce consumers. **McKinsey & Company**, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Industries/Technology%20Media%20and%20Telecommunications/High%20Tech/Our%20Insights/Thinking%20inside%20the%20subscription%20box%20New%20research%20on%20ecommerce%20consumers/Thinking-inside-the-subscription-box-New-research-on-ecommerce-consumers.pdf>. Acesso em: 27 jul. 2021.
- CHIGBU, D-G. I. *et al.* Hepatitis C virus infection: host–virus interaction and mechanisms of viral persistence. **Cells**, v. 8, n. 4, p. 376, 2019.
- CHOI, K. H. Viral polymerases. *In*: ROSSMANN, M. G.; RAO, V. B. **Viral molecular machines**. Boston, MA: Springer, 2012. p. 267-304.
- CHOO, Q-L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-362, 1989.
- CHU, M. China Enters 2019: encouraging innovation, broadening access to medicines. Drive Insights to Action. **DIA Global Forum**, 2019. Disponível em: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/february-2019/#innovation>. Acesso em: 16 ago. 2021.

CHUGH, Y. *et al.* Real-world cost-effectiveness of pan-genotypic Sofosbuvir-Velpatasvir combination versus genotype dependent directly acting anti-viral drugs for treatment of hepatitis C patients in the universal coverage scheme of Punjab state in India. **PLoS One**, v. 14, n. 8, p. e0221769, 2019.

CIANCIO, A.; RIZZETTO, M. Thymalfasin in the treatment of hepatitis B and C. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1194, n. 1, p. 141-146, 2010.

COELHO, T. C. B.; SCATENA, J. H. G. Financiamento do SUS. *In*: PAIM, J. S.; ALMEIDA-FILHO, N. (org.). **Saúde coletiva: teoria e prática**. Rio de Janeiro: MedBook, 2014. p. 271-286.

COHEN, J. Chiron stakes out its territory. **Science**, v. 285, n. 5424, p. 28, July 1999. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/285/5424/28.full>. Acesso em: 10 fev. 2021.

COMPRI, A. P. *et al.* Resposta virológica sustentada às drogas de ação direta de segunda geração para hepatite C. **Boletim Epidemiológico Paulista**, p. 1-10, 2020.

CONILL, E. M. Sistemas comparados de saúde. *In*: CAMPOS, G. W. S. *et al.* (org.). **Tratado de saúde coletiva**. 2. ed. São Paulo: Hucitec, 2012. p. 591-659.

CONNERY, G. Discounted drugs end the buyers' club era for Hepatitis C sufferers. **The Canberra Times**, 2016. Disponível em: <https://www.canberratimes.com.au/story/6052868/discounted-drugs-end-the-buyers-club-era-for-hepatitis-c-sufferers/>. Acesso em: 16 Ago. 2021.

CONSTANCIO, N. S. *et al.* Hepatite C nas unidades de hemodiálise: diagnóstico e abordagem terapêutica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 4, p. 539-549, 2019.
COSTA, F. Políticas em retrocesso. **Jornal da Universidade UFRGS**, 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/213473/2020-229p8-9.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 dez. 2020.

COSTA, L. S.; BAHIA, L. Notas para compreender a interação entre serviços de saúde e inovação: uma revisão da bibliografia. *In*: GADELHA, C. A. G.; NORONHA, J. C.; PEREIRA, T. R. (org.) **Brasil saúde amanhã: complexo econômico-industrial da saúde**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2017.

COSTA, L. S. Inovação nos serviços de saúde: apontamentos sobre os limites do conhecimento. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, supl. 2, 2016.

COSTA, N. R. O Banco Mundial e a política social nos anos 90: a agenda para a reforma do setor saúde no Brasil. *In*: **Políticas públicas, justiça distributiva e inovação: saúde e saneamento na agenda social**. 1998. p. 125-145.

CRASTRO, A. M. Clobopasvir. **New Drugs Approvals Organization**, 2020. Disponível em: <https://newdrugapprovals.org/2020/01/07/clobopasvir/>. Acesso em: 01 out. 2021.

CUI, Y.; JIA, J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, p. 7-10, 2013.

DE VOGLI, R. Neoliberal globalisation and health in a time of economic crisis. **Social Theory & Health**, v. 9, n. 4, p. 311-325, 2011.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE - DNDI. **First hepatitis C treatment developed through South-South cooperation registered in Malaysia**. Geneva: DNDI, 2021. Disponível em: <https://dndi.org/press-releases/2021/first-hepatitis-c-treatment-developed-through-south-south-cooperation-registered-in-malaysia/>. Acesso em: 23 jul. 2021.

DOWBOR, L. **A era do capital improdutivo**: Nova arquitetura do poder - dominação financeira, sequestro da democracia e destruição do planeta. [S. l.]: Autonomia Literária LTDA-ME, 2018.

DOWBOR, L. **O capitalismo se desloca**: novas arquiteturas sociais. [S. l.]: SESC, 2020.

DOUGLASS, C. H. *et al.* Pathways to ensure universal and affordable access to hepatitis C treatment. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2018.

DURISCH, P. Industry-sponsored clinical drug trials in Egypt. **Public Eye**, 2016. Disponível em: https://www.somo.nl/wp-content/uploads/2016/06/Public_Eye_Report_Clinical_Drug_Trials_Egypt_12-2016.pdf. Acesso em: 13 jul. 2021.

EASTERBROOK, P.; SANDS, A.; HARMANCI, H. Challenges and priorities in the management of HIV/VHB and HIV/HCV coinfection in resource-limited settings. **Seminars in Liver Disease**, p. 147-157, 2012.

EDLIN, B. R. Access to treatment for hepatitis C virus infection: time to put patients first. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 9, p. e196-e201, 2016.

EGYPTIAN INITIATIVE FOR PERSONAL RIGHTS - EIPR. Medications that cost 250\$ in production while manufacturers try to give it a 3600\$ price tag. **EIPR**, 2014. Disponível em: <https://eipr.org/en/press/2014/03/egyptian-initiative-personal-rights-confirms-there-are-scientific-alternatives>. Acesso em: 22 jul. 2021.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA *et al.* Expanded access to investigational drugs for treatment use. Final rule. **Federal Register**, v. 74, n. 155, p. 40900-40945, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691173/>. Acesso em: 15 ago. 2021.

FERREIRA, C. T., SILVEIRA, T. R. D. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004.

FEYERABEND, P. K. **Contra o método**. Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1989.

FLETCHER, E. R. 'Netflix' Pricing Model Eases Australians' Access to Expensive Hepatitis C Drugs. **Health Policy Watch**, 2019. Disponível em: <https://healthpolicy-watch.news/netflix-pricing-model-eases-australians-access-to-expensive-hepatitis-c-drugs/>. Acesso em: 13 ago. 2021.

- FONSECA, F. Os desafios da incorporação de medicamentos. **Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids**, 2017. Disponível em: http://abi aids.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Apresenta%C3%A7%C3%A3o-Desafios-medicamentos-Felipe-deCarvalho_Curitiba-2017.pdf. Acesso em: 10 ago. 2021.
- FRANK, C. *et al.* The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. **The Lancet**, v. 355, n. 9207, p. 887-891, 2000.
- FREEMAN, J. AD; HILL, A. The use of generic medications for hepatitis C. **Liver International**, v. 36, n. 7, p. 929-932, 2016.
- FROST, L. J. *et al.* Access: how do good health technologies get to poor people in poor countries? **Harvard Center for Population and Development Studies**, 2008.
- FULLER, R. L.; GOLDFIELD, N. Paying for on-patent pharmaceuticals: limit prices and the emerging role of a pay for outcomes approach. **The Journal of Ambulatory Care Management**, v. 39, n. 2, p. 143, 2016.
- FOUNDATION FOR AIDS RESEARCH - AMFAR. **Hepatitis C and drug pricing: the need for a better balance**. Washington, DC: AMFAR, 2015. Disponível em: http://www.amfar.org/uploadedFiles/_amfarorg/Articles/On_The_Hill/2015/amfAR%20HCV%20Issue%20Brief%20Feb%202015.pdf. Acesso em: 13 maio 2016.
- GADELHA, C. A. G.; BRAGA, P. S. C. Saúde e inovação: dinâmica econômica e estado de bem-estar social no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00150115, 2016.
- GADELHA, C. A. G.; COSTA, L. S. A dinâmica de inovação e a perspectiva do CEIS para a sustentabilidade estrutural do sistema de saúde brasileiro. *In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. A saúde no Brasil em 2030*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012. p. 19. Disponível em: <https://static.scielo.org/scielobooks/scfy6/pdf/noronha-9788581100197.pdf#page=16>. Acesso em: 23 set. 2021.
- GADELHA, C. A. G.; COSTA, L. S.; MALDONADO, J. O complexo econômico-industrial da saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, supl. 1, p. 21-28, dez. 2012.
- GADELHA, C. A. G. *et al.* **Brasil Saúde Amanhã: complexo econômico-industrial da saúde**. [S. l.]: Fiocruz, 2017.
- GASPAR, W. B. **Licenciamento e acesso a medicamentos no contexto da ciência, tecnologia e inovação no Brasil**. 2018. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Walter-Gaspar/publication/340236405_Licenciamento_e_acesso_a_medicamentos_no_contexto_da_ciencia_tecnologia_e_inovacao_no_Brasil/links/5e7e45b7a6fdcc139c0c42be/Licenciamento-e-acesso-a-medicamentos-no-contexto-da-ciencia-tecnologia-e-inovacao-no-Brasil.pdf. Acesso em: 22 ago. 2021.
- GAY, B. *et al.* Hepatitis C and COVID-19 global concerns. **Treatment Action Group Policy Brief**, 2021. Disponível em: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/01/tag_hcv_covid_brief_2_21.pdf. Acesso em: 07 set. 2021.

GAZZONI JUNIOR, G. G. *et al.* Os efeitos dos intangíveis nas previsões dos analistas financeiros. **Revista Catarinense da Ciência Contábil**, v. 18, p. 1-18, 2019. Disponível em: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/4775/477556753025/477556753025.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2021.

GIL, C. R. R. *et al.* **Práticas profissionais em saúde da família: expressões de um cotidiano em construção**. 2006. 297 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.

GIOVANELLA, L.; MACHADO, C. V. Sistema universal de saúde e cobertura universal: desvendando pressupostos e estratégias. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 1763-1776, 2018.

GOWER, E. *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S45-S57, 2014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814005261#go_to_{{%22num%22:532,%22gen%22:0}},{{%22name%22:%22FitH%22}},793. Acesso em: 5 ago. 2019.

GREBELY, J.; MATTHEWS, G. V.; DORE, G. J. Treatment of acute HCV infection. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, n. 5, p. 265-274, 2011.

GRILLON, C. *et al.* Treatment advocate tactics to expand access to antiviral therapy for HIV and viral hepatitis C in low-to high-income settings: making sure no one is left behind. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, p. e25060, 2018. DOI: 10.1002/jia2.25060.

GUEDJ, J. *et al.* Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 10, p. 3991-3996, 2013.

GUENNIF, S.; RAMANI, S. V. Explaining divergence in catching-up in pharma between India and Brazil using the NSI framework. **Research Policy**, v. 41, n. 2, p. 430-441, 2012.

GUTIERREZ, J. A.; LAWITZ, E. J.; POORDAD, F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 22, n. 11, p. 861-870, 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. [S. l.]: Elsevier, 2006.

HAMZAH, N. M.; PERERA, P. N.; RANNAN-ELIYA, R. P. How well does Malaysia achieve value for money in public sector purchasing of medicines? Evidence from medicines procurement prices from 2010 to 2014. **BMC Health Services Research**, v. 20, p. 1-13, 2020.

HART, J. T. The inverse care law. **The Lancet**, v. 297, n. 7696, p. 405-412, 1971.

HASENCLEVER, L. *et al.* O instituto de patentes pipeline e o acesso a medicamentos: aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. **Revista de Direito Sanitário**, v. 11, n. 2, p. 164-188, 2010.

- HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; PAIVA, V. A extensão da propriedade intelectual através do sigilo do registro de medicamentos: empecilhos à política de medicamentos genéricos. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 2, n. 2, 2008.
- HASON, A. K.; SHIMOTAKE, J. E. Recent developments in patent rights for pharmaceuticals in China and India. **Pace International Law Review**, v. 18, p. 303, 2006. Disponível em: <https://heinonline.org/HOL/LandingPage?handle=hein.journals/pacintlwr18&div=16&id=&page=>. Acesso em: 21 set. 2021.
- HASSANIN, A. *et al.* Egypt's ambitious strategy to eliminate Hepatitis C virus: a case study. **Global Health: Science and Practice**, v. 9, n. 1, p. 187-200, 2021.
- HEATHCOTE, E. J. *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 23, p. 1673-1680, 2000.
- HEFFERNAN, A. *et al.* Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. **The Lancet**, v. 393, n. 10178, p. 1319-1329, 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32277-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32277-3/fulltext). Acesso em: 5 ago. 2019.
- HELLE, F.; DUBUISSON, J. Hepatitis C virus entry into host cells. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 65, n. 1, p. 100, 2008.
- HÉZODE, C. *et al.* Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 147, n. 1, p. 132-142, 2014.
- HILL, A. M.; NATH, S.; SIMMONS, B. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. **Journal of Virus Eradication**, v. 3, n. 3, p. 117-123, 2017.
- INNES, H. *et al.* Patient-important benefits of clearing the hepatitis C virus through treatment: a simulation model. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 6, p. 1118-1126, 2014.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL - INPI. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>. Acesso em: 10 ago. 2019.
- ISAKOV, V.; TSYRKUNOV, V.; NIKITYUK, D. Is elimination of hepatitis C virus realistic by 2030: Eastern Europe. **Liver International**, v. 41, p. 50-55, 2021.
- JADOUL, M. *et al.* Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 95, n. 4, p. 939-947, 2019.
- JACOBSON, I. M. *et al.* A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 19, p. 1-26, 2012.
- JAFRI, S-M.; GORDON, S. C. Epidemiology of hepatitis C. **Clinical Liver Disease**, v. 12, n. 5, p. 140-142, 2018.

JAKOBSEN, J. C. *et al.* Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2017.

JAYAWARDANA, S.; CYLUS, J.; MOSSIALOS, E. It's not ageing, stupid: why population ageing won't bankrupt health systems. **European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes**, v. 5, n. 3, p. 195-201, 2019.

KEROUEDAN, D. Géopolitique de la santé mondiale: leçon inaugurale prononcée le jeudi. Collège de France, février 2013.

KJAERGARD, L. L.; KROGSGAARD, K.; GLUUD, C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. **BMJ**, v. 323, n. 7322, p. 1151-1155, 2001.

KONDILI, L. A.; CRAXÌ, A.; AGHEMO, A. Absolute targets for HCV elimination and national health policy paradigms: Foreseeing future requirements. **Liver International**, v. 41, n. 4, p. 649-655, 2021.

LANINI, S. *et al.* Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 22, n. 10, p. 833-838, 2016.

LOBATO, C. M. O. *et al.* Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 6, p. 849-854, 2019.

LOMBARDI, A.; MONDELLI, M. U.; ESCMID Study Group For Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: is eradication possible? **Liver International**, v. 39, n. 3, p. 416-426, 2019.

LORENZETTI, J. *et al.* Tecnologia, inovação tecnológica e saúde: uma reflexão necessária. **Texto Contexto - Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 432-439, jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072012000200023>.

LUIZA, V. L. *et al.* Gasto catastrófico com medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, supl. 2, 2016.

MACHADO, R. Proposta prevê licença compulsória de patentes de vacina na pandemia. **Agência Câmara de Notícias**, 2021. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/776377-proposta-preve-licenca-compulsoria-de-patentes-de-vacina-na-pandemia/>. Acesso em: 05 Ago. 2021.

MAISTAT, L.; KRAVCHENKO, N.; REDDY, A. Hepatitis C in Eastern Europe and Central Asia: a survey of epidemiology, treatment access and civil society activity in eleven countries. **Hepatology, Medicine and Policy**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2017.

MANNS, M. P. *et al.* Hepatitis C virus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1-19, 2017.

MARIÑO, Z. *et al.* New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. **Gut**, v. 63, n. 2, p. 207-215, 2014.

MARQUES, N. *et al.* Caracterização da resposta virológica sustentada na terapêutica da hepatite C Crônica pela avaliação à 4ª semana. **Jornal Português de Gastrenterologia**, v. 14, n. 5, p. 228-232, 2007.

MARQUES, R. M. Notas exploratórias sobre as razões do subfinanciamento estrutural do SUS. **Planejamento e Políticas Públicas**, n. 49, 2017. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/ppp/index.php/PPP/article/view/950/442>. Acesso em: 05 fev. 2020.

MARTÍN, J. J. M.; GONZALEZ, M. P. L. D. A.; GARCIA, M. D. C. Review of the literature on the determinants of healthcare expenditure. **Applied Economics**, v. 43, n. 1, p. 19-46, 2011.

MAYBERRY, J.; LEE, W. M. The revolution in treatment of hepatitis C. **Medical Clinics**, v. 103, n. 1, p. 43-55, 2019.

MCDONALD, S. A. *et al.* Projections of the healthcare costs and disease burden due to hepatitis C infection under different treatment policies in Malaysia, 2018–2040. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 16, n. 6, p. 847-857, 2018.

MCKINSEY. India Pharma 2020: Propelling access and acceptance, realising true potential. **McKinsey & Company Report**, 2021. Disponível em: https://www.mckinsey.com/~/media/mckinsey/dotcom/client_service/Pharma%20and%20Medical%20Products/PMP%20NEW/PDFs/778886_India_Pharma_2020_Propelling_Access_and_Acceptance_Realising_True_Potential.ashx. Acesso em: 10 out. 2021.

MEDIAVILLA, J.; GARCIA-ARIAS, J. Philanthrocapitalism as a neoliberal (development agenda) artefact: Philanthropic discourse and hegemony in (financing for) international development. **Globalizations**, v. 16, n. 6, p. 857-875, 2019.

MEGALE, B. Como militares do governo Bolsonaro prometem reagir se Lula vencer em 2022. Eleições 2022. **O Globo**, 2021. Disponível em: <https://blogs.oglobo.globo.com/bela-megale/post/como-militares-do-governo-bolsonaro-prometem-reagir-se-lula-vencer-em-2022.html>. Acesso em: 16 out. 2021.

MENDES, Á.; WEILLER, J. A. B. Renúncia fiscal (gasto tributário) em saúde: repercussões sobre o financiamento do SUS. **Saúde em Debate**, v. 39, p. 491-505, 2015.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto -Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764. 2018.

MENEZES, A. P. R.; MORETTI, B.; REIS, A. A. C. O futuro do SUS: impactos das reformas neoliberais na saúde pública—austeridade versus universalidade. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 58-70, 2020.

MESQUITA, F. *et al.* The Brazilian comprehensive response to hepatitis C: from strategic thinking to access to interferon-free therapy. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1-6, 2016.
MESSINA, J. P. *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.

MOHAMOUD, Y. A. *et al.* The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 288, 2013.

MOON, S.; ERICKSON, E. Universal medicine access through lump-sum remuneration—Australia’s approach to hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 7, p. 607-610, 2019.

MORADPOUR, D.; PENIN, F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *In*: BARTENSCHLAGER, R. (ed.). **Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy**. Berlin: Springer, 2013. p. 113-142.

MOROZOV, V. A.; LAGAYE, S. Hepatitis C virus: morphogenesis, infection and therapy. **World Journal of Hepatology**, v. 10, n. 2, p. 186, 2018.

MORTON, F. S.; KYLE, M. Markets for pharmaceutical products. *In*: PAULY, M.; MCGUIRE, T.; BARROS, P. P. (ed.). **Handbook of health economics**. [S. l.]: Elsevier, 2011. p. 763-823.

MOSTAFA, A. *et al.* Safety-engineered syringes: an intervention to decrease hepatitis C burden in developing countries—a cost-effectiveness analysis from Egypt. **Value in Health Regional Issues**, v. 19, p. 51-58, 2019.

MEDICINES PATENT POOL - MPP. News & Publications. The Medicines Patent Pool signs licence with AbbVie to expand access to key hepatitis C treatment, glecaprevir/pibrentasvir. **Medicines Patent Pool**, Nov. 2018. Disponível em: <https://medicinespatentpool.org/news-publications-post/the-medicines-patent-pool-signs-licence-with-abbvie-to-expand-access-to-key-hepatitis-c-treatment-glecaprevir-pibrentasvir/>. Acesso em: 22 fev. 2021.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - MSF. Campanha de acesso a medicamentos essenciais de MSF. Ainda falta muito. Relatório. **MSF**, 2018. Disponível em: https://www.msf.org.br/sites/default/files/issuebrief_hep_c_6_pt.pdf. Acesso em: 13 jan. 2021.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - MSF. MPP Licence Agreement with AbbVie for Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P): Analysis and Recommendations. **MSF**, 2019. Disponível em: <https://msfaccess.org/msf-access-campaign-analysis-mpp-licence-agreement-abbvie-glecaprevirpibrentasvir-gp>. Acesso em: 20 mar. 2021.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - MSF. MSF participa de ação coletiva na Europa para contestar a patente de medicamento essencial para hepatite C. **MSF**, 2017. Disponível em: <https://www.msf.org.br/noticias/msf-participa-de-acao-coletiva-na-europa-para-contestar-patente-de-medicamento-essencial>. Acesso em: 28 jan. 2021.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - MSF. Public health partnership launched to tackle silent epidemic of hepatitis C. **MSF**, 2021. Disponível em: <https://www.msf.org/msf-launches-public-health-partnership-tackle-epidemic-hepatitis-c>. Acesso em: 10 out. 2021.

MURPHY, K. Just 12 countries worldwide on track to eliminate hepatitis C infection by 2030, with United Kingdom, Italy, and Spain among those joining the list. **Center for Disease Analysis Foundation**, 2018. Disponível em: <https://cdafound.org/just-12-countries-worldwide-on-track-to-eliminate-hepatitis-c-infection-by-2030-with-united-kingdom-italy-and-spain-among-those-joining-the-list/>. Acesso em: 11 jan. 2021.

MYERS, R. P. *et al.* Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2002.

WINTER, S. G.; NELSON, R. R. An evolutionary theory of economic change. University of Illinois at Urbana-Champaign's Academy for Entrepreneurial Leadership Historical Research Reference in Entrepreneurship, 1982. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1496211. Acesso em: 28 jan. 2021.

NORONHA, J. C. Cobertura universal de saúde: como misturar conceitos, confundir objetivos, abandonar princípios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 847-849, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2013.v29n5/847-849/>. Acesso em: 22 dez. 2019.

OCKÉ-REIS, C. O. Sustentabilidade do SUS e renúncia de arrecadação fiscal em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 2035-2042, 2018.

OLIVA, G. Pela 1ª vez, mais da metade dos brasileiros rejeita militares no governo e na política. **Poder360**, 2020. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/poderdata/pela-1a-vez-mais-da-metade-dos-brasileiros-rejeita-militares-no-governo-e-na-politica/>. Acesso em: 14 out. 2021.

OMRAN, D. *et al.* Towards hepatitis C virus elimination: Egyptian experience, achievements and limitations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 38, p. 4330, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Llamamiento a la acción para ampliar la respuesta mundial a la hepatitis**. Reunião dos parceiros globais sobre hepatite, março de 2014. Genebra: OMS, 2014. Disponível em: <https://www.hepcoalition.org/noticias/article/llamamiento-a-la-accion-para?lang=es>. Acesso em: 13 fev. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Relatório mundial da saúde: Financiamento dos sistemas de saúde: o caminho para a cobertura universal**. [S. l.]: WHO, 2010. Disponível em: https://www.who.int/whr/2010/whr10_pt.pdf. Acesso em: 23 fev. 2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - OPAS. O acesso aos medicamentos de alto custo nas Américas: contexto, desafios e perspectivas. **OPAS Brasil**, 2009. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=430-o-acesso-aos-medicamentos-alto-custo-nas-americas-contexto-desafios-e-perspectivas-0&category_slug=assistencia-farmaceutica-958&Itemid=965. Acesso em: 7 jul. 2020.

PADULA, R.; FONSECA, F. C. B. BRICS: potencialidades de cooperação e papel na governança global de saúde no contexto da pandemia. **Saúde em Debate**, v. 44, p. 40-61, 2021.

PADULA, R.; NORONHA, G. S.; MITIDIERI, T. L. Complexo econômico-industrial da saúde, segurança e autonomia estratégica: a inserção do Brasil no mundo *In*: GADELHA, C. A. G.; NORONHA, J. C.; PEREIRA, T. R. (org.). **Brasil saúde Amanhã**: complexo econômico-industrial da saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2017.

PAIM, J. S. Os sistemas universais de saúde e o futuro do Sistema Único de Saúde (SUS). **Saúde em Debate**, v. 43, p. 15-28, 2020.

PAMMOLLI, F. *et al.* **Medical devices competitiveness and impact on public health expenditure**. Roma: CERM, 2005. Disponível em: https://mpra.ub.uni-muenchen.de/16021/1/MPRA_paper_16021.pdf. Acesso em: 13 fev. 2020.

PAMMOLLI, F.; RICCABONI, M.; MAGAZZINI, L. The sustainability of European health care systems: beyond income and aging. **The European Journal of Health Economics**, v. 13, n. 5, p. 623-634, 2012.

PARANHOS, J.; MERCADANTE, E.; HASENCLEVER, L. O custo da extensão da vigência de patentes de medicamentos para o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00169719, 2020.

PARANHOS, J.; MERCADANTE, E.; HASENCLEVER, L. Os esforços inovativos das grandes empresas farmacêuticas no Brasil: o que mudou nas duas últimas décadas? **Revista Brasileira de Inovação**, v. 19, 2021b.

PARANHOS, J. *et al.* Articulação entre as políticas industrial e de C, T&I para o Complexo Industrial da Saúde e as prioridades de saúde no Brasil entre 2003-2017. *In*: ENEI – ENCONTRO NACIONAL DE ECONOMIA INDUSTRIAL E INOVAÇÃO: INOVAÇÃO, SUSTENTABILIDADE E PANDEMIA. 5., FACE-UFMG, 2021a. Disponível em: <http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/engineeringproceedings/v-enei/760.pdf>. Acesso em: 15 out. 2021.

PARRY, J. Viral hepatitis appears on World Health Assembly agenda for first time. **BMJ: British Medical Journal**, v. 340, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2420>.
PATENT OPPOSITION DATABASE. Sofosbuvir. **Patent Oppositions Organization**, 2021. Disponível em: https://www.patentoppositions.org/en/search?utf8=%E2%9C%93&query=sofosbuvir&facets%5Bdocument_types%5D%5B%5D=patent_opposition. Acesso em: 29 ago. 2021.

PATHY, K. S. *et al.* Chronic hepatitis (Chc), viral polymerase nucleotide inhibitor & process patents review and evaluation, preparation of Sofosbuvir. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, v. 21, n. 5, p. 16214-16219, 2019.

PHARMACEUTICAL BENEFITS SCHEME - PBS. J05AP - Antivirals for treatment of HCV infections. **PBS**, 2021. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/browse/body-system?depth=4&codes=j05ap#j05ap>. Acesso em: 08 set. 2021.

PEDRANA, A. *et al.* Global hepatitis C elimination: an investment framework. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 10, p. 927-939, 2020.

PHARMSTANDARD. Pharmstandard e Bristol-Myers Squibb (BMS) firmam um acordo para transferir os direitos do medicamento de Ducklin para o tratamento da hepatite C crônica. **Pharmstandard**, 2019. Disponível em: https://pharmstd.ru/archivedetails_64_2918.html. Acesso em: 03 set. 2021.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA - PHARMA. Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies. **PHARMA**, 2015. Disponível em: <http://www.pharma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2021.

PIKETTY, T. **O capital no século XXI**. Tradução: Mônica Baumgarten de Bolle. Rio de Janeiro: Intrínseca, 2014.

POPPING, S. *et al.* The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. **Journal of Virus Eradication**, v. 5, n. 1, p. 60, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6362901/>. Acesso em: 3 ago. 2019.

POST, J. J. Update on hepatitis C and implications for pregnancy. **Obstetric Medicine**, v. 10, n. 4, p. 157-160, 2017.

POWELL, D. W. *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference panel statement: management of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3, suppl., p. 2S-10S, 1997.

PRZEWORSKI, A. A última instância: as instituições são a causa primordial do desenvolvimento econômico? **Novos Estudos CEBRAP**, p. 59-77, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/nec/a/rnB9BX68PvCvCFnQQ64sVpF/?lang=pt>. Acesso em: 15 Set. 2021.

PRZEWORSKI, A. **Crises da democracia**. [S. l.]: Companhia das Letras, 2020.

RAHMAN, F. Inside views: Malaysia inclusion in gilead voluntary licence – a product of compulsory licence pressure. **Intellectual Property Watch**, 2017. Disponível em: <https://www.ip-watch.org/2017/08/24/malaysia-inclusion-gilead-voluntary-licence-product-compulsory-licence-pressure/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

RAINA, A. The T (i) PP (ing) Point for Pharma: why having TRIPS+ patenting standards in the TPP is bad news for Developing Countries. NISCAIR, 2017. Disponível em: <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/42448>. Acesso em: 12 out. 2021.

RAMANI, S. V.; URIAS, E. When access to drugs meets catch-up: insights from the use of CL threats to improve access to ARV drugs in Brazil. **Research Policy**, v. 47, n. 8, p. 1538-1552, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048733318301331>. Acesso em: 12 out. 2021.

RAZAVI, H. *et al.* The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 28, n. 1, p. 12-19, 2021.

ROCKSTROH, J. K. HCV cure for everyone or which challenges remain? **Journal of Virus Eradication**, v. 1, n. 2, p. 55-58, 2015.

ROMANO, M. J.; SEGAL, J. B.; POLLACK, C. E. The association between continuity of care and the overuse of medical procedures. **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 7, p. 1148-1154, 2015.

ROWDEN, R. Advocates of global health aid must call for a new development model. *In*: SCHRECKER, T (ed.). **The Ashgate Research Companion to the Globalization of Health**. [S. l.]: Routledge, 2012. p. 229-244.

SAEZ, C. WHA Agrees on drafting of roadmap for access to medicines and vaccines. **Drug & Diagnostics Development**, 2018. Disponível em: <https://healthpolicy-watch.news/wha-agrees-on-drafting-of-roadmap-for-access-to-medicines-and-vaccines/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

SALOMÃO FILHO, C.; GOUVÊA, C. P. (coord.). Abuso de direito patentário e prática de preços abusivos no caso hepatite C e Sofosbuvir. **Grupo Direito e Pobreza, Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo**, 2019. [Relatório de pesquisa]. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5003947/mod_resource/content/1/Relat%C3%B3rio%20de%20Pesquisa%20-%20GDP%20-%20Hepatite%20C.pdf. Acesso em: 28 set. 2021.

SCHEEL, T. K. H.; RICE, C. M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. **Nature Medicine**, v. 19, n. 7, p. 837-849, 2013.

SCHMIDT, L.; SEHIC, O.; WILD, C. EU FP7 research funding for an orphan drug (Orfadin®) and vaccine (Hep C) development: a success and a failure? **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2021.

SEGURADO, A. C. *et al.* Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 18, n. 3, p. 135-143, 2004.

SENIOR, M. Sovaldi makes blockbuster history, ignites drug pricing unrest. **Nature Biotechnology**, v. 32, n. 6, p. 501, 2014.

SHARMA, D. C. India–China border standoff raises concerns on drug supplies. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 11, p. 1408-1409, 2020.

SHIHA, G. *et al.* Reduced incidence of hepatitis C in 9 villages in rural Egypt: Progress towards national elimination goals. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 2, p. 303-311, 2021.

SICSÚ, J. Planejamento estratégico do desenvolvimento e as políticas macroeconômicas. **Texto para Discussão**, 2008. Disponível em: <https://www.econstor.eu/bitstream/10419/91420/1/577226851.pdf>. Acesso em: 13 out. 2021.

SILVA, E. R. A. (coord.). **Agenda 2030: ODS-Metas nacionais dos objetivos de desenvolvimento sustentável**. [S. l.]: Ipea, 2018. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8855/1/Agenda_2030_ods_metas_nac_dos_obj_de_desenv_susten_propos_d_e_adequa.pdf. Acesso em: 11 mar. 2020.

SIMMONS, B.; COOKE, G. S.; MIRALDO, M. Effect of voluntary licences for hepatitis C medicines on access to treatment: a difference-in-differences analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 9, p. e1189-e1196, 2019.

SIMONSEN, M.; SKIPPER, L.; SKIPPER, N. Price sensitivity of demand for prescription drugs: exploiting a regression kink design. **Journal of Applied Econometrics**, v. 31, n. 2, p. 320-337, 2016.

SMOLDERS, E. J. *et al.* The majority of hepatitis C patients treated with direct acting antivirals are at risk for relevant drug-drug interactions. **United European Gastroenterology Journal**, v. 5, n. 5, p. 648-657, 2017.

SORENSEN, C.; DRUMMOND, M.; KHAN, B. B. Medical technology as a key driver of rising health expenditure: disentangling the relationship. **ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR**, v. 5, p. 223, 2013.

SOURIANARAYANANE, A. Normal hepatic function and physiology. *In*: NANCHAL, R.; SUBRAMANIAN, R. (ed.). **Hepatic critical care**. Cham Springer, 2018. p. 3-19.

STANAWAY, J. D. *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 388, n. 10049, p. 1081-1088, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616305797>. Acesso em: 24 nov. 2019.

STUENKEL, O. **The BRICS and the future of global order**. [S. l.]: Lexington Books, 2020.
SULKOWSKI, M. S.; THOMAS, D. L. Hepatitis C in the HIV-infected person. **Annals of Internal Medicine**, v. 138, n. 3, p. 197-207, 2003.

SUN, J. *et al.* What China can learn from Malaysia to achieve the goal of “eliminate hepatitis C as a public health threat” by 2030—a narrative review. **The Lancet Regional Health-Western Pacific**, v. 16, p. 100261, 2021.

SUTHAR, A. B.; HARRIES, A. D. A public health approach to hepatitis C control in low-and middle-income countries. **PLoS Medicine**, v. 12, n. 3, p. e1001795, 2015.

TEIXEIRA, C. F. Epidemiologia e planejamento de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 4, p. 287-303, 1999.

TEIXEIRA, P. R.; VITÓRIA, M. A.; BARCAROLO, J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. **Aids**, v. 18, p. S5-S7, 2004.

THOMAS, D. L. Global elimination of chronic hepatitis. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 21, p. 2041-2050, 2019.

TORRES, R. L. Estratégias de Aprendizado Tecnológico na Indústria Farmacêutica *In*: HASENCLEVER, L. *et al.* **Desafios de operação e desenvolvimento do complexo industrial da saúde**. Rio de Janeiro: E-Papers, 2016.

TRAVASSOS, C.; CASTRO, M. S. M. Determinantes e desigualdades sociais no acesso e na utilização de serviços de saúde. In: GIOVANELLA, L. *et al.* (org.). **Políticas e sistema de saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 183-206, 2012.

TRAVASSOS, C.; MARTINS, M. Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, p. S190-S198, 2004.

TRICKEY, A. *et al.* The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 4, n. 6, p. 435-444, 2019.

TROOSKIN, S. B.; REYNOLDS, H.; KOSTMAN, J. R. Access to costly new hepatitis C drugs: medicine, money, and advocacy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 12, p. 1825-1830, 2015.

TRUSHEIM, M. R.; CASSIDY, W. M.; BACH, P. B. Alternative state-level financing for hepatitis c treatment—the “netflix model”. **JAMA**, v. 320, n. 19, p. 1977-1978, 2018.

WAHID, B. *et al.* Tattooing trend: major cause of HCV transmission among youngsters. **Infectious Diseases**, v. 50, n. 11-12, p. 871-873, 2018.

WANIS, H. No sofosbuvir patent in Egypt, but Gilead deal still expensive. **TWN Info Service on Health Issues**, Apr. 2014. Disponível em: <https://www.twn.my/title2/health.info/2014/hi140402.htm>. Acesso em: 15 mar. 2020.

WAKED, I. *et al.* Screening and treatment program to eliminate hepatitis C in Egypt. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 12, p. 1166-1174, 2020.

WALTMAN, L.; VAN ECK, N. J.; NOYONS, E. C. M. A unified approach to mapping and clustering of bibliometric networks. **Journal of Informetrics**, v. 4, n. 4, p. 629-635, 2010.

WANG, J. *et al.* The impact of National Centralized Drug Procurement policy on the use of policy-related original and generic drugs in public medical institutions in China: a difference-in-difference analysis based on national database. **medRxiv**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.06.21.21256568>.

WANG, X.; WEI, L. Direct-acting Antiviral Regimens for Patients with Chronic Infection of Hepatitis C Virus Genotype 3 in China. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 9, n. 3, p. 419, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237141/pdf/JCTH-9-419.pdf>. Acesso em: 22 set. 2021.

WEBER, R. *et al.* Liver-related deaths among HIV-infected persons: data from the D: A: D study. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 15, p. 1632-1641, 2006.

WEBSTER, D. P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G. M. Hepatitis C. **The Lancet**, v. 385, n. 9973, p. 1124-1135, 2015.

WERNER, C. R. *et al.* Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 35, p. 8050, 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1, p. S58-S68, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Seventy-First World Health Assembly**. Summary records of committees, reports of committees. Geneva: WHO, 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325993>. Acesso em: 19 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Contributors 2018-19**. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://open.who.int/2018-19/contributors/contributor>. Acesso em: 06 Abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment: overcoming barriers in low-and middle-income countries: global progress report 2020. *In*: WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment**: overcoming barriers in low-and middle-income countries: global progress report 2020c. Geneva: WHO, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Fair pricing forum 2019 meeting report**. Johannesburg, South Africa, 2019. Johannesburg: WHO, 2019c. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.09>. Acesso em: 11 maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO *et al.* Fair Pricing Forum ends with good intentions and new undertakings from WHO. **WHO News**, 23 Apr. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/23-04-2021-fair-pricing-forum-ends-with-good-intentions-and-new-undertakings-from-who>. Acesso em: 10 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021**: towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO, 2016a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 25 maio 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global hepatitis report 2017**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/. Acesso em: 5 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States**. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: https://www.who.int/hepatitis/publications/global_report/en/. Acesso em: 27 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global report on access to hepatitis C treatment**: focus on overcoming barriers. Geneva: WHO, 2016c. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250625/WHO-HIV-2016.20-eng.pdf;jsessionid=A C4F010D7502ECB352B54296EC89166F?sequence=1>. Acesso em: 23 dez. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection**. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection updated version April 2016**: Guidelines. Geneva: WHO, 2016b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection.** Geneva: WHO, 2018b. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. *In*: WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021b:** accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: WHO, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Interim guidance for country validation of virus hepatitis elimination.** Geneva: WHO, 2021a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1350355/retrieve>. Acesso em: 19 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Research and development to meet health needs in developing countries:** strengthening global financing and coordination: report of the consultative expert working group on research and development: financing and coordination. Geneva: WHO, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Resolution WHA67. 6.** Hepatitis. Sixty-seventh World Health Assembly. [Geneva]: WHO, 2014. Disponível em: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf. Acesso em: 23 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Roadmap for access to medicines, vaccines and health product 2019-2023:** comprehensive support for access to medicines, vaccines and other health products. Geneva: WHO, 2019b. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330145/9789241517034-eng.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The selection and use of essential medicines:** report of the WHO Expert Committee, 2005 (including the 14th Model List of Essential Medicines). Geneva: WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The selection and use of essential medicines:** report of the WHO expert committee, 2015 (including the 19th WHO model list of essential medicines and the 5th WHO model list of essential medicines for children). Geneva: WHO, 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22190en/s22190en.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **World Health Organization model list of essential medicines:** 21st list 2019. Geneva: WHO, 2019a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low-and middle-income countries. Geneva: WHO, 2018a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report on "3 by 5" and beyond, March 2006. Geneva: WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Regional Office for the Western Pacific. **Minimising the financial burden of hepatitis C**. [S. l.]: WHO, 2021d. Disponível em: <https://www.who.int/china/activities/minimising-the-financial-burden-of-hepatitis-c>. Acesso em: 04 set. 2021.

WILLEMÉ, P.; DUMONT, M. Machines that go 'ping': medical technology and health expenditures in OECD countries. **Health Economics**, v. 24, n. 8, p. 1027-1041, 2015.

WILSON, K. R.; KOHLER, J. C.; OVTCHARENKO, N. The make or buy debate: considering the limitations of domestic production in Tanzania. **Globalization and Health**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2012.

WINGROVE, C. *et al.* Investment cases for hepatitis C: never more important. **The Lancet. Gastroenterology & Hepatology**, v. 6, n. 5, p. 340-341, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00060-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00060-1).

WIRTH, T. C.; MANNS, M. P. The impact of the revolution in hepatitis C treatment on hepatocellular carcinoma. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 8, p. 1467-1474, 2016.

WIRTZ, V. J. *et al.* Essential medicines for universal health coverage. **The Lancet**, v. 389, n. 10067, p. 403-476, 2017. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31599-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31599-9).

WORLD BANK. World Bank national accounts data, and OECD National Accounts data files. **World Bank**, 2020. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>. Acesso em: 26 set. 2021.

WORLD HEPATITIS ALLIANCE. World Hepatitis Day – Find the missing millions. **World Hepatitis Alliance**, 2018 Disponível em: http://www.worldhepatitisalliance.org/sites/default/files/whd-resources/find_the_missing_millions_campaign_toolkit_ptbr.pdf. Acesso em: 3 ago. 2019.

WORLD HEPATITIS ALLIANCE. Relatório específico do país: Brasil. HCV Quest, Patients Global Survey. **World Hepatitis Alliance**, 2015. Disponível em: <https://www.worldhepatitisalliance.org/sites/default/files/resources/documents/HCV%20Quest%20Brazil%20%28PT%29.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2020.

WRENSCH, F. *et al.* Hepatitis C virus (HCV)–Apolipoprotein interactions and immune evasion and Their impact on HCV vaccine Design. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1436, 2018.

UNITED NATIONS - UN. **Report of the United Nations Secretary-General's high-level panel on access to medicines: promoting innovation and access to health technologies**. [S. l.]: UN, 2016. Disponível em: <http://www.unsgaccessmeds.org/s>. UNSG-HLP-Report-FINAL-12-Sept-2016. Pdf. Acesso em: 20 jan. 2020.

UNITED NATIONS - UN. Department of Economic and Social Affairs. **The 2030 Agenda for Sustainable Development**. [S. l.]: UN, 2015. Disponível em: <https://sdgs.un.org/goals>. Acesso em: 13 maio 2019.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2005. Geneva: UNAIDS, 2005. Disponível em: https://data.unaids.org/publications/irc-pub06/epi_update2005_en.pdf. Acesso em: 13 ago. 2019.

UNITAID. Review of the glecaprevir patent landscape: a scoping report. **UNITAID**, Mar. 2017b. Disponível em: http://unitaid.org/assets/Glecaprevir_patent-landscape_March_2017.pdf. Acesso em: 22 fev. 2021.

UNITAID. Technology and Market Landscape Hepatitis C Medicines. **UNITAID**, Aug. 2017a. Disponível em: https://unitaid.eu/assets/HCV-Medicines-Landscape_Aug-2017.pdf. Acesso em: 11 ago. 2019.

UNITAID. Unitaids investments in Hepatitis C – portfolio evaluation and end of grant evaluations of the FIND HEAD-Start and Coalition PLUS grants. **UNITAID**, Oct. 2020. Disponível em: https://unitaid.org/assets/Final_Report_HCVEvaluation_CEPA.pdf. Acesso em: 05 jun. 2021.

URRACA-RUIZ, A.; PARANHOS, J. O Desenvolvimento de competências tecnológicas no setor farmacêutico Pós-Trips: diferenças Entre Brasil, Índia e China. *In*: ENCONTRO NACIONAL DE ECONOMIA, 40., 2012, Porto de Galinhas-PE. **Anais [...]**. [S. l.: s. n.], 2012.

VAN ECK, N. J. V.; WALTMAN, L. How to normalize cooccurrence data? An analysis of some well-known similarity measures. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, v. 60, n. 8, p. 1635-1651, 2009.

VAN ECK, N.; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v. 84, n. 2, p. 523-538, 2010.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. Text mining and visualization using VOSviewer. **arxiv.org**, 2011. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1109.2058>. Acesso em: 05 jun. 2021.

VENTURA, D.; PEREZ, F. A. Crise e reforma da organização mundial da saúde. **Lua Nova**, n. 92, p. 45-77, 2014.

VIANA, A. L. *et al.* Saúde, desenvolvimento e inovação tecnológica: nova perspectiva de abordagem e de investigação. **Lua Nova**, p. 41-77, 2011.

VIANNA, C. M. M. Estruturas do sistema de saúde: do complexo médico-industrial ao médico-financeiro. **Physis**, v. 12, p. 375-390, 2002.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Financiamento da assistência farmacêutica no sistema único de saúde. **Saúde e Sociedade**, v. 22, p. 73-84, 2013.

VIEIRA, M. C. F. **Promoção do acesso e inovação em saúde**: alternativas ao modelo baseado na proteção à propriedade intelectual em discussão na Organização Mundial de Saúde. 2015. 151 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

VIEIRA, M. F.; CHAVES, G. C. **O paradoxo das patentes no Brasil**: implicações para compras de medicamentos pelo sistema único de saúde. [Rio de Janeiro]: Fiocruz, 2018. Disponível em: https://accessibsa.org/media/2018/05/The-Patent-Paradox-In-Brazil_port.pdf. Acesso em: 1 nov. 2020.

VILLARDI, P.; FONSECA, F. Acesso a medicamentos e patentes farmacêuticas: a luta da sociedade civil pelo direito à saúde frente às corporações farmacêuticas transnacionais. **Homa Publica-Revista Internacional de Derechos Humanos y Empresas**, v. 1, n. 2, 2017.

VOS, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 9995, 743-800, 2015.

XU, F.; TONG, X.; LEIDNER, A. J. Hospitalizations and costs associated with hepatitis C and advanced liver disease continue to increase. **Health Affairs**, v. 33, n. 10, p. 1728-1735, 2014.

YAVUZ, B. Reflections of the transnational capitalist class on the global health: The case of India. **Journal of Pharmaceutical Health Services Research**, v. 12, n. 2, p. 230-234, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/jphsr/article-abstract/12/2/230/6179174>. Acesso em: 15 out. 2021.

YILMAZ, H.; YILMAZ, E. M.; LEBLEBICIOGLU, H. Barriers to access to hepatitis C treatment. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 04, p. 308-316, 2016.

YIN, R. K. **Estudo de caso**: planejamento e métodos. [S. l.]: Bookman, 2015.
ZEUZEM, S. *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 23, p. 1666-1672, 2000.

ZEUZEM, S. *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p. 2417-2428, 2011.

ZHAO, J. *et al.* Early virus clearance and delayed antibody response in a case of COVID-19 with a history of co-infection with HIV-1 and HCV. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

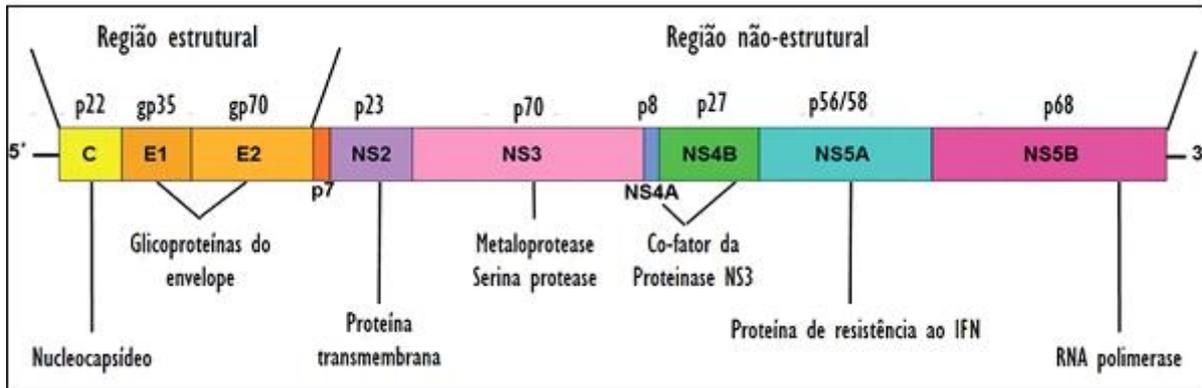
ANEXOS

ANEXO A – ESTRUTURA MOLECULAR E CICLO DE VIDA DO VÍRUS DA HEPATITE C

O VHC é um vírus não citopático, ou seja, que não induz alterações morfológicas na célula infectada. É constituído de duas regiões, uma estrutural e outra não-estrutural. A região estrutural concentra três tipos de proteínas: um capsídeo (C) ou capa protetora proteica do núcleo (core protein), em formato icosaédrico, e duas lipoproteínas glicosiladas (E1 e E2). O genoma do vírus contém uma única molécula de ácido ribonucleico (RNA) de polaridade positiva e aproximadamente 9.600 nucleotídeos. A região não-estrutural do VHC codifica uma série de sete proteínas, incluindo uma proteína curta denominada NS1 (p7), que se acredita funcionar como um canal iônico, e as proteínas NS2 (p23), NS3 (p70), NS4A (p8), NS4B (p27), NS5A (p56 / p58) e NS5B (p66-68) (MOROZOV e LAGAYE, 2018; ALAZARD-DANY *et al.*, 2019).

A figura 1 apresenta a estrutura molecular do VHC, que possui regiões não codificantes (UTR) nas extremidades 5' e 3' do filamento genético, cujas sequências de nucleotídeos permaneceram altamente conservadas em diferentes cepas isoladas, sugerindo que possuem propriedades biológicas importantes que ainda não foram totalmente identificadas. Descobriu-se que a UTR localizada na extremidade 5' do filamento genético atua no processo de tradução do genoma viral em poliproteína, pelo fato do sítio interno de entrada ribossomal estar localizado nessa região, enquanto a UTR localizada na extremidade 3' atua no processo de replicação do VHC. Entre as extremidades 5' e 3' existe uma única região aberta de leitura, que codifica uma poliproteína precursora composta por aproximadamente 3 mil aminoácidos, que origina proteínas estruturais (C, E1 e E2) e não-estruturais (p7, NS2, NS3, NS4B, NS5A e NS5B). As partículas de VHC têm entre 50 e 80 nanômetros de diâmetro e são rodeadas por lipídios e apolipoproteínas, o que explica sua densidade excepcionalmente baixa e flutuante (WRENCH *et al.*, 2018; ALAZARD-DANY *et al.*, 2019; MORADPOUR e PENIN, 2013).

Figura 1 - Estrutura Molecular do Vírus da Hepatite C



Fonte: CONSTANCIO *et al.* (2019).

A infecção viral ocorre por meio de um processo sequencial, que depende tanto do VHC quanto de fatores do hospedeiro, incluindo as seguintes etapas: entrada do vírus; replicação do genoma; transcrição e tradução de produtos virais; e montagem e secreção do vírion. O vírion é direcionado via tropismo para os hepatócitos, onde o complexo do receptor E1/E2 se liga a fatores de superfície como o CD81, o receptor de eliminação humana classe B1 (SR-B1) e proteínas como a claudina-1. Isso desencadeia endocitose mediada por receptor ou entrada na célula. A fusão do envelope do vírion com a membrana celular leva o nucleocapsídeo ao citoplasma, por meio da via endocítica (via pela qual a célula absorve substâncias do meio extracelular para o seu interior) dependente de clatrina, onde o ciclo de replicação viral se inicia (MANNS *et al.*, 2017; POL e LAGAYE, 2019; MOROZOV e LAGAYE, 2018).

Após a perda do invólucro proteico que protege o genoma do vírus (descapsidação), a tradução do genoma viral ocorre no citoplasma. Isso resulta na produção de uma poliproteína precursora, que é então clivada pelas enzimas proteases celulares e virais em proteínas estruturais e não estruturais. As proteínas não estruturais incorporam o genoma viral em um complexo de replicação de RNA, que promove a síntese de intermediários de RNA de fita negativa de comprimento total, por meio da atividade da RNA-polimerase NS5B dependente de RNA viral. O RNA de fita negativa atua como um modelo para a geração de novos genomas virais de fita positiva. Os vírions da progênie são criados a partir de vesículas citoplasmáticas, que se formam via brotamento das membranas intracelulares. A maturação dos vírions ocorre no aparelho de Golgi e os vírions maduros são liberados no domínio extracelular, após associação com lipoproteínas de membrana (lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade), formando o que é denominado lipoviropartículas (DEBUISSON *et al.*, 2008; HELLE e DEBUISSON, 2008).

O vírus sofre mutações rapidamente, a uma taxa de $2,5 \times 10^5$ mutações por nucleotídeo por replicação do genoma, o que pode ajudá-lo a escapar do sistema imunológico. Sabe-se da existência de sete genótipos de VHC discerníveis e que se diferem em termos de patogenicidade, taxa de progressão para fibrose e resposta ao tratamento. Foi demonstrado que o gene da subunidade beta da interleucina-28 (IL-28B) no hospedeiro está significativamente associado à resposta virológica sustentada¹¹⁷ (RVS) à alfa interferona (PEG INF), à ribavirina (RBV) e à depuração viral espontânea na ausência de terapia (WEBSTER *et al.*, 2015; BASTOS *et al.*, 2016; BERGER, 2012).

Diferentemente do VHB e do HIV, o VHC é um vírus de reprodução intracitoplasmática, ou seja, que não adentra o núcleo da célula hepática. Desse modo, não ocorre integração do genoma viral com o genoma da célula do hospedeiro, particularidade que constitui o elemento fundamental para que os tratamentos com AADs de segunda geração permitam a cura dos infectados (BRANDÃO-MELLO, 2019).

¹¹⁷ A resposta virológica sustentada (RVS) é compreendida como a ausência de RNA do VHC após seis meses de tratamento, ou seja, mensura a efetividade terapêutica dos tratamentos. É utilizada por investigadores e agências reguladoras como um resultado substituto para a morbidade e mortalidade, com base apenas em evidências observacionais (JAKOBSEN *et al.*, 2017).

ANEXO B – TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO

Antes da implementação da rotina de rastreio de sangue para VHC, em 1992, a maioria das infecções era contraída por exposição inadvertida a sangue contaminado, produtos sanguíneos ou órgãos transplantados. Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde a triagem de sangue e a segurança de injetáveis ainda não se tornaram práticas rotineiras, esse meio de transmissão permanece frequente. Em países desenvolvidos, o contágio ocorre principalmente por meio de exposição percutânea direta a sangue infectado, ou seja, uso de drogas injetáveis, equipamento médico contaminado e tatuagem (THOMAS, 2019; HEFFERNAN *et al.*, 2019; WAHID, 2018).

Em países onde outros métodos de transmissão foram significativamente reduzidos, o uso de drogas injetáveis costuma ser a via mais comum de transmissão da doença. Métodos menos frequentes de transmissão incluem exposição perinatal (especialmente em recém-nascidos de mães coinfectadas com HIV/AIDS), hemodiálise de longo prazo, ferimentos por agulha em profissionais da saúde, comportamento sexual de alto risco e transmissão doméstica (HEFFERNAN *et al.*, 2019; POST, 2017; JADOUL *et al.*, 2019; MANNS *et al.*, 2017).

Os fatores de risco que influenciam na progressão para HCC incluem a idade, o sexo masculino, a raça afro-americana, a coinfecção por HIV ou VHB, a ausência de icterícia ou outros sintomas durante a infecção aguda, consumo de álcool, tabagismo e imunossupressão. Os sintomas de HCC incluem icterícia, fadiga, dor abdominal, urina escura, anorexia, náuseas e vômitos intermitentes. Alguns doentes com HCC podem permanecer assintomáticos até a manifestação de doenças graves, tais como cirrose e carcinoma hepatocelular (MANNS *et al.*, 2017; JAFRI e GORDON, 2018).

ANEXO C – HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

O período de seis meses imediatamente posterior à infecção pelo VHC é caracterizado como de hepatite aguda, que pode ou não ser sintomática. Somente de 15% a 30% de todas as infecções agudas produzem sinais e sintomas clínicos. Os pacientes infectados tendem a se sentir e parecer perfeitamente saudáveis, enquanto podem, potencialmente, infectar outras pessoas. Os sintomas da hepatite C aguda são geralmente leves e podem incluir icterícia, fadiga, dor no quadrante superior e nas articulações. Cerca de 20% dos infectados eliminam o vírus espontaneamente nos primeiros seis meses após o contágio. Entretanto, em cerca de 80% dos casos, a doença evolui para a fase crônica, geralmente de forma assintomática, o que dificulta a possibilidade de diagnóstico precoce e tratamento efetivo. Dos casos que se tornam crônicos, cerca de 20% evoluem para cirrose hepática e até 5% para carcinoma hepatocelular. A alta taxa de cronificação da doença e sua característica assintomática tornaram a hepatite C um dos mais graves problemas de saúde pública do século XXI (MANNNS *et al.*, 2017; CHARLTON, 2001).

Os fatores que determinam se a infecção aguda pelo VHC se torna ou não crônica começaram a ser elucidados. Um conjunto complexo de interações entre o vírus e o hospedeiro parece estar envolvido. Os fatores específicos do vírus incluem quasi-espécies (genomas que se diferem entre si por poucos nucleotídeos) e genótipos do VHC. Os fatores do hospedeiro incluem sexo, genética (incluindo a herança IL28B e o alelo DQB1*0301 do complexo principal de histocompatibilidade classe II), resposta imune inicial à infecção aguda e a presença de anticorpos neutralizantes específicos do vírus (MOROZOV e LAGAYE, 2018; GREBELY *et al.*, 2011).

A maioria dos dados sugere que a resolução na fase aguda, sem progressão para doença crônica, não seria acompanhada de doença significativa, apesar de terem sido observadas pequenas lesões histológicas em indivíduos anti-VHC positivos, mas VHC RNA negativos. O risco de reinfecção continua a ser uma possibilidade após a depuração da hepatite C aguda (WESTBROOK e DUSHEIKO, 2017).

A coinfeção por outros vírus revelou-se um fator relevante a ser considerado na história natural da hepatite C. Verificou-se que a coinfeção pelo HIV/AIDS altera a evolução da hepatite C, elevando a viremia após a fase aguda da infecção e acentuando a progressão para cirrose hepática (SULKOWSKI e THOMAS, 2003; WEBER *et al.*, 2006).

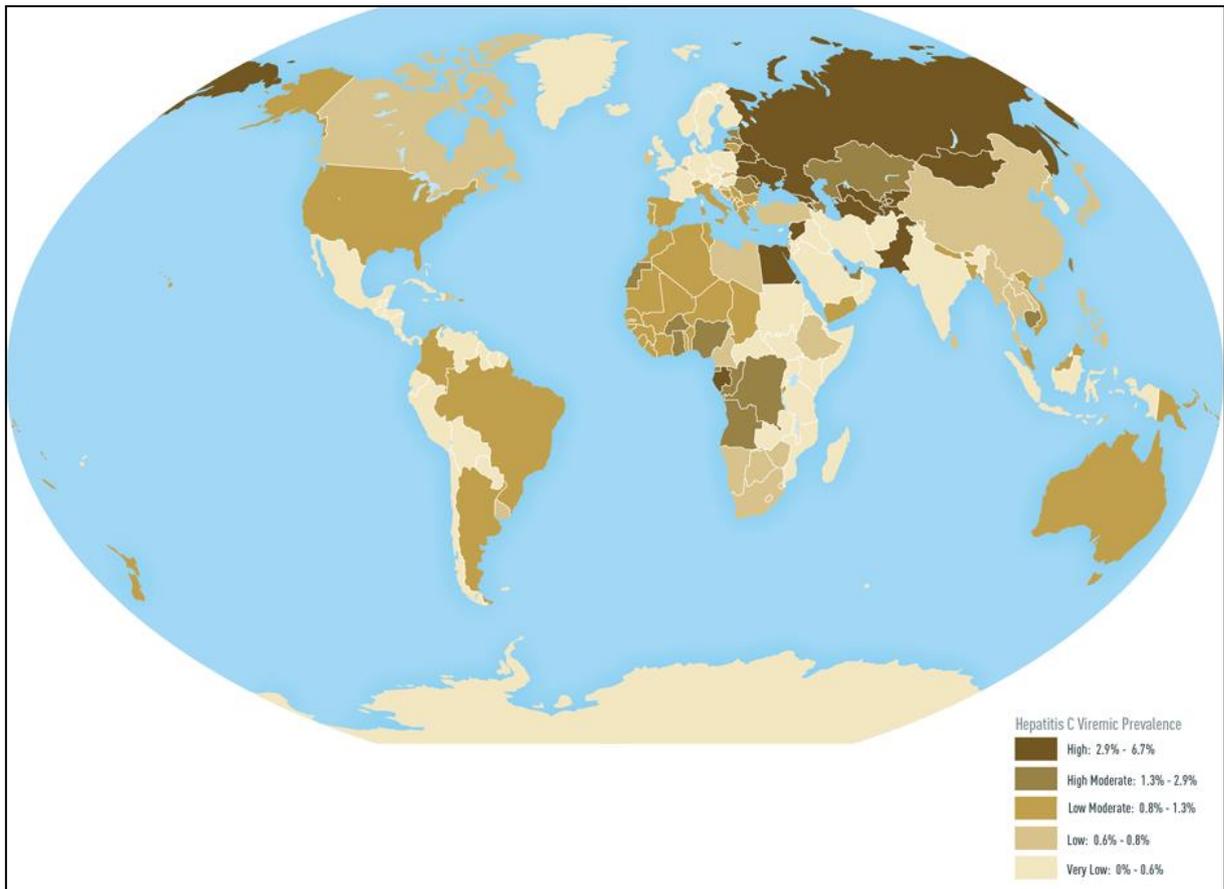
Também começam a surgir evidências de que a imunossupressão relacionada com o HIV possa predispor a formas graves de COVID-19 e, até o momento, apenas um estudo de caso de COVID-19 num doente com antecedentes de coinfeção por HIV/AIDS e VHC foi publicado. O paciente apresentou resposta retardada de anticorpos no plasma, realçando a possível influência da disfunção imunológica induzida pelo HIV nas respostas imunitárias ao SARS-CoV-2 e na sua eliminação. No entanto, a influência (recíproca) da coinfeção por VHC na resposta imunológica ao SARS-CoV-2 ainda carece de estudos (ZHAO *et al.*, 2020).

ANEXO D – EPIDEMIOLOGIA

O VHC tem sua classificação baseada na filogenia (história de evolução) e diversidade de sequência, possuindo sete genótipos principais. A distribuição geográfica e a prevalência dos sete genótipos variam, sendo o genótipo 1 altamente prevalente e responsável por cerca de 46% de todas as infecções por VHC no mundo. O genótipo 2 prevalece na África Ocidental, enquanto o genótipo 3 no sul da Ásia e em partes da Escandinávia. O genótipo 4 prevalece na África Central e do Norte, o genótipo 5 na África do Sul e os genótipos 6 e 7 no sudeste asiático (SCHEEL e RICE, 2013; GOWER, 2014; MESSINA *et al.*, 2015).

As regiões leste e central da Ásia e norte e oeste da África representam as de maior prevalência da doença, conforme se observa na figura 2, que apresenta a distribuição do VHC pelo mundo. Uma análise sistemática do estudo Global Burden of Disease (GBD) 2013, conduzida por Vos *et al.* (2015), estimou em cerca de 10,8 milhões de infecções agudas e 147,8 milhões de casos prevalentes de hepatite C no mundo em 2013, um aumento de 16% em relação ao número de casos em 1990, primeiro ano em que o estudo foi realizado. Em 2015, o estudo POLARIS indicou que a prevalência global de HCC foi de 1%, equivalente a 71,1 milhões de infecções virais em todo o mundo, o que representaria uma melhora significativa em relação à prevalência de infecções apuradas pelo estudo GBD 2013 (BLACH *et al.*, 2017).

Figura 2 - Prevalência da infecção de VHC no mundo



Fonte: The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2:161–76.

O Egito é o país com a maior taxa estimada de hepatite C no mundo (4,7%). Em 2008, a prevalência do VHC na população era estimada em 15% e atribuída à uma terapia contra esquistossomose parenteral, que se baseou extensivamente em técnicas de esterilização deficientes entre 1950 e 1980 (FRANK *et al.*, 2000; MOHAMOUD *et al.*, 2013). Na China, país de maior prevalência da doença no mundo, o genótipo 1b é o mais comum (CUI e JIA, 2013; CHAABNA *et al.*, 2018).

ANEXO E – MONOTERAPIA: INTERFERON-ALFA ISOLADO

Em 1997, um consenso entre especialistas sobre manejo da hepatite C, nos Estados Unidos, estabeleceu o uso do interferon-alfa (INF) isolado (dose de 3 milhões de UI, 3 vezes por semana por 48 semanas) para o tratamento da HCC. A monoterapia precursora não tinha ação antiviral direta, mas era utilizada no tratamento com base em seus efeitos imunomoduladores¹¹⁸ na replicação viral. A monoterapia apresentou taxas de RVS em torno de 20%, sendo ainda menores para o genótipo 1 (POWELL *et al.*, 1997; KJAERGARD *et al.*, 2001; MYERS *et al.*, 2002).

¹¹⁸ Os agentes imunomoduladores são componentes da terapia anti-VHC administrados numa tentativa de aumentar as respostas imunitárias inatas e adaptativas do hospedeiro (CIANCIO e RIZZETTO, 2010).

ANEXO F – DUPLA TERAPIA: INTERFERON-ALFA E RIBAVIRINA

Em 1998, um consenso entre especialistas europeus instituiu o uso de terapia combinada de interferon-alfa e ribavirina (análogo nucleosídeo sintético com potencial de ação antiviral e imunomoduladora), que elevou as taxas de RVS para cerca de 40% (KJAERGARD *et al.*, 2001; MYERS *et al.*, 2002).

ANEXO G – DUPLA TERAPIA: ALFAPEGINTERFERONA E RIBAVIRINA

A partir da conjugação do interferon-alfa com polietilenoglicol, resultando em alfapeginterferona 2a (40 KD) e 2b (12 KD), a dupla terapia com ribavirina elevou ainda mais as taxas de RVS (50% a 60%). No entanto, persistiam altas taxas de abandono por parte dos infectados, decorrentes de múltiplos eventos adversos, além da complexidade e duração do tratamento. Por falha ou abandono do tratamento, essa parcela infectada da população terminou sendo, ao mesmo tempo, vítima da evolução da doença e responsável pela continuidade de sua transmissão (HEATHCOTE *et al.*, 2000; ZEUZEM *et al.*, 2000; MESQUITA *et al.* 2016; SEGURADO *et al.*, 2004; MARQUES *et al.*, 2007).

Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou benefícios e danos entre as duplas terapias (INF + RBV versus PEG INF + RBV) para pacientes com HCC, em 27 ensaios aleatórios com 5.938 participantes. A superioridade da dupla terapia PEG INF + RBV foi comprovada nos quesitos avaliados de morbidade hepática, mortalidade por causas diversas, eventos adversos graves, eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento, além de apresentar melhores taxas de RVS. Entretanto, os autores concluíram que não existiam evidências suficientes dos potenciais benefícios para a qualidade de vida em pacientes com RVS alcançada, ou seja, a RVS ainda não se constituiria como um indicador de resultados para os pacientes (SIMIN *et al.*, 2007).

Innes *et al.* (2014) sugeriram que o benefício da RVS deveria ser considerado em termos de dois importantes resultados para o paciente: uma percentagem de probabilidade de que a RVS confere anos de vida adicionais e a percentagem de probabilidade de que a RVS confere anos de vida adicionais saudáveis. O benefício verificado pela RVS foi mais baixo para pacientes com 60 anos de idade com fibrose em estágio inicial e mais elevado para pacientes com 30 anos de idade com cirrose em fase inicial (compensada).

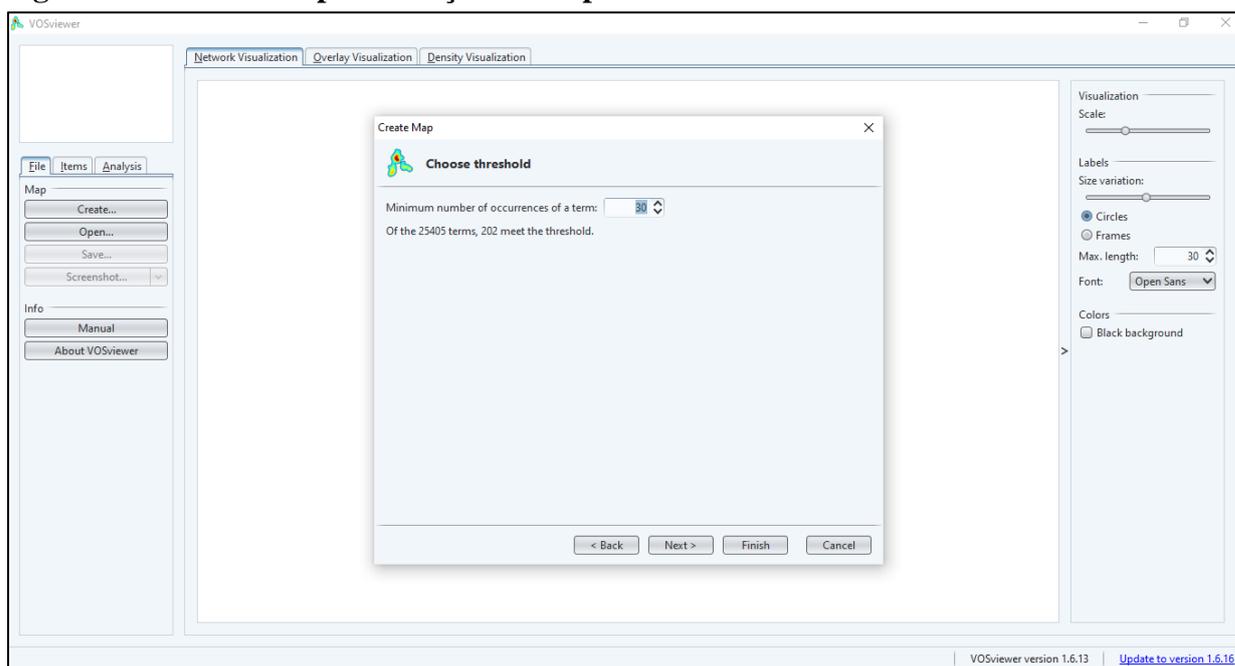
ANEXO H – MAPEAMENTO BIBLIOMÉTRICO E TÉCNICA DE *CLUSTERING*

Para fornecer uma visão geral da produção científica relacionada ao tratamento da doença, foi utilizada uma abordagem combinada de mapeamento bibliométrico e técnica de *clustering*. Após a recuperação dos documentos obtidos na base WoS, utilizando os critérios de busca descritos no capítulo 2, foi empregada uma técnica de mapeamento denominada VOS (*visualization of similarities*), disponível no software gratuito *VOSviewer*, versão 1.6.13. O programa permite criar, visualizar e explorar mapas bibliométricos de ciência (VAN ECK e WALTMAN, 2010).

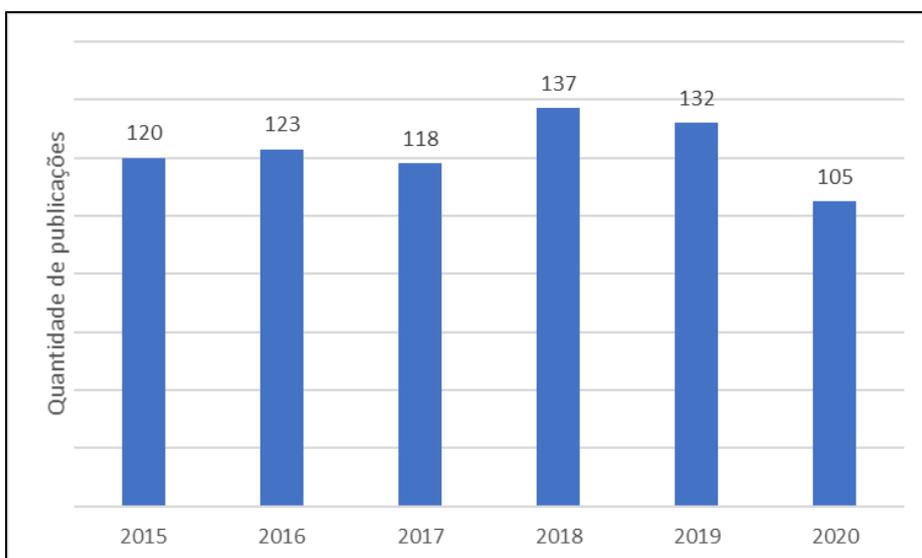
Com base no número de coocorrências de termos no título ou no resumo das publicações, o software estimou sua similaridade (afinidade) usando, como medida, a força de associação proposta por Van Eck e Waltman (2009). Termos que frequentemente coocorreram nas mesmas publicações ficaram localizados próximos uns dos outros em um mapa de termos¹¹⁹, enquanto termos menos relacionados ficaram localizados mais afastados uns dos outros. Cada termo foi representado graficamente por um círculo, onde seu diâmetro e tamanho do rótulo indicam o número de ocorrências do termo correspondente no título ou resumo das publicações. Para identificar agrupamentos (*clusters*) de termos relacionados, o software utilizou uma variante ponderada e parametrizada de *clustering* baseada em modularidade (WALTMAN *et al*, 2010).

Após a importação do arquivo em formato MS Excel (.xls) da base WoS, o software *VOSviewer* identificou 25.405 termos pelo método de contagem completa (*full counting*), sendo selecionados os termos com mínimo de 30 ocorrências. Somente 202 termos atenderam ao critério de seleção (figura 3).

¹¹⁹ Mapa bidimensional em que os termos estão localizados de maneira que a distância entre dois termos possa ser interpretada como uma indicação da relação entre eles. Em geral, quanto menor for a distância entre dois termos, mais fortemente estes estariam relacionados (VAN ECK e WALTMAN, 2011).

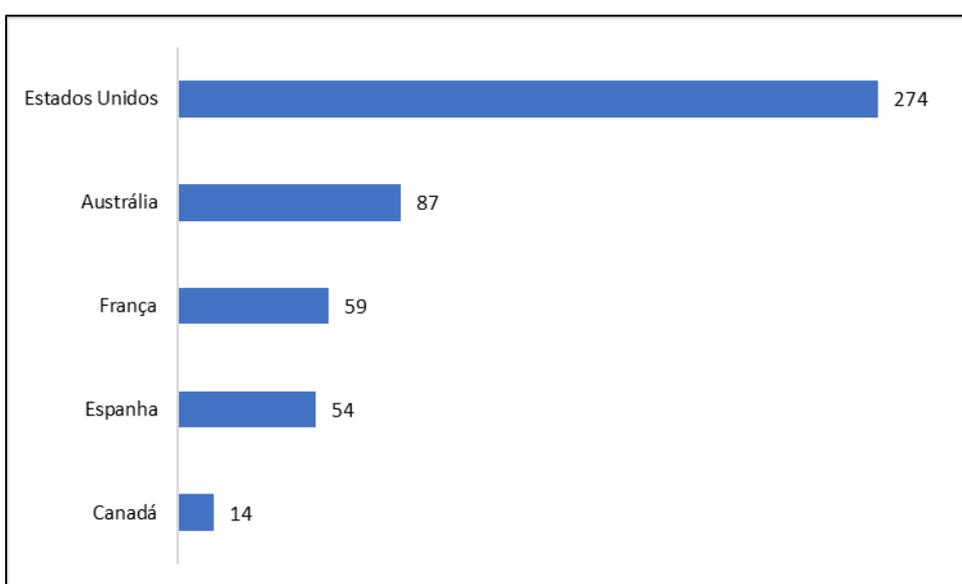
Figura 3 - Parâmetros para criação do mapa bibliométrico no software VOSviewer

Por padrão, o software *VOSviewer* selecionou 121 termos, que correspondem aos 60% mais relevantes. Em seguida, foi feita a limpeza manual para retirada de termos não relacionados ao estudo proposto, como localidades e sobrenome dos autores, restando 104 termos. Como o tratamento com AAD de segunda geração constitui um elemento-chave para a eliminação da hepatite C na ausência de uma vacina, a primeira etapa do estudo consistiu em analisar a produção científica relacionada ao tratamento da doença (anexos A ao H da dissertação), para compreender o processo de construção do conhecimento e auxiliar no direcionamento da presente investigação. A partir dos procedimentos metodológicos descritos acima, foram selecionados 104 termos no *software VOSviewer* para composição do mapa de termos (figura 4).

Figura 5 - Evolução temporal das publicações

Fonte: elaboração própria a partir de dados da base Web of Science.

No recorte temporal proposto no estudo, a liderança em número de publicações científicas, de artigos originais e revisões, ficou com os EUA com 274 publicações. Comparativamente, o resultado dos EUA representa o triplo de publicações da Austrália, que aparece em segundo lugar, e supera com folga o somatório das publicações científicas dos demais países *top five*: Austrália, França, Espanha e Canadá (figura 6).

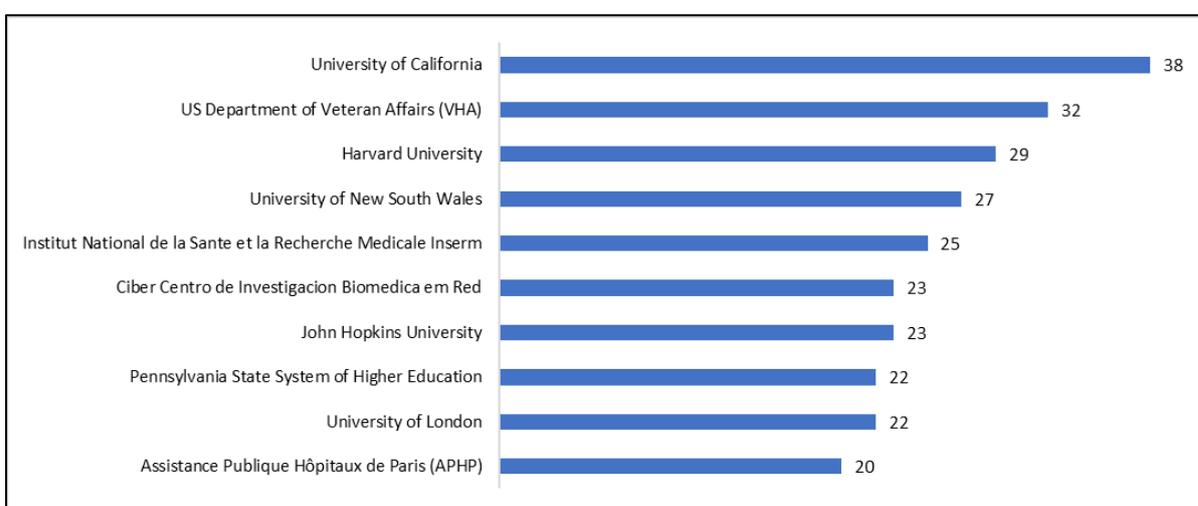
Figura 6 - Países líderes em publicações

Fonte: elaboração própria a partir de dados da Web of Science.

Entre as dez instituições que mais publicaram sobre temas relacionados ao tratamento da doença, cinco estão localizadas nos EUA. A liderança ficou para a Universidade da

Califórnia, com 38 publicações, seguida pelo *US Department of Veteran Affairs*, com 32 publicações. Na terceira posição apareceu a Universidade de Harvard, com 29 publicações. Na quarta posição, a primeira instituição não estadunidense: a Universidade de New South Wales, da Austrália, com 27 publicações. Em seguida, o *National Institute for Health and Medical Research* (Inserm), da França, com 25 publicações (figura 7). A instituição brasileira com mais publicações (oito) foi a Universidade de São Paulo (USP), que apareceu em 19º lugar empatada com mais 14 instituições, entre elas a farmacêutica transnacional Gilead Sciences.

Figura 7 - Instituições líderes em publicações



Fonte: elaboração própria a partir de dados da Web of Science.

ANEXO I – INSERÇÃO DAS HEPATITES VIRAIS NAS AGENDAS DE SAÚDE GLOBAL E DE DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL

Caracterizar a inserção tardia das HV nas agendas de saúde global e de desenvolvimento sustentável representou uma etapa crucial do estudo, para compreender em que contexto histórico, político e econômico tal inserção ocorreu e quais foram os principais atores e fatores intervenientes nesse processo. A partir da revisão da literatura e da pesquisa documental, foi possível identificar alguns elementos que condicionaram a estratégia global para eliminação das HV e refletir criticamente sobre possíveis implicações para o acesso ao tratamento da hepatite C em um sistema de saúde universal como o SUS. A seguir, foram destacados os principais achados até o 3º Fair Pricing Forum, edição mais recente do principal evento da OMS para discussão sobre acesso à inovação da indústria farmacêutica.

As HV são doenças infecciosas amplamente distribuídas pelo mundo. Estima-se que infectem entre 350 e 500 milhões de pessoas e que sejam responsáveis por 1,4 milhão de óbitos por ano, quantidade superior à tuberculose (1,2 milhão), ao HIV/AIDS (1 milhão) e à malária (719 mil) (STANAWAY *et al*, 2016). Apesar das elevadas taxas de morbidade e mortalidade, e de existirem tecnologias de saúde para prevenção, diagnóstico e tratamento, as HV não foram reconhecidas, até recentemente, como prioridades de saúde e desenvolvimento pela maioria dos países (WHO, 2017). Interessante recordar que a etiologia infecciosa das HV foi cientificamente comprovada por volta de 1885, embora os agentes virais responsáveis pela doença hepática, que se diferem pelos modos de transmissão e graus de severidade, só tenham sido identificados quase um século depois, graças aos avanços científicos e tecnológicos alcançados pela humanidade, de forma ambivalente, após duas guerras mundiais (BLOCK, 2016).

Essa corrida científica e tecnológica, patrocinada pela tríade de conquistas militares, imperialismo e industrialização, durante o século XX, trouxe degradação da natureza, epidemias (que a medicina e a saúde pública buscaram controlar ou pelo menos mitigar) e grandes desigualdades socioeconômicas, que produziram a noção de três mundos distintos: desenvolvidos, em desenvolvimento e subdesenvolvidos (LORENZETTI *et al*, 2012). Paradoxalmente, no entanto, também permitiu a ascensão de uma concepção crítica ao modelo de capitalismo vigente, na busca por maior coesão social e melhores padrões de convivência, em que o uso da força pudesse ser minimizado. Essa renúncia coletiva à barbárie, ainda sob os escombros da Segunda Guerra Mundial, culminou na criação da ONU,

da OMS e na Declaração Universal dos Direitos Humanos¹²⁰, passos fundamentais da humanidade para a formulação, a partir do século XXI, de agendas globais de saúde e desenvolvimento que buscam equilibrar a dimensão econômica com as de sustentabilidade ambiental e de justiça social (NORONHA, 2013; BIRN *et al*, 2017).

O equilíbrio desse “tripé” do paradigma de sustentabilidade, na esteira da crise econômica de 2008, tornou-se ainda mais necessário, urgente e desafiador na medida em que instituições do Bretton Woods, como o Banco Mundial e o Fundo Monetário Internacional, insistiram em preconizar a (questionável) receita neoliberal de austeridade, com radicalização do ajuste fiscal e redução das políticas de proteção social aos países afetados. Tal receita acabou por exacerbar, ao invés de reduzir, externalidades globais negativas (DE VOGLI, 2011).

Cabe destacar que, desde o surgimento do consenso de Washington, na década de 1980, o termo "desenvolvimento" tem sido associado a políticas em torno da liberalização do comércio e do investimento, privatização e desregulamentação. Essas políticas, combinadas às crises econômicas que supostamente pretendiam combater, exacerbaram a pobreza e a desigualdade em grande parte do mundo, levando a um debate contínuo sobre se os esforços de desenvolvimento deveriam se concentrar na redução da pobreza ou na promoção do crescimento econômico (BROWN, 2012). Rowden (2012), argumenta que o debate pobreza versus crescimento seria uma distração, no sentido de abordar a redução da pobreza como um problema de desenvolvimento independente ou isolado da ordem da economia política, ignorando completamente as maiores forças que criam a pobreza em primeiro lugar.

Nesse contexto, o reconhecimento das HV como problema de saúde pública mundial surgiu de uma conjunção de fatores que teve o protagonismo da sociedade civil organizada. A World Hepatitis Alliance¹²¹, organização não governamental liderada por pacientes, realizou pesquisa representando a OMS (*Viral Hepatitis Global Policy Survey*) com 135 dos 194 países-membros da ONU, entre julho de 2009 e março de 2010. Os resultados foram preocupantes: 80% dos países participantes reconheceram que as HV eram uma urgência de saúde pública, mas afirmaram que não possuíam recursos financeiros para lidar com o problema; um terço dos países não possuía dados sobre a prevalência das HV; mais da metade

¹²⁰ Adotada e proclamada pela Assembleia Geral da ONU em 10 de dezembro de 1948, representou a primeira tentativa de se estabelecer parâmetros humanitários válidos universalmente para todos os homens, independentes de raça, sexo, poder, língua, crença, entre outros. Fonte: DA SILVA, Virgílio Afonso. Direitos fundamentais. Conteúdo essencial, restrições e, 2009.

¹²¹ Organização não governamental fundada em 2007, que lidera os dias de conscientização global sobre hepatitis virais e reúne mais de 290 organizações de pacientes em 94 países. Fonte: <https://www.worldhepatitisalliance.org/about-our-work/impact>.

da população dos países pesquisados não tinha acesso a testes diagnósticos gratuitos e apenas alguns poucos governos realizavam campanhas públicas de conscientização sobre hepatites (WHO, 2013).

Em maio de 2010, com base nos resultados dessa pesquisa, a 63.^a Assembleia Mundial da Saúde¹²² aprovou por unanimidade a Resolução WHA63.18, reconhecendo finalmente as HV como problema de saúde pública global e a necessidade de que governos e populações tomassem medidas para preveni-las, diagnosticá-las e tratá-las, instando a OMS a desenvolver e implementar uma estratégia global abrangente para apoiar esses esforços. A resolução também instituiu, como meio de conscientização, o dia 28 de julho como o Dia Mundial contra as Hepatites. Entre os apelos feitos aos países-membros na resolução, cabe destacar: utilizar recursos nacionais e internacionais para fortalecimento dos seus sistemas de saúde, a fim de oferecer às populações locais as intervenções mais custo-efetivas e acessíveis; considerar o uso das flexibilidades mencionadas no Acordo TRIPS, a fim de promover o acesso a produtos farmacêuticos específicos; utilizar todos os meios administrativos e legais disponíveis para promover o acesso a tecnologias para prevenção, diagnóstico e tratamento das HV. Também foram reconhecidos, em plenário, os esforços das organizações de defesa dos pacientes para que as HV fossem incluídas pela primeira vez na agenda (PARRY, 2010; EASTERBROOK *et al*, 2012).

Em novembro de 2010, a OMS publicou o Relatório Mundial de Saúde intitulado *Financiamento dos Sistemas de Saúde: O Caminho para a Cobertura Universal*, encomendado pela Diretora Geral da instituição, segundo manifestação da própria no documento, em resposta a uma “*necessidade urgente do momento*”, tanto para países ricos quanto pobres, “*caracterizado simultaneamente pela crise econômica e pelos custos crescentes dos cuidados de saúde, à medida que a população envelhece, as doenças crônicas aumentam e novos tratamentos mais caros se tornam disponíveis*”. O objetivo do documento seria o de apresentar um “*menu de opções para angariar recursos suficientes e remover barreiras financeiras ao acesso, especialmente para os pobres*” (OMS, 2010). No entanto, Noronha (2013) afirma que nesse relatório da OMS ocorreu a “transformação semiótica” do direito à saúde e do acesso universal e igualitário aos cuidados de saúde para o conceito de “cobertura universal de saúde”, indelevelmente associado à “proteção do risco financeiro” e à busca de mecanismos alternativos de financiamento setorial.

¹²² Órgão de decisão da OMS, que possui participação de delegações de todos os países-membros e concentra-se em agenda de saúde específica, preparada pelo Conselho Executivo. Fonte: <https://www.who.int/about/governance/world-health-assembly>.

Giovanella e Machado (2018) destacaram que essa concepção de CUS foi moldada desde 2004 pela Fundação Rockefeller, por meio de suas relações com a OMS e o Banco Mundial, congregando um conjunto de diretrizes para reformas pró-mercado, como redução da intervenção estatal, seletividade e focalização nas políticas de saúde. As autoras consideraram plausível supor que o interesse econômico por trás da saturação do mercado de seguros privados de saúde na Europa e nos EUA, juntamente com a crise econômica de 2008, tenham influenciado a concepção de UHC na busca de clientela para esse mercado em países com economias emergentes, como o Brasil, e concluem que as promessas de modelos baseados na UHC não se concretizaram e não existem evidências de que tenham resultados mais efetivos do que os sistemas universais de saúde (tabela 6).

Tabela 3 - Síntese dos resultados de expansão de cobertura da proposta de CUS

Resultados das experiências de expansão da UHC:	<p>O asseguramento não foi um caminho efetivo para a universalidade do direito à saúde;</p> <p>Estar assegurado não significou ter acesso garantido a serviços de saúde;</p> <p>O asseguramento não garantiu cobertura integral conforme necessidades, limitando-se a um pacote restrito de serviços;</p> <p>Inerente aos modelos de seguro de caráter individual, o foco esteve na cobertura de cuidados individuais, em detrimento de intervenções populacionais, de saúde coletiva;</p> <p>O subsídio à demanda e a competição entre operadoras e serviços públicos e privados não tornaram os sistemas mais efetivos ou eficientes;</p> <p>O modelo ampliou a segmentação e cristalizou a estratificação social e as iniquidades no acesso e nas condições de saúde.</p>
---	--

Fonte: adaptado de Giovanella e Machado (2018).

Na abertura da 65ª Assembleia Mundial de Saúde, em maio de 2012, a Diretora Geral da OMS proclamou: “*universal health coverage is the single most powerful concept that public health has to offer*” (CHAN, 2012) e, em dezembro de 2012, o tema foi levado à Assembleia Geral da ONU e incorporado como um dos itens da Resolução A/RES/67/81 - Saúde Global e Política Externa (NORONHA, 2013).

No dia 28 de julho de 2013, dia mundial de conscientização das HV, a OMS publicou o Relatório de política global sobre prevenção e controle das hepatites virais (*Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis*), documento que apresentou os resultados de uma pesquisa conduzida pela World Hepatitis Alliance, em 2012. Dos 194 países-membros da OMS, 126 apresentaram respostas à pesquisa (64,9%). Desses, pouco mais de um terço dos países-membros relatou a existência de uma estratégia ou plano nacional de combate às HV. Menos da metade dos entrevistados relatou terem sido realizados

eventos para o Dia Mundial das Hepatites de 2012 e menos de um terço havia financiado qualquer outro tipo de campanha de conscientização pública sobre HV nos últimos meses. A pesquisa também fez perguntas sobre vigilância, medidas de prevenção, políticas e práticas para triagem, cuidados e tratamento. Os resultados obtidos permitiram que a OMS estabelecesse um estudo linha de base (*baseline*) para avaliação periódica da implementação da estratégia global do setor saúde para eliminação das HV, que ainda estava sendo desenvolvida (WHO, 2013).

Embora relatórios oficiais de governos sobre suas respostas às principais doenças infecciosas, como as HV, sejam essenciais para a formulação de políticas, a experiência com a epidemia do HIV/AIDS exemplificou a importância de envolver a comunidade para responder de maneira eficaz aos problemas de saúde pública que doenças infecciosas representam. Por isso, a World Hepatitis Alliance decidiu realizar pesquisa complementar à de 2012 com mais de 800 organizações da sociedade civil, entre fevereiro e junho de 2014, solicitando que estas avaliassem se as respostas oficiais fornecidas pelos seus países de origem, na pesquisa de 2012, eram precisas ou não. Retornaram respostas 95 ONGs de 58 países e uma região administrativa especial. Os itens da pesquisa com os quais as ONGs concordaram com as respostas de seus governos, em geral, foram: item 1.1, referente à existência de uma estratégia ou plano nacional para a prevenção e controle da hepatite viral; item 4.1, referente à existência de uma política nacional de vacinação contra hepatite A; item 4.6, referente à segurança de injetáveis nos serviços de saúde; e item 4.8, referente ao controle de infecção por produtos sanguíneos. Os itens que mais discordaram das respostas de seus governos foram: item 1.3, sobre se o governo possuía um programa de prevenção e controle de hepatite viral que incluiria atividades direcionadas a populações específicas; item 3.1, referente à vigilância de hepatites virais; e item 3.3, referente ao registro e notificação de doenças (WORLD HEPATITIS ALLIANCE, 2015).

Em março de 2014, participantes da primeira reunião de parceiros globais sobre hepatites, convocada pela OMS, concordaram com o histórico “Chamado à ação para aumentar a resposta global às hepatites” (*Call to action to scale up global hepatitis response*). O "apelo à ação" foi uma tentativa de pressionar a comunidade internacional por ações imediatas e planejadas para aumentar o acesso à prevenção, diagnóstico e tratamento das HV. A ação acordada contemplou os quatro eixos de ação da estratégia global: conscientização, parcerias e mobilização de recursos; política baseada em evidências e dados para ação; prevenção de transmissão; e triagem, cuidados e tratamento (WHO, 2014).

Em maio de 2014, a 67.^a Assembleia Mundial de Saúde aprovou a Resolução WHA67.6, que observou a importância de implementar medidas apropriadas para proteger grupos em situação de maior vulnerabilidade, como PWID, contra infecções e melhorar seu acesso a diagnósticos e tratamento. Também reconheceu que seria preciso melhorar a triagem, pois a maioria das pessoas com hepatite B ou C crônica permanecia inconsciente sobre sua infecção. Os delegados presentes concordaram em considerar uma série de medidas para melhorar o acesso a medicamentos e diagnósticos de HV de qualidade e acessíveis, abordando questões sobre direitos de propriedade intelectual relacionadas a esses produtos. Estes também solicitaram à Secretaria da OMS que examinasse a viabilidade de eliminar as hepatites B e C, além de ampliar o apoio técnico aos países-membros, para que estes desenvolvessem estratégias nacionais mais robustas de prevenção, diagnóstico e tratamento das HV, com metas temporais para avaliação dos avanços (OMS, 2014).

Como descrito no item 1.1, de caracterização do problema, terapias antivirais inovadoras, aprovadas em 2014, revolucionaram o tratamento da hepatite C por passarem a permitir a cura até mesmo em estágios mais avançados da doença hepática. Porém, os elevados preços cobrados pelas indústrias farmacêuticas que detêm o monopólio desses novos medicamentos tornaram-se uma das principais barreiras de acesso ao tratamento e, conseqüentemente, de controle da epidemia (EDLIN, 2016). Ciente desse fato, o Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, em seu 20.^o encontro realizado em abril de 2015, fez duas recomendações fundamentais: que fossem adicionados seis novos AAD de segunda geração à Lista-modelo de Medicamentos Essenciais da OMS e que a agência multilateral tomasse medidas em nível global para tornar esses medicamentos mais acessíveis (WHO, 2015).

Durante o Congresso Internacional do Fígado de Viena, que também ocorreu em abril de 2015, a World Hepatitis Alliance lançou um relatório sobre uma pesquisa global (*HCV Quest*) que realizou, entre julho e dezembro de 2014, com cerca de 4 mil infectados pelo VHC. Entre entrevistados do Brasil, os resultados apontaram que 87,3% não sabiam o que era hepatite C antes de serem diagnosticados; somente 22% tiveram testes de VHC oferecidos por seus médicos ao relatar sintomas; 50% tinham fibrose hepática quando foram diagnosticados e 13% cirrose; e 20% sentiram-se discriminados, dado o estigma social da doença. O fato de 44% dos entrevistados brasileiros terem dito que eram membros de alguma associação de pacientes (que lhes fornecia, de forma contínua, apoio e informações de qualidade) foi considerado um resultado surpreendente para a região das Américas, pois apenas 18% dos pacientes mexicanos e 27% dos pacientes argentinos disseram que eram membros de

associações, apontado a forte influência que tais organizações exercem no Brasil (WHA, 2015).

Com a aprovação da Resolução A/RES/70/1 pela 70.^a Assembleia Geral da Organização da ONU, em setembro de 2015, foi criado um plano de ação com 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável e 169 metas para erradicação da pobreza e promoção de uma vida digna para todos. O documento, intitulado *Transformando o Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável*, foi construído sobre o legado dos *Objetivos de Desenvolvimento do Milênio* com a pretensão de concluir o que estes não conseguiram alcançar. Nessa nova agenda, o combate às HV foi, finalmente, destacado entre as metas do terceiro ODS, de assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todas as pessoas, em todas as idades (UN, 2015).

Em apoio e resposta às metas de eliminação das HV pactuadas na Agenda 2030, a OMS desenvolveu a *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021*, que foi aprovada por unanimidade em maio de 2016, na 69.^a Assembleia Mundial da Saúde. Publicada em junho de 2016, a primeira estratégia global para eliminação das HV propôs a cobertura dos seis primeiros anos da agenda de saúde (2016-2021) e teve como base a prevenção e o controle da infecção causada pelos cinco vírus da hepatite (A, B, C, D e E), com forte ênfase na hepatite C pelo maior risco que representa à saúde pública, por ser a maior causa de óbitos e pelo crescente número de infectados. A estratégia descreveu a visão, os objetivos, uma série de metas de impacto ambiciosas sobre incidência e mortes, além de metas sobre cobertura na prestação de serviços (acesso a testes e tratamento, segurança em transfusões de sangue, práticas seguras de injetáveis e serviços de redução de danos) para 2020 e 2030, com vistas à eliminação das HV, em especial a hepatite C, como grandes preocupações de saúde pública. Também elencou ações prioritárias que deveriam ser tomadas pelos países e pela OMS para atingir essas metas (WHO, 2016a).

Espera-se que a Estratégia Global de Eliminação contribua para uma redução na incidência do VHC de 50% até 2020 e de 80% até 2030, em comparação com 2015 (*baseline*), e uma redução de 65% nas mortes relacionadas ao VHC até 2030, o que exigirá alcançar metas ambiciosas de cobertura de serviços: em segurança do sangue, práticas seguras de injetáveis, serviços de redução de danos e acesso ao diagnóstico e tratamento de VHC. Em particular, a estratégia exige um aumento significativo no diagnóstico de infecção crônica e cobertura de tratamento para pessoas elegíveis até 2030 (LANINI *et al*, 2016).

As direções estratégicas 2, 3 e 4 representam as três dimensões da CUS, cuja centralidade na Estratégia Global foi ratificada, inclusive, graficamente (figura 8). As ações

prioritárias da Estratégia Global de Eliminação, específicas para o combate ao VHC, foram resumidas em cinco direções estratégicas (quadro 4).

Figura 8 - Estratégia global do setor saúde para eliminação das hepatites virais (2016-2021)



Fonte: Adaptado de WHO (2016).

Quadro 4 - Direções estratégicas para eliminação da hepatite C

Direção Estratégica 1: informações para ações focalizadas	Desenvolvimento de um sólido sistema de informações estratégicas, essencial para estabelecer metas nacionais, planejar, implementar e monitorar a eficácia da intervenção contra o VHC.
Direção Estratégica 2: intervenções de impacto	Definição de um conjunto de intervenções essenciais contra a infecção pelo VHC, incluindo acesso à prevenção primária, diagnóstico e cuidados, a fim de tornar a eliminação do vírus

	como um problema de saúde pública um objetivo realista.
Direção Estratégica 3: entregando com equidade	Obtenção de uma cobertura equitativa dos serviços e a criação de condições para um sistema de saúde robusto e flexível, capaz de prestar assistência em todo o continuum completo de serviços às populações com maiores necessidades.
Direção Estratégica 4: financiamento para sustentabilidade	Financiamento para o desenvolvimento de pacote essencial de combate à hepatite C através do sistema nacional de financiamento da saúde, mobilizando novos recursos, minimizando os encargos financeiros para os indivíduos e usando os fundos disponíveis de maneira eficiente e equitativa.
Direção Estratégica 5: inovação para aceleração	Diagnósticos aprimorados, fáceis de implementar em áreas remotas e populações de difícil acesso, regimes/protocolos de tratamento simplificados/padronizados e atendimento descentralizado, inclusive no nível de atenção primária à saúde e na própria comunidade.

Fonte: Elaboração própria a partir de informações de WHO (2016).

Dois meses após a criação da Agenda 2030, o Secretário-Geral das Nações Unidas estabeleceu o *Painel de Alto Nível em Acesso a Medicamentos*, composto por quinze especialistas selecionados pela ONU para:

revisar e avaliar propostas e recomendar soluções para remediar a incoerência política entre os direitos justificáveis dos inventores, leis internacionais de direitos humanos, regras de comércio e saúde pública no contexto das tecnologias em saúde. (UN, 2016, p. 4).

Em setembro de 2016, ao término de um período de dez meses de trabalho, que incluiu reuniões, consultas e audiências públicas, foi publicado o relatório final. Este apontou a questão do acesso a medicamentos como um problema global para todos os sistemas de saúde, inclusive para os de países desenvolvidos, sendo destacada a questão dos preços elevados dos AAD de segunda geração para o tratamento da hepatite C e medicamentos oncológicos como os principais fatores de risco à sustentabilidade destes sistemas (BERMUDEZ *et al.*, 2016).

Seguindo recomendações do 20.º encontro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais, para que tomasse medidas em nível global para tornar os medicamentos para VHC mais acessíveis, a OMS publicou, em outubro de 2016, o *Global report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers*, primeiro relatório mundial sobre acesso ao tratamento da hepatite C, que forneceu informações entendidas como as mais necessárias às autoridades sanitárias dos países-membros, para identificar o tratamento apropriado para o VHC e adquiri-lo a preços acessíveis, utilizando a experiência

de países pioneiros para demonstrar como as barreiras de acesso ao tratamento poderiam ser superadas. O relatório também forneceu informações relevantes sobre a produção de novos medicamentos e de versões genéricas em todo o mundo, incluindo onde estariam registrados e patenteados ou não e que oportunidades os países teriam sob os contratos de licença voluntária que foram assinados por algumas indústrias farmacêuticas, bem como os preços atuais de todos os antivirais recomendados, incluindo medicamentos genéricos em todo o mundo (WHO, 2016c).

Em abril de 2017, aconteceu na Holanda o Primeiro Fórum sobre Preços Justos para Medicamentos (*1st Fair Pricing Forum - held to develop strategies for more affordable medicines*). O evento foi copatrocinado pelo Ministério da Saúde, Bem-estar e Esporte dos Países Baixos e pela OMS e teve como principal objetivo permitir que grupos de interesse (*stakeholders*) discutissem opções para um sistema de preços mais justo, que seja sustentável tanto para os sistemas de saúde quanto para as indústrias farmacêuticas. Os países-membros, as organizações não governamentais defensoras de pacientes e a indústria farmacêutica discutiram questões essenciais, como: o desenvolvimento de abordagens alternativas para P&D; facilitar a colaboração entre pagadores de saúde, expandindo as redes atuais para incluir outros *stakeholders* e países relevantes; aumentar a troca de informações, por exemplo, para avaliar o valor de novos produtos; promover a transparência dos preços pagos, custos de P&D, de produção e de margens de lucro.

No mesmo ano, a OMS pré-qualificou, pela primeira vez, um IFA genérico do sofosbuvir para o tratamento da hepatite C. Ao pré-qualificar o IFA, a OMS identificou uma fonte de qualidade para fabricantes de genéricos que desejem produzir sofosbuvir, na esperança de que a iniciativa aumente a disponibilidade de medicamentos genéricos acessíveis e ajude a ampliar o acesso ao tratamento (WHO, 2018a).

Bermudez (2017) afirmou que foi com enorme resistência que a 70.^a Assembleia Mundial da Saúde, realizada em maio de 2017, incluiu na sua agenda (e mesmo assim de maneira indireta) a discussão sobre o acesso a medicamentos, com relutância em discutir o relatório do Painel de Alto Nível do Secretário-geral da ONU sobre o tema, publicado em setembro de 2016. O referido autor considerou relevante que passasse a ser discutido o motivo de tanta resistência de grande parte do secretariado da OMS com a questão do acesso a medicamentos, deduzindo que tal postura atende às pressões de países de alta renda e doadores, que ao longo dos anos vêm tentando impedir que a OMS aborde temas sensíveis, em especial aqueles relacionados com propriedade intelectual e de confronto entre saúde e comércio. Considerou nítido que o atual sistema de inovação e propriedade intelectual

privilegia os direitos individuais em detrimento dos direitos coletivos e não prioriza o acesso à saúde como direito humano fundamental.

Essa pressão exercida na OMS por países de alta renda e doadores teria relação direta com a perda de protagonismo da instituição (e ascensão do Banco Mundial), a escassez e a mudança de natureza do seu financiamento ao longo das últimas quatro décadas (VENTURA e PEREZ, 2014). Visando o controle da OMS, os EUA, com apoio de outros países industrializados, restringiram sistematicamente o orçamento da instituição desde o governo Reagan (1981-1989), levando as contribuições regulares dos países-membros, que respondiam por 50% das receitas fixas da OMS ao final da década de 1990, a caírem para aproximadamente 20% a partir de 2011. As contribuições voluntárias, que complementam as receitas fixas, responderam nos últimos anos por cerca de 70% a 80% do orçamento da instituição e são, em sua grande maioria, consideradas doações de dinheiro “carimbado” (*earmarked*), por serem destinadas a programas específicos. Entre essas contribuições, uma parte significativa vem do setor privado industrial, incluindo as corporações farmacêuticas transnacionais, e dos mecenas filantrópicos, que passaram a ter maior peso político e a impor suas próprias prioridades na agenda de Saúde Global, ameaçando a autoridade e a independência da OMS (KEROUEDAN, 2013).

Em março de 2018, foi publicado o *Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low-and middle-income countries*, relatório desenvolvido conjuntamente pelo *Department of HIV and Global Hepatitis Programme (GHP)* e o *Department of Essential Medicines and Health Products (EMP)* da OMS. Este relatório atualizou a primeira edição de 2016 e analisou o progresso que os países fizeram na expansão do acesso ao tratamento com AAD de segunda geração. Teve como base uma pesquisa da OMS sobre a disponibilidade e uso de AAD em 23 países de baixa e média renda, de seis diferentes regiões, e uma pesquisa de indústrias inovadoras e genéricas (ambas realizadas entre março e dezembro de 2017), bem como entrevistas com informantes-chave de *stakeholders* e outros dados inéditos relacionados ao tratamento da doença. O relatório analisou os principais desafios que os países enfrentam e descreveu os desenvolvimentos recentes em relação a cinco fatores principais que determinam o acesso aos AAD de segunda geração: capacidade aquisitiva, garantia de qualidade, aprovação regulamentar, compromisso e financiamento do governo. Também destacou as principais áreas de ação dos ministérios da saúde e de outros tomadores de decisão de governos, fabricantes de produtos farmacêuticos e parceiros técnicos (WHO, 2018a).

Foi também em março de 2018 que, pela primeira vez, a OMS realizou uma reunião conjunta com 40 lideranças da sociedade civil engajadas na luta contra as HIV, HIV/AIDS, tuberculose e doenças sexualmente transmissíveis. O encontro buscou reforçar as ações em curso para assegurar que os programas centrados nessas doenças continuassem a progredir e se reforçassem mutuamente no contexto de um crescente enfoque global e nacional da CUS. Segundo a OMS, grupos da sociedade civil organizada e outros intervenientes estariam solicitando cada vez mais oportunidades de discussão conjunta sobre as doenças em questão, dadas as semelhanças nos modos de transmissão, populações afetadas, intervenções e modelos de prestação de serviços, bem como determinantes estruturais (WHO, 2018a).

Em maio de 2018, a 71ª Assembleia Mundial da Saúde analisou um relatório do Diretor Geral, Dr. Tedros Adhanom, sobre a resposta à escassez global de medicamentos e vacinas e o acesso aos mesmos. O relatório, referenciado como Documento A71/12 e intitulado “*Addressing the global shortage of, and access to, medicines and vaccines*” (WHA, 2018), centrou-se numa lista de opções prioritárias de ações que deveriam ser consideradas pelos países-membros e apresentou um minucioso levantamento sobre o acesso a medicamentos e vacinas essenciais. Apontou que a falta de transparência em relação aos custos de P&D e de produção, bem como dos preços pagos por outros países-membros e ONGs internacionais resultava em falta de poder de negociação e na dependência de mecanismos de comparação, como os preços de referência internacionais, que também seriam pouco transparentes. A capacidade de negociar preços com eficácia ficaria, então, limitada mesmo em alguns países de alta renda, o que resultaria em restrição do acesso a medicamentos e vacinas eficazes de alto preço, sendo citado como principal exemplo os AAD de segunda geração para o tratamento da hepatite C. Entre as diversas considerações do relatório, destacam-se as relacionadas à política de preços:

- Há necessidade de maior vontade política e apoio para permitir que os países desenvolvam investimentos financeiros domésticos em esquemas de cobertura e implementem políticas que reduzam pagamentos diretos, controle de “*mark-ups*” da cadeia de suprimentos e outros métodos de controle de preços, incluindo revisão da legislação de propriedade intelectual, e implementação e uso das flexibilidades previstas no Acordo TRIPS;
- Os países necessitam de apoio para melhorar a seleção de medicamentos baseada em evidências, incluindo uso seletivo de técnicas de avaliação de tecnologia em saúde, a fim de alcançar a CUS;

- Há necessidade de estabelecer um modelo de preços justos que garanta a sustentabilidade dos sistemas de saúde e acesso para pacientes, bem como lucro suficiente para sustentar a produção de medicamentos com qualidade;
- Os países necessitam de suporte para facilitar a transição do apoio de doadores para produtos de qualidade adquiridos globalmente, a fim de implementar mecanismos de financiamento sustentáveis e evitar interrupções na disponibilidade de medicamentos;
- Plataformas para compartilhar informações de preços de aquisição, incluindo o Global Price Reporting Mechanism (GPRM), oferecem oportunidades para melhor negociação de preços;
- O monitoramento de rotina de dados sobre preços e disponibilidade de medicamentos é essencial para informar os tomadores de decisão.

A 71ª Assembleia da Saúde considerou o relatório e adotou a decisão WHA71 (8), solicitando ao Diretor-Geral que elaborasse um roteiro (*roadmap*), em consulta com os países-membros, delineando a programação do trabalho da OMS sobre o acesso a medicamentos e vacinas para o período de 2019 a 2023, incluindo atividades, ações e entregas. Também solicitou ao Diretor-Geral que apresentasse o *roadmap* na 72ª Assembleia Mundial da Saúde, por meio do Conselho Executivo em sua 144ª sessão (WHA, 2018).

Saez (2018) apontou que a decisão sobre o roteiro foi esmagadoramente apoiada, mas as opiniões se dividiram ao tratar de direitos de propriedade intelectual, com os EUA permanecendo inabaláveis na crítica às licenças compulsórias. Vários países sublinharam a importância e necessidade da transferência de tecnologia e apoio à produção local de medicamentos e vacinas, com muitos pedindo mais transparência nos preços e na cadeia de valor farmacêutica, como Portugal, Holanda, Bangladesh, Malásia e Tailândia. Outros países-membros, como a Suíça, sugeriram que o Pool de Patentes de Medicamentos¹²³ (MPP) fosse estendido a todos os medicamentos patenteados na lista de medicamentos essenciais da OMS. Alguns países mencionaram a importância das flexibilidades incluídas no Acordo TRIPS para facilitar o acesso a medicamentos, como Zâmbia (em nome do Grupo Africano), Barbados e Colômbia. A Malásia sugeriu que o licenciamento do MPP fosse estendido aos países de renda média.

No dia 28 de julho de 2018, Dia Mundial de Combate às Hepatites Virais, a World Hepatitis Alliance lançou o programa *Finding the Missing People*, com o objetivo de auxiliar

¹²³ Organização internacional apoiada pela ONU, fundada em 2010, que tem como foco negociar licenças voluntárias para permitir a fabricação de medicamentos de baixo custo e de alta qualidade para HIV/AIDS, hepatite C e tuberculose, tornando-os disponíveis e acessíveis a países de baixa renda.

os países a atingir a meta global de diagnosticar 30% das pessoas até 2020 e 95% até 2030. A ideia central do programa foi a de compreender quais seriam as barreiras ao diagnóstico e o contexto em que elas são vivenciadas, analisando como as pessoas que convivem com o VHC poderiam ajudar a superar tais barreiras. Em apoio ao programa, foi lançada uma campanha global para promover a conscientização, influenciar as políticas nacionais de vigilância epidemiológica, incentivar as pessoas a realizar os exames e a se tornarem defensoras na jornada para encontrar pessoas não diagnosticadas (WORLD HEPATITIS ALLIANCE, 2018).

Em abril de 2019, o Diretor-Geral da OMS apresentou à 72ª Assembleia Mundial da Saúde o documento intitulado “*Roadmap for access to medicines, vaccines and health product 2019-2023*”. A versão final do roteiro, elaborada em conjunto com diversos países-membros (incluindo o Brasil), destacou o acesso equitativo a produtos de saúde como uma prioridade estratégica global, identificando que desafios para melhorar o acesso ocorrem em todo sistema de saúde, variando de investimento inadequado em P&D, falta de políticas eficazes, sistemas de aquisição e de gestão da cadeia de abastecimento deficientes, prescrição inadequada e uso irracional de produtos para a saúde (WHO, 2019b).

O roteiro apontou que a disponibilidade (*availability*), acessibilidade (*accessibility*), aceitabilidade (*acceptability*) e capacidade aquisitiva (*affordability*) de produtos para a saúde de qualidade garantida precisam ser abordados a fim de alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, em particular os ODS 3.3 (*eliminação das hepatites virais como ameaça à saúde pública*) e 3.8 (*medicamentos seguros, eficazes, de qualidade e acessíveis para todos*). A produção local de produtos de saúde foi proposta como uma estratégia para melhorar o acesso, fortalecer a segurança sanitária nacional e aumentar o desenvolvimento industrial e econômico. No entanto, o roteiro reconheceu a existência de várias barreiras ao desenvolvimento da produção local, incluindo incoerência de políticas, financiamento não confiável, falta de insumos acessíveis e de qualidade garantida, além de falta de mão de obra qualificada (WHO, 2019b).

A colaboração com cada um desses grupos amplos deverá fornecer uma oportunidade para a OMS criar ações sinérgicas e ser um parceiro mais ativo e eficaz. A colaboração com a ONU e outras agências internacionais se concentrará na otimização dos fluxos de informações, no compartilhamento de informações e na implementação de mecanismos para garantir a coordenação no campo. A colaboração com a academia continuará para alavancar as vantagens comparativas de cada entidade de modo a alcançar um impacto mais rápido e melhor sobre o acesso, enquanto a colaboração com os doadores se concentrará em uma

defesa aprimorada para permitir que os parceiros de financiamento contribuam para a agenda descrita neste roteiro. A crescente importância do papel desempenhado pela sociedade civil, em influenciar a saúde, levou a OMS a envolver organizações da sociedade civil na formulação e implementação de políticas alinhadas com a defesa dos interesses sociais e a ajudar a canalizar seus conhecimentos e experiências nos países em que atuam. Por último, a OMS procurará se envolver com o setor privado para encontrar soluções para os desafios da saúde, como a necessidade de pesquisa e desenvolvimento voltados para a saúde pública, preços e acessibilidade dos produtos de saúde e alavancagem de tecnologias e soluções inovadoras para a saúde (WHO, 2019b).

Foi também em abril de 2019 que ocorreu o a segunda edição do *Fair Pricing Forum*, evento da OMS organizado juntamente com o Departamento Nacional de Saúde da África do Sul. O evento contou com a participação de representantes dos países-membros, de ONGs, de organizações de pacientes e da indústria farmacêutica (originadoras e de genéricos). Foram discutidas ações em diferentes áreas para apoiar países na obtenção de preços mais justos; compartilhadas experiências regulatórias e não regulatórias para alcançar preços que tornem os produtos farmacêuticos acessíveis para pacientes e sistemas de saúde ao mesmo tempo em que incentiva o empreendedorismo, a eficiência e a inovação; e apresentadas ferramentas e abordagens que poderão ser exploradas para facilitar preços acessíveis e sustentáveis (WHO, 2019c).

A terceira edição do Fair Pricing Forum, organizada pela OMS e o Governo da Argentina, ocorreu em abril de 2021, contou com a presença dos principais atores na área de acesso a produtos para saúde, principalmente governos, sociedade civil e indústria farmacêutica. A transparência de preços e mercados para produtos de saúde dominou a maioria das sessões como uma questão abrangente e crítica para a formulação e implementação de políticas governamentais eficazes e aperfeiçoamento do processo decisório para aumentar o acesso aos produtos farmacêuticos. Entre consensos, o principal seria que quando os governos conhecem e entendem os custos de P&D, possuem visibilidade dos processos de produção e da cadeia de suprimentos, eles se tornam mais capacitados para atribuir valor aos produtos de saúde e negociar preços mais justos (WHO, 2021e).

A necessidade de maior compromisso por parte dos governos também foi enfatizada pelos participantes, pois são os que definem a agenda de inovação e, portanto, devem se envolver mais estreitamente com todas as partes interessadas, incluindo o setor privado, para alinhar incentivos para acesso a preços mais justos ao longo de todo o ciclo de inovação. A pandemia de COVID-19 teria tornado essa necessidade extremamente relevante, mas a lição

aprendida, de maneira mais ampla, foi que a colaboração contínua é necessária para garantir que a inovação atenda às necessidades de saúde pública e seja acessível a preços mais justos. Entre as ações previstas pela OMS, o destaque ficou para o lançamento de uma ferramenta eletrônica atualizada e de acesso aberto (*MedMon*), projetada para monitorar a disponibilidade e os preços dos produtos de saúde nos países (WHO, 2021e).