



PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMBINAÇÃO ANTIMALÁRICA NO BRASIL: **LIÇÕES PARA INOVAÇÃO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS**

— Relatório Final —



Drugs for Neglected Diseases initiative
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca



Departamento de Políticas de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (MAP)
Centro Colaborador da OPAS-OHS em Políticas Farmacêuticas



Equipe de pesquisa

NAF: • Vera Lucia Luiza (coordenação)
• Gabriela Costa Chaves
• Tayná Marques Torres Barboza

DNDI: • Eric G. Stobbaerts
• Luciana de Paula Barros Gonçalves
• Maria Carolina Batista dos Santos

CONTEÚDO

ILUSTRAÇÕES	5
SIGLAS	6
INTRODUÇÃO	7
JUSTIFICATIVA/ RELEVÂNCIA DO ESTUDO	8
PERGUNTAS DO ESTUDO	9
OBJETIVO	10
GERAL10
ESPECÍFICOS.....	.10
REFERENCIAL TEÓRICO E METODOLÓGICO	11
PANORAMA DA MALÁRIA NO MUNDO E NO BRASIL11
A TRAJETÓRIA DA INDICAÇÃO DAS ACT PARA MALÁRIA: O CONTEXTO INTERNACIONAL12
AS PARCERIAS PARA DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS (PDP) PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS.....	.13
ACESSO A MEDICAMENTOS.....	.14
AVALIAÇÃO EM SAÚDE.....	.15
MÉTODO	17
LIMITAÇÕES DO MÉTODO.....	.18
RESULTADOS E DISCUSSÃO - O ASMQ NO MARCO DO ACESSO	19
ARQUITETURA19
Decisão pela realização do projeto FACT (Fixed-Dose Artesunate Combination Therapy) e a Institucionalidade da parceria (2001-2002)	19
Institucionalidade do projeto e relacionamento dos parceiros (2002-2008)	19
Período pós-registro sanitário	21
DISPONIBILIDADE21
Período 2002 a 2008	21
Período 2008-2014	22
ADOÇÃO.....	.25
Adoção Global	25
Adoção Nacional – o caso brasileiro	29
PERCEPÇÕES DOS ENTREVISTADOS A RESPEITO DO SUCESSO DO PROJETO DE DESENVOLVIMENTO DO ASMQ32
LIÇÕES APRENDIDAS	34
ARQUITETURA34
DISPONIBILIDADE34
ADOÇÃO.....	.35
Global	35
Nacional (Brasil)	36
CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
RECOMENDAÇÕES	38
REFERÊNCIAS	39

APÊNDICE 1. ROTEIRO DE ENTREVISTA SEMI-ESTRUTURADO DA PESQUISA “AVALIAÇÃO DO PROJETO ASMQ”	43
Objetivo da pesquisa	43
APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	44
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	44
APÊNDICE 3. PROGRAMA DA OFICINA DE TRABALHO: PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMBINAÇÃO ANIMALÁRICA NO BRASIL: LIÇÕES PARA INOVAÇÃO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS	45
APRESENTAÇÃO	45
OBJETIVO.....	45
PRODUTOS ESPERADOS.....	45
PROGRAMA - QUARTA-FEIRA, 10 DE JUNHO DE 2015	45
APÊNDICE 4. PARTICIPANTES DA OFICINA	46
APÊNDICE 5. RELATÓRIO DA OFICINA “PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMBINAÇÃO ANIMALÁRICA NO BRASIL: LIÇÕES PARA INOVAÇÃO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS”	47
MESA 1 - PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE ANIMALÁRICOS	47
Eric Stobbaerts	47
Jean-René Kiechel	47
Lia Hasenclever - O ciclo de vida das inovações	47
Debate	48
DEBATE SOBRE AS LIÇÕES APRENDIDAS.....	48
Michel Lotrowska	48
André Daher	48
Claudia de Castro	49
Isabela Ribeiro	49
Vera Lúcia Luiza	49
José Ladislau	49
Jean-René Kiechel	49
Eloan Pinheiro	49
Eric Stobbaerts	49
Maria Carolina dos Santos	49
Shriley Trajano	49
Marta Soares-Murtis	50
Lia Hasenclever	50
Paola Marchesini	50
Alessandra Viçosa	50
Rondineli da Silva	50
Hayne Felipe	50
Gabriela Chaves	50
AVALIAÇÃO DA OFICINA	51
APÊNDICE 6. ENTREVISTADOS	52
DOCUMENTOS ANALISADOS	53

ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Número de países com redução ou com aumento na taxa de incidência 2000-2013, por região da OMS.....	11
Figura 2. Países com transmissão de malária, 2013	11
Figura 3. Número de casos de malária registrados anualmente no período 1960-2009 na região da Amazônia Brasileira segundo a espécie de plasmódio responsável.....	11
Figura 4. Mudanças nas políticas de antimaláricos nos países amazônicos, 2001-2006.....	13
Figura 5. Mercado farmacêutico e cobertura de doenças com tratamentos existentes.....	14
Figura 6. Modelo de acesso a medicamentos	14
Quadro 1. Definições das atividades do acesso	14
Quadro 2. Principais etapas da avaliação e suas correspondentes finalidades principais	16
Quadro 3. Instituições dos entrevistados	18
Quadro 4. Papel dos entrevistados no projeto de desenvolvimento do ASMQ.....	18
Figura 7. Arranjo do Consórcio FACT	20
Figura 8. Etapas do desenvolvimento do medicamento até a obtenção do registro sanitário do AMSQ (2002-2008)	20
Figura 9. Etapas do projeto ASMQ no período pós-registro sanitário (2008-2014)	22
Tabela 1. Compras do ASMQ FDC pelo Ministério da Saúde, em cartelas, todas de Farmanguinhos. Brasil, 2009-2014	24
Quadro 5. Tratamento adquiridos segundo país e fornecedor no período 2008-2015.....	26
Figura 10. Cronologia do lançamento do ASMQ FDC.....	26
Figura 11. Incorporação de ACTs, 2005-2013.....	27
Quadro 6. Estudos clínicos realizados envolvendo o ASMQ, 1992 a 2011.....	27
Quadro 7. Estudos realizados na América Latina envolvendo AS+MQ.....	27
Quadro 8. Taxas de incidência de <i>Plasmodium falciparum</i> (por 10.000 habitantes) estratificados por idade (Vale do Juruá).....	30
Tabela 2. Total de cartelas, preço por tratamento e valor total da compra e fornecedor de artesunate + lumefantrina pelo Ministério da Saúde. Brasil, 2006-2014	31
Tabela 3. Total de cartelas, preço por tratamento e valor total da compra e fornecedor de artesunato + mefloquina pelo Ministério da Saúde. Brasil, 2009-2014	32
Quadro 9. Síntese das percepções relacionadas ao sucesso da parceria.....	34
Quadro 10. Discussão sobre a apresentação do estudo sobre o desenvolvimento do ASMQ	49

SIGLAS

ACT	combinação de terapia à base de artemisinina (do inglês Artesisinin-based combination therapy)
AQ	amodiaquina
AS	artesunato
ASMQ FDC	combinação em dose fixa de artesunato e mefloquina
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)
BPF	Boas Práticas de Fabricação
C&T	Ciência e Tecnologia
CAME/MSF	Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais dos Médicos Sem Fronteiras
Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
Conasems	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
Consórcio FACT	Consórcio do Fixed-Dosed Artesunate Combination Therapy
DHA	dehidroartemisinina
DNDI	Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas
FDC	combinação em dose fixa
IAVI	International Aids Vaccine Initiative
IFA	insumo farmacêutico ativo
LME	Lista de Medicamentos Essenciais
MMV	Medicines for Malaria Venture
MoU	Memorando de Entendimento (do inglês Memorandum of Understanding)
MQ	mefloquina
MSF	Médicos Sem Fronteiras
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDP	Parceria para Desenvolvimento de Produto
PNCM	Programa Nacional de Controle da Malária (Brasil)
PPQ	piperaquina
PQ-OMS	pré-qualificação pela Organização Mundial da Saúde
Ravreda	Red Amazônica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimalaricos
RH	Recursos Humanos
SP	sulfadoxina-pirimetamina

INTRODUÇÃO

Cerca de 3,3 bilhões de pessoas - metade da população mundial - estão em risco de contrair a malária em 106 países endêmicos. No Relatório Mundial da Malária 2012¹, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 219 milhões de casos de malária em 2010 no mundo; 91% dos quais relacionados ao *Plasmodium falciparum*.

Apesar de ser prevenível e tratável, a malária matou cerca de 660.000 pessoas em 2010, 86% delas crianças menores de cinco anos². Segundo o mesmo documento², o número estimado de casos de malária por ano na América Latina era de 1,3 milhões, sendo 35% deles por *P. falciparum*; a mortalidade estimada era de 1.800 mortes ao ano, das quais 29% são crianças menores de 5 anos.

Diagnóstico precoce e tratamento eficaz são fundamentais nos esforços para controlar e, eventualmente, eliminar a doença. Atualmente, o melhor tratamento disponível para a malária causada por *P. falciparum* é a combinação de terapia à base de artemisinina (ACT), preferencialmente em combinações de dose fixas (FDC)³.

Em 2002, foi criado o consórcio FACT (Terapias de Combinação em Dose Fixa Baseadas em Artesunato - do inglês Fixed-Dose Artesunate Combination Therapy) pela organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) para o desenvolvimento de terapias combinadas (FDC) para tratamento da malária. Na estratégia da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2001⁴ para retardar o cenário de desenvolvimento de resistência a antimaláricos, a combinação de dose fixa do Artesunato (AS) + Mefloquina (MQ) foi avaliada como a mais adequada para América Latina e Ásia.

No Brasil, a parceria com o laboratório público Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) foi estabelecida no âmbito do projeto FACT com o objetivo de desenvolver o ASMQ FDC⁵.

O consórcio foi um exemplo global de sucesso com parcerias nos cinco continentes, abordando formulação, ensaios clínicos, controle, produção, registro e acesso com o objetivo de fornecer novas terapias combinadas à base de artemisinina (ACTs) para tratamento da malária *P. falciparum*, parasita mais letal dentre os que causam a doença⁶.

Nas etapas clínicas, foram combinadas expertises epidemiológicas e de desenvolvimento de fármacos de instituições de pesquisa e indústria farmacêutica pública e privada de diversos países, tais como Brasil, Índia, França, Malásia, Tailândia e Reino Unido.

O ASMQ FDC foi desenvolvido como uma dose única de um ou dois comprimidos durante três dias em uma combinação 2-em-1 que garante que dois fármacos sejam tomados em conjunto, em dosagens corretas em um tratamento simples e adaptado a crianças e adultos^{5,7}.

Um dos principais diferenciais deste medicamento é o prazo de validade mais longo, que chega a 3 anos – ou seja, o maior prazo entre as opções combinadas contra a malária.

Foram identificados na literatura dois estudos que buscam aprofundar o caso do desenvolvimento do ASMQ^{6,8}. O primeiro⁸ enfoca na análise do caso como ilustrativo de um modelo de desenvolvimento orientado pelas necessidades em saúde dos países em desenvolvimento, enquanto o segundo⁶ analisa a abordagem colaborativa de parceiros internacionais como uma estratégia potencial para o desenvolvimento de medicamentos para doenças tropicais negligenciadas.

Nesse sentido, uma das lacunas de investigação refere-se a como as diferentes dimensões do acesso a medicamentos foram consideradas ao longo do processo de desenvolvimento do medicamento e quais foram os entraves e barreiras relacionados ao acesso encontrados ao longo deste processo.





JUSTIFICATIVA/ RELEVÂNCIA DO ESTUDO

A história do desenvolvimento do ASMQ FDC ilustra o potencial de alianças público-privadas, assim como os desafios do desenvolvimento de produtos para doenças negligenciadas. A combinação da experiência e recursos de institutos de investigação, programa nacional de controle da malária, indústria e organizações sem fins de lucro podem ser componentes decisivos para o controle efetivo de uma doença negligenciada.

Não obstante o êxito no desenvolvimento de um medicamento de primeira linha, diversas lacunas de conhecimento sobre este processo ainda restam a ser analisadas, como a avaliação dos pontos fortes da relação, assim como a eficácia e eficiência do modelo de gestão de uma parceria público-privada.

PERGUNTAS DO ESTUDO

- Quais foram os principais alcances, barreiras e facilitadores considerando os elementos centrais do acesso, tomando como base o modelo de Frost & Reich?
- O projeto ASMQ refletiu as dimensões – advocacy, desenvolvimento de capacidades (capacity building) e entrega (delivery) - da missão da DNDi?

Do ponto de vista do esforço conjunto em desenvolvimento de Ciência e Tecnologia (C&T) para saúde, faz-se necessário avaliar a evolução do conhecimento em termos de inovação tecnológica e de boas práticas no setor farmacêutico, possibilitando não apenas a consagração deste conhecimento pelos parceiros do projeto, mas também sua replicação por meio da disseminação do conhecimento e experiência acumulados no processo, em prol do fortalecimento das capacidades locais.

Nesta fase em que o consórcio atinge seu desfecho, considera-se oportuno fazer um balanço crítico e construtivo de maneira a extraír as conclusões e lições aprendidas a partir desta experiência. Esta é uma história que, em seu conjunto, não está registrada e sua recuperação é possível a partir do registro da memória e da percepção de cada um dos envolvidos.

OBJETIVO

Geral

Analizar o processo de desenvolvimento do ASMQ à luz de dimensões do acesso a medicamentos.

Específicos

- Mapear e descrever as etapas empreendidas no desenvolvimento da parceria até o registro do ASMQ no Brasil e no primeiro mercado externo ao Brasil;
- Mapear e analisar a evolução do projeto de desenvolvimento do ASMQ entre o período de 2002 a 2014 segundo as dimensões do acesso a medicamentos – arquitetura, disponibilidade, capacidade aquisitiva e adoção – e suas sub-dimensões.

REFERENCIAL TEÓRICO E METODOLÓGICO

Panorama da malária no mundo e no Brasil

Este tópico pretende delinear de forma breve o panorama da malária no mundo e no Brasil, abrangendo o período estudado. A malária causada por *P. falciparum* é aquela responsável pela alta mortalidade e também alvo dos ACT.

No ano 2000, estima-se que havia 227 milhões de casos de malária no mundo, com transmissão contínua em 106 países; cinco países tinham mais de um milhão de casos: Afeganistão, Bangladesh, Brasil, Camboja e Papua Nova Guiné.³

As iniciativas internacionais visando reduzir a incidência e taxa de mortalidade por malária a partir da virada do milênio produziram resultados significativos, com a grande maioria dos países experimentado pronunciada redução de incidência (Figura 1).

Destaca-se ainda que dos 106 países com transmissão contínua de malária em 2000, 64 estão próximos de atingir a meta de reversão da incidência fixada nos Objetivos do Milênio (ODM). Desses 64 países, 55 têm boas chances de atingir as metas da Assembleia Mundial da Saúde e do programa RBM que estabelecem uma redução das taxas de incidência dos casos em 75% até 2015.

Em 2013, foram 198 milhões de casos estimados de malária (IC95%: 124 a 283 milhões) e 584 000 óbitos no nível mundial (IC95%: 367 000 a 755 000). A maioria dos casos, cerca de 82%, ocorreram na África (Figura 2) e 90% dos óbitos por malária registrados no mundo, sendo as mulheres grávidas e as crianças menores de cinco anos as maiores vítimas.³

Quase metade da população mundial está em risco de contrair malária, com concentração nos países mais pobres, com estimativa de que existem 3,3 bilhões de pessoas, em 97 países e territórios, neste risco, sendo 1,2 bilhões em risco elevado (>1 caso de malária por 1000 habitantes todos os anos).

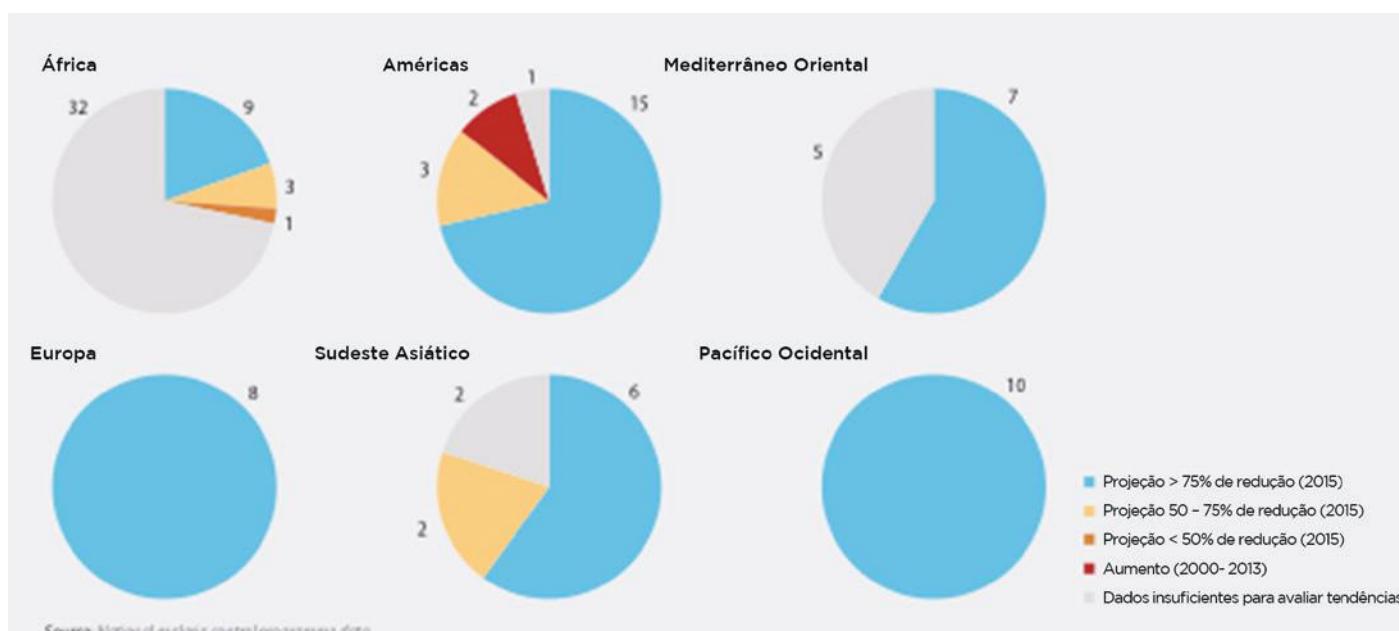
No Brasil, a maioria dos casos de malária, em torno de 99%, ocorre nos estados da Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, parte Oriental do Maranhão e Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins), onde as condições socioeconômicas e ambientais favorecem a proliferação do mosquito, sendo que 57 (7,1%) dos 807 municípios dos estados da Amazônia são responsáveis por 80% do número total de casos.¹⁰ A malária vivax responde pela maior morbidade (em torno de 84% dos casos registrados)¹⁰ e a malária *falciparum* pela maior mortalidade.

O maior número de casos, 637.470, na Amazônia Brasileira no período 1960-2009 foi registrado em 1999. A partir de 2000, o governo brasileiro implementou o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária em áreas de alto risco, com foco no diagnóstico precoce e no tratamento dos casos.

A incidência aumentou novamente entre 2003 e 2005, provocando números quase semelhantes aos de 1999. Fatores relacionados a esse aumento incluem mudanças climáticas; movimentos migratórios com ocupação desordenada das periferias das grandes cidades na Amazônia, como resultado de projetos de reforma agrária e desmatamento; implementação e administração precárias das ações prescritas pelo Programa Nacional de Controle de Malária (PNCM) nos municípios e; aumento da população do mosquito vetor.

O Ministério da Saúde iniciou, então, uma mobilização multi-setorial de forças para a coordenação dos movimentos populacionais e a priorização da vigilância, da prevenção e do controle. Como resultado, os casos diminuíram a partir de 2006. Em 2007, foram registrados 456.000 casos. Em 2008, houve um adicional de 31% na redução, e o número registrado (314.420 casos) foi comparável ao de 1983. O índice parasitário anual (número de casos/mil habitantes), na Amazônia, caiu de 31,9 em 1999 para 12,8 em 2008. Em 2009, foram registrados cerca de 306.000 casos no país. (Figura 3)¹⁰

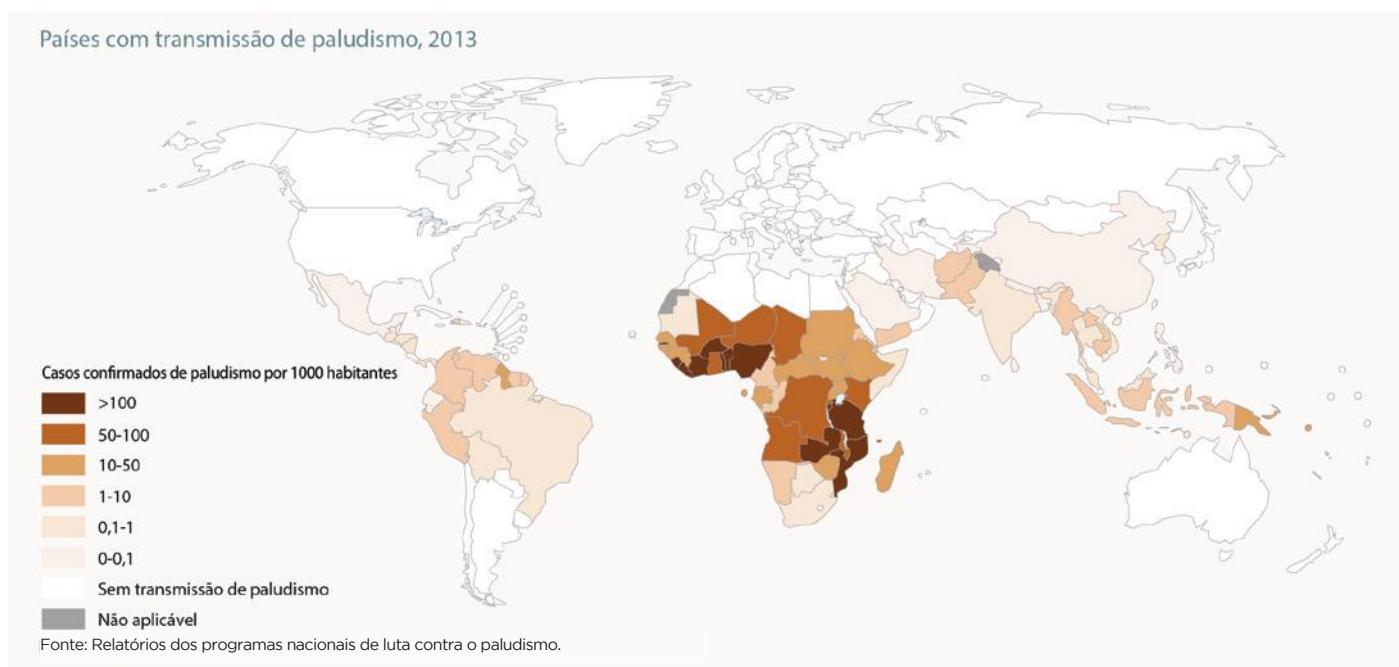
Figura 1. Número de países com redução ou com aumento na taxa de incidência 2000–2013, por região da OMS.



Fonte: Relatório de Malária, OMS, 2014³

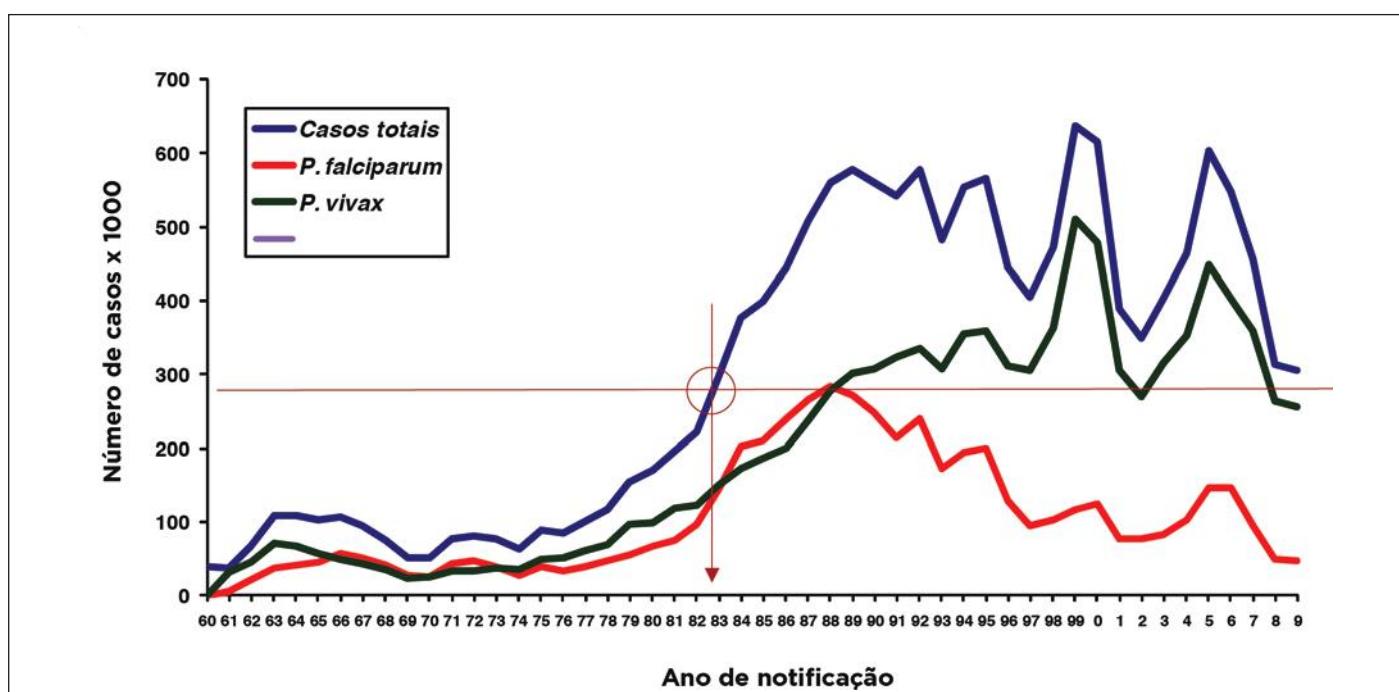
O PNCM acredita que o fortalecimento das capacidades de gestão locais, por meio da expansão contínua do diagnóstico e da rede de tratamento, contribuiu para a redução do número de casos a partir de 2006. Apesar da incidência geral da doença estar diminuindo, há o aumento das taxas em mulheres (34,9% dos casos em 2003 para 38,6% em 2008) e em crianças abaixo de 10 anos (22% em 2003 para 25,2% em 2008), devido a fatores ambientais, como a proximidade das casas em relação aos locais de reprodução do mosquito.

Figura 2. Países com transmissão de malária, 2013



Fonte: Relatório dos programas nacionais de luta contra o paludismo apud Relatório de Malária, OMS, 2014³

Figura 3. Número de casos de malária registrados anualmente no período 1960-2009 na região da Amazônia Brasileira segundo a espécie de plasmódio responsável.



Fonte: Oliveira-Ferreira et al., 2010¹⁰

A predominância da incidência por *P.vivax* é um fenômeno recente (a partir dos anos 1990) e resulta, em grande parte, dos esforços do PNCM referentes ao diagnóstico precoce e tratamento.

Como o *P.falciparum* aparece no sangue somente após 8 ou 10 dias após a infecção, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dos casos de malária por *P.falciparum* podem interromper a transmissão do parasita de forma mais eficiente do que nos casos de malária por *P.vivax*, em que os gametóцитos já estão na circulação nos primeiros três dias da infecção.

A trajetória da indicação das ACT para malária: o contexto internacional

O uso de compostos derivados de artemisinina (artemeter e artesunato) para o tratamento da malária, extraída de planta utilizada na medicina chinesa, remonta as décadas de 1960 e 1970 no norte do Vietnã, no continente asiático¹¹.

Os primeiros sinais de resistência aos tratamentos recomendados na época foram detectados por MSF na década de 1980, suscitando articulações com instituições de pesquisa e a universidade na Tailândia para a busca de soluções. No início de 1990, foram iniciados os primeiros estudos clínicos envolvendo derivados de artemisinina em combinação com outros antimaláricos, realizados principalmente na fronteira com a Birmânia.¹¹

Como resultado, pacientes tratados por MSF puderam, a partir de 1994, obter o tratamento para malária não complicada baseado na associação de artesunato com mefloquina uma vez ao dia, durante três dias¹². Três anos depois, esta organização adotou também o artemeter na sua forma injetável. A partir de 1996-97, combinações envolvendo derivados de artemisinina passaram a ser utilizadas como primeira linha nos campos de refugiados na Tailândia.

Nos países da África, o tratamento adotado por MSF para malária era o mesmo que aqueles recomendados nos protocolos nacionais ou pela OMS. Em geral, os esquemas envolviam a sulfadoxina-pirimetamina (SP).¹¹ Séries de estudos foram realizadas para avaliação de diferentes esquemas terapêuticos de combinações de artesunato com diferentes compostos (SP, cloroquina, amodiaquina) por um consórcio de investigadores

coordenados por OMS/TDR, em colaboração com vários parceiros, entre os quais MSF/Epicentre, Universidade da Antuérpia, Wellcome Trust, etc.

A primeira adoção de combinações envolvendo derivados de artemisinina (ACT), no caso o AS+SP, por um governo se deu em 1999, no Quênia, após a ocorrência de surtos epidêmicos fatais em diferentes regiões do país desde 1998. Esta adoção foi um precedente importante que desencadeou adoções posteriores em países como Burundi (2001), Sudão (2002) e Etiópia (2004).¹¹

No intuito de contribuir para a mudança dos protocolos nacionais em favor da adoção dos ACT, entre 2000 e 2004, MSF e Epicentre, em colaboração com ministérios da saúde dos países realizou 43 estudos clínicos em 18 países (8 na Ásia e 35 na África). Estes representaram 25% dos estudos realizados¹¹.

Em 1998, a OMS publicou um relatório conjunto CTD/DMP/TDR referente a uma consulta informal sobre o “uso de artemisinina e seus derivados como medicamentos anti-maláricos”, envolvendo diferentes especialistas e apresentando um panorama das evidências existentes sobre o uso dos ACTs¹³.

O início dos anos 2000 foi marcado por uma série de mudanças no contexto internacional da adoção dos ACT para malária. Primeiro, porque em 2001 a OMS publicou o relatório da Consulta Técnica, realizada nos dias 4 e 5 de abril, sobre “Terapia Combinada de Medicamentos Antimaláricos¹⁴”, marcando o início das recomendações dos ACT entre as opções terapêuticas. As combinações recomendadas foram: artesunato+amodiaquina, artesunato+SP, artesunato+mefloquina e artemeter+lumefantrina¹⁵. Este relatório chama a atenção que os critérios fundamentais para as opções terapêuticas, além da eficácia e segurança, devem incluir a qualidade assegurada, disponibilidade, possibilidade de pagar, e aceitabilidade pela população em risco, de maneira a propiciar o alcance dos principais objetivos terapêuticos nesta enfermidade¹⁴:

- Garantia de cura rápida e duradoura;
- Prevenção da progressão da malária não complicada para a doença grave e morte;
- Redução dos episódios clínicos de malária e redução da ocorrência de anemia associada a malária em populações residentes em áreas de alta transmissão de malária;
- Redução das consequências da infecção placentária e materna associada a malária através da quimioprofilaxia ou tratamento preventivo intermitente durante a gravidez;
- Retardo do desenvolvimento e disseminação da resistência aos antimaláricos.

Na época dessas opções, apenas a associação de artemeter+lumefantrina estava disponível na forma de combinação em dose fixa (FDC) (marcas Coartem e Riamet), disponibilizada pela empresa Novartis Pharma AG¹⁴. Ainda em 2001, a OMS estabeleceu então um Memorandum of Understanding (MoU) de dez anos (2001 a 2011) com a empresa, a fim de assegurar a oferta do Coartem ® a preço de custo para que a OMS pudesse disponibilizar aos governos dos países endêmicos nos países em desenvolvimento.¹⁵

Nesse MoU, a OMS se responsabilizava em fornecer estimativa da demanda do produto a cada três meses, bem como assegurar por auditoria externa a análise do “preço de custo” oferecido. As duas instituições também se comprometiam a realizar estudos clínicos que fornecessem dados para o uso em



crianças com peso menor de 10kg e iniciativas para melhorar adesão ao tratamento.¹⁵

A mudança da orientação do tratamento da malária para os ACT se inseriu num contexto de reconhecimento global da epidemia de malária e da criação de grandes doadores que tiveram um papel importante na ampliação do acesso ao tratamento.

Como exemplo de uma dessas iniciativas, a Parceria Roll Back Malaria (RBM),¹⁶ envolvendo OMS, Unicef, PNUD e Banco Mundial tinha a finalidade de dar uma resposta coordenada à doença. Um outro exemplo é a referência explícita à doença como parte dos oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM); o objetivo 6 estabeleceu “Combater HIV/aids, malária e outras doenças”, envolvendo metas como “Até 2015, ter detido a incidência da malária e de outras doenças importantes e começado a inverter a tendência atual” e “Até 2015, ter reduzido a incidência da malária e da tuberculose”.¹⁷ O Fundo Global de Combate ao HIV/Aids, Tuberculose e Malária (doravante chamado de Fundo Global), criado em 2002, caracterizou-se como um grande doador e comprador de medicamentos para os países. Em 2004, sinalizou que financiaria apenas projetos que envolvessem a adoção de ACT¹¹. Em 2006, foi criada a Unitaid (Central Internacional de Medicamentos) para implementar soluções inovadoras para ampliação da prevenção, tratamento e diagnóstico em HIV/aids, malária e tuberculose.¹⁸ Por meio de estratégias para interferir na dinâmica do mercado farmacêutico, a Unitaid contribuiu na ampliação do acesso a antimaláricos em vários países em desenvolvimento.

Em 2003, a Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais dos Médicos Sem Fronteiras (CAME/MSF) lançou uma campanha advogando pela ampliação da adoção dos ACT no contexto africano, tendo como principal base a recente recomendação da OMS. Intitulada como “ACT now to get malaria treatment that works in Africa”, a campanha trazia a radiografia das evidências sobre a resistência aos antimaláricos utilizados até então, como a cloroquina e a SP, sustentando argumentos para a substituição¹⁶.

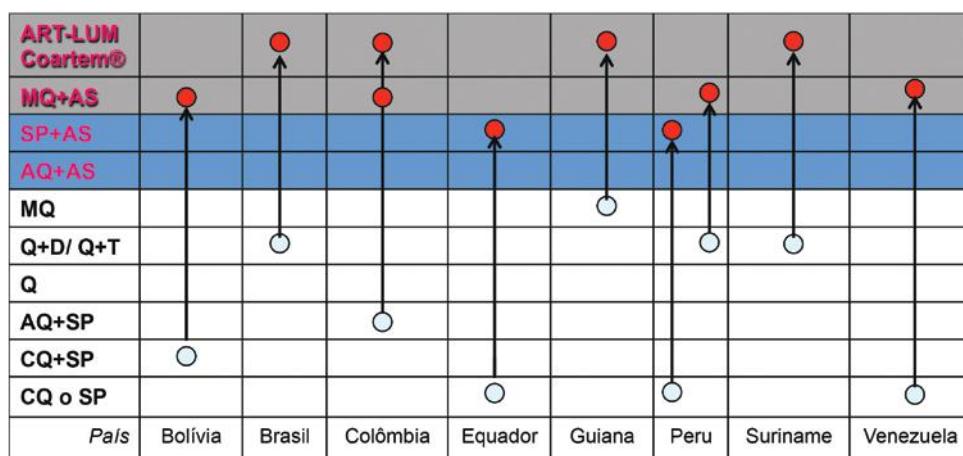
Na América Latina foi constituída, em 2001, a Red Amazônica de Vigilância de la Resistencia a los Antimaláricos (RAVREDA), sob a coordenação da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (Apresentação Oficial Ravreda¹⁹). A região amazônica era responsável pela maioria (90%) dos casos de malária na região das Américas.

Os objetivos iniciais da Ravreda eram avaliar a resistência aos tratamentos utilizados até então e orientar mudanças nos protocolos de tratamentos, considerando a adoção de ACT (Apresentação Oficial Ravreda²⁰). Entre 2001 e 2004 foram estabelecidos dezenas de centros sentinelas em toda região, ao passo que no período de 2003 a 2006 foram realizados 62 estudos de avaliação da eficácia terapêutica em malária por *P. falciparum*, realizados em 8 diferentes países da região das Américas (Bolívia; Brasil; Colômbia; Equador; Guiana; Peru; Suriname; e Venezuela). A partir dos estudos de eficácia da Ravreda, os países da região adotaram 4 possibilidades de ACT: AS+AQ, AS+MQ, A+L e AS+SP (Figura 4)

Importante ressaltar que, embora os esforços para adoção de ACT nos diferentes países tenha sido baseado nas evidências sobre a resistência aos antimaláricos previamente utilizados, assim como defesa pela substituição de monoterapias, era sabido que outros desafios relacionados ao acesso também estavam presentes. Entre eles, reconhecia-se o de assegurar a produção regular¹¹. Além disso, as ACT eram mais caras do que as terapias previamente oferecidas^{11,19}. Para ilustrar, em 2003, o custo para tratar um adulto com cloroquina ou SP monoterapia era de US\$0,10, enquanto uma terapia envolvendo artesunato e amodiaquina era de US\$1,50.

Reconhecia-se que a ausência de combinações em doses fixas das ACT poderiam ser um fator limitador da adesão nos contextos africanos¹⁴ e que o desenvolvimento delas poderia contribuir para aumentar a adesão ao tratamento¹¹.

Figura 4. Mudanças nas políticas de antimaláricos nos países amazônicos, 2001-2006



- Esquemas atuais
- Esquemas de finais dos anos 90

ART-LUM = Artemether-Lumefantrina AS = Artesunato AQ = Amodiaquina

CQ = Cloroquina

D = Doxycyclina MQ = Mefloquina

S/P = Sulfadoxina/Pyrimethamina

Q = Quinina T = Tetracyclina

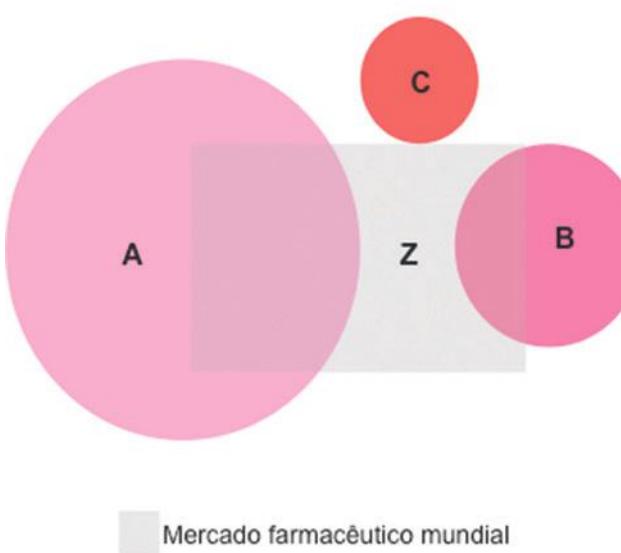
Fonte: Ravreda, 2006

As parcerias para desenvolvimento de produtos (PDP) para doenças negligenciadas

A entrada em vigor do acordo sobre os direitos de propriedade intelectual da Organização Mundial do Comércio – o chamado Acordo TRIPS – em 1995 trouxe uma série de questionamentos quanto às implicações deste sistema internacional para o acesso a novas tecnologias. A proteção patentária de medicamentos possibilitava às empresas detentoras das patentes a prática de preços altos, consequentemente inviabilizando o acesso em muitos países. A principal justificativa para defesa deste sistema baseia-se no pressuposto de que os preços dos medicamentos possibilitam a recuperação dos custos de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Ou seja, o sistema de proteção patentária estabelece um sistema de inovação no setor farmacêutico por meio da vinculação entre os custos de P&D e os preços finais do produto²¹.

Em 2001, a Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais dos Médicos Sem Fronteiras e o Grupo de Trabalho em Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DND working group) publicaram um estudo com um mapeamento dos esforços de P&D para as chamadas doenças tropicais negligenciadas e o diagnóstico foi muito claro: havia pouco ou nenhum esforço em P&D para essas doenças empreendido pelas empresas farmacêuticas. O documento, intitulado “Desequilíbrio Fatal – a crise de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas” (MSF (Medecins Sans Frontières) 2001)²², evidenciou um cenário no qual a inovação no setor farmacêutico estava orientado pelo potencial de mercado, deixando uma lacuna importante para as necessidades em saúde dos países em desenvolvimento (Figura 5).

Figura 5. Mercado farmacêutico e cobertura de doenças com tratamentos existentes



Fonte: MSF e DND working group, 2001. Fatal Imbalance: the R&D crises for drug for neglected diseases.

A falta de inovação para as chamadas doenças negligenciadas também foi reconhecida e priorizada pelos países Membros da Organização Mundial da Saúde. Em 2003, foi aprovada a resolução WHA 56.27²³ na Assembléia Mundial de Saúde estabelecendo uma Comissão que pudesse buscar o equilíbrio entre direitos de propriedade intelectual, inovação e saúde pública. Após dois anos de trabalho, a Comissão publicou o relatório CIPIH⁹ em 2006 e um dos diagnósticos foi que o sistema de propriedade intelectual estabelecido pelo TRIPS estimulava os esforços de inovação para as doenças que afetavam predominantemente os países em desenvolvimento (chamadas de doenças do tipo III).

Nos últimos dez anos, uma das respostas dada às lacunas de P&D para as algumas necessidades em saúde de países em desenvolvimento tem sido o estabelecimento de Parcerias para Desenvolvimento de Produtos (PDP). Em linhas gerais, tais PDP envolvem em sua maioria instituições sem fins lucrativos que gerenciam um portfólio de projetos tanto nas fases de descoberta como de desenvolvimento para doenças específicas. Elas articulam diferentes instituições, tanto públicas como privadas, para a implementação desses projetos. Alguns exemplos de tais PDP, entre outros, incluem a International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) para desenvolvimento de vacina para HIV, a Medicines for Malaria Venture (MMV), TB Alliance (medicamentos para tuberculose), e a própria DNDi²⁴. Importante notar que o termo PDP neste contexto não é o mesmo que o termo atualmente utilizado no Brasil no marco da política industrial no setor farmacêutico para um arranjo (Parceria para Desenvolvimento Produtivo) que envolve laboratórios públicos e laboratórios privados nacionais e internacionais para produção local de medicamentos adotados pelo Sistema Único de Saúde^a. O conceito de PDP utilizado no presente projeto, diferente do vigente no Brasil, refere-se a um conceito internacional para instituições específicas.

A Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi) foi criada em 2003 e atualmente desenvolve projetos para as seguintes doenças: malária, doença do sono (trípanossomíase africana), doença de Chagas, leishmanioses, filariose e HIV em crianças. A DNDi América Latina é o braço regional da DNDi e está registrada no Brasil como uma Organização da Sociedade Civil de Interesse Público (OSCIP)^b.

Que tipos de doenças o mercado farmacêutico mundial cobre?

A Doenças Globais, como câncer, doenças mentais e neurológicas, que constituem o maior foco da indústria farmacêutica baseada em P&D. Apesar de afetar países desenvolvidos e em desenvolvimento, a maioria das pessoas que vivem nos países em desenvolvimento que precisam desses medicamentos para tratar essas doenças não tem como pagar por eles e, portanto, não são cobertos pela indústria farmacêutica.

B Doenças Negligenciadas, como malária e tuberculose (TB), para a qual a indústria farmacêutica baseada em P&D tem um interesse marginal. Apesar de afetar as pessoas dos países ricos, como por exemplo, pacientes com TB ou pessoas que pegam malária em viagens, afetam principalmente pessoas nos países em desenvolvimento.

C Doenças Extremamente Negligenciadas como a doença do sono, doença de Chagas e leishmaniose, que afetam exclusivamente pessoas dos países em desenvolvimento. Por essas pessoas são muito pobres para pagar por qualquer tipo de tratamento, elas representam virtualmente nenhum mercado e ficam fora do escopo dos esforços de P&D da indústria e, portanto, fora do mercado farmacêutico.

Z Parcela do mercado farmacêutico referente a produtos voltados a condições que são diferentes das puramente médicas, para outros problemas que não são essencialmente médicos (tais como celulites, baldness, rugas, dietas, estresse e jet-leg) que representam um mercado lucrativo nos países ricos.

Acesso a medicamentos

O acesso aos medicamentos é fundamental para obtenção de resultados em saúde. Assim, tem centralidade no acesso em saúde. No caso das doenças negligenciadas, todas infecciosas, significam em geral a diferença entre a vida e a morte ou incapacidade.

O acesso aos medicamentos trata-se de um fenômeno complexo, que envolve uma série de elementos.

A disponibilidade dos produtos e a capacidade de pagar por eles continuam compondo os elementos fundamentais para a garantia do acesso aos medicamentos. No entanto, é fundamental a compreensão do conceito de acesso, que compreende a possibilidade concreta de uso oportuno do serviço ou do produto onde e por quem o necessite²⁵.

Frost e Reich⁹ abordaram o acesso em torno de tecnologias em saúde específicas, incluindo medicamentos. Justificam seu esforço de propor um modelo teórico específico a partir do reconhecimento da existência da grande distância entre a existência de um produto no mercado e seu uso pela população alvo com chance efetiva de resolver o problema de saúde aos quais a tecnologia se destina, sobretudo entre aqueles em situação de maior vulnerabilidade. Reconhecem

também a insuficiência do preço como explicação isolada para o problema. Apontam que além de questões técnicas, o acesso envolve valores sociais, interesses econômicos e processos políticos. Os mecanismos de acesso devem ainda proteger os usuários do uso inapropriado e de medicamentos sem a adequada qualidade.²⁶

Seu modelo teórico de acesso⁹ considera como dimensões a disponibilidade, capacidade aquisitiva e adoção, coordenados por uma arquitetura geral (Figura 6). As definições propostas pelos autores para as atividades do acesso contempladas no modelo são apresentadas no Quadro 1.

Bigdeli et al²⁷ realizaram busca e análise dos modelos teóricos existentes sobre o acesso aos medicamentos, oferecendo uma proposta articulada com a compreensão integral do sistema de saúde e dos sistemas complexos adaptativos. Ainda que, nesta perspectiva, o modelo teórico considere os elementos do acesso nos diferentes níveis do sistema de saúde, segue-se reconhecendo a centralidade das dimensões da disponibilidade, aceitabilidade, capacidade aquisitiva e acessibilidade geográfica no nível da oferta de cuidado.^{26,27}

a <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/08/ministerio-da-saude-cria-regulacao-para-producao-de-medicamentos>

b <http://www.dndial.org/>

Figura 6. Modelo de acesso a medicamentos



Fonte: Frost & Reich, 2008¹⁸

Quadro 1. Definições das atividades do acesso

ATIVIDADES DE ACESSO	DESCRICAÇÃO
Arquitetura	estruturas organizacionais e relações estabelecidas com o objetivo de coordenação e gestão das atividades de disponibilidade, acessibilidade e adoção
Disponibilidade	envolve a logística de produção, compra, transporte, armazenamento, distribuição e entrega de uma nova tecnologia de saúde para garantir que ela atinja as mãos (ou a boca) do usuário final.
Produção	transformação de matérias-primas em produtos acabados para uso ou venda.
Programação	estimação da quantidade de um produto a ser adquirido e utilizado, e a que preço.
Aquisição	processo de obtenção de tecnologias de saúde por fornecedores privados ou públicos, e inclui todas as decisões relacionadas às quantidades específicas, os preços pagos, bem como a qualidade das tecnologias de saúde recebidas.
Distribuição	processo de transferência de tecnologias através de canais públicos ou privados, ou um mix público-privado.
Provisão	ponto da cadeia de suprimento no qual a tecnologia é fisicamente transferida para sua destinação ao usuário final por canais privados ou públicos.
Capacidade aquisitiva	implica garantir que as tecnologias de saúde e os serviços relacionados não sejam muito caros para as pessoas que deles necessitam.
Capacidade aquisitiva por governos e NGOs	Acessibilidade aquisitiva da tecnologia pelas unidades de compras dos governos nacionais nos países em desenvolvimento e por ONGs.
Capacidade aquisitiva para o usuário final	Acessibilidade aquisitiva da tecnologia pelos usuários finais
Adoção	envolve a aceitação ensejando a criação de demanda por uma nova tecnologia de saúde pelas organizações globais, atores governamentais, fornecedores e distribuidores, prescritores e pacientes individuais.
Adoção global	aceitação da tecnologia pelos organismos internacionais como a OMS, UNICEF, UNAIDS, UNFPA e, e de especialistas técnicos.
Adoção nacional	aceitação da tecnologia pelos formuladores de políticas nos ministérios de países em desenvolvimento, envolvendo compromisso político, aprovação regulatória e adoção de protocolos de tratamento.
Adoção pelo provedor e prescriptor	aceitação da tecnologia pelo provedor e prescrição adequada.
Adoção pelo usuário final e uso apropriado	aceitação da tecnologia pelo paciente ou consumidor, o que inclui seu uso adequado.

Fonte: Frost & Reich, 2008

Avaliação em saúde

A avaliação pode ser definida como julgamento de valor com base em informações científicamente válidas e socialmente legítimas e envolve a qualidade, a significância e a eficiência como questões centrais e interrelacionadas.^{28,29}

A negociação entre avaliadores e atores envolvidos, em especial os avaliados – avaliação participativa¹², a avaliação focada no uso¹³, a utilidade da avaliação¹⁴, são aspectos que marcam o momento atual da abordagem avaliativa.

A avaliação, com a demonstração de o quanto e porque intervenções são efetivas em países de baixa e média renda são particularmente importantes. São esses os contextos que concentram populações em situação de vulnerabilidade e baixos recursos, tornando mais relevante e urgente a determinação de efetividade e eficiência. Ademais, são situações com várias especificidades de contexto, dificultando a “importação” das evidências geradas em países de renda alta³⁰.

As perguntas de avaliação razoáveis de serem feitas são dependentes do estágio evolutivo da intervenção ou programa: planejamento, implementação e funcionamento pleno. Assim, se a intervenção está em funcionamento pleno, é razoável indagar aspectos como se os resultados foram alcançados e em que magnitude, quais foram as principais barreiras e fortalezas, tanto no ambiente interno como externo. Tais aspectos são relevantes tanto para o melhoramento da intervenção em si, quando cabível, como para aprendizado futuro para aplicação em situações similares.

Se tem defendido bastante a importância das avaliações baseada na teoria³¹. Ainda que seu uso não seja uma panacéia, são muitos os relatos de sua utilidade, para guiar as avaliações com melhor compreensão de como os diferentes elementos se articulam em uma situação específica, ajudando tanto a melhor definir o desenho quanto a explicar os achados.¹³

Preocupados com a garantia dos pilares centrais da qualidade de uma avaliação – factibilidade, utilidade, propriedade e validade – o CDC propôs como etapas fundamentais aquelas resumidas no Quadro 2.

Quadro 2. Principais etapas da avaliação e suas correspondentes finalidades principais

ETAPAS DA AVALIAÇÃO	PRINCIPAIS FINALIDADES
Envolver os atores	Aumenta a compreensão e aceitabilidade da utilidade da informação; As pessoas estarão mais propensas a apoiar a avaliação se estão envolvidas no processo desde o início; Aumenta a credibilidade da avaliação; Clarifica os papéis e responsabilidades; Ajuda a proteger as pessoas; Minimiza os conflitos de interesse reais ou percebidos; Ajuda a aumentar as chances de que a avaliação seja útil e, consequentemente, que os resultados sejam utilizados.
Descrever a intervenção	Esclarecer os propósitos do programa, seu estágio de desenvolvimento, as atividades desenvolvidas, a capacidade de promover os resultados esperados e o contexto da implementação.
Estabelecer o desenho da avaliação	Definir o método e procedimentos operacionais factíveis e capazes de responder a pergunta de avaliação
Obter as evidências de forma confiável	Garantir a aplicação do método como planejado, incluindo o cumprimento dos cuidados éticos, garantir a qualidade dos procedimentos da pesquisa, garantir a logística necessária, implementar medidas de correção no caso de imprevistos.
Justificar as conclusões	Analizar e interpretar os dados coletados de maneira a responder as perguntas avaliativas
Compartilhar as lições aprendidas	Disseminar e discutir os achados por diferentes meios de comunicação e linguagens de maneira a alcançar o conjunto de atores relevantes. Esta etapa costuma resultar no enriquecimento da interpretação dos achados.

Elaborado com base em CDC²⁸



MÉTODO

Trata-se do estudo de caso do desenvolvimento do ASMQ, abordagem escolhida por permitir uma compreensão em maior profundidade dos fenômenos envolvidos.³² Foi realizada abordagem qualitativa, tendo em vista o foco na explicação e não na quantificação.³³

Em que pesem as limitações sinalizadas²⁷ para o modelo de Frost & Reich²³, optou-se por adotá-lo por já ter sido utilizado, com método parecido e em situação equivalente em iniciativas de promoção de acesso que envolveram desde a P&D de tecnologias específicas até a adoção pelos usuários. Este modelo teórico⁹ se mostrou útil para mapear o percurso desde a identificação de necessidade até a provisão ao usuário final. Foram realizadas entrevistas semi-estruturadas (Apêndice I, p. 69) com atores envolvidos nas diferentes etapas do projeto de desenvolvimento do ASMQ, considerando os diferentes parceiros institucionais. Complementarmente, foram analisados documentos fornecidos pelos entrevistados.

A oficina realizada em 10 de junho de 2015 na Fiocruz foi fundamental tanto para o retorno dos achados, como para sua validação. Os aportes obtidos na discussão foram incorporados neste relatório final, sobretudo quanto à análise dos dados. Além dos entrevistados, e equipe de pesquisa, foram convidados especialistas nos temas de avaliação, análise de políticas e assistência farmacêutica para aporte à discussão. O programa, lista de participantes e relatório específico da oficina são apresentados nos Apêndices 3 (p. 73), 4 (p. 75) e 5 (p. 77). Prevê-se a elaboração de pelo menos um artigo científico para submissão em revista de alcance internacional.

A identificação dos entrevistados foi realizada por meio de bola de neve^{34,35} tendo sido a identificação inicial realizada pela DNDI.

Os entrevistados foram identificados segundo sua vinculação institucional (Quadro 3) e seu papel no projeto de desenvolvimento do ASMQ (Quadro 4), preservando a identificação nominal, por se entender ser mais importante seu papel no processo.

Quadro 3. Instituições dos entrevistados.

Instituição	Código
DNDI	A
Farmanguinhos	B
Fiocruz (excl Far)	C
Agência internacional (OPAS;OMS;UNITAID)	D
CIPLA	E
Ministério Saúde Brasil/ Governo Brasileiro	F
MSF	G

Foram realizadas 25 entrevistas^a entre janeiro a abril de 2015, a maioria presencial, seis por skype e em duas os resultados foram enviados por escrito. As presenciais e as por skype tiveram duração entre 30 a 60 minutos e foram conduzidas por um dos membros da equipe ENSP, isoladamente ou em dupla (lista dos entrevistados no Apêndice 5, p. 87). As entrevistas foram transcritas e seu conteúdo analisado pelo método do modelo lógico. Este é indicado quando se considera mais adequado pré-definir os objetivos da investigação, em detrimento de permitir que surjam no processo de pesquisa, o que permite encurtar o tempo de análise³⁶. As etapas envolvem a definição do modelo lógico, familiarização com o material de campo, indexação dos achados, mapeamento e interpretação. No caso deste estudo as categorias para análise foram orientadas pelas dimensões do acesso a medicamentos (Quadro 1), buscando identificar elementos relacionados aos obstáculos e alcances de cada uma delas.

Tendo em vista que este trabalho enfocou principalmente a perspectiva do fornecedor (supply-side) e a capacidade aquisitiva é um aspecto que necessariamente deve contemplar o consumidor (demand-side), os aspectos relativos à esta dimensão estão abordados nos relatos quanto à disponibilidade e adoção.

O relato dos achados combinou elementos da abordagem de solução de problema, que enfoca na sua implicação para as políticas ou intervenção de interesse e a abordagem analítica, onde os achados são organizados segundo o modelo lógico³⁴. Assim, a estrutura analítica considerou também a matriz DOFA (debilidades, oportunidades, fragilidades e ameaças)³⁷.

Todos os entrevistados foram solicitados a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido onde indicavam de forma independente sua anuência com a pesquisa, com a gravação da fala, a citação da fala e a identificação nominal no texto do estudo².

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/Fiocruz e aprovado em dezembro de 2014 sob o parecer 924.687.

Quadro 4. Papel dos entrevistados no projeto de desenvolvimento do ASMQ.

PAPEL NO PROJETO A PARTIR DA INSTITUIÇÃO	DESCRIÇÃO	CÓDIGO
Tomador de decisão	Importante na definição da agenda, porém pouco controle sobre a definição das alternativas e do resultado final	DM
Implementador/operacional	Papel na implementação do processo de desenvolvimento (até registro sanitário)	IO
Implementador/adoção	Papel na implementação no processo de desenvolvimento (após registro sanitário), sobretudo sujeitos fora da parceria DNDI-Far	IA

Limitações do método

O caso a ser estudado envolveu uma série de parceiros de diferentes nacionalidades e contextos ao longo de seu processo de desenvolvimento. Ainda, os entrevistados tinham diferentes graus de interação prévia com os entrevistadores. Assim, há a possibilidade heterogênea de que alguns atores se sentissem mais confortáveis do que outros em apontar aspectos negativos ou obstáculos identificados ao longo do processo, podendo influenciar na análise das diferentes perspectivas dos parceiros.

Isso significa que aqueles atores que se sentirem mais confortáveis em apontar críticas terão maior influência sobre a análise de uma determinada instituição envolvida do que outros. As percepções sobre o papel desempenhado pelas diferentes instituições parceiras poderão ser afetadas por questões culturais que influenciam o conforto dos atores em trazer suas visões sobre o desenvolvimento do projeto.

A avaliação envolve atores internos e externos ao tema principal, com diferentes graus de interação entre si e com diversos entrevistados ao longo de suas histórias profissionais, o que pode influenciar, de maneira não previsível, as respostas no momento da entrevista.

- a Um dos questionários foi respondido conjuntamente por duas pessoas.
- b Entrevistados que autorizaram citação nominal no estudo (em ordem alfabética do nome sobrenome): Jorge Bermudez; Núbia Boechat; Jean-Hervé Bradol; Aparna Chaphalkar; Eduardo Costa; Érico Daemon; André Daher; Graciela Diap; Hayne Felipe; Nora Giron; Luciana Gonçalves; Sweety Jimmy; Jean-René Kiechel; Laura Krech; José Ladislau; Michel Lotrowska; Izanilda Magalhães; Jorge Mendonça; Carlos Morel; Eloán Pinheiro; Isabela Ribeiro; Eric Stobbaerts; Pedro Tauil; e Shirley Trajano.



RESULTADOS E DISCUSSÃO - O ASMQ NO MARCO DO ACESSO

Arquitetura

A arquitetura implica na rede organizativa envolvida no acesso a uma tecnologia em particular. Refere-se à coordenação e conexão das atividades dos demais elementos do modelo lógico (disponibilidade, capacidade aquisitiva e adoção)⁹. O primeiro passo envolve a decisão de introduzir uma tecnologia determinada, o que implica considerar não apenas sua segurança e eficácia, tanto específica quanto comparadas a outras, assim como a estimativa de demanda inicial⁹. Na presente pesquisa foi possível dividir a arquitetura em pelo menos três momentos do projeto: (a) tomada de decisão para a realização do projeto FACT (2001-2002), (b) processo de desenvolvimento até a obtenção do registro sanitário (2002-2008) e (c) implementação das estratégias de acesso no período pós-registro (2008-2014).

DECISÃO PELA REALIZAÇÃO DO PROJETO FACT (FIXED-DOSE ARTESUNATE COMBINATION THERAPY) E A INSTITUCIONALIDADE DA PARCERIA (2001-2002)

A Campanha de Acesso a Medicamentos Essenciais de MSF, criada em 1992²², foi o braço da organização que liderou o estabelecimento do projeto para o desenvolvimento das combinações em doses fixas envolvendo artesunato. Embora a ideia de desenvolver novos medicamentos não estivesse no centro da missão social de MSF, já que era uma organização essencialmente de profissionais de saúde de experiência clínica, a proposta de desenvolver FDC representava uma estratégia adicional aos esforços de enfrentamento da malária nos contextos onde a organização atuava, especialmente na África. Havia uma expectativa por “ferramentas simples, a preços acessíveis e fáceis de administrar” (G-DM-1).

O primeiro financiamento para o desenvolvimento de FDC envolvendo derivados de artemisinina foi proveniente da Comissão Europeia e intitulado “Fixed-dose Artesunate-based combinations for the treatment of uncomplicated malaria” (conhecido pela sigla FACT) (G-DM-1; A-DM-2; Acordo UE¹¹). O início do projeto se deu em julho de 2002 com previsão de duração inicial de 3 anos (até julho de 2005), tendo sido estendido até julho de 2006 (4 anos de duração). O valor inicial do projeto a ser financiado pela Comissão Europeia era de 1.163.873 euros (Acordo UE¹¹).

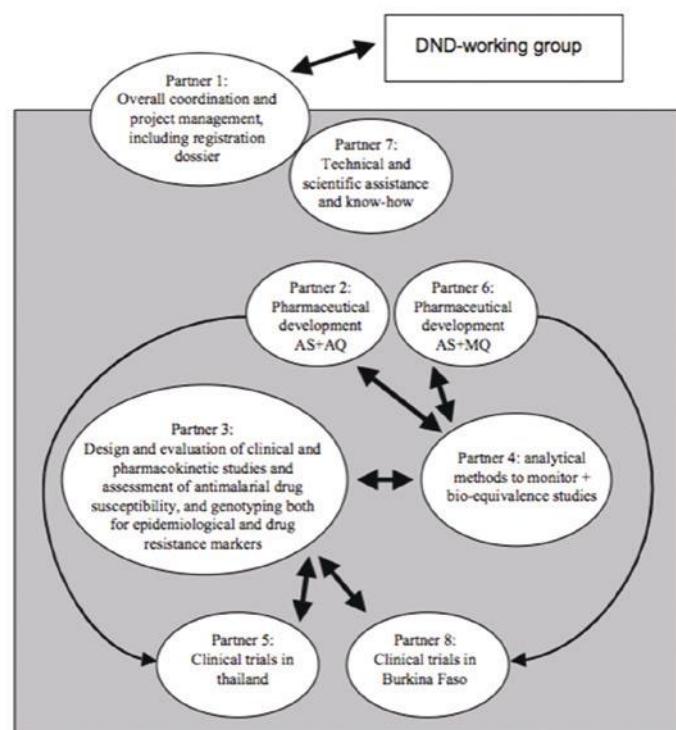
A coordenação inicial do consórcio era de responsabilidade de MSF e foi repassada para a DNDi, após a sua criação (G-DM-1; Acordo UE¹¹).

O Projeto FACT envolveu o desenvolvimento de duas FDC: Artesunato+Mefloquina (ASMQ) e Artesunato+Amodiaquinina (ASAQ), tendo como parceiros para o desenvolvimento farmacêutico, respectivamente, Farmanguinhos e a Universidade de Bordeaux (Figura 7).

O estabelecimento do Projeto FACT se deu no contexto do Drugs for Neglected Diseases (DND) Working Group (B-DM-1; A-DM-2; B-DM-2; C-DM-1; C-DM-2), estabelecido após uma conferência organizada por MSF, OMS e Fundação Rockefeller em 1999, que envolveu uma série de atores dos mais variados setores para “discutir como estimular o desenvolvimento e assegurar a disponibilidade de medicamentos para doenças

negligenciadas”²². A posterior criação da DNDi, em 2003, também se insere neste contexto.

Figura 7. Arranjo do Consórcio FACT



Fonte: Acordo com a Comissão Europeia.

Legenda: Partner 1 e coordenador (científico, administrativo e financeiro) - Foundation Médecins Sans Frontières (MSF), France; Partner 2- TROPI-VAL, Université de Bordeaux 2 (UB), France; Partner 3- Centre for Tropical Medicine, University of Oxford (UO), UK; Partner 4 - Centre for drug research, University Sains Malaysia (USM), Malaysia; Partner 5 - Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University (MU), Thailand; Partner 6 - Instituto de Tecnología am Fármacos, Far-Manguinhos (FM), Brazil; Partner 7 and co-Scientific Coordinator - Tropical Disease Research-WHO (TDR), Switzerland; Partner 8 - Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (CNRFP), Burkina Faso

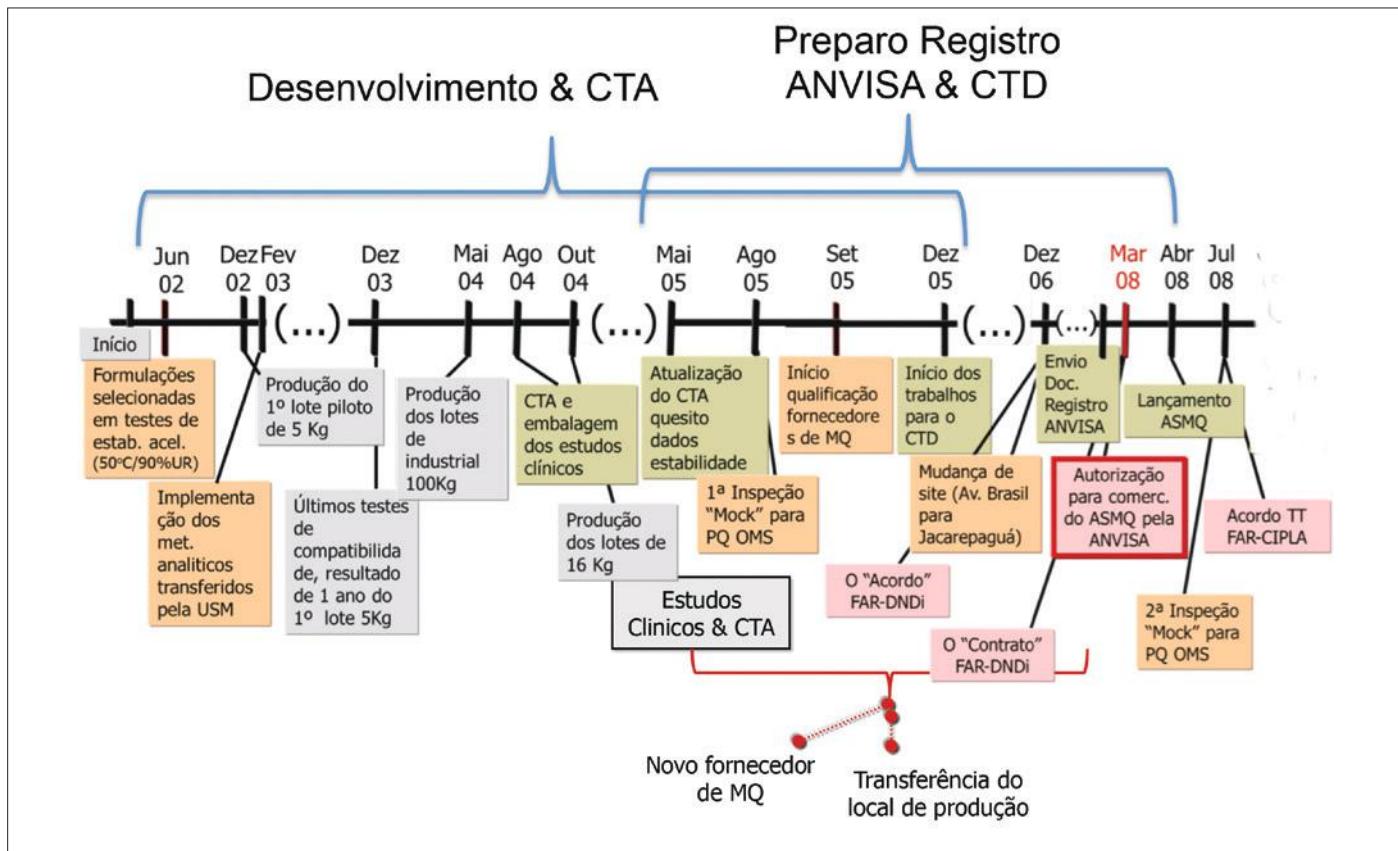
INSTITUCIONALIDADE DO PROJETO E RELACIONAMENTO DOS PARCEIROS (2002-2008)

As etapas do desenvolvimento do ASMQ por Farmanguinhos até o momento da obtenção do registro são sumariadas na Figura 8.

No que se refere aos contornos da estratégia de desenvolvimento, os componentes previstos no acordo a ser financiado pela Comissão Europeia abrangiam desde a definição da nova formulação e scale-up de produção, desenvolvimento de dados de segurança, eficácia, biodisponibilidade, realização de estudos clínicos, avaliação de estabilidade, até a obtenção do registro sanitário das novas formulações.¹¹ Não foram identificados no acordo um plano sobre como o acesso a esses medicamentos seria viabilizado uma vez que os registros sanitários fossem concedidos.

A coordenação inicial do projeto foi de MSF, envolvendo a participação dos parceiros: Université Victor Segalen (Bordeaux II); Wellcome Trust-Mahidol; University-Oxford; University Sains Malásia; Mahidol University (Tailândia); Farmanguinhos/ Fiocruz; Organização Mundial da Saúde; Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (consulta Acordo UE¹¹). A partir de janeiro de 2005, MSF passou a coordenação do Projeto FACT à recém-criada Iniciativa Medicamentos para

Figura 8. Etapas do desenvolvimento do medicamento até a obtenção do registro sanitário do AMSQ (2002-2008)



Doenças Negligenciadas (DNDI) (Acordo EC-emenda¹¹). O TDR/OMS realizou a coordenação técnica na fase inicial do projeto.

A aproximação entre MSF e Farmanguinhos/Fiocruz ocorreu primeiro por causa da produção local pública de medicamentos antirretrovirais (ARV) não patenteados (A-DM-1; A-DM-2; B-DM-2). Em 2001, MSF tentou comprar os ARV produzidos por Farmanguinhos para enviar para seus projetos na África do Sul.

Durante as atividades do DND Working Group, atores de Farmanguinhos participaram ativamente em atividades como avaliação do estágio tecnológico dos países em desenvolvimento, da capacidade produtiva da América Latina e das doenças negligenciadas nesses países (B-DM-2).

Não sei se esse projeto começou em 2002. Esse projeto, na verdade, nasce daquele grupo de trabalho do DNDI, [...] começou em 1999, quer dizer, quando os Médicos Sem Fronteiras ganharam, eles ganharam o Prêmio Nobel da Paz, e resolveram numa operação dessa alocar para o desenvolvimento de um braço de desenvolvimento tecnológico. Então, quando isso foi formado, eles construíram um grupo [...] a gente começou a reunir né, e a fazer uma espécie de avaliação não só de capacidade produtiva na América Latina, como também quais seriam as prioridades, já que muitas doenças eram negligenciadas e esse grupo entra com a perspectiva de estudar todos os problemas de doenças negligenciadas, quais eram, como é que estavam, como é que estava a capacidade produtiva nesses países". [B-DM-2]

Com a aprovação do Projeto FACT, Farmanguinhos se envolveu no projeto, entre outros aportes, com a equipe técnica para desenvolvimento da formulação que já havia trabalhado anteriormente no desenvolvimento dos ARV (B-DM-1). Foi apontado o diagnóstico da existência de poucos grupos de

pesquisa dispostos a investir no desenvolvimento de FDC para malária (A-IO-1).

A parceria DNDI-Farmanguinhos se mostrou promissora, devido à alta conformidade do projeto com a ideologia das instituições e parceiros envolvidos (A-DM-2; A-IO-1). O projeto era ideologicamente orientado: se inseria num contexto de luta contra o sistema de monopólio e de patente, sendo este reconhecido como incentivos insuficientes para assegurar o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas (A-DM-2).

O projeto era absolutamente prioritário na DNDI (A-DM-1; A-DM-2; A-IO-1; A-IO-2; A-IO-3), sobretudo no seu início (A-DM-1; A-IO-2; A-IO-3). Foi o projeto arranque da organização, mesmo antes do desenvolvimento do ASAQ FDC ou de outras combinações para a África (A-DM-1). Na verdade, o projeto não apenas antecedeu como catalizou a criação da DNDI. No início, recebeu muita atenção, bastante recursos e a cooperação da diretoria de Farmanguinhos à época, que facilitou todas as oportunidades para que o projeto acontecesse (A-DM-1).

De um dos parceiros do desenvolvimento no Projeto FACT, por meio de Farmanguinhos, a Fundação Oswaldo Cruz posteriormente se tornou um dos parceiros fundadores da DNDI, tendo assento no Conselho da organização (A-DM-1; A-DM-2; C-DM-1; C-DM-1; B-DM-2; B-IO-1).

Ainda assim, diferentes entrevistados (C-DM-1, B-DM-1, A-IO-1, B-DM-4; B-IO-1) apontaram oscilações no grau de prioridade do projeto dentro de Farmanguinhos ao longo do tempo e das diferentes gestões, tendo em vista os demais projetos em andamento. Um dos motivos para isso seria uma cultura organizacional voltada ao atendimento das necessidades brasileiras (C-DM-1).

"A Fiocruz foi escolhida por ser fundadora, por ter Farmanguinhos e por ter gente capaz de fazer a coisa." [C-DM-1]

Embora a visão sobre as variações de prioridade do projeto em Farmanguinhos ao longo do processo de desenvolvimento do produto não seja consenso entre os entrevistados, há percepções de que ele tenha sido prioritário pelo menos por um grupo de implementadores ao longo de toda sua duração (C-DM-2).

Era um projeto desenvolvido mais por pessoas do que por instituições. [A-DM-2; B-IO-2]

Quando perguntados sobre a clareza de objetivos e papéis, a maioria dos entrevistados (13) disse que sim, mas sinalizou problemas ao longo do processo de desenvolvimento como as interações com o amplo espectro de parceiros internacionais, envolvendo diferentes culturas organizacionais, as mudanças internas na equipe (principalmente em Farmanguinhos), a incorporação dos novos processos de trabalho, a heterogeneidade de apreensão das etapas dentro das equipes operacionais.

Considerou-se que havia mecanismos de comunicação em funcionamento, como reuniões periódicas dos parceiros envolvidos e acompanhamento pelo Conselho diretor da DNDI junto a Farmanguinhos. Todavia, foram mencionadas percepções quanto à pouca clareza sobre a titularidade das diferentes decisões a serem tomadas, bem como do projeto propriamente dito.

Cabe dizer que, durante o processo de desenvolvimento do produto, foram mencionados como momentos de tensão a forma como seria tratado o patenteamento do produto e o excesso de tempo entre o desenvolvimento e oferta do produto (B-DM-2, B-IO-3, A-DM-2) e as oscilações de prioridade do projeto dentro de Farmanguinhos.

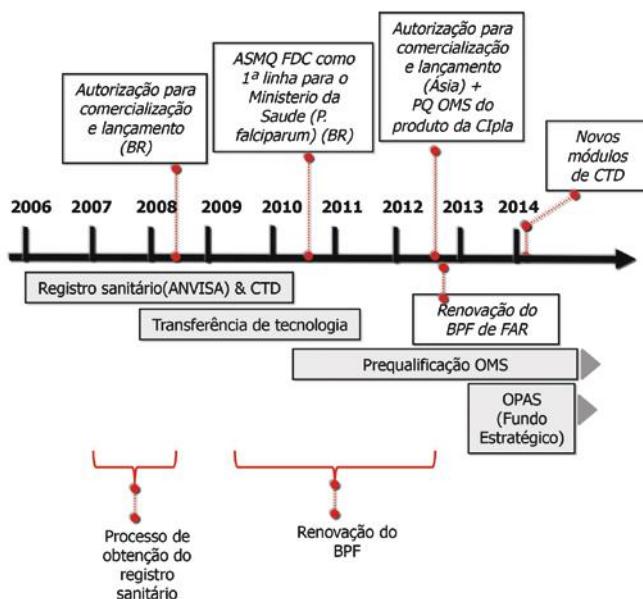
Uma das etapas de desenvolvimento do produto também incluiu um estudo de intervenção no estado do Acre³⁸ no período de 2006 a 2008, envolvendo 23.845 pacientes. A elaboração e implementação do estudo envolveu uma articulação entre DNDI, Farmanguinhos/Fiocruz, PNCM e governo do estado do Acre e foi destacada como uma etapa frutífera, com clareza nos papéis entre os parceiros envolvidos e sem a percepção de momentos de tensão no processo (F-IA-1, F-IA-2, F-DM-2). Este estudo estava inserido no escopo do RAVREDA.

Todavia, conforme ponderado na oficina presencial, a aproximação entre DNDI, Farmanguinhos/Fiocruz e o PNCM não ocorreu de forma tão contínua e na mesma intensidade no período posterior a realização do estudo (A-IO-2). Conforme será discutido na Seção "Adoção", é provável que o enfraquecimento desta articulação tenha contribuído para decisões sobre a adoção do ASMQ FDC a partir de 2012 no Brasil.

PERÍODO PÓS-REGISTRO SANITÁRIO

As principais etapas que sucederam o registro sanitário, até o fechamento deste estudo se relacionam com a inserção do produto no Mercado – adoção (Figura 9).

Figura 9. Etapas do projeto ASMQ no período pós-registro sanitário (2008-2014)



Legenda: BR= Brasil; ASMQ= Artesunato + Mefloquina; FDC= Fixed Dose Combination; OMS= Organização Mundial da Saúde; ; BPF = Boas Práticas Farmacêuticas; PQ = Pré-qualificação; FAR= Farmanguinhos; CTD=Common Technical Dossier ; OPAS= Organização Pan-Americana da Saúde; ANVISA= Agência Nacional de Vigilância Sanitária

As etapas posteriores a obtenção do registro sanitário pela Anvisa incluíram a transferência de tecnologia para a empresa Cipla (para abastecer o contexto asiático), a incorporação do ASMQ FDC no protocolo de tratamento no Ministério da Saúde em 2010, a iniciação do processo de pré-qualificação da OMS e inclusão do produto para compra pelo Fundo Estratégico da OPAS (Figura 9). Alguns pontos específicos serão aprofundados nas seções subsequentes.

Nesta fase do projeto foram identificados como momentos de tensão a pouca experiência de Farmanguinhos em aspectos relacionados à exportação e questões regulatórias internacionais; a renegociação do contrato DNDI-Farmanguinhos; a negociação e implementação do acordo de transferência de tecnologia para a Cipla (A-IO-2, A-IO-3, A-IO-4, B-DM-3, B-DM-4, B-IO-2,C-DM-1); e o abastecimento da Venezuela pela Cipla em 2014 quando esta seria uma região a ser abastecida por Farmanguinhos.

Importante relatar que a maioria dos entrevistados se mostrou favorável à ideia de novas parcerias futuras, desde que envolvidas em alguns cuidados como a maior horizontalização, mais extensas negociações prévias, acordos mais claros e melhor prospecção do mercado consumidor da tecnologia envolvida.

Finalmente, cabe sinalizar o dissenso quanto ao marcador de sucesso do projeto que foi amadurecendo ao longo do desenvolvimento. Quando o projeto foi dado como concluído, ações fundamentais para o acesso pelos usuários estavam inconclusas ou sequer haviam sido previstas - uso? exportação? boas práticas de fabricação? (A-DM-1).

No sistema de saúde pública [...] nesse caso particular de desenvolvimento de um produto e “agora, vamos usar” nunca foi a lógica do setor público, nunca, sempre foi uma coisa comprovadamente que tá aí, que tem fornecedor, e aí passa a incorporar. E aqui, a gente, no caso a incorporação não motivava. Não dá para fazer essas coisas sem uma análise econômica melhor entendeu? É uma coisa feita na base de muito boa vontade e pouca consistência econômica. [B-DM-1]

Disponibilidade

PERÍODO 2002 A 2008

O processo de desenvolvimento do ASMQ FDC enfrentou dificuldades que contribuíram para uma disponibilidade posterior ao previamente planejado. Entre as dificuldades estava a ausência de marco regulatório no Brasil e a sua evolução ao longo do processo de desenvolvimento, o que exigia mudanças constantes no trabalho das equipes envolvidas (B-IO-1, B-IO-3). Muitos esforços foram empregados para conciliar as exigências nacionais da ANVISA, ainda em desenvolvimento, com as internacionais, lidando com uma consultoria específica para as questões regulatórias (B-IO-3). Após seis anos de desenvolvimento em contato constante com a ANVISA, o registro foi submetido, e a expectativa era que esse processo levasse cerca de seis meses. No entanto, a agência nacional passou, naquele momento, por uma reestruturação, alterando e deslocando profissionais entre diferentes setores, o que gerou novas exigências, abordagens e um período de um ano e oito meses para a finalização do registro. Isso significou um atraso não esperado (B-IO-2, B-IO-3).

Outro fator que contribuiu para uma disponibilidade tardia do ASMQ foi a interrupção do fornecimento da matéria-prima, a mefloquina, durante o processo de desenvolvimento (Figura 8, p. 25). No início do projeto, foi decidido que seria escolhido apenas um fornecedor de mefloquina assim como uma rota de produção industrial bastante dependente das características da matéria-prima. Apesar de ter parecido ser a melhor decisão à época, apresentou implicações desafiadoras para o desenvolvimento do medicamento (A-IO-2).

Se por um lado, essas escolhas foram norteadas pela possibilidade de assegurar processos de produção simples e passíveis de transferência de tecnologia para outros países em desenvolvimento (B-IO-2), eles tiveram efeitos no andamento do projeto e contribuíram para o atraso na disponibilidade.

O fornecedor interrompeu a produção do IFA, sem qualquer comunicação prévia à Farmanguinhos ou à DNDI, o que foi considerado um dos principais fatores do longo tempo de desenvolvimento desse projeto (aproximadamente um ano de atraso), que, nesse momento, já estava na fase de submissão do registro à ANVISA (B-IO-1, B-IO-2, B-IO-3, A-IO-2, B-IO-4, A-IO-3, A-IO-4). Devido à esta interrupção no fornecimento, Farmanguinhos teve que refazer muitas das etapas do processo de desenvolvimento com o novo fornecedor de IFA, em um esforço técnico, regulatório e logístico, como exemplificam os desafios da busca por novos fornecedores e de liberação na alfândega, aumentando os custos e comprometendo a produtividade.

Um último elemento que contribuiu com a disponibilidade tardia do ASMQ foi a mudança do local de fabricação de Farmanguinhos em meio ao processo de desenvolvimento do produto, exigindo adaptações para a fabricação e levando mais seis meses de trabalho para a transferência e validação das instalações (A-IO-4). Desafios relacionados à infraestrutura, à cadeia de suprimento e à terceirização do trabalho em Farmanguinhos também foram apontados no processo de produção (B-DM-3, B-IO-2, C-DM-2).

Foi ressaltado por representantes da Fiocruz que, por meio desse projeto, Farmanguinhos passou por uma experiência multicêntrica e multidisciplinar, redimensionando seu aprendizado em lidar com prazos, parcerias, exigências internacionais e envolvimentos políticos e sociais (B-DM-3). Nesse sentido, o laboratório teria se colocado no cenário internacional pela capacidade de desenvolvimento, e não somente de produção (B-DM-4), atacando um problema sanitário de importância mundial (C-DM-1) e gerando um produto para uma doença relacionada à pobreza e que é responsável pela morte de milhões de pessoas (C-DM-2).

PERÍODO 2008-2014

No que se refere ao período pós-registro do medicamento, o Quadro 5 (p. 36) apresenta as compras e aquisições, em número de tratamentos e tipo de fornecedor, feitas do ASMQ FDC no período de 2008 a 2015. Ao total, foram adquiridos 1.369.171 tratamentos, sendo 70,4% oferecidos por Farmanguinhos e 29,6% pela Cipla.

Cumpre descrever alguns desafios enfrentados para assegurar a disponibilidade oportuna àqueles que dele necessitam.

A primeira delas refere-se à disponibilidade do IFA, principalmente a mefloquina, sendo até o presente destacada como um desafio para a sustentabilidade do acesso, já que ela é importada a um custo alto (B-DM-3, B-IO-3, A-DM-2). Além da dificuldade de fornecimento, o preço da mefloquina é considerado elevado, o que pode comprometer a concorrência do ASMQ com outros ACT no mercado global (B-IO-3, B-DM-3, A-DM-2, C-DM-1).

Desafio sério [...] é o fornecimento do IFA. Então, na medida em que ele é fornecido por empresas que buscam a sua lucratividade e não tem tanta concorrência, eu fico exposto a esse preço e, com isso, eu não consigo reduzir o preço final do meu medicamento, porque eu não consigo diminuir esse custo, né? Por se tratar de um sólido oral, o custo fixo mais importante é o do princípio ativo, é o da matéria-prima, então ele vai pesar muito nisso [...] O nosso preço final, pelo fato de nós importarmos o artesunato e a mefloquina, acaba sendo, vamos dizer assim, não competitivo, comparativamente com o que a Cipla faz e o artesunato mais amodiaquina [...] Um medicamento seguro, com qualidade, sem nenhum problema, agora o nó é quando nós formos fechar preço pra apresentar pra Organização Pan-Americana da Saúde e os países confrontarem as possibilidades de sistema terapêutico, a gente pode sair perdendo, porque a gente não tem o domínio de negociar o custo menor na hora de comprar o IFA. [B-DM-3]

A necessidade de desenvolvimento da farmoquímica nacional, ainda incapaz de produzir essa matéria-prima, foi indicada como fator importante para a sustentabilidade da produção desse medicamento no Brasil, hoje muito dependente dos produtores internacionais (B-IO-3, A-DM-2, B-IO-4, B-DM-3, B-DM-2). Foi apontado também que se o ASMQ FDC entrasse em uma linha de produção de larga escala no Brasil, talvez fosse possível um sistema de contrapeso com as farmoquímicas nacionais, o que representaria uma oportunidade para a disponibilidade do medicamento no país (B-DM-3).

A estrutura fabril de Farmanguinhos é voltada para produções em larga escala para o mercado nacional, o que não vai ao encontro da produção do ASMQ para a região das Américas, que apresenta uma demanda irregular e quantitativos baixos, configurando-se, portanto, num mercado pouco atrativo. Os grandes lotes gerados acabam sendo estocados, enfraquecendo os estímulos à sua produção (BDM-3, BIO-3, BDM-1, BIO-2).

Apesar de a disponibilidade e o custo da matéria-prima terem sido destacados como parte dos desafios para a sustentabilidade do acesso ao ASMQ FDC, durante a oficina presencial, a questão do custo final do tratamento foi questionada por vários atores quanto a ser uma barreira ao acesso no Brasil. Para representantes do Ministério da Saúde, o custo do tratamento para malária nunca foi o fator determinante da escolha de determinadas opções terapêuticas. A irregularidade da demanda para o ASMQ, dado o padrão de ocorrência da doença em surtos, dificulta a programação da produção. Farmanguinhos necessita de um planejamento prévio para produzir o ASMQ FDC, e a falta de uma demanda clara, especialmente do Ministério da Saúde, compromete esse processo (B-DM-3, C-DM-2, B-IO-2, A-IO-4, B-DM-1, A-DM-1). As demandas do SUS orientam o trabalho do laboratório e, nesse sentido, a produção do ASMQ FDC ocorreria em paralelo, requerendo definições claras e constantes de demanda por parte do Ministério da Saúde e dos países da América Latina (B-DM-3, C-DM-1, C-DM-2, B-IO-2, B-IO-1). No contexto de indefinições nacionais e regionais, sobram medicamentos, que acabam sendo doados, como ilustram os casos da Venezuela e da Bolívia (B-IO-2, B-IO-3, B-DM-3).

Destacou-se também que parte desse estoque, que acabou sendo doado, foi gerado pela não absorção, por parte do Ministério da Saúde, dos lotes que haviam sido produzidos para a finalização das validações de processo e para o atendimento à documentação requerida pela pré-qualificação na OMS (B-IO-2).

Primeiro, assegurar compra de matéria-prima, o insumo farmacêutico ativo, em quantidade suficiente para atender a demanda. Em segundo lugar, é difícil ter um planejamento anual de demanda pra você comprar, e não atender situações emergenciais, como muitas vezes foi o caso, que o Brasil não teve condições de responder [...] Farmanguinhos, até pelas dificuldades orçamentárias que vem tendo, com cortes no orçamento da saúde e, às vezes, até decréscimo das demanda do Ministério da Saúde, não pode se dar ao luxo de produzir e estocar pra quando tiver alguma solicitação pra entregar. Tem que planejar sua produção, com uma demanda anual [...] Se não tiver uma demanda prévia, não vai poder fazer estoque. [C-DM-2]

[É importante] operacionalizar as doações que alguns países sul-americanos têm pedido a nós, como o caso, se não me engano, do Peru e da Bolívia, Venezuela que já fizemos doações. Temos feito [doações], já que não temos mais a linha de distribuição junto ao Ministério da Saúde [...] O Ministério compra, tem um estoque estratégico, mas já tem dois anos que eles não nos encoram mais, e ele atua em casos mais agudos, ele não preconiza mais o ASMQ pra tratamento crônico [...] A gestão financeira, né?, é sempre um dilema na área pública, a falta de recursos, a incerteza em relação às encomendas do Ministério. A questão importante pra nós que é a demanda versus o que produzimos né? [...] o tamanho do nosso lote era sempre muito maior do que a demanda que o Ministério fez, principalmente na hora que era pra fazer a formulação do uso pediátrico. Então, via de regra, a gente sempre ficava com material estocado. Isso permitiu até a gente fazer as doações, mas não necessariamente deveria ser um caminho [...] O certo era que eu pudesse atender a demanda com a quantidade correta. [B-DM-3]

Na Tabela 1, é possível constatar que, após 2012, não houve mais compras significativas do ASMQ FDC por parte do Ministério da Saúde. Em 2013, não houve compra e, em 2014, o quantitativo foi bastante baixo (21.000 comprimidos).

Tabela 1. Compras do ASMQ FDC pelo Ministério da Saúde, em cartelas, todas de Farmanguinhos. Brasil, 2009-2014

MEDICAMENTO: ARTESUNATO+ MEFLOQUINA	2009	2010	2011	2012	2014
100+220MG C/03 - BLISTER	31.590	4.830	5.030	20.560	1.000
100+220MG C/06 - BLISTER	126.420	34.800	31.590	36.180	1.500
25+55MG C/03 - BLISTER	18.000	30.000	23.020	20.230	1.000
25+55MG C/06 - BLISTER	36.000	72.000	23.370	19.720	1.000
VALOR TOTAL	212.010	141.630	83.010	96.690	4.500

Fonte: Ministério da Saúde, 2015

Além das questões vinculadas a uma demanda incerta, outro ponto colocado como desafio para Farmanguinhos foi a questão do abastecimento a outros países. Um dos caminhos se dá por meio de compras conjuntas realizadas por organizações internacionais como o Fundo Estratégico da OPAS para países da América Latina e Caribe.

Uma dificuldade mencionada para que Farmanguinhos estivesse habilitado a fornecer via OPAS refere-se ao processo de renovação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) concedida pela Anvisa, que somente foi concluído em 2012 (A-IO-4, A-DM-1). Nesse sentido, o laboratório somente pode se tornar fornecedor pela OPAS a partir de 2013.

Outra iniciativa visando a ampliação das possibilidades de fornecimento nos demais países do mundo, refere-se ao processo de pré-qualificação na OMS, iniciado por Farmanguinhos em 2010 (Figura 9). A Cipla, após o recebimento da transferência de tecnologia, pôde pré-qualificar seu produto na OMS em 2012.

Os esforços pela pré-qualificação na OMS por Farmanguinhos, atualmente em sua fase final, e o alcance da pré-qualificação na OPAS em 2013 foram considerados fortalezas da aquisição global do medicamento, ainda que esta última tenha sido temporariamente suspensa na dependência da pré-qualificação pela OMS. Essas iniciativas aumentariam as chances de comercialização do produto internacionalmente, ampliando a disponibilidade do medicamento (B-IO-4, B-DM-3, B-IO-3). Outros desafios para a disponibilidade global foram mencionados. Demandas de compra que se tornaram doações, como no exemplo da Venezuela em 2013, foram também atribuídas às dificuldades de exportação por parte de Farmanguinhos, ainda inexperiente nesse campo e incapaz de atender às solicitações de compra, a tempo e em quantidade suficiente (A-DM-1, C-DM-1, B-IO-1, B-IO-2, D-IA-1). A doação parece ter sido o mecanismo que possibilitou atender de forma mais rápida a demanda internacional (B-DM-3).

Outro desafio para a disponibilidade do produto refere-se à variação dos mecanismos de importação entre os países da América Latina e, como um todo, a ausência de registro nesses países debilita a disponibilidade do produto (D-IA-1). Nesse sentido, também foi apontada a importância de socialização do conhecimento sobre o produto na América Latina, envolvendo instituições, tomadores de decisões e usuários (D-IA-1).

Vai ser muito bom se a gente for aprovado [na OMS], não só para a gente, que cresce muito tecnicamente, mas para o povo, para as pessoas, não só Brasil, mas América do Sul toda, eu acho que onde houver malária, eu acho que isso é gratificante pra gente [...] A gente espera que seja uma produção melhor do que tem hoje né, uma demanda maior do que a gente tem hoje. [B-IO-4]

Em termos de distribuição, a transferência de tecnologia para o laboratório indiano Cipla foi apontada como uma iniciativa positiva, no sentido de tornar possível a disponibilidade do medicamento para grandes populações no mundo, representando também uma empreitada de sucesso no âmbito Sul-Sul, de uma instituição pública para uma instituição privada (A-DM-1, B-DM-3, B-IO-1, B-IA-1).

Por outro lado, o processo de transferência de tecnologia foi apontado pela maioria dos entrevistados como permeado por tensões. Entre os motivos para essas tensões, estão a escolha de uma empresa privada como receptor da tecnologia (B-DM-1, B-DM-4), assim como a percepção, por parte de alguns representantes de Farmanguinhos, de que essa transferência foi imposta pela DNDI (A-DM-2, B-DM-1, B-DM-3, B-DM-4).

Na perspectiva de representantes da DNDI, assim como também reconhecido por alguns entrevistados de Farmanguinhos, o projeto sempre teve entre os seus princípios assegurar a disponibilidade do produto por mais de um produtor, conforme originalmente previsto no contrato com a Comissão Europeia (A-IO-2; A-DM-2). Adicionalmente, dadas às incertezas sobre a continuidade do projeto em Farmanguinhos, a transferência de tecnologia também foi vista como uma saída possível para assegurar sua sustentabilidade (A-IO-2).

Na perspectiva de um representante de Farmanguinhos, além das questões sobre a decisão pela escolha do parceiro receptor da tecnologia, elementos previstos no contrato de transferência de tecnologia relativos à contrapartida do parceiro receptor nunca foram efetivamente cumpridos (B-DM-1). Entre eles estão o pagamento de compensações (3%) à Farmanguinhos das vendas feitas pelo receptor da tecnologia em mercados privados dos países endêmicos para malária e a transferência de tecnologia do IFA mefloquina à Farmanguinhos (B-DM-1, Technical Agreement Fiocruz-Cipla-DNDI^{IV}).

O contrato de transferência de tecnologia também estabelecia que a disponibilidade do medicamento seria feita por Farmanguinhos na região da América Latina e pela Cipla nos países da Ásia. Cada um dos produtores poderia abastecer os territórios uns dos outros mediante consentimento da outra parte^{IV}. O fato de a Cipla ter suprido a maior parte das demandas da Venezuela em 2013, mesmo com o acordo pelo qual a América Latina era área de responsabilidade de Farmanguinhos, foi apontada como uma das várias dificuldades do projeto atribuídas à organização e comunicação inadequadas dos parceiros (A-DM-1, B-IO-3).

Por outro lado, no momento do pedido da Venezuela em 2013, Farmanguinhos teria que importar insumos para a produção do quantitativo total que estava sendo solicitado, o que levaria tempo (B-IO-2). Cipla, então, forneceu a quantidade que Farmanguinhos não tinha em estoque. Esse episódio reforçaria a necessidade de uma produção mínima por parte de Farmanguinhos para a sustentabilidade do medicamento (A-DM-1). Esse exemplo também ilustra a importância de se ter pelo menos dois produtores para assegurar a disponibilidade oportuna do medicamento.

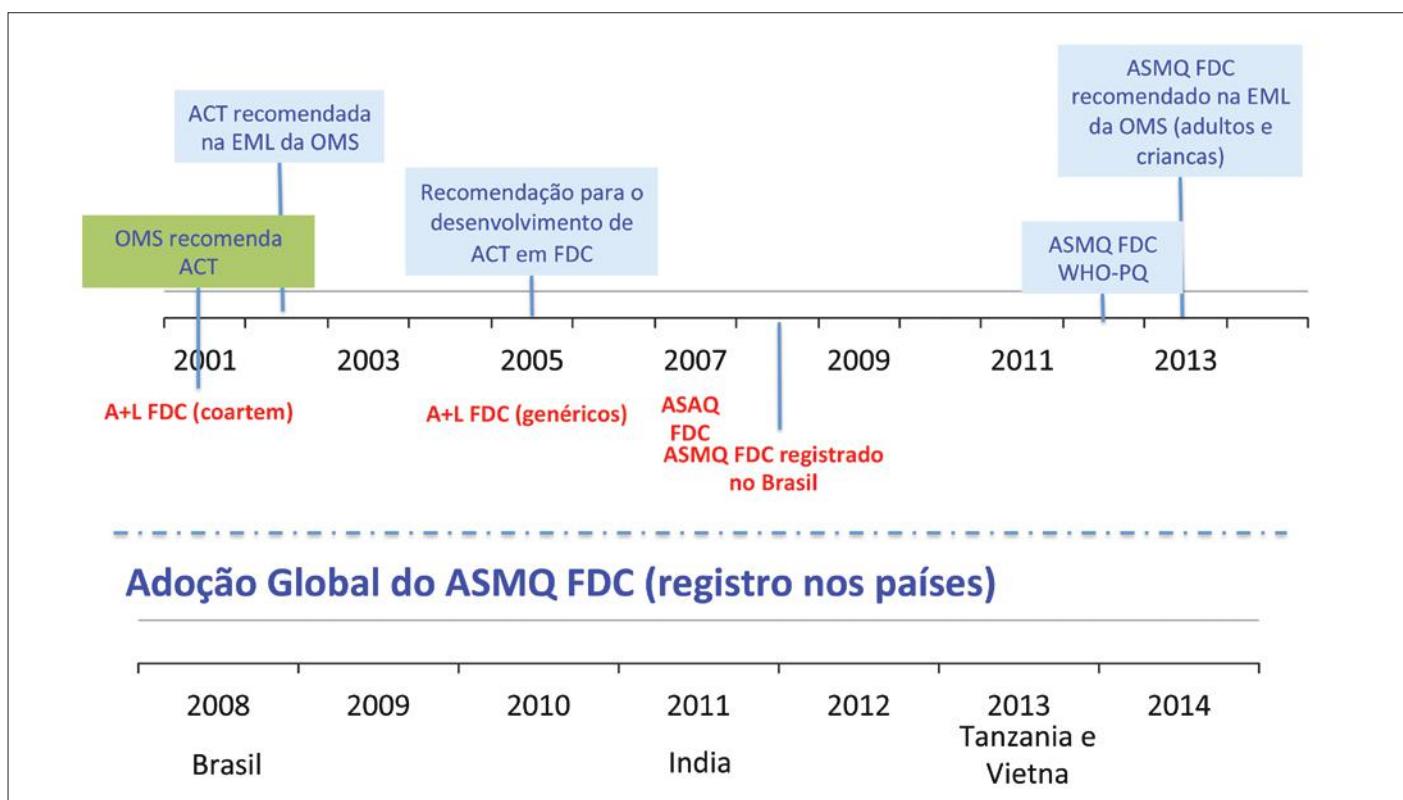
Por fim, um ponto transversal a análise, reforçado durante a oficina, refere-se às próprias mudanças do panorama da malária no Brasil e no mundo (ver seção ‘Panorama da malária no mundo e no Brasil’, p.8), em termos epidemiológicos, políticos, cenário de P&D e produtos disponíveis. As variações da demanda de ASMQ FDC também estão associadas a uma diminuição significativa dos casos de malária por *P.falciparum*. Para ilustrar, o número de casos notificados de malária por *P.falciparum* em 2000 para Brasil, Bolívia, Colômbia, Peru e Venezuela foram 211.991, ao passo que em 2013 foi de 80.469. Adicionalmente, é importante considerar que no início do processo de desenvolvimento do ASMQ FDC, proposta lançada no mesmo momento em que o projeto para o desenvolvimento do ASAQ FDC, só havia uma combinação disponível no mercado (AL [CoartemÔ]). No entanto, no momento em que o ASMQ FDC foi lançado, havia outros ACTs em FDC disponíveis, incluindo o próprio produto da DNDI – ASAQ – lançado em 2007. Para este produto, já foram distribuídos 400 milhões de comprimidos. Há que se reconhecer, portanto, que o ASMQ FDC já foi lançado tendo disponível no mercado pelo menos duas alternativas terapêuticas em FDC – o A+L e o ASAQ – configurando-se neste caso potenciais concorrentes para uma mesma indicação. Esse aspecto pode contribuir na explicação da irregularidade e diminuição da demanda do ASMQ ao longo do tempo, em especial diante da pouca clareza dos guias terapêuticos internacionais de malária a respeito dos critérios para escolha das diferentes FDCs em contextos epidemiológicos distintos (resistência, população-alvo, etc.).

Quadro 5. Tratamento adquiridos segundo país e fornecedor no período 2008-2015.

PAÍS	TRATAMENTOS ADQUIRIDOS 2008-2012	TRATAMENTOS ADQUIRIDOS 2013	TRATAMENTOS ADQUIRIDOS 2014	TRATAMENTOS ADQUIRIDOS 2015
BRASIL	260.000 incluindo estudos clínicos e doações (Farmanguinhos)			
ÍNDIA	533.340 adquiridos pelo Ministério da Saúde* (Farmanguinhos)	4.500 adquiridos pelo Ministério da Saúde* (Farmanguinhos)		
CAMBOJA	77 pacientes 2007-2008 para estudo clínico (Farmanguinhos) 23.000 (Cipla)	5.000 (Cipla)	Sem vendas	Sem vendas
TAILÂNDIA- MYANMAR	45 pacientes em 2010 para estudo clínico (Farmanguinhos) Doação de 30.000 tratamentos (Farmanguinhos)			480 tratamentos para estudo clínico (Cipla)
VENEZUELA	169 pacientes em 2008-2009 para estudo clínico (Farmanguinhos)			2.500 para estudos clínicos (Cipla)
BOLÍVIA		3.660 (Farmanguinhos) 378.610 (Cipla)		160.050 (Farmanguinhos)
NIGÉRIA	1.700 doação (Farmanguinhos)			
TOTAL	540 tratamentos (Cipla)	388.970	4.500	163.030
TOTAL DO PERÍODO	817.171			
	1.373.671 (72% das quantidades fornecidas por Farmanguinhos e 28% pela Cipla)			

* Dado coletado pela Lei de Acesso a Informação no Brasil

Figura 10. Cronologia do lançamento do ASMQ FDC.



Adoção

ADOÇÃO GLOBAL

A Figura 10 ilustra a cronologia do lançamento do ASMQ FDC em relação a outras ACT em FDC e dos países onde o produto já foi registrado.

Foi reiterado por diferentes entrevistados o reconhecimento de que o desenvolvimento da FDC de ASMQ se inseria num contexto internacional favorável à adoção de ACT para malária (D-AI-1; D-AI-2; A-IO-3; G-DM-1), especialmente a partir das recomendações da OMS em 2001.

Vale ressaltar que em 2005, a OMS recomendou a adoção e o desenvolvimento de FDC para o tratamento de malária por *P.falciparum* não complicada³⁹. A 2ª edição do Protocolo de Tratamento para Malária⁴⁰, publicado em 2010, manteve a recomendação pelo uso de ACT para o tratamento de malária *falciparum* não complicada, orientando uma das seguintes opções: artemeter + lumefantrina (AL; Coartemâ), artesunato + amodiaquina (ASAQ), artesunato + mefloquina (ASMQ), artesunato + sulfadoxina-pirimetamina (ASSP) e dehidroartemisinina + piperaquina (DHA+PPQ), tendo este último sido incorporado na referida edição.

Importante ressaltar que o protocolo de 2010 da OMS⁴⁰ não faz uma distinção clara entre as diferentes opções de ACT, recomendando que a escolha da opção mais adequada a

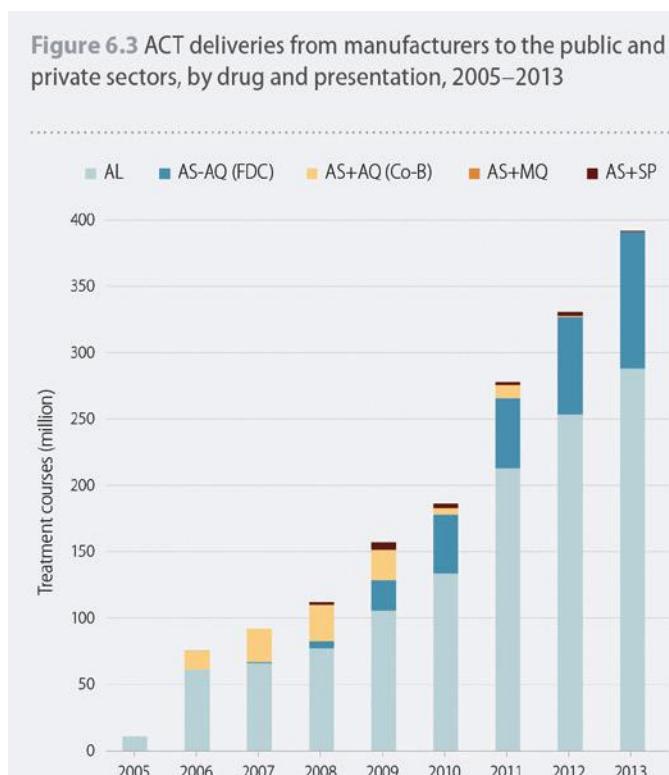
cada contexto deve basear-se na eficácia do fármaco a ser associado ao derivado de artemisinina. O perfil de resistência deste fármaco também pode comprometer a eficácia da associação. Também é reconhecido que a disponibilidade de FDC dessas associações de ACT é altamente preferencial frente às alternativas dos fármacos isolados ou apresentados em co-blister.

Nesse sentido, o ASMQ FDC para o tratamento de malária por *P.falciparum* não complicada é uma das alternativas terapêuticas entre outras ACT igualmente disponíveis e sua adoção teria que levar em consideração o perfil de resistência à mefloquina nos diferentes contextos.

Outro indicador da adoção global refere-se à Lista Modelo da OMS de Medicamentos Essenciais (EML). As ACT estão previstas na EML desde 2002⁴¹. Naquele ano, na 12ª edição para adultos, a combinação de artemeter+lumefantrina foi prevista entre as opções de tratamento. Os derivados de artemisinina artemeter e artesunato, isolados, foram recomendados em 2003, na 13ª edição para adultos⁴².

O FDC AL está presente na EML de 2002, persistindo nas subsequentes⁴¹⁻⁴⁸, enquanto o ASAQ é incluído a partir de 2011 (17a Edição) e o ASMQ a partir de 2013 (18a Edição). A FDC AL foi incorporado desde a 1a edição da EML para crianças, em 2007⁴⁹⁻⁵³, enquanto o ASAQ e o ASMQ foram incorporados a partir de 2011⁵¹⁻⁵³. A inclusão do ASMQ em FDC na EML da OMS foi resultante de uma submissão feita pela DNDi em 2012⁴. O Relatório Mundial de Malária de 2014³ sinaliza a crescente adoção global de ACT, de 11 milhões de cursos de tratamento em 2005 para 392 milhões em 2013, mercado porém altamente dominado pelo AL (Figura 11).

Figura 11. Incorporação de ACTs, 2005-2013

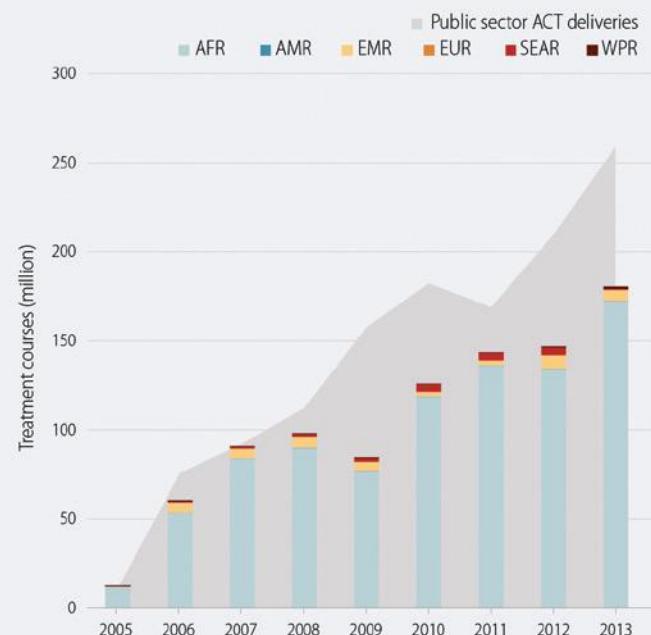


ACT, artemisinin-based combination therapy; AL, artemether-lumefantrine; AMFr, Affordable Medicine Facility-malaria; AQ, amodiaquine; AS, artesunate; Co-B, co-blister; FDC, fixed-dose combination; MQ, mefloquine; SP, sulfadoxine-pyrimethamine

Source: ACT deliveries (2005–2013*), data provided by eight companies eligible for procurement by WHO/UNICEF.

*2005–2009 data reflects public sector only; 2010–2013 data includes public sector plus AMFr (public and private sectors).

Figure 6.4 Number of ACT treatment courses distributed by NMCPs, by WHO region, and ACT treatment courses delivered to the public sector, 2005–2013



ACT, artemisinin-based combination therapy; AFR, African Region; AMFr, Affordable Medicine Facility-malaria; AMR, Region of the Americas; EMR, Eastern Mediterranean Region; EUR, European Region; NMCP, national malaria control programme; SEAR, South-East Asia Region; WPR, Western Pacific Region

Source: NMCP data and ACT deliveries (2005–2013*), data provided by eight companies eligible for procurement by WHO/UNICEF.

*2005–2009 data reflects public sector only; 2010–2013 data includes public sector plus AMFr (public and private sectors).

Fonte: OMS, 2014

Uma última vertente de esforço para adoção global e nacional do medicamento refere-se aos diferentes estudos clínicos realizados até o presente. Entre 1992 e 2011 foram realizados 91 estudos clínicos abertos e randomizados em 22 países envolvendo a associação de AS+MQ, com administração dos fármacos isolados ou em FDCvi. A FDC do ASMQ esteve presente em estudos realizados na Tailândia, Myanmar e Brasil. Na região da América Latina, foram realizados 10 estudos em cinco países (Peru, Bolívia, Equador, Colômbia e Brasil) (Quadro 6).

Importante notar que os estudos realizados nos países da América Latina apontaram taxa de cura corrigida por PCR de 100% e resultados da eficácia variando de 80-100%. O único estudo envolvendo ASMQ FDC na região, realizado no Brasil, demonstrou eficácia >90% (Quadro 7).

Quadro 6. Estudos clínicos realizados envolvendo o ASMQ, 1992 a 2011.

CONTINENTE	PAÍSES	NÚMERO DE ESTUDOS	NÚMERO DE PACIENTES	TOTAL DE PACIENTES POR CONTINENTE	ANO DO ESTUDO	ANO DA PUBLICAÇÃO
Sudeste Asiático	Tailândia, ASMQ FDC N=275	31	7.627	9.337	1992-2011	1995-2012
	Myanmar, ASMQ FDC N=169	4	1.467		1998-2009	2004-2010
	Índia	3	122		2001-2008	2006-2012
	Bangladesh	1	121		2003	2005
Oeste pacífico	Camboja	19	1.419	2.294	2001-2008	2006-2012
	Laos	4	368		2002-2007	2004-2010
	Vietnã	3	507		1997-2008	2004-2012
América Latina	Peru	5	598	24.766	2000-2006	2003-2011
	Bolívia	1	70		2001	2004
	Equador	1	100		Nao disponível	2003
	Colômbia	2	153		2006-2008	2010-2012
	Brasil, ASMQ FDC N=23.845	1	23.845		2006-2008	2012
África	Senegal	2	299	1.968	2003-2008	2007-2010
	Mali	1	232		2004-2005	2008
	Gabão	2	92		2005-2006	2007-2010
	Nigéria	3	619		1994-2008	1998-2009
	Sudão	2	68		2000-2003	2003-2005
	Camarões	2	274		2006-2009	2010
	Quênia	1	129		2004	2006
	Costa do Marfim	1	75		2007	2011
	Camarões, Benin & Costa do Marfim	1	104		2001	2002
	Burkina Faso, Tanzânia & Costa do Marfim	1	76		2007-2008	2012
22 países		91 estudos	38.315 pacientes		De 1992 a 2011	De 1995-2012

Fonte: DNDI, 2012. Dossiê de submissão para inclusão do ASMQ FDC na WHO EML^v

Quadro 7. Estudos realizados na América Latina envolvendo AS+MQ.

ANO/PAÍS	AUTOR	ANO DO ESTUDO	MEDICAMENTOS	NÚMERO E IDADE DOS PACIENTES TRATADOS COM AS+MQ	AS+MQ TAXA DE CURA PCR CORRIGIDO
2003 ¹¹⁹ Peru Iquitos	Pillai DR	2000	AS+MQ (AS em 4 mg/kg/d para 3 dias e MQ em 15mg/kg dose única, (Produtor não especificado) e MQ	N=51 5-50	100%
2007 ⁵⁵ Peru Iquitos	Grande T	2003-2005	AS (Guilin) +MQ (Hoffman La-Roche) diário para 3 dias: AS em 4mg/kg/d e MQ em 8mg/kg/d e DHA-PQ	INN 260 5-60	99,6%
2012 ⁴⁷ Colômbia Tumaco	Carrasquilla G	2007-2008	AS+MQ (Mepha) em (AS em 4 mg/kg/d para 3 dias e MQ em 15mg/kg em D2 e 10 mg/kg em D3) vs. AL	N=53 12-65	100%

ESTUDOS NA AMÉRICA LATINA, PCR NÃO CORRIGIDO

ANO/PAÍS	AUTOR	ANO DO ESTUDO	MEDICAMENTOS	NÚMERO E IDADE DOS PACIENTES TRATADOS COM AS+MQ	AS+ MQ RESULTADO EFICÁCIA
2003 ¹²⁰ Peru Iquitos	Marquiho W	2000	AS+MQ (Mepha) em (AS em 4 mg/kg/d para 3 dias e MQ em 15mg/kg dose única) e MQ	N=61 5-50	100%
2003 ¹²¹ Equador Manabi, Pichincha, Esmeraldas, Guayas, Cahar & Los Rfos	Gomez L EA		AS capsula rectal (Mepha) ao longo de 3 dias em uma dose total de 30mg/kg + oral MQ (Mepha) em 20 mg/kg em DI	N=50 1-12	D28: 96% e D60: 88%
			AS cápsula rectal ao longo de 3 dias em uma dose total de 30mg/kg + oral MQ em 15-17mg/kg dose total em DI e D3	N=50 1-12	D28: 94% e D 60: 80%
2004 ¹²² Bolívia Beni & Pando	Avila JC	2001	AS+MQ (Mepha) em (AS em 4 mg/kg/d para 3 d e MQ em 15mg/kg dose única)	N=70 5-60	100%
2009 ¹²³ Peru	Gutman J	2004-2005	AS (Mepha)+MQ (Roche, Mepha & A:C: Pharma) (AS em 4 mg/kg/d para 3 dias e MQ em 15mg/kg DI e 10 mg/kg D2)	N= 34 >18 -61	100%
2011 ¹²⁴ Peru Iquitos	Macedo de Oliveira A	2005-2006	AS+MQ (A.C. Farma Laboratories) em (AS em 4 mg/kg/d para 3 dias e MQ em 15mg/kg para 2 dias), observado e não observado	N= 96 e 96 3-78	98,9%
2010 ¹²⁵ Colômbia Antioquia	Alvarez G	2006-2007	AS+MQ diário para 3 dias em 12 e 15 mg/kg/d e AS+MQ+PQ (Produtor não especificado)	N=25 e 25 1-80	100%
2012 ⁶² Brasil Vale do Juruá na região Amazônica	Santelli A	2006-2008	ASMQ (Farmanguinhos)	N= 23.845 >6 meses	>90%

Fonte: DNDi, 2012. Dossiê de submissão para inclusão do ASMQ FDC na WHO EML^v

A realização de estudos clínicos no âmbito das doenças negligenciadas pode ser considerada uma via importante para sustentar a adoção de uma determinada tecnologia em um contexto específico. Isso porque, enquanto o protocolo de tratamento da malária recomendado pela OMS propõe a adoção de algum tipo de ACT com escolha baseada no grau de resistência do fármaco associado ao derivado de artemisinina, o estudo clínico pode fornecer informações mais precisas sobre essas especificidades.

Para ilustrar, embora a associação de AS+MQ fosse recomendada como primeira linha para o tratamento da malária não complicada por *P.falciparum* no Myanmar desde 1996, o estudo clínico realizado⁵⁴ entre 2008 e 2009 envolvendo cinco esquemas de ACT confirmou que esta associação, assim como sua apresentação em dose fixa, era a mais adequada frente às outras alternativas. Este estudo⁵⁴ envolveu Médicos Sem Fronteiras, muito embora a organização não tenha adotado de

forma sistemática o uso do ASMQ FDC em seus projetos (ADM-2; ADM-1). No Guia de tratamento proposto por MSF o ASMQ é um dos ACTs recomendados, cabendo ressaltar que não foi muito fácil a localização do documento pela equipe de pesquisa⁵⁵.

Até 2012, o AS+MQ era recomendado nos protocolos nacionais para malária não complicada por *P.falciparum* nos seguintes países^v:

- Ásia: Camboja, Malásia, Tailândia e Myanmar como opções de 1^a linha e no Vietnã como esquema de resgate;
- América Latina: Peru, Venezuela, Bolívia como primeira linha, no Brasil para região extra-amazônica e na Nicarágua como opção de 2^a linha.

Revisão da Cochrane sobre ACT⁵⁶ sugere que, dependendo do grau de resistência à mefloquina, a associação de AS+MQ pode ser indicada em qualquer contexto na Ásia, América Latina e até mesmo na África para malária não complicada por *P.falciparum*.

Nesse sentido, foram mencionadas duas possíveis oportunidades para a adoção do ASMQ FDC, no momento mais recente em contextos adicionais aos já existentes (A-IO-4; A-IO-1):

- a. A possibilidade de indicação no contexto africano para malária não complicada por *P.falciparum*: a partir das recomendações da OMS em 2010 (protocolo terapêutico) e a partir dos resultados do estudo de fase IV realizado pela DNDI em crianças na Tanzânia, Burkina Faso e Quênia;
- b. A potencial indicação para malária causada por *Plasmodium vivax*⁵⁷.

Embora registro sanitário e inclusão nos protocolos nacionais de tratamento sejam indicadores da adoção em nível nacional, optou-se por considerá-los na 'adoção global' para mostrar o panorama mundial do uso do ASMQ em FDC.

O ASMQ FDC está registrado nos seguintes países: Brasil (2008), Índia (2011), Myanmar (2012), Malásia (2012), Vietnã (2013), Tanzânia (2013), Níger (2014) e Burkina Faso (2014). O primeiro registro sanitário, obtido no Brasil, foi concedido à Farmanguinhos pela Anvisa. Os demais registros sanitários foram obtidos pela empresa indiana Cipla, parceiro receptor da tecnologia por Farmanguinhos.

Uma debilidade destacada por vários entrevistados (A-IO-3; B-IO-1; A-IO-2; B-DM-3; B-DM-1; B-IO-3; B-IO-2; B-DM-4) foi a falta de experiência de Farmanguinhos em realizar registros sanitários em outros países e fazer exportações, refletindo a capacidade de venda limitada do setor público, bem como uma fragilidade do próprio setor industrial farmacêutico no Brasil. As falas a seguir expressam como a experiência limitada de Farmanguinhos, enquanto fornecedor internacional, se refletia no contexto da parceria e das expectativas dos parceiros envolvidos:

[...] a expectativa que eles [Dndi] tinham com esse produto em determinado momento foi a expectativa que eles tiveram com a Sanofi, [...], porque Sanofi tem uma rede de distribuição internacional, a Sanofi, ela tem um business que é vender remédio, o business de Farmanguinhos não é vender remédio, o business de Farmanguinhos é distribuir remédio dentro do Brasil, dentro do Sistema Único de Saúde [...]” [B-IO-1]

[...] no caso do artesunato mefloquina, como era enfim um laboratório com muito menos experiência, dentro dessas áreas, um laboratório que tem como foco o Ministério da Saúde, as demandas do SUS, essa visão toda das necessidades do produto globais ficava de um lado, em segundo plano [...] não se fazia todas as coisas que precisava para poder fazer isso né, então, tanto que quando a gente olha hoje, quantos lugares da América Latina está registrado o produto?! E se olhar no Sudeste Asiático, quantos lugares a gente já registrou o produto? [A-IO-2]

Dada a experiência do parceiro receptor da tecnologia do ASMQ em comercializar no mercado internacional outros produtos, como ARV, a transferência de tecnologia contribuiu para acelerar a adoção do medicamento em outros países, especialmente o contexto asiático.

Apesar dessa debilidade identificada em Farmanguinhos, foi reconhecido também que o Projeto FACT em sua concepção original não previu uma estratégia abrangente para o registro nos diferentes países ou parcerias que contribuissem para sua

utilização (A-DM-1, análise acordo UE¹).

O desafio para adoção global do medicamento relacionado aos aspectos regulatórios não se limita à Farmanguinhos, mas é reconhecido como um desafio do projeto de uma maneira geral (A-IO-1). Adicionalmente, outro desafio relacionado à adoção do produto refere-se à própria organização do serviço em saúde, incluindo o treinamento de recursos humanos, estratégias de monitoramento dos efeitos adversos e estimativas de demanda (A-IO-1).

Uma outra abordagem para viabilizar a adoção internacional é a obtenção da Pré-Qualificação pela Organização Mundial da Saúde (WHO-PQ). A primeira obtenção da WHO-PQ para o ASMQ ocorreu em 2012, para o produto da empresa Cipla, empresa com ampla experiência na obtenção da WHO-PQ. Em 2015, Farmanguinhos fez a submissão do dossiê para que seu produto também possa obter a WHO-PQ.

Para Farmanguinhos, a obtenção da WHO-PQ representa um desafio e uma oportunidade importante. O objetivo de alcançar essa pré-qualificação foi considerado um desafio gerador de muito aprendizado em Farmanguinhos (B-DM-3, B-IO-4, C-DM-2). O tempo que esse processo levou, reconhecido como longo, foi atribuído às dificuldades características do setor público, prejudicando a comparação com a agilidade do setor privado (B-IO-2, B-IO-4, C-DM-2, B-IA-1). O ineditismo dessa experiência no Brasil desafiou as equipes de trabalho, mas foi entendida como uma importante oportunidade para a produção nacional e o acesso global ao medicamento que seria exportado pelo país (B-IO-4, B-IA-1, B-IO-2, B-DM-3).

É a primeira vez no Brasil que alguém pré-qualifica um produto, nem o setor privado, nem nenhum outro laboratório público, até agora, entrou com nenhum pedido de pré-qualificação na Organização Mundial da Saúde. Na Organização Mundial da Saúde, nós temos produtos pré-qualificados dos laboratórios privados da Índia, deve ter da África do Sul, Aspen, que é um laboratório na África do Sul, mas nenhum produtor brasileiro privado ou público pré-qualificou. É a primeira vez que nós temos, um processo extremamente complexo, porque são 4 ou 5 dossiês diferentes que têm que ser preenchidos com uma minúcia enorme e que teve até consultoria externa pra ajudar nesse processo, com um papel muito forte de DNDI, não apenas daqui, mas com a pessoa que veio de Genbra várias vezes com experiência e realmente vivência em regulação para trabalhar nisso. Foi uma lição aprendida muito grande para a gente poder pré-qualificar outros produtos no futuro [...] Foi um processo de aprendizado enorme essa pré-qualificação. [C-DM-2]

Na América Latina, vale mencionar duas iniciativas importantes que caracterizam oportunidades para a adoção do ASMQ FDC. A primeira refere-se à iniciativa da Ravreda e a segunda refere-se ao Fundo Rotatório da OPAS.

Conforme mencionado anteriormente, a Ravreda constituiu-se numa articulação coordenada pela OPAS, a partir de 2001, para a realização de estudos de resistência aos antimaláricos na região amazônica e contribuir para potenciais mudanças de protocolos coerentes com as novas recomendações da OMS.

Na perspectiva de vários entrevistados, uma das debilidades da parceria do ASMQ foi não ter havido uma articulação precoce com os diferentes atores e iniciativas na região que pudesse contribuir posteriormente para a adoção do produto (A-IO-2; A-IO-4; A-DM-2; A-DM-1; B-DM-1; B-IO-3; B-IO-1; F-IA-3). Para alguns, essa articulação foi sinalizada como uma atividade que deveria ter sido feito por Farmanguinhos. Entretanto, além dela não ter sido considerada desde o início do projeto, é provável que a definição deste papel entre os parceiros não tenha sido esclarecida desde o início.

O desenvolvimento do ASMQ FDC não teve relação com a dinâmica de atuação do Ravreda desde seu início. Foram



realizadas reuniões entre os atores, mas não foi identificado um envolvimento direto da Rede no processo de desenvolvimento do produto (D-IA-2). Houve até uma percepção de que os diálogos entre Farmanguinhos e a Rede foram pouco contínuos (A-DM-1).

A segunda iniciativa no nível regional refere-se ao Fundo Rotatório da OPAS. A partir do momento que alguns países da região tinham como opção de primeira linha a associação de AS+MQ, abria-se uma oportunidade para a aquisição da FDC produzida por Farmanguinhos (A-DM-1). Assim, a aquisição do ASMQ FDC poderia ser intermediada pela OPAS. Entretanto, Farmanguinhos não foi habilitado pela OPAS até 2013 por conta do processo de renovação do certificado de Boas Práticas de Fabricação (BPF) concedido pela Anvisa, concluído apenas em 2012, e dificultando a disponibilidade do produto na região (A-IO-2; A-IO-4; B-IO-3; B-IO-4).

Se por um lado, foram identificados diferentes aspectos que dificultam a adoção do ASMQ FDC (capacidade de exportação de Farmanguinhos, registros sanitários nos países), por outro, o lançamento do produto se deu num contexto de existência de duas alternativas terapêuticas em FDC – o AL e o ASAQ – estabelecendo um cenário concorrencial não só do ponto de vista do preço, como também da adoção da opção terapêutica para malária por *P.falciparum*.

ADOÇÃO NACIONAL – O CASO BRASILEIRO

Os derivados de artemisinina (artemeter, artesunato e diidroartemisinina) têm sido incluídos no protocolo nacional de tratamento para malária no Brasil desde 2001⁵⁸, quando foram indicados em monoterapia ou associação com outros antimaláricos para malária grave em áreas de multirresistência ao *P. falciparum*.

Em 2006, o Ministério da Saúde publicou o documento “Ações de controle para malária – manual para profissionais de saúde da atenção básica”⁵⁹ que, embora não substituisse o protocolo nacional de 2001, já incorporou entre as recomendações a adoção de esquemas envolvendo o ACT artemeter+lumefantrina na FDC (nome de marca Coartem®) para casos de malária por *P. falciparum*; junto com a primaquina para os casos de malária mista (*P. vivax* e *P. falciparum*); e, para gestantes nos 2º e 3º trimestres de gravidez com malária por *P.falciparum*.

Conforme discutem Osorio-de-Castro el al.⁶⁰, a adoção do ACT artemeter+lumefantrina na FDC no campo contou com a produção de encartes para orientação aos profissionais de saúde⁶¹.

Em 2010, o protocolo nacional de tratamento da malária foi atualizado⁶¹, incorporando também o ASMQ FDC, junto com primaquina, como mais uma opção de primeira escolha para o tratamento da malária por *P.falciparum* além do artemeter+lumefantrina e primaquina.

Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, o artesunato e a mefloquina constam nas Edições entre 2002 e 2009 (3ª a 6ª)⁶²⁻⁶⁵ os comprimidos de artesunato (50mg) e de mefloquina (250mg) sendo a FDC ASMQ incorporada em 2010 na 7ª Edição⁶⁶ e a FDC AL na 9ª Edição em 2014⁶⁷. A 7ª

Edição da RENAME sinaliza a recente produção de ASMQ em FDC por Farmanguinhos, assim como as evidências que esta apresentação estaria associada à redução de efeitos adversos em relação à mefloquina isolada.

Assim, enquanto o AL foi incluído no Programa Nacional de Controle de Malária (PNCM) em 2006 e apenas em 2014 na RENAME, o ASMQ foi incluído em ambos no mesmo ano, 2010. A diferença entre os produtos previstos na Rename e aqueles adotados pelo PNCM apontam para uma inconsistência das próprias orientações do Ministério da Saúde.

Outra iniciativa importante para sustentação da adoção do medicamento no contexto brasileiro foi a realização de um estudo de intervenção (fase IV) no Acre para avaliação da efetividade do ASMQ FDC, contando com representantes do PNCM, DNDI, Farmanguinhos, OPAS, universidades e Secretaria Estadual de Saúde no Acre³⁸.

O estudo caracterizou-se como uma análise de série temporal interrompida, cujo período considerado foi de julho de 2004 a dezembro de 2008, e a intervenção envolvendo o ASMQ abrangeu o período de julho de 2006 a dezembro de 2008 em três municípios do Acre. No âmbito do estudo 23.845 pacientes receberam ASMQ FDC. Os resultados apontaram para uma redução da taxa de incidência dos casos de malária por *P.falciparum* em todas as faixas etárias (Quadro 8), bem como nenhum relato de evento adverso grave.

Quadro 8. Taxas de incidência de *Plasmodium falciparum* (por 10.000 habitantes) estratificados por idade (Vale do Juruá)

Year (population at risk)	<1 year	1 to 6 years	7 to 13 years	≥14 years
2004 (96496)	5.58	56.43	55.56	60.22
2005 (106882)	22.64	148.58	161.81	164.33
2006 (109827)	67.95	298.59	327.63	307.84
2007 (112755)	22.88	68.15	79.64	71.44
2008 (103799)	13.38	38.58	38.01	33.61

Fonte: Santelli et al., 2012.

O estudo no Acre foi sinalizado por vários entrevistados como alcance positivo da implementação da parceria para o desenvolvimento do ASMQ FDC (F-IA-1; F-IA2; F-IA-3; F-DM-2; B-IO-1; A-IO-2; D-IA-2). A realização do estudo, iniciando a intervenção a partir de 2006 no país, também é demonstrativa de um esforço de adoção nacional de forma concomitante com o processo de obtenção do registro sanitário junto à Anvisa (concedido em 2008). Nesse sentido, interpreta-se que o ASMQ FDC tenha sido incorporado no protocolo terapêutico nacional em 2010 como consequência dessas iniciativas.

Adicionalmente, ressalta-se que o estudo no Acre foi percebido como uma estratégia que contribuiu não somente para demonstrar a efetividade do ASMQ FDC, o aumento da adesão ao tratamento e redução da incidência de malária, como também possibilitou uma mobilização no estado para a modificação da organização dos serviços em saúde (F-IA-2; F-IA-1).

Naquele momento, o estudo trouxe essa bagagem pra gente, a gente poder discutir instrumentos de controle para todas as ações relacionadas ao controle da malária, não só pra parte terapêutica, mas também pra todas as ações que naquele momento eram prioritárias e que teriam que andar muito bem [...] Então, acho que a vantagem foi essa, ter muitas mentes e a disponibilidade de muitos instrumentos e o que é mais importante: a gente mostrou a esses profissionais que esses instrumentos iriam melhorar muito as ações de controle e eles tomaram isso para si. [...] Nós usamos todos os instrumentos que eram possíveis ser utilizados nesse estudo e até hoje nós utilizamos ainda planilhas de controle de casos de falciparum [...] , o acompanhamento dos pacientes, [...] O legado do projeto ASMQ ficou para o Acre, isso é incontestável, a organização, o controle, o compromisso, o entendimento, a bagagem técnico-científica [...] pra gente, o que valeu foi isso. [...] Melhoramos muito o nosso serviço operacional, o serviço que chega à população. [F-IA-2]

O PNCM conta, pelo menos desde 2010⁶⁸, com um Comitê Técnico Assessor, de caráter consultivo, para dar orientações referentes ao controle da malária. Em 2012, este passou a se chamar Comitê Técnico Científico Assessor do Programa Nacional de Controle da Malária do Ministério da Saúde (CTA-PNCM/MS)⁶⁹ com a finalidade de assessorar em “aspectos técnicos e científicos necessários à vigilância epidemiológica, controle e assistência à saúde dos pacientes com Malária” (artigo 1º). Esses Comitês Técnicos incluíam especialistas em malária oriundos de diversas instituições do país.

Em 2012, o Comitê Técnico recomendou a substituição do ASMQ FDC pelo artemeter+lumefantrina como primeira opção na região do Acre^{VII}. Conforme informado, o artemeter+lumefantrina FDC passou a ser a primeira opção para a região amazônica enquanto o ASMQ FDC foi indicado para região extra-amazônica (F-IA-1; F-IA-2, F-IA3, A-OI2).

A maioria absoluta dos casos de malária no Brasil (99,5%) estão na região amazônica (Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins)⁷⁰. Assim, essa decisão significou na prática a retirada do ASMQ FDC como uma das primeiras opções de tratamento.

Vários entrevistados (B-DM-3; B-IO-3; A-IO-2; A-DM-1; B-IO-1; F-IA-3; F-IA-1; F-IA-2) sinalizaram que a justificativa para a recomendação pelo Comitê Técnico foi baseada nas evidências de resistência à mefloquina.

Alguns também sugerem que a opção pelo outro ACT pode ter sido influenciada pelo preço, muito embora ponderem que a diferença de preço entre as duas combinações não seja significativa (A-DM-1; B-IO-3). Durante a oficina presencial, o argumento da diferença de preço como justificativa para a substituição do tratamento foi veementemente discordada pelos participantes presentes.

A observação dos valores de compra praticados pelo Ministério da Saúde mostra queda nos valores da cartela entre no período considerado (2006-2014) para o AL FDC, sobretudo após a intermediação da compra pela OPAS, mesmo com a redução do volume total de compra (Tabela 2). O ASMQ, fornecido por Farmanguinhos teve aumento de preço em 2011, seguido de queda, quando considerados os valores corrigidos pelo IPCA (Tabela 3). Ainda assim, se tomado como comparador o valor do tratamento do adulto de fabricação de Farmanguinhos no ano de 2014 (R\$ 3,54), este é mais baixo ao último valor praticado na última venda do AL FDC pela CIPLA em 2010 (R\$ 4,01), considerando os valores corrigidos pelo IPCA.

Tabela 2. Total de cartelas, preço por tratamento e valor total da compra e fornecedor de artemeter + lumefantrina pelo Ministério da Saúde. Brasil, 2006-2014

ARTEMETER +LUMEFANTRINA (BLISTER)	2006 NOVARTIS			2007 NOVARTIS			2008 NOVARTIS			2009 CIPLA		
	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)
20MG+120MG C/06	14,880	2.03	30,272.32	10,080	1.57	15,840.96	18,720	1.36	25,458.82	12,000	1.26	15,093.60
20MG+120MG C/12	14,880	3.74	55,597.88	14,400	3.14	45,259.91	34,560	2.72	94,002.28	18,000	2.49	44,733.01
20MG+120MG C/18	124,320	7.09	880,896.22	132,240	6.15	813,923.76	159,450	5.15	820,398.16	87,990	4.35	382,420.54
20MG+120MG C/24	115200	7.19	828,677.68	121200	6.29	761,875.03	124890	5.44	679,394.97	69990	4.54	317,620.23
TOTAL	269,280	—	1,795,444.10	277,920	—	1,636,899.66	337,620	—	1,619,254.22	187,980	—	759,867.38
ARTEMETER +LUMEFANTRINA (BLISTER)	2010 CIPLA			2012 OPAS			2013 OPAS			2014 OPAS		
	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)
20MG+120MG C/06	12,300	1.48	18,148.61	25,200	1.00	25,255.10	16,140	1.09	17,629.74	30	1.03	30.80
20MG+120MG C/12	20,160	2.35	47,319.57	32,400	1.52	49,252.08	20,340	1.67	34,042.44	30	1.57	47.19
20MG+120MG C/18	109,860	3.87	424,674.40	144,810	2.87	415,342.19	103,920	2.83	293,709.79	120	2.64	316.36
20MG+120MG C/24	89640	4.01	359,588.12	112650	2.97	334,626.17	83460	2.90	242,390.03	90	2.73	245.64
TOTAL	231,960	—	849,730.71	315,060	—	824,475.54	223,860	—	587,772.00	270	—	639.99

Fonte: calculado a partir de dados fornecidos pelo Ministério da Saúde.

Tabela 3. Total de cartelas, preço por tratamento e valor total da compra e fornecedor de artesunato + mefloquina pelo Ministério da Saúde. Brasil, 2009-2014

ARTESUNATO +MEFLOQUINA (blister)	2009 FIOCRUZ			2010 FIOCRUZ			2011 FIOCRUZ			2012 FIOCRUZ			2014 FIOCRUZ		
	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Preço por tratamento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	31,590	0.79	25,046.21	4,830	0.75	3,615.78	5,030	2.11	10,607.06	20,560	1.99	40,963.80	1,000	1.77	1,767.90
100+220MG C/06	126,420	0.79	100,232.37	34,800	0.75	26,051.61	31,590	4.22	133,231.40	36,180	3.98	144,170.24	1,500	3.54	5,303.70
25+55MG C/03	18,000	0.20	3,526.06	30,000	0.18	5,548.83	23,020	0.52	11,993.82	20,230	0.49	9,958.59	1,000	0.44	435.00
25+55MG C/06	36,000	0.20	7,052.12	72,000	0.18	13,317.19	23,370	1.04	24,352.33	19,720	0.98	19,415.08	1,000	0.87	873.60
Total	212,010	—	135,856.76	141,630	—	48,533.42	83,010	—	180,184.61	96,690	—	214,507.71	4,500	—	8,380.20

Fonte: calculado a partir de dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, corrigidos pelo IPCA



Há várias percepções relativas à recomendação do AL FDC em detrimento do ASMQ FDC feita pelo Comitê Técnico. Embora ele tenha caráter recomendatório e não decisório, uma das perspectivas é que o PNCM adota todas as recomendações feitas pelo Comitê, tendo ele, portanto, um papel também na orientação sobre a incorporação de tecnologias. Os Comitês Técnicos foram reformulados a partir de 2011 e a incorporação de tecnologia também passou a ser realizada pela Conitec. Este argumento é compreensível, na medida que dentro do Comitê há representação do próprio Ministério da Saúde (SVS). Na Portaria que estabeleceu em janeiro de 2012⁶⁹ os membros do Comitê, havia também representações do Conas, Conasems, OPAS, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Instituto Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Conselho Nacional de Mulheres Indígenas, Confederação Nacional de Trabalhadores na Agricultura, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

É compreensível e louvável a autonomia de decisão do PNCM. A questão é a baixa transparência deste processo decisório, uma vez que os dossis de revisão de evidência ou o registro das reuniões onde o tema foi discutido, se existentes não foram de fácil acesso.

Outra perspectiva, é que a decisão pela substituição da opção de ACT como primeira linha foi do tipo “top-down”, vinda do Ministério da Saúde para os estados, sem envolver a participação dos mesmos na discussão e provocando mudanças significativas nas práticas ora implementadas nos serviços de saúde (F-IA-2).

Ainda outra perspectiva, mencionada anteriormente, é que a interlocução dos representantes do projeto de desenvolvimento do ASMQ (DNDI/Farmanguinhos) com os diferentes atores envolvidos no enfrentamento da malária foi insuficiente ao

longo do percurso do projeto (F-IA-1; F-IA-3; B-IO-3; A-IO-2; A-DM-1; A-DM-2).

Por exemplo, percebeu-se que, a interlocução com o PNCM foi desencadeada tarde, muito depois do início projeto FACT. Ainda que tal interlocução possa ser ilustrada pela realização do estudo no Acre, o mesmo não foi feito com o Comitê Técnico Assessor da Malária (F-IA-1; F-IA-3), cujo papel, entre outros, era assessorar o programa na incorporação de tecnologias.

No caso específico desta recomendação do Comitê Técnico para a substituição de ACT na região amazônica em 2012, não era do conhecimento da DNDI sequer a existência deste Comitê (A-DM-1). Ao se ter ciência, a DNDI empreendeu esforços para desconstruir, com base em estudos científicos^{71,72}, os argumentos utilizados na justificativa para a substituição. Para ilustrar, a DNDI organizou uma reunião durante um congresso internacional de malária^{VIII}, em setembro de 2012, no Rio de Janeiro, com representantes, entre outros, de Farmanguinhos e do Comitê Técnico Assessor, no intuito de contra-argumentar a justificativa da resistência à mefloquina (A-DM-1; B-IO-2).

Um dos possíveis efeitos da decisão de substituição de ACT na região amazônica é que o Ministério da Saúde não fez solicitações de ASMQ FDC a Farmanguinhos em 2013 e solicitou quantidade pífia em 2014 (1000 tratamento para cada faixa etária) (B-DM-3; B-IO-2) (Tabela 3), comprometendo estratégias de programação para produção e entrega do produto.

Algumas oportunidades para uma potencial reconsideração do ASMQ FDC sinalizadas foram as pesquisas⁷³ que sugerem uma possível indicação para casos de malária por *P.vivax* (A-DM-1; B-IO-3; B-IO-1; F-IA-1), as possibilidades na revisão do protocolo da terapêutica da malária no país (F-IA-1) e

até mesmo a possibilidade de o ASMQ ser uma espécie de “backup” para os casos de resistência à primeira opção de ACT (artemeter+lumefantrina) (F-DM-2).

Adicionalmente, considerando que a administração do ASMQ FDC tem vantagens em relação ao AL FDC (menos tomadas diárias), foi sinalizado durante a oficina que um dos argumentos para sustentar a adoção do primeiro poderia ser baseado nas vantagens para adesão ao tratamento.

Percepções dos entrevistados a respeito do sucesso do projeto de desenvolvimento do ASMQ

A pergunta sobre a percepção do sucesso do projeto ASMQ ensejou um espectro de leituras e reflexões que traduzem bem os resultados apresentados nas seções anteriores. Em síntese, pode-se dizer que as respostas refletiram a ideia de que o projeto oscilou entre o sucesso do ponto de vista do desenvolvimento até a obtenção do registro sanitário, e o insucesso resultante da não utilização ampla do medicamento pelas pessoas que dele necessitam.

Entre os elementos relacionados ao sucesso do projeto, há um reconhecimento claro tanto por representantes da DNDI como de Farmanguinhos de que houve um ganho de capacitação e aumento de conhecimento no que se refere às diferentes etapas do desenvolvimento de um medicamento, além de produção técnica nessas etapas (A-DM-1; A-IO-2; A-IO-3; A-IO-4; C-DM-2; C-DM-1; B-DM-3; B-IO-1; B-IO-3; B-IO-4). Os ganhos percebidos pelo estudo de fase IV no Acre no período de 2006 e 2008 também incluem mudanças na organização dos serviços de saúde que contribuíram para o controle da malária naquela área (F-IA-2).

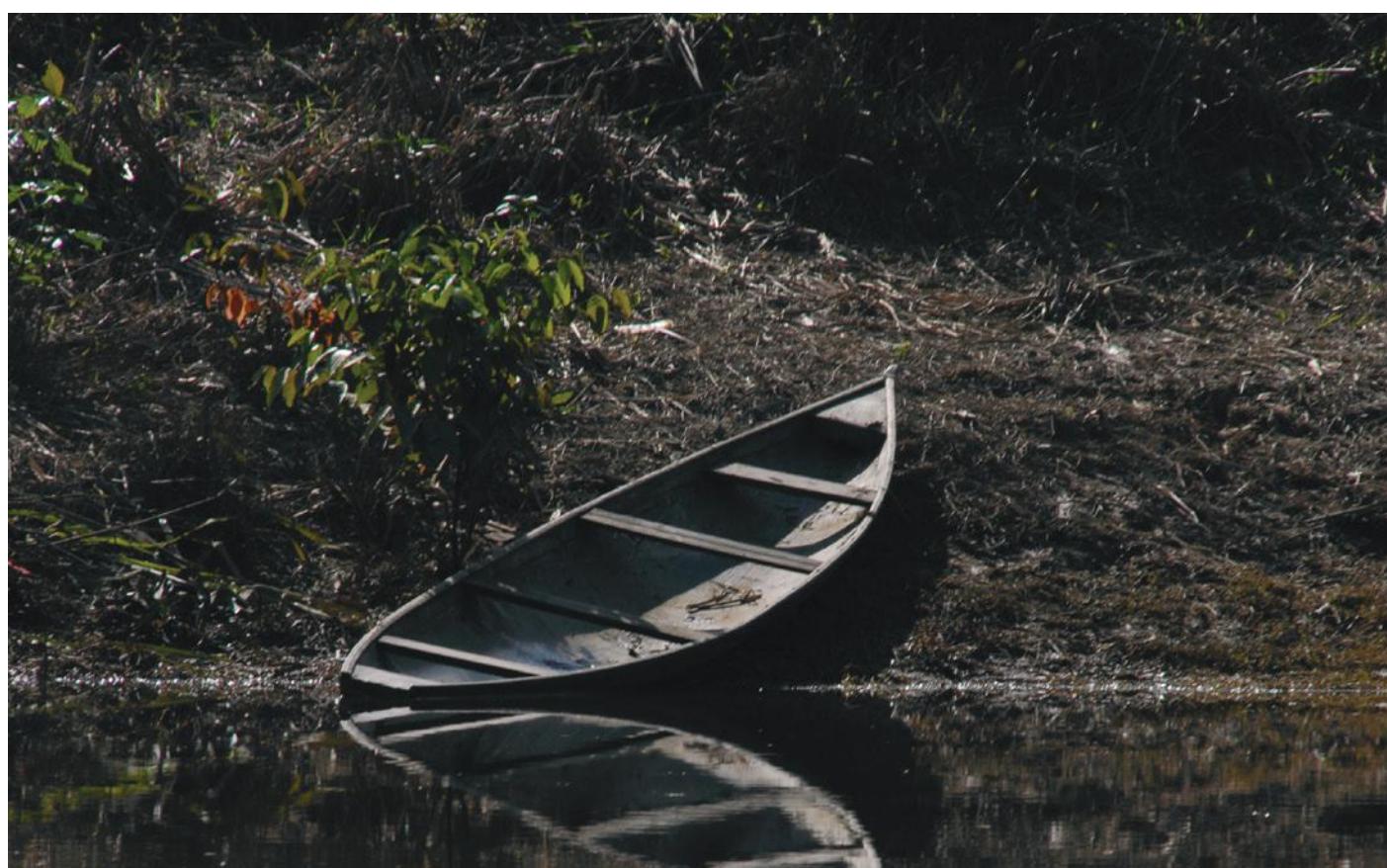
Além disso, para representantes da Fiocruz, a parceria representou a inauguração de um novo modelo de

desenvolvimento tecnológico (modelo PDP) (B-IO-1) e a Fiocruz apostou neste modelo (C-DM-1). O desenvolvimento e lançamento do ASMQ FDC significou que Farmanguinhos cumpriu com sua missão, de realizar uma produção voltada para a saúde pública (B-DM-2). O projeto também foi percebido como um divisor de águas para Farmanguinhos (B-IO-3) no que se refere à incorporação de diferentes procedimentos à rotina da instituição e também representou um salto em seu posicionamento, ensejando a auferição de prêmios e certificações internacionais (B-DM-3; B-IO-4).

Apesar da percepção de sucesso gerada pelo ganho de aprendizado e alcance da etapa do registro sanitário do produto, houve também um reconhecimento de que seu desenvolvimento levou muito mais tempo do que o esperado (A-IO-2; A-IO-3; B-DM-4; B-IO-1; B-IO-2; B-IA-1; F-DM-2).

Entre os gargalos mencionados, cabe citar as dificuldades de cumprimento de prazos e lentidão de processos em Farmanguinhos, além das variações de priorização do projeto pelas diferentes diretorias. Esses gargalos geraram frustrações, excessos de cobranças de um parceiro ao outro e foram considerados desgastantes para a DNDI (A-DM1; A-DM-2; B-IA-1). As experiências vivenciadas no projeto do ASMQ também geraram reflexões dentro da própria DNDI quanto aos critérios para escolha dos parceiros em experiências futuras e a necessidade de se fazer considerações técnicas e políticas (A-DM-1; A-IO-2).

Para ilustrar a demora mencionada pelos entrevistados, o primeiro contrato relacionado à parceria, com a Comissão Europeia, aponta um período de três anos para o desenvolvimento (até o registro sanitário), ou seja, de 2002 a 2004. O mesmo foi renovado por mais dois anos (até 2006) e o registro sanitário só foi concedido pela Anvisa em 2008. Em contraste, a outra combinação do Consórcio FACT – o ASAQ – foi lançada em 2007.



Um dos balanços também trazidos por representantes da DNDI (A-DM-1; A-IO-4) refere-se à potencial nocividade gerada quando um dos parceiros oferece todas as condições para o avanço da parceria, pois o outro parceiro pode não aprender a avançar de forma independente e autônoma.

Por outro lado, também foi apontada uma percepção de que o desenvolvimento do medicamento se deu num contexto de ausência de marcos regulatórios bem definidos no Brasil e muitas mudanças tiveram que ser feitas ao longo do percurso. Apesar dos diferentes elementos do contexto que possam ter criado barreiras para o processo de desenvolvimento, responsabilizou-se a Fiocruz por quase todas as dificuldades do processo e a instituição não se defendeu adequadamente (B-IO-1).

No que se refere à disponibilidade oportuna do produto, considera-se que o desenvolvimento em Farmanguinhos foi a base para a transferência de tecnologia à Cipla que, por sua vez, teve condições de se pré-qualificar pela OMS em 2012 e contribuir para esforços de disponibilização (registro sanitário) em diferentes países do mundo (A-IO-1; B-IA-1).

É também no marco da parceria que Farmanguinhos pôde vivenciar a implementação do pedido para pré-qualificação pela OMS que, apesar dos desafios encontrados no processo, representou o 1º produto na América Latina de um laboratório público a receber esta qualificação e um enorme ganho de aprendizado (A-DM-1; B-DM-1; B-IO-2).

Conforme mencionado, apesar dos esforços em assegurar a disponibilidade do produto por pelo menos dois produtores, também foi relatada uma série de frustrações relacionadas à não adoção ampla do produto no Brasil e na América Latina (A-IO-1; A-IO-2; B-IO-1; B-IO-2).

Na perspectiva da programação da produção por Farmanguinhos, foram também relatadas a frustração em não se estar produzindo o produto em larga escala para o Brasil (B-DM-3) e a ausência de uma programação antecipada do produto que possibilite o planejamento da produção para assegurar disponibilidade oportuna (B-IO-2). A percepção de dificuldade de localização de fornecedores do ASMQ para aquisições na América Latina de forma oportuna é um possível reflexo desta situação (D-IA-1).

No que se refere às mudanças para não adoção do medicamento no Brasil, uma das percepções é que não houve uma articulação suficiente com os fóruns de incorporação do Ministério da Saúde para assegurar sua ampla adoção no país (F-IA-1). O argumento da resistência à mefloquina prevaleceu nesta decisão (F-DM-2; F-IA-1).

O Quadro 9 sintetiza as percepções quanto ao sucesso da parceria considerando tanto os pontos centrais da missão da DNDI quanto as dimensões do acesso no modelo Teórico adotado no estudo.

Quadro 9. Síntese das percepções relacionadas ao sucesso da parceria

QUANTO À MISSÃO DA DNDI	
CAPACITY BUILDING	Sim, houve aprendizado organizacional e individual
DELIVERY	Parcialmente (sim do ponto de vista do desenvolvimento até o registro, existência de 2 fornecedores; não do ponto de vista da utilização ampla)
ADVOCACY	Sim (produção de informação técnica e conhecimento; comprovação da possibilidade de fazer desenvolvimento de medicamentos no marco de um novo modelo - PDP)
DIMENSÕES DO ACESSO	
ARQUITETURA	Baixo sucesso, pois houve tensões pela priorização diferenciada dada ao projeto pelos diferentes parceiros
DISPONIBILIDADE-PRODUÇÃO	Sucesso parcial, há duas fontes produtoras, porém aquisição do IFA (mefloquina) é cara e difícil
DISPONIBILIDADE-PROGRAMAÇÃO	Baixo sucesso, pois não sabe quando os países pretendem comprar e qual será a quantidade
DISPONIBILIDADE- AQUISIÇÃO	Não, baixa disponibilidade nos mercados alvo de Farmanguinhos
ADOÇÃO GLOBAL	Sucesso parcial, pré-qualificação da OMS e incluído como primeira linha em protocolos de oito países, quatro deles nas Américas.
ADOÇÃO NACIONAL (BRASIL)	Baixo sucesso, não adoção ampla pelo PNCM (apenas na região extra-amazônica; arthemeter-lumefantrina chegou primeiro)

LIÇÕES APRENDIDAS

Arquitetura

- A sensibilização criada por diferentes atores suscitou a mobilização de recursos para as doenças negligenciadas, incluindo a Comissão Europeia, que iniciou o projeto específico relacionado a combinações em dose fixa para o tratamento da malária. **O acordo inicial com essa Comissão não sinalizava as etapas do acesso subsequentes à obtenção do produto** (e.g. registro, pré-qualificação, canais de distribuição, adoção nos mercados nacional e internacional). Ressalta-se o **caráter inovador desse projeto, que antecede a criação da DNDI**. Importante que o plano completo, até a adoção pelos usuários finais seja considerada em futuras iniciativas deste tipo. Apesar de as competências de cada parceiro estarem bem definidas durante o desenvolvimento do produto, faltavam etapas e o alinhamento entre elas.
- No momento da decisão para o desenvolvimento do ASMQ, **havia poucos grupos de pesquisa dispostos a investir no desenvolvimento de FDC para malária**. Esse desenvolvimento, no entanto, representava uma estratégia sinérgica aos esforços de enfrentamento da malária nos contextos onde MSF atuava, especialmente na África. A **expectativa que originou o projeto, por parte de MSF, assim como dos demais parceiros envolvidos, era, portanto, a de obter “ferramentas simples, a preços acessíveis e fáceis de administrar” para a malária**. A Fiocruz, foi um dos sócios fundadores da DNDI (ator que substituiria MSF na coordenação do projeto), o que favoreceu a sua escolha como parceiro para o desenvolvimento do ASMQ.
- O projeto foi claramente **prioritário na DNDI ao longo de todo o seu desenvolvimento** e um mesmo coordenador geral se manteve do início ao fim. Sua **prioridade foi variável em Farmanguinhos** ao longo do tempo, uma provável decorrência das mudanças de gestor. A **menor rotatividade em termos de RH do lado da coordenação do projeto ASMQ na DNDI do que do lado de Farmanguinhos** teve potenciais implicações no risco de perda de memória, orientação e apoio político-institucional.
- A **despeito dos esforços de coordenação, com reuniões periódicas e acompanhamento presente, havia baixa claridade de alguns atores, em ambos os lados da parceria, quanto aos papéis e ao objetivo final** do projeto (Produto desenvolvido? Produto registrado? Produto distribuído aos usuários?). Foi evidente a necessidade de **bases contratuais bastante claras desde o início de um projeto** e para todas as suas fases, especialmente em projetos de longa duração.
- A **importância do desenvolvimento de produtos para doenças negligenciadas, incluídos vários princípios** (e.g. comodidade posológica, delinkage de preço final, isenção patentária), era **um grande ponto de convergência de interesses e da missão da DNDI, Fiocruz e MSF**. No entanto, na questão específica das patentes, **não havia uma unidade de pensamento na Fiocruz e entre a Fiocruz e os parceiros MSF e DNDI**, o que gerou, no período inicial, divergências sobre as medidas a serem adotadas no projeto.

- O projeto evidencia o avanço do Brasil como relevante ator regional e global, a consolidação da DNDI como uma organização de pesquisa e desenvolvimento em doenças negligenciadas e a importância de um consórcio internacional para uma parceria público-privada inovadora no país. A maioria dos atores entrevistados se mostrou favorável a parcerias futuras.
- **Foi clara a falta de consenso entre os diferentes atores envolvidos quanto ao marcador de sucesso do projeto**. O medicamento foi desenvolvido, chegando até o registro, mas restou a frustração de que ele está sendo sub-utilizado. Estratégias de acesso, estudos econômicos e epidemiológicos não foram suficientemente pensados e articulados como prerrogativas concretas no início do projeto e ao longo de seu desenvolvimento.
- A proposta para o desenvolvimento de ASMQ e ASAQ FDCs surgiu como uma resposta a uma questão de acesso, mas este não foi pensado de forma integral e não foi ajustado às mudanças epidemiológicas que ocorreram ao longo do processo de desenvolvimento.
- Estratégias de acesso devem ser elaboradas e revisadas durante todo o processo de trabalho, acompanhando as mudanças que ocorrem.
- Todos os parceiros convergem na ideia de que o aprendizado institucional e individual de questões gerenciais, técnicas e políticas é um dos maiores legados do projeto, devendo ser replicado em próximas iniciativas semelhantes.

Disponibilidade

- A ausência de um marco regulatório, a estruturação da ANVISA nos anos 2000 e a mudança da localização do parque fabril de Farmanguinhos foram desafios que contribuíram para a longa duração do período de desenvolvimento do medicamento. Uma vez desenvolvido, a dificuldade de renovação do certificado de BPF (Boas Práticas de Fabricação) desafiou o planejamento de exportação. A partir desses entraves, constatou-se a complexidade do contexto regulatório em que o projeto se dava e o caráter inicial das práticas comerciais de um laboratório que também teve que reorganizar suas instalações no mesmo período.
- Desafios relacionados à infraestrutura, à cadeia de suprimento e à terceirização do trabalho em Farmanguinhos também foram apontados no processo de produção e devem ser analisados na formulação de projetos futuros. Uma vez que muitos desses desafios foram sinalizados ao longo do processo de trabalho, mas não puderem ser superados, reforça-se a necessidade de mecanismos que, a partir da identificação de problemas, possam ser acionadas para a implementação de soluções.

- A vocação de Farmanguinhos, voltada às necessidades nacionais, gerou grandes esforços de aprendizado institucional para lidar com o cenário internacional (registro, exportação, negociação de venda, regras dos países, demanda irregular e dependente de surtos epidêmicos). **A “competição” entre a demanda regional, a internacional e as necessidades do SUS provocou desafios administrativos, institucionais e políticos. Desafios como esses têm chances de ser superados a partir da tomada de decisão política quanto aos papéis que o laboratório deve realizar em um processo de desenvolvimento de um medicamento.**
- Um dos principais desafios para sustentabilidade da produção do medicamento foi o fornecimento da matéria-prima: **preço alto da Mefloquina e preço variável do Artesunato a nível internacional, dificuldades de importação e vulnerabilidade em relação ao mercado internacional.** Formas de lidar com isso deveriam ter envolvido a identificação de mais de um produtor e investigação para otimização da rota de síntese da mefloquina, o reconhecimento precoce das questões de preço e até mesmo a possibilidade de produção nacional desses IFAs, ou concertada a nível global, em que pese a existência da planta (artemisinina) no Brasil.
- É consensual que a interrupção abrupta da demanda de ASMQ pelo Ministério da Saúde brasileiro criou desafios para o planejamento da produção comprometendo enormemente a disponibilidade do produto. Concluiu-se que a **articulação prévia**, ao longo de todo o desenvolvimento do produto, e **contínua**, com as instâncias políticas responsáveis pela compra de medicamentos, **foi insuficiente**, especialmente no período após o registro do medicamento, acarretando o risco do abandono da produção caso as demandas nacional e regional não se consolidassem nos próximos anos. A articulação com grupos de incorporação tecnológica deve ser constante em um projeto de desenvolvimento de um novo medicamento.
- O abastecimento pela CIPLA dos mercados atribuídos à Farmanguinhos (América Latina) nas situações de dificuldades deste em fazê-lo suscita reflexão sobre a competição entre um laboratório público e um privado, com interesses, missões e agilidades administrativas distintos. No entanto, a existência de dois produtores evita o monopólio e assegura a disponibilidade do medicamento. **Portanto, é clara a necessidade de reconhecimento a priori dos dilemas possíveis e existentes e o estabelecimento de bases contratuais que incluam estratégias para solucioná-los.**

Adoção

GLOBAL

- Em que pesem **desafios institucionais** em Farmanguinhos (instabilidade no quadro de pessoal por conta da terceirização da mão de obra, processos de compra morosos, inexperiência de exportação), que resultaram em atrasos contratuais no desenvolvimento do ASMQ, eles **são insuficientes para explicar a baixa adoção**, resultado de importantes ameaças do contexto externo como a **existência de alternativas terapêuticas de ACT-FDC** que se consolidaram no mercado e são mais amplamente utilizadas, a **queda nos casos de malária por *P. falciparum* e o aumento da resistência aos derivados de Artemisinina**.
- Constatou-se que **iniciativas importantes no marco da parceria foram implementadas na busca de assegurar a adoção global**, quais sejam: **estudos clínicos, transferência de tecnologia para um parceiro no contexto asiático, esforços de registro sanitário, pré-qualificação da OMS, inclusão da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS.** Foram realizadas também as mock inspections em Farmanguinhos, financiadas pela DNDI. Essas simulações tinham o objetivo de auxiliar este laboratório no trabalho pela pré-qualificação na OMS.
- No nível da **América Latina, a adoção da associação de AS+MQ nos protocolos de tratamento por alguns países da região** (Peru, Bolívia, Colômbia e Venezuela), resultantes de iniciativas do RAVREDA, é uma oportunidade chave para a disponibilidade da FDC produzida por Farmanguinhos.
- Embora a pré-qualificação de Farmanguinhos pelo Fundo Rotatório da OPAS tenha encontrado entraves (aprovação da BPF pela Anvisa), esta foi superada em 2013, e o **produto já está habilitado para aquisição regional**.
- É **importante implementar o monitoramento da resistência na região** assim como implementação de estratégias de monitoramento, de forma a corroborar a adoção do medicamento.
- Entre 2002 e 2014, recorte temporal desse estudo, os contextos nacional e internacional da malária mudaram em termos epidemiológicos, de financiamento internacional e ação política global, gerando simultaneamente desafios e oportunidades para a adoção do ASMQ FDC. Hoje, ele é uma das várias alternativas de ACT disponíveis e com indicação para malária não complicada por *P. falciparum*. Nesse contexto, **sua adoção não depende apenas dos esforços dos parceiros envolvidos no Projeto FACT**. Determinadas escolhas por outros ACT se deram e darão por outras motivações e estratégias adotadas pelos governos dos países endêmicos e organizações não governamentais. Trata-se de um processo extremamente dinâmico. A própria OMS orienta que a escolha do ACT deve ter como base o perfil de resistência do fármaco a ser associado ao derivado de artemisinina.



NACIONAL (BRASIL)

- Desde 2006, o Ministério da Saúde adota ACT entre as opções para o tratamento da malária. Várias iniciativas foram implementadas no âmbito da parceria de desenvolvimento do ASMQ para possibilitar a adoção nacional: obtenção do registro sanitário pela Anvisa e realização do estudo de fase IV no país (“Estudo do Acre”). Essas iniciativas provavelmente subsidiaram a decisão pela inclusão do medicamento no protocolo nacional de 2010 como uma das opções de 1ª linha para malária *falciparum*.
- Ressalta-se a importância da escolha do Acre para a realização do estudo. No Acre, o projeto dispôs de apoio político, o que viabilizou sua implementação pelo PNCM, a DNDI, Farmanguinhos e RAVREDA. Nesse sentido, que o apoio político é um importante fator a ser considerado na seleção de locais para os estudos de fase IV.

- Apesar dos esforços de adoção, em 2012 foi decidido que outro ACT seria a opção principal para a região amazônica e o ASMQ FDC seria indicado para a região extra-amazônica (entre 1 a 2% dos casos). Essa decisão foi baseada no argumento da existência de estudos de resistência à mefloquina, em que cabe ressaltar que a ponderação de tais evidências foi questionada por diferentes entrevistados. Adicionalmente, não se conseguiu obter a documentação da revisão das evidências ou da discussão que baseou esta decisão. Um dos efeitos desta decisão foi a **interrupção de demanda do ASMQ FDC pelo próprio Ministério da Saúde brasileiro à Farmanguinhos nos últimos dois anos**.
- Entre as perspectivas de oportunidades, tem-se a potencial indicação do ASMQ para *P. vivax* demonstrada em estudo recente e o momento de reestruturação do tratamento da malária no Brasil (incluindo uma menor preocupação com a resistência à mefloquina). Portanto, o projeto dispõe de alternativas para a sua sustentabilidade.
- Há que se considerar a importante mudança no perfil epidemiológico da malária *falciparum* no Brasil e no mundo, com a **queda de incidência**. Não utilizado como primeira linha, a **demandar para o ASMQ será necessariamente baixa, mesmo que haja alternativas de suporte para a sustentabilidade**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em que pesem as barreiras enfrentadas, houve avanços importantes e o ASMQ foi obtido. No entanto, o produto, sobretudo o de fabricação por Farmanguinhos, é atualmente pouco utilizado. Várias questões concorrem para isso. No contexto externo, cabe menção ao fato de que trata-se de um produto cuja indicação concorre com outros ACT-FDC (ASAQ e A+L) e tem havido queda pronunciada dos casos de *P. Falciparum* no mundo. No contexto interno, houve os desafios do desenvolvimento que resultaram em atraso no registro, além das dificuldades de Farmanguinhos na exportação para seus mercados alvo.

O lançamento do ASMQ FDC num momento posterior ao previamente planejado e as dificuldades de Farmanguinhos no processo de desenvolvimento do produto são aspectos reconhecidos nesta pesquisa e portadores de lições para o futuro. No entanto, esses aspectos não explicam sozinhos a baixa demanda do medicamento após seu lançamento em 2008. A baixa demanda do ASMQ FDC se insere num contexto mais abrangente envolvendo vários aspectos que são anteriores a 2008, o que sugere que os desafios encontrados para ampliação do acesso deste medicamento talvez estivessem presentes mesmo se o produto tivesse sido lançado no prazo previsto.

Em que pese a continuidade da gestão do projeto por parte da DNDI, houve flutuações no nível de prioridade do mesmo em Farmanguinhos, o que parece ser atribuível às mudanças de gestão. De toda forma faltou melhor articulação no projeto como um todo das diferentes etapas necessárias à disponibilidade do produto aos usuários finais.

As doenças negligenciadas acometem populações sem poder de compra, o que significa que a aquisição do produto será feita por agentes governamentais ou não governamentais e grandes doadores, que têm agendas e preferências próprias, além de dificuldades de diferentes ordens, como processos de importação burocráticos e difíceis e processo de registro de produtos morosos e pouco transparentes.

Não se pode desconsiderar que a adoção do produto desenvolvido na América Latina, mercado alvo para Farmanguinhos, segue deficiente. No caso do Brasil, houve dificuldades próprias, que resultaram na exclusão de fato do ASMQ como opção, uma vez que desde 2012 até a conclusão deste projeto este está destinado apenas à região extra-amazônica, que corresponde apenas por 1 a 2% dos casos. Não se questiona a autonomia do Programa Brasileiro quanto a sua independência de decisão, mas sim a baixa transparência deste processo, não se tendo encontrado relatório com o sumário das evidências que a basearam. Segue uma incógnita como que alternativas poderiam ter melhorado este quadro, ademais da condução do estudo clínico no Acre, favorável à efetividade do produto, e à articulação da DNDI e Farmanguinhos com o Programa Nacional de Controle da Malária desde o início do projeto.

Há que se considerar que foi a primeira experiência para a DNDI e uma experiência nova para Farmanguinhos, num cenário de muitas incertezas e mudanças, como o foram as alterações no processo de registro, a mudança da localização do parque fabril e mesmo o lançamento anterior de outros antimaláricos. Pelo menos 4 ACT são recomendados pela OMS desde 2001, incluindo o AS+MQ. As combinações em dose fixas (FDC) foram igualmente estimuladas para facilitar a adesão e diminuir risco de resistência. Nesse sentido, sempre houve uma clara “concorrência” entre essas alternativas terapêuticas (quatro diferentes ACT), no que se refere à adequação aos protocolos nacionais. Nos contextos em que houve estudo clínico de fase IV (intervenção), em geral eles ajudaram a definir uma determinada opção de ACT. Não conseguimos evidências suficientes para elucidar as razões da escolha do A+L no Brasil em detrimento do ASMQ, incluindo a questão do preço, sendo esta uma questão pendente de melhor explicação. As falas trazidas por diferentes entrevistados apontam mais para a questão da articulação entre os atores do que para motivos técnicos ou econômicos.

Muitos das discussões e esforços para o enfrentamento das doenças negligenciadas se concentram nos desafios da inovação, tanto incremental ou radical para garantir a oferta de produtos adequados, assim como os desafios diretamente ligados a esse, como a questão das patentes. Assim, uma importante lição aprendida neste estudo é que isto não é suficiente para garantir o acesso, o qual envolve uma complexa cadeia de eventos e atores, que precisam ser pensados e incorporados ao longo do processo, numa arquitetura que garanta sua interação harmônica. O projeto FACT, em que pesem vários marcos de sucesso em várias etapas, ilustra uma desvinculação entre inovação e acesso.

Finalmente, pode-se considerar que as dimensões da missão da DNDI foram contempladas pois se ampliou o conjunto de atores conscientes da importância da P&D de tecnologias terapêuticas para doenças negligenciadas, sobretudo os atores envolvidos na implementação e adoção. Houve ganho de aprendizado institucional por todos os parceiros envolvidos, assim como reiteradas as falas de indivíduos sinalizando seu aprendizado pessoal, desde o domínio de idiomas até questões técnicas, assim como gerenciais e políticas, de lidar em ambiente multicultural.

RECOMENDAÇÕES

O texto a seguir é fruto principalmente da contribuição dos participantes da oficina, com acréscimos feitos pela equipe do estudo.

- Realizar análises de mercado e trabalhar nas questões de acesso, considerando o contexto de uma demanda insuficiente e de cenário decrescente da incidência da malária *falciparum*;
- Participar e influenciar na revisão do Protocolo do PNCM em processo de atualização;
- Reforçar as vantagens do ASMQ junto ao Ministério da Saúde, destacando a adesão dos pacientes ao tratamento e desconstruir o argumento de resistência à mefloquina;
- Encomendar estudos, incluindo de adesão ao tratamento e realizar uma revisão sistemática nos moldes do NICE, de forma a apresentar e gerar evidências científicas.
- Um mecanismo interno de Farmanguinhos que conduza a articulação política com o Ministério da Saúde e as questões técnicas de produção, resistência e estudos clínicos;
- Elaborar um plano de trabalho conjunto entre Fiocruz/Farmanguinhos e o Ministério da Saúde, a partir de uma equipe de trabalho voltada para o ASMQ (uma “força tarefa”);
- Definir produção de estoque, os mercados e os mecanismos de exportação em Farmanguinhos, bem como manter acompanhamento da produção, consumo e comportamento da evolução dos casos de malária por *P. falciparum* nos mercados alvo e no mundo;
- Garantir suporte de especialistas em comércio internacional para viabilizar e facilitar os processos de exportação;
- Geração e troca de informações sobre compras, vendas e prescrição;
- Planejar a articulação com o MMV, a OPAS e a OMS, considerando as questões de pesquisa para o uso do ASMQ no Brasil e a necessidade de clareza nos guias internacionais de malária para a indicação de uso dos diferentes ACTs em regiões e contextos epidemiológicos diversos;
- Trabalhar nas oportunidades com o *P. vivax*, no sentido de realizar estudos, compilar dados existentes e identificar oportunidades de uso do produto para essa indicação terapêutica.
- Investir nas melhorias de processo, relacionadas ao desenvolvimento do produto, como, por exemplo, uma formulação farmacêutica pediátrica dispersível;
- Manter os esforços pela pré-qualificação na OMS.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. World Malaria Report 2012 [Internet]. WHO. 2012 [cited 2014 Nov 7]. Available from: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/report/en/
2. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria [Internet]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2010. 194 p. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf
3. World Health Organization. World Malaria Report 2014. World Health Organization; 2014.
4. Bloland PB, Organization WH, others. Drug resistance in malaria [Internet]. World Health Organization Geneva; 2001 [cited 2014 Nov 7]. Available from: <http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/drugresist/malaria.pdf>
5. DNDi América Latina. ASMQ - Combinação em dose fixa de artesunato+mefloquina [Internet]. 2014. Available from: <http://www.dndial.org/pt/tratamentos/asmq.html>
6. Wells S, Diap G, Kiechel J-R. The story of artesunate-mefloquine (ASMQ), innovative partnerships in drug development: case study. Malaria Journal. 2013;12(68):1-10.
7. Dndi. ASMQ to treat Malaria [Internet]. 2014. Available from: <http://www.dndi.org/treatments/asmq.html>
8. Kameda K. Needs-Driven Versus Market-Driven Pharmaceutical Innovation: The Consortium for the Development of a New Medicine against Malaria in Brazil. Developing World Bioethics. 2014 Aug;14(2):101-8.
9. Frost LJ, Reich MR. Access : how do good health technologies get to poor people in poor countries? 1st ed. Cambridge: Harvard Center for Population and Development Studies; 2008.
10. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Review Malaria in Brazil: an overview. Malaria J. 2010;9:115.
11. Balkan S, Corty J-F. Malaria: Introducing ACT from Asia to Africa. In: Jean-Hervé Bradol, Claudine Viidal, editors. Medical Innovations in Humanitarian Situations The Work of Médecins Sans Frontières. Médecins Sans Frontières; 2011. p. 155-77.
12. Luxemburger C, Kuile FO ter, Nosten F, Dolan G, Bradol JH, Phaipun L, et al. Single day mefloquine-artesunate combination in the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994 Mar 1;88(2):213-7.
13. World Health Organization. Division of Tropical Diseases. Malaria Unit. The Use of Artemisinin & its Derivatives as Anti-Malarial Drugs. Geneve: WHO; 1998.
14. World Health Organization. Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation. Geneve: WHO; 2001.
15. Global supply of artemether-lumefantrine before, during, and after the Memorandum of Understanding between WHO and Novartis. 2011.
16. RBM. Roll Back Malaria (RBM) Partnership [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.rollbackmalaria.org/about/about-rbm/rbm-mandate>
17. UNDP. Millennium Development Goals - 2015 [Internet]. 2000 [cited 2015 Aug 17]. Available from: <http://www.un.org/millenniumgoals/>
18. UNITAID. UNITAID - Innovation for Global Health [Internet]. UNITAID; 2006 [cited 2015 Aug 17]. Available from: <http://www.unitaid.org/en/who/about-unitaid>
19. Médecins Sans Frontières. Act Now to get malaria treatment that works to Africa. MSF; 2003.

20. Red Amazónica de Vigilancia de la Resistencia a los Antimaláricos (RAVREDA). Iniciativa Amazónica para la Malaria (AMI) [Internet]. 2015 [cited 2015 Jun 2]; Washington, D.C. Available from: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/ravreda-ami-pres.ppt>
21. Hoen EFM 't. The global politics of pharmaceutical monopoly power: drug patents, access, innovation and the application of the WTO Doha Declaration on TRIPS and public health. Netherlands: AMB Publishers; 2009.
22. MSF (Medecins Sans Frontières). Fatal Imbalance. The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. Genebra: DND-MSF; 2001.
23. World Health Assembly. Resolution WHA56.27. Intellectual property rights, innovation and public health. World Health Organization; 2003.
24. Grace C, Britain G. Product Development Partnerships (PDPs): Lessons from PDPs established to develop new health technologies for neglected diseases [Internet]. Great Britain, Department for International Development, Human Development Resource Centre; 2010 [cited 2014 Nov 6]. Available from: <http://collections-r.europarchive.org/tna/20100909131408/http://dfid.gov.uk/Documents/publications1/hdrc/lsns-pdps-estb-dev-new-hlth-tech-negl-diseases.pdf>
25. Peters DH, Garg A, Bloom G, Walker DG, Briege WR, Hafizur Rahman M. Poverty and Access to Health Care in Developing Countries. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1136(1):161-71.
26. Osorio de Castro CGS, Coelho HLL, Bermudez JAZ, Oliveira MA, Luiza VL. Assistência Farmacêutica: do acesso ao uso racional de medicamentos. In: Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, Vera Lucia Luiza, Selma Rodrigues de Castilho, Maria Auxiliadora Oliveira, Nelly Marin, editors. Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais de saúde. 1st ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014. p. 51-65.
27. Bigdely M, Jacobs B, Tomson G, Laing R, Ghaffar A, Du-jardin B, et al. Access to medicines from a health system perspective. Health Policy and Planning [Internet]. 2012 Nov 22 [cited 2012 Nov 24]; Available from: <http://www.heapol.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/heapol/czs108>
28. Centers for Disease Control and Prevention. Developing an Effective Evaluation Plan. Atlanta: CDC; 2011.
29. Centers for Disease Control and Prevention. State Public Health System Performance Assessment Instrument Version 2.0. Atlanta; 2010.
30. Wynn BO, Dutta A, Nelson MI. Challenges in program evaluation of health interventions in developing countries. Arlington, VA: RAND Corporation; 2005.
31. Coryn CLS, Noakes LA, Westine CD, Schroter DC. A Systematic Review of Theory-Driven Evaluation Practice From 1990 to 2009. American Journal of Evaluation. 2011 Jun 1;32(2):199-226.
32. Yin RK. Estudo de Caso Planejamento e Métodos [Internet]. 2a ed. Porto Alegre: Bookman; 2001. 2005 p. Available from: http://saudeglobaldottorg1.files.wordpress.com/2014/02/yin-metodologia_da_pesquisa_estudo_de_caso_yin.pdf
33. Garbarino S, Holland J. Quantitative and Qualitative Methods in Impact Evaluation and Measuring Results. GSDRC/DIFD (Department for International Development (DFID) through the Emerging Issues Research Service of the Governance and Social Development Resource Centre (GSDRC); 2009.
34. Ulin PR, Robinson ET, Tolley EE. Qualitative methods in public health: a field guide for applied research. 1st ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2005.
35. Mack N, Woodsong C, MacQueen KM, G GG, Namey E. Qualitative Research methods: A Data Collector's Field Guide. Module 1: Qualitative Research Methods Overview [Internet]. 2005. Available from: <http://www.ccs.neu.edu/course/is4800sp12/resources/qualmethods.pdf>
36. Pope C, Mays N. Qualitative Research in Health Care. 3rd ed. Malden: Blackwell Publishing Ltd; 2006.
37. Ansoff IH, Declerck RP, Hayes R I. Do Planejamento Estratégico à Administração Estratégica. São Paulo: Atlas; 1987.
38. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. Annex 5 [Internet]. WHO; 2005 [cited 2015 Mar 6]. Available from: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/trs929/who_trs_929_annex5fdcs.pdf
39. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
40. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised April 2002). 12th ed. Geneva: WHO; 2002.
41. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised April 2003). 13th ed. Geneva: WHO; 2003.
42. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised March 2005). 14th ed. Geneva: WHO; 2005.
43. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised March 2007). 15th ed. Geneva: WHO; 2007.
44. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised March 2010). 16th ed. Geneva: WHO; 2010.
45. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised March 2011). 17th ed. Geneva: WHO; 2011.
46. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised April 2013). 18th ed. Geneva: WHO; 2013.
47. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (revised April 2015). 19th ed. Geneva: WHO; 2015.
48. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children (revised March 2007). 1st ed. Geneva: WHO; 2007.
49. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children (revised March 2009). 2nd ed. Geneva: WHO; 2009.
50. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children (revised March 2011). 3rd ed. Geneva: WHO; 2011.
51. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children (revised April 2013). 4th ed. Geneva: WHO; 2013.
52. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children (revised April 2015). 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
53. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, Win T, Aung PP, Oo APP, et al. Effectiveness of five artemisinin combination regimens with or without primaquine in uncomplicated falciparum malaria: an open-label randomised trial. The Lancet Infectious Diseases. 2010;10(10):673-81.
54. Médecins Sans Frontières. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment manual for curative programmes in hospitals and dispensaries. Guidance for prescribing. 2013.
55. Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliari P, Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(3):Art. No.: CD007483.
56. Douglas NM, John GK, Seidlein L von, Anstey NM, Price RN. Chemotherapeutic strategies for reducing transmission of Plasmodium vivax malaria. Adv Parasitol. 2012;80:271-300.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. 2001.

58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. 2006.
59. Osorio-de-Castro CGS, Miranda ES, Esher A, Campos MR de, Brasil J de C, Ferreira ACS, et al. Conhecimentos, práticas e percepções de profissionais de saúde sobre o tratamento de malária não complicada em municípios de alto risco da Amazônia Legal. Ciênc Saúde Coletiva. 2011;16(S1):1445-56.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. 2010.
61. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de AF e IE. Relação nacional de medicamentos essenciais Rename 2002. 3rd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
62. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de AF e IE. Relação nacional de medicamentos essenciais (Rename 2006; 4 Ed revisada). 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
63. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de AF e IE. Relação nacional de medicamentos essenciais Rename. 5th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2009. 6th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 200 p.
65. Brasil. Departamento de Assistência Farmacêutica. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, RENAME, 2010. 2010.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. 9th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
67. Santelli AC, Ribeiro I, Daher A, Boulos M, Marchesini PB, Santos RL dos, et al. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in amazon basin communities. Malar J. 2012;11:286.
68. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria N 195, de 30 de setembro de 2010. Institui o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), que possui caráter consultivo, com a finalidade de assessorar a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), nos aspectos relativos ao controle da Malária. 2010.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria N 1 de 12 de janeiro de 2012. Constitui o Comitê Técnico Científico Assessor do Programa Nacional de Controle da Malária do Ministério da Saúde (CTA-PNCM/MS), com a finalidade de assessorar a Secretaria de Vigilância em Saúde sobre aspectos técnicos e científicos necessários à vigilância epidemiológica, controle e assistência à saúde dos pacientes com Malária. 2012.
70. Saraiva M das GG, Amorim RDS, Moura MAS, Martinez-Espinosa FE, Barbosa M das GV. Urban expansion and spatial distribution of malaria in the municipality of Manaus, State of Amazonas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2009 Oct;42(5):515-22.
71. Valecha N, Srivastava B, Dubhashi NG, Rao BK, Kumar A, Ghosh SK, et al. Safety, efficacy and population pharmacokinetics of fixed-dose combination of artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in India. J Vector Borne Dis. 2013;50:258-64.
72. Leang R, Ros S, Duong S, Navaratnam V, Lim P, Ariey F, et al. Therapeutic efficacy of fixed dose artesunate-mefloquine for the treatment of acute, uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Kampong Speu, Cambodia. Cambodia Malar J. 2013;12:343.
73. Douglas NM, Nosten F, Ashley EA, Phaiphun L, van Vugt M, Singhasivanon P, et al. Plasmodium vivax Recurrence Following Falciparum and Mixed Species Malaria: Risk Factors and Effect of Antimalarial Kinetics. Clinical Infectious Diseases. 2011 Mar 1;52(5):612-20.



APÊNDICE 1. ROTEIRO DE ENTREVISTA SEMI-ESTRUTURADO DA PESQUISA “AVALIAÇÃO DO PROJETO ASMQ”

OBJETIVO DA PESQUISA

O objetivo do presente estudo é analisar o processo de desenvolvimento do ASMQ à luz das dimensões do acesso a medicamentos propostas por Frost & Reich (2008).

1. Nome:
2. Cargos ocupados durante o período 2002 a 2014 e instituições correspondentes.
3. Formação de base e mais alto curso de pós graduação.
4. Qual foi o seu envolvimento no projeto de desenvolvimento do ASMQ e em que período (s) isto ocorreu?
5. Como foi o processo de articulação dentro de sua instituição para o desenvolvimento deste projeto?
6. Ele era prioritário dentro de sua instituição?
 - a. Em caso afirmativo, como o(a) Sr(a) caracteriza esta priorização?
7. Quais foram os pontos de dificuldade na implementação do projeto?
 - a. Essas dificuldades estavam relacionadas à falta de recursos financeiros, recursos humanos ou de infra-estrutura?
 - b. Essas dificuldades estavam relacionadas aos parceiros envolvidos? Como?
8. Quais foram os pontos positivos na implementação do projeto?
 - a. Relacionadas à falta de recursos financeiros, recursos humanos ou de infra-estrutura?
 - b. De que maneira os parceiros envolvidos contribuíram para os pontos positivos?
9. Em relação aos parceiros envolvidos diretamente na implementação do Projeto ASMQ:
 - a. Os papéis de cada um estavam claramente definidos no decorrer do processo?
 - b. A comunicação sobre a evolução do projeto fluíu de forma satisfatória entre os parceiros?
 - c. Houve momentos de tensão? Poderia descrevê-los?
10. Uma vez lançado o ASMQ, quais foram os principais desafios subsequentes de sustentabilidade do projeto na sua instituição?
11. Na sua avaliação, esta parceria foi bem-sucedida?
 - a. Quais são os ganhos percebidos para sua instituição (explorar aspectos de aprendizado por pessoas e institucional e advocacy)?
 - b. Houve pontos de desgaste para sua instituição? Quais?
12. Se fosse estabelecida uma nova parceria para o desenvolvimento de medicamentos, quais são as principais lições apreendidas do “Projeto ASMQ”?
 - a. Quais iniciativas deveriam ser repetidas?
 - b. Quais iniciativas deveriam ser evitadas?
13. Acredita que sua instituição estaria interessada em empreender futuro projeto semelhante?
14. Pensando nos desafios a serem superados para aumentar as chances do produtos chegar efetivamente ao usuário final, com uso adequado, que aspectos do projeto contribuíram para isso? O que poderia ser melhorado?
15. Gostaria de adicionar alguma coisa?
 - a. Poderia indicar documentos para estudo?
 - b. Em sua opinião, quem deveria ser entrevistado nessa pesquisa?

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



Comitê de Ética em Pesquisa da Escola
nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Núcleo de Assistência Farmacêutica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante,

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa "Parceria para o desenvolvimento de combinação antimalária no Brasil: lições para inovação em doenças negligenciadas", coordenada pela Dra. Vera Lucia Luiza, pesquisadora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (NAF/ENSP/Fiocruz) em colaboração com a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas da América Latina (DNDi LA). O objetivo do presente estudo é analisar o processo de desenvolvimento do ASMQ à luz de dimensões do acesso aos medicamentos.

Você foi selecionado por ter ocupado papel relevante no projeto do ASMQ. Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma nem sua recusa afetará sua relação com os pesquisadores. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Sua participação consistirá em responder perguntas de um roteiro de entrevista a um pesquisador do projeto. A entrevista somente será gravada se houver autorização do entrevistado(a), caso em que será transcrita para analisada. O tempo de duração da entrevista é de aproximadamente trinta minutos.

A primeira opção para a presente pesquisa é que o(a) entrevistado(a) e suas falas possam ser explicitados no decorrer



da análise, a fim de assegurar maior precisão e profundidade nos esforços de mapeamento das diferentes visões e reflexões a respeito da implementação do projeto em estudo. O risco para o(a) entrevistado(a) é a potencial exposição a partir de informações fornecidas na entrevista.

Caso o entrevistado não se sinta confortável, poderá optar pela preservação do seu anonimato. No entanto, a depender da informação fornecida, há o risco de que o(a) entrevistado(a) seja identificado(a), mesmo preservando o anonimato, em função do cargo que ocupou.

Os benefícios em conceder a presente entrevista são contribuir no aprofundamento de uma experiência de desenvolvimento de um medicamento no Brasil e apontar potenciais desafios que possam vir a ser superados em experiências futuras de desenvolvimento de medicamentos no país.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. A primeira página será rubricada pelo(a) Sr(a) e por mim (pesquisador responsável) e nossas assinaturas apostas na segunda página.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em oficina de trabalho e por meio de publicação de artigo em período de alcance internacional.

DECLARO QUE ENTENDI OS OBJETIVOS, RISCOS E BENEFÍCIOS DE MINHA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA.

CONCORDO COM MINHA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

SIM NÃO

AUTORIZO QUE SEJA REALIZADA GRAVAÇÃO DA ENTREVISTA.

SIM NÃO

AUTORIZO QUE MINHAS FALAS SEJAM IDENTIFICADAS NA ANÁLISE DA PESQUISA.

SIM NÃO

AUTORIZO QUE MEU NOME SEJA DIVULGADO NESTE ESTUDO ACADÉMICO.

SIM NÃO

Vera Lucia Luiza

Coordenadora Geral da pesquisa
Rua Leopoldo Bulhões 1480/632, Manguinhos
CEP.: 21041 210 - Rio de Janeiro RJ
Tel. (21)25982591
Fax: (21) 2209-3076

Comitê de Ética/ENSP

Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Térreo, Manguinhos -
Rio de Janeiro - RJ / CEP. 21041-210 -
Telefax - (21) 2598-2863
e-mail:CEP@ensp.fiocruz.br
Site: <http://www.ensp.fiocruz.br/etica>

RIO DE JANEIRO, ____ DE ____ DE 2014

DECLARO QUE ENTENDI OS OBJETIVOS, RISCOS E BENEFÍCIOS DE MINHA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA E CONFIRMO AS INFORMAÇÕES PRESTADAS ACIMA.

Voluntário da pesquisa

Pesquisador de campo

APÊNDICE 3. PROGRAMA DA OFICINA DE TRABALHO: PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMBINAÇÃO ANTIMALÁRICA NO BRASIL: LIÇÕES PARA INOVAÇÃO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

Apresentação

A malária, presente em 106 países endêmicos, é uma das doenças consideradas negligenciadas por acometer principalmente populações de baixa renda, atraindo pouco interesse das grandes empresas farmacêuticas desenvolvedoras. Uma parceria envolvendo o laboratório público Farmanguinhos/Fiocruz foi criada para desenvolver uma combinação em dose fixa do Artesunato de Artemisinina+Mefloquina (ASMQ).

Visando analisar o processo de desenvolvimento do ASMQ à luz das dimensões do acesso a medicamentos propostas por Frost & Reich (2008) (arquitetura, disponibilidade, capacidade aquisitiva e adoção), o NAF/ENSP/Fiocruz, em parceria com a DNDi, empreendeu um estudo de caso para permitir uma compreensão em maior profundidade dos fenômenos envolvidos numa parceria com um laboratório oficial no Brasil. Todo este esforço resultou no desenvolvimento do produto e sua introdução no mercado. No entanto, o acesso se concretiza quando alcança os usuários, viabilizando o efeito terapêutico. Neste sentido, o lançamento no mercado não encerra os desafios. Assim, há importantes lições a serem compartilhadas, de maneira a tornar mais eficientes iniciativas futuras, pois existem ainda milhões de populações negligenciadas à espera dessas inovações.

Foram realizadas 25 entrevistas no período de janeiro a abril de 2015 com atores relevantes neste processo, que permitiram construir um panorama de questões, que precisa agora ser enriquecido com uma revisão e reflexão sobre esses registros.

Objetivo

Devolver os resultados da pesquisa e aprofundar, por meio da troca de reflexões, os ganhos e desafios com a experiência do desenvolvimento do ASMQ.

Produtos esperados

- Identificação dos principais gargalos e aprendizados em relação ao desenvolvimento do ASMQ aplicáveis em experiências futuras;
- Complementar os dados coletados quanto à sinalização dos elementos mais relevantes;
- Apontar elementos centrais para uma agenda futura de acesso a medicamentos, com centralidade nos usuários;
- Relatório final para uma possível publicação, contemplando a discussão e o informe do projeto.



Departamento de Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica (NAF)
Centro Colaborador da OPS-OMS em Políticas Farmacêuticas

DNDi

Drugs for Neglected Diseases initiative
Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas
Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA

SÉRGIO AROUCA
ENSP



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Programa - Quarta-feira, 10 de junho de 2015

Local: FIOCRUZ / Sala de Reuniões do Castelo (117)
Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro

9:00 – 9:30	Palavras de abertura
9:00 – 9:10	Eric Stobbaerts - DNDi
9:10 – 9:20	Carlos Morel - Fiocruz
9:20 – 9:30	Vera Lucia Luiza - ENSP/ Projeto ASMQ
09:30 – 09:45 APRESENTAÇÃO DOS PARTICIPANTES	
09:45 – 10:45	Mesa: Parcerias para o desenvolvimento de antimaláricos Moderação: Maria Auxiliadora Oliveira
09:45 – 10:00	Contexto: as doenças negligenciadas e desafios de tratamento – Eric Stobbaerts
10:00 – 10:15	A malária e o projeto FACT –Jean-René Kiechel
10:15 – 10:30	Ciclo de vida das inovações – Lia Hasenclever
10:30 – 10:50	Perguntas/Debate
10:50 - 11:05 INTERVALO	
11:05 – 12:45	Mesa: Do desenvolvimento ao ACESSO - O Projeto ASMQ Moderação: Carolina Batista
11:05 – 11:15	Antecedentes Teóricos – Gabriela Costa Chaves
11:15 – 11:55	Método e Resultados – Vera Lucia Luiza
11:55 – 12:30 12:30 – 12:45	Perguntas/debate Comentários – Paulo Gadelha
12:45 – 14:15 ALMOÇO – FIOCRUZ (5' CAMINHADA)	
14:15 – 15:45	Grupos de trabalho Revisão da análise da pesquisa
15:45 – 16:45	Moderador: Lia Hasenclever Debate sobre as recomendações do grupo de trabalho para a sustentabilidade do modelo de desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas com foco no usuário
16:45 – 17:00	Encerramento

APÊNDICE 4.

PARTICIPANTES DA OFICINA

PARTICIPANTE	INSTITUIÇÃO	CONTRIBUIÇÃO NO PROJETO/DISCUSSÃO
Adriana Mendoza	Fiocruz	Vice Presidência Fiocruz
Alessandra Viçosa	Farmanguinhos	Esteve envolvida no projeto ASMQ (qualidade), seu nome foi mencionado por vários entrevistados
André Daher	Farmanguinhos	Entrevistado
Ângela Esher	ENSP	Estudiosa no tema do acesso, equipe NAF, apoio na análise dos dados
Betina Moura	DNDi	DNDi
Carlos Morel	Fiocruz	Entrevistado
Cláudia Osório de Castro	ENSP	Coordenou projeto em Malária, equipe do NAF
Eloan Pinheiro	Farmanguinhos	Entrevistada
Eric Stobbaerts	DNDi	Entrevistado
Gabriela Chaves	ENSP	Participação no Projeto
Hayne Felipe	Farmanguinhos	Entrevistado
Jean-René Kiechel	DNDi	Entrevistado
Jorge Mendonça	Farmanguinhos	Entrevistado
José Ladislau	Ministério da Saúde	Entrevistado
José Mendes Ribeiro	ENSP	Professor ENSP
Leonardo Mattos	ENSP	Relator
Lia Hasenclever	UFRJ	Economista, pesquisadora no tema de inovação em indústria farmacêutica
Luciana Gonçalves	Farmanguinhos/DNDi	Entrevistada
Maria Auxiliadora Oliveira	ENSP	Estudiosa no tema do acesso, equipe NAF, apoio na análise dos dados
Maria Carolina dos Santos	DNDi	Participação no Projeto
Maria Cristina Milen da Silveira Santos	Farmanguinhos	Importância potencial na sustentabilidade do ASMQ
Maria Lucia de Brito Morley	Farmanguinhos	Importância potencial na sustentabilidade do ASMQ
Marília Guttier	ENSP	Relatadora
Martha Soares-Murtis	Fiocruz	Pesquidadora especialista em malária, colaboradora do NAF
Michel Lotrowska	DNDi	Entrevistado
Michelle Childs		Consultora independente
Nicola Palla	UFRJ	Estudante desenvolvendo trabalho sobre ASMQ
Paola Marchesini	Ministério da Saúde	Esteve envolvida no projeto ASMQ (adoption), seu nome foi mencionado por vários entrevistados
Robson William de Melo Matos	DAF - MS	Representante DAF - Ministério da Saúde
Rondineli Mendes da Silva	ENSP	Estudioso no tema do acesso (principalmente logística), equipe NAF, apoio na análise dos dados
Shirley Trajano	Farmanguinhos	Entrevistada
Tallane Teque de Oliveira Santana	Farmanguinhos	Importância potencial na sustentabilidade do ASMQ
Tayná Marques	ENSP	Participação no Projeto
Vera Luiza	ENSP	Participação no Projeto

APÊNDICE 5. RELATÓRIO DA OFICINA “PARCERIA PARA O DESENVOLVIMENTO DE COMBINAÇÃO ANTIMALÁRICA NO BRASIL: LIÇÕES PARA INOVAÇÃO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS”

Leonardo Vidal Mattos e Marilia Guttier

MESA 1 - Parcerias para o Desenvolvimento de Antimaláricos

ERIC STOBBAERTS

As falhas de mercado geram um grande desequilíbrio na produção e no desenvolvimento de medicamentos, fazendo com que as doenças negligenciadas apresentem uma grande deficiência em fármacos, medicamentos e formulações presentes no mercado a preços acessíveis e capazes de garantir tratamento adequado e eficiente. De 1975 a 1999, apenas 1,1% dos medicamentos desenvolvidos eram destinados a atender tais doenças. Entre os desafios para o desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas, estão as dificuldades para captação de investimentos e a ausência de mecanismos de coordenação e financiamento que garantam a inovação orientada pelas necessidades e não pelo mercado. Com relação à inovação, o mundo vive uma perspectiva de crescimento econômico nos próximos anos, especialmente em países em desenvolvimento, o que pode favorecer também o estabelecimento de cooperações e de maior comprometimento desses países no desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas.

Para além dos desafios relacionados à produção, inovação e desenvolvimento tecnológico, existem também importantes entraves relacionados ao acesso. Não apenas aos medicamentos, mas à saúde como um todo. Com relação aos medicamentos, muitas vezes estes não chegam às populações que deles necessitam ou nas quais sejam de fato usados.

Durante o projeto de parceria para o desenvolvimento do ASMQ, muitos objetivos foram alcançados. Entre as principais questões que se colocam para o futuro do ASMQ, está a de como garantir que o medicamento não seja abandonado pelos programas governamentais de enfrentamento à malária.

JEAN-RENÉ KIECHEL

Na década de 80, começa-se a observar a resistência à cloroquina, principal medicamento para tratamento de malária. Em 2001, a OMS recomenda a utilização de terapias combinadas, que utilizam mais de um princípio ativo. Em 2002, se estabelece um consórcio para a produção e o desenvolvimento de combinações antimaláricas de dose fixa. Em 2007, há o registro do ASAQ; em 2008, do ASMQ e, a partir de 2009, a implementação dos tratamentos nos países.

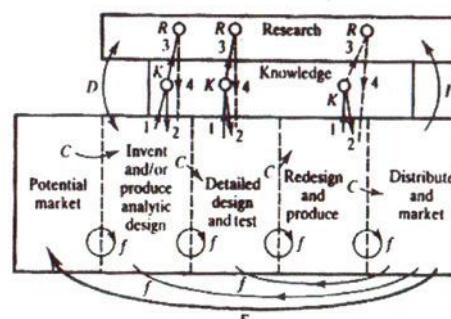
O desenvolvimento dos medicamentos combinados partiu do princípio de que seriam de uso fácil para os pacientes, com boa aparência e preços baixos. O processo envolveu a articulação de diversos parceiros público e privados, tanto para desenvolvimento e produção como também para a realização de estudos e o acesso a expertises necessários para o processo. O ASAQ foi pré-qualificado pela OMS em 2008. O custo por paciente é menor que 1 dólar para adultos e menos de 0,50 centavos de dólar para crianças, uso fácil, não patenteado. Já está registrado em 30 países africanos, na Índia, Colômbia

e Equador. O desenvolvimento foi feito em parceria com a multinacional Sanofi, e a tecnologia foi transferida para a empresa Zenufa, da Tanzânia. Foram mais de 400 mil tratamentos distribuídos. O ASMQ foi registrado no Brasil em 2008. Já foi registrado também na Índia, Malásia, Myanmar, Vietnã, Tailândia e Camboja. A produção e o desenvolvimento foram realizados em parceria com o laboratório Farmanguinhos. Já foram distribuídos mais de 800 mil tratamentos. O projeto permitiu o desenvolvimento de novos conceitos, importantes inovações, e os resultados disponíveis até o momento são bons.

LIA HASENCLEVER - O CICLO DE VIDA DAS INOVAÇÕES

Lia Hasencler apresentou uma nova visão do processo de inovação, visando balizar a discussão das contribuições, desafios e aprendizados da parceria em discussão. O modelo de processo de inovação envolve questões tanto econômicas como sociológicas, na medida em que diversos organismos e instituições participam. O modelo utilizado no projeto foi um modelo linear. Esse modelo deve ser abandonado em detrimento do modelo em cadeia “Chain-linked model”, mais adequado ao processo de inovação. Nesse momento, foi explicado a sequência lógica do modelo, demonstrando que, em cada fase do processo evolutivo da cadeia ocorrem feedbacks e, dessa forma, a evolução e o aprendizado durante todo o processo.

Modelo em cadeia de inovação na empresa



Symbols on arrows: C = central-chain-of-innovation; f = feedback loops; F = particularly important feedback. K-R: Links through knowledge to research and return paths. If problem solved at node K, link 3 to R not activated. Return from research (link 4) is problematic – therefore dashed line. D: direct link to and from research from problems in invention and design. I: support of scientific research by instruments, machines, tools and procedures of technology

O conhecimento de domínio público e a pesquisa, de acordo com este modelo, ocorrem ao longo de todo o processo, gerando sempre novos conhecimentos e novas questões de pesquisa, diferente do modelo linear, no qual o conhecimento se concentra na pesquisa básica. No modelo apresentado não há uma cadeia hierárquica determinística. Neste modelo apresentado, não temos a distinção entre a produção e a difusão do produto inovador, pois ocorrem de forma conjunta. A transferência de tecnologia que ocorre durante o processo de inovação deve ser utilizada não apenas como uma solução, mas também para a geração de novas tecnologias e inovações incrementais, provocando acumulação de conhecimentos que permitem avanços. Essa transferência de tecnologia não pode ser absorvida de forma passiva, pois, assim, seremos sempre um país em desenvolvimento, correndo atrás da tecnologia dos outros países.

No estudo de 1974, já havia uma crítica em relação a separação entre difusão e adoção do produto inovador. Seguindo esse modelo em cadeia, o processo pode gerar outras “curvas S” a partir da primeira e dos feedbacks.

“Curva S”

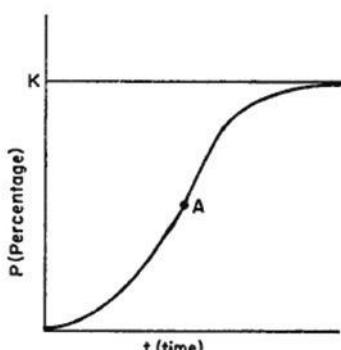


Fig. 1. The logistic.

DEBATE

Morel: Cada produtor privado, especialmente os grandes, tem forte capacidade de pressionar e divulgar seus próprios produtos. Falta de avaliações independentes dos medicamentos para malária, para reduzir esse viés.

Eloan: O Estado e suas instituições são atores fundamentais para a coordenação das ações e etapas relacionadas ao processo de desenvolvimento e inovação, uma vez que possuem visão estratégica para o enfrentamento de determinados problemas. Protagonismo do Estado para fazer todas as ligações entre as etapas. O Brasil precisa enfrentar os problemas relacionados à produção, não apenas de medicamentos, mas principalmente de matéria-prima.

Hayne: Uma coisa é discutir a política industrial, e a outra é a política de inovação. Crítica não pode ser apenas do momento, dada as deficiências históricas do país.

Michelle: Perguntas importantes: qual é o público alvo? Como reduzir o preço?

Vera: Lia, quanto desse cenário era previsível? E o quanto intervenções poderiam ter mudado esse caminho? Apesar do desenvolvimento do ASMQ, o concorrente continua como líder no market share. Eric, percebi uma grande dificuldade de previsão de demanda e ajuste à produção. No caso da malária, até que ponto a demanda pode ser prevista? O quanto isso é mensurável?

Claudia: É essencial olhar também os serviços, e não apenas a produção.

Lia: Há uma resistência de Farmacêuticos e Médicos em aceitar produtos combinados, produtos em associação não estão sendo aceitos. É um problema sociológico, que precisa também ser enfrentado.

Jean: That time, we couldn't know about the resistance. We should choose the best options and go as fast as possible.

Seguiu-se à Mesa 2, contendo a apresentação do projeto e seus achados.

Na parte da tarde, foi feita uma discussão geral, onde alguns pontos mencionados são destacados no Quadro 10.

Quadro 10. Discussão sobre a apresentação do estudo sobre o desenvolvimento do ASMQ

A resistência à mefloquina não foi testada na associação. Os estudos de resistência à mefloquina isolada basearam a decisão do Ministério da Saúde de não usar a associação ASMQ.

Há a necessidade de estudos de resistência à mefloquina na associação

De um lado, há o cenário da resistência isolada; por outro lado, o contexto da malária mudou, as agendas brasileira e global para eliminação da malária mudaram

Ações muito focadas na produção

Facilitar o processo de produção

Falta das características endêmicas ao longo do período de desenvolvimento do produto

O grande problema é a tomada de decisão do Ministério com relação à inclusão a à adoção do ASMQ. Dificuldades de combater a resistência à introdução dessa associação, baseada no argumento de resistência à mefloquina isolada.

Debate sobre as Lições Aprendidas

Na sequência, foram distruídos os textos das Lições Aprendidas formulados pela equipe do projeto, assim como as respostas dadas à esta mesma pergunta pelos entrevistados.

MICHEL LOTROWSKA

Sobre o ponto 7 da Arquitetura, não havia dentro da Fiocruz, e entre Fiocruz e MSF, uma convergência total em relação às patentes. A Fiocruz não era tão clara em sua posição. Não havia uma unidade de pensamento. Sobre o ponto 1 da Adoção Global, deve-se acrescentar as mock inspections, as simulações de inspeções para as plantas, que tinham o objetivo de auxiliar Farmanguinhos na busca pela pré-qualificação na OMS. Foram 2 inspeções, financiadas pela DNDi. Um dos dossiês sumiu entre as gestões. Deve-se pensar também que a UNITAID, por exemplo, trabalha em adoção e tem um departamento inteiro de criação de demanda, o que é outro termo para “fazer marketing”.

ANDRÉ DAHER

Na arquitetura, o acordo com a União Europeia não sinaliza etapas de acesso, que devem ser incluídas no próximo projeto. Além disso, deve-se perguntar: Qual é o verdadeiro marcador de sucesso desse projeto? Sabemos que faltaram estudos econômicos. Na adoção global, é importante a adoção na América Latina, com estudos de resistência na América Latina e outras formas de monitoramento da resistência que não sejam estudos de eficácia, pois há pouco paciente para compor o número mínimo estabelecido no estudo (esse ponto foi reforçado por Paola). Para o futuro, há oportunidades com o Vivax. É importante apresentar ao PNCM quais são as vantagens do ASMQ. Encomendar estudos, fazer uma revisão sistemática, nos moldes do NICE.

CLAUDIA DE CASTRO

Sucesso significa aglomeração dos diferentes atos (mecânica). Isso é uma tecnologia em termos de parceria. Mecânica de trabalho em conjunto também é tecnologia soft. Quem é o cliente de um antimalárico no Brasil? É o Ministério da Saúde. Se não, a efetivação do direito à saúde não se concretiza. Faltou articulação com os clientes desse medicamento. A política tem que ser uma só, uma ação da Fiocruz alinhada ao Ministério da Saúde. Para o futuro, precisamos de mais informações no Brasil, informações de venda, compra e prescrição, dados observacionais. Afinal, é cada vez mais difícil a realização de estudos clínicos. Se o PNCM quer eliminar, deve pensar na adesão. Demanda baseada nas necessidades. Se há dois produtos com eficácia similar, devemos trabalhar a adesão para sustentar a indicação do ASMQ, no contexto de eliminação da malária proposta pelo Ministério da Saúde.

ISABELA RIBEIRO

Na arquitetura, questões de acesso e questões de sucesso geradas pelo projeto são pontos fundamentais. Esse projeto é anterior à criação da DNDI, e, por isso, essas questões não foram abordadas desde o início. Sobre o ponto 12 da Arquitetura, quanto à rotatividade de RH, devemos pensar as bases contratuais, especialmente em projetos de longa duração. No ponto 4 da Adoção Global, a articulação não foi contínua, mas foi precoce, e não tardia. O contexto nacional mudou, o contexto global de malária mudou, a DNDI mudou e, nesses cenários, o diálogo, que começou cedo, se perdeu, justamente no momento crítico, no pós-registro. Para o futuro, devemos ter algum mecanismo interno em Farmanguinhos para a garantia da continuidade do projeto, do ponto de vista de articulação política com o Ministério da Saúde e do lado técnico também, de produção, de estudos clínicos e de questões de resistência. Como pensar uma interlocução com o MMV? Como fazer essa transição? Quais são as questões de pesquisa para o uso do ASMQ no Brasil?

VERA LÚCIA LUIZA

É importante ter alguma arquitetura que englobe todas as etapas do acesso. Pode ser até o mesmo ator que faça várias etapas do contrato, mas este tem que ter toda a costura das etapas.

JOSÉ LADISLAU

É preciso rever essa ideia de que foi algo artesanal. As competências de cada um estavam muito bem estabelecidas. O projeto foi personalizado, mas a ideia de que foi desenvolvido mais por pessoas do que por instituições é algo comum na saúde pública. Na época, a incidência por *P. Falciparum* já estava caindo. Considerar apenas o mercado nacional foi, então, um grande equívoco, e o internacional também precisava ser analisado. O que foi marcante nesse projeto foi o aprendizado para o Ministério da Saúde, que aprendeu a trabalhar com pesquisa e com a academia. Em relação à questão de marketing, faltou estudo do mercado. Faltou também estudo sobre a tendência epidemiológica. É importante inserir o contexto epidemiológico histórico para dialogar com o processo de desenvolvimento do medicamento. Deve-se ressaltar a importância da seleção do Acre, além do Pará, onde ocorreu até contrabando de medicamento. No Acre, o projeto teve apoio político. Não devemos selecionar somente um lugar para estudos de fase IV.

JEAN-RENÉ KIECHEL

Nós estamos em um momento crítico para o projeto: uma nova arquitetura, um novo plano, um novo "Champion", novos estudos. Deve-se trabalhar no aspecto do acesso para o sucesso, tendo alguém que pergunte sobre o hoje e o amanhã. Isso é real. Não há demanda suficiente. O medicamento é muito bom, tem gosto bom também. Devemos seguir os estudos clínicos de muito perto.

ELOAN PINHEIRO

Qualquer demanda tem que ser atendida, por Farmanguinhos, em termos de doenças negligenciadas, já que é um laboratório do Ministério da Saúde, sendo, então, uma obrigação sua. Farmanguinhos não pode se recusar a assegurar o acesso a produtos para doenças negligenciadas. Esse projeto não pode morrer, porque o Ministério da Saúde vai fazer uma revisão de seu Programa, reconhecendo a importância desse projeto. Para o futuro, Fiocruz/Farmanguinhos com o Ministério da Saúde devem desenvolver um plano de trabalho sobre o que precisa ser feito.

ERIC STOBBAERTS

A importância de um "Champion" para tocar isso para frente, uma força tarefa para o ASMQ, em articulação com o PNCM.

MARIA CAROLINA DOS SANTOS

É importante destacar o contexto da malária no início do projeto e como ele é hoje. Ter um "Champion" significa um grupo de trabalho, incluindo várias organizações, que possam ligar todas as partes, trabalhando em conjunto e pensando na região e na África. Devemos pegar esse momento crítico para aumentar o acesso.

SHRILEY TRAJANO

Houve dificuldades, mas aprendemos e estamos aprendendo muito com esse projeto, agora na fase de pré-qualificação na OMS, e, anteriormente, com a ANVISA. Fico triste com as declarações. É um projeto tecnicamente excelente para Farmanguinhos. Haverá inspeções da OMS, para a qual apresentamos uma documentação diferente em relação ao que fazíamos. Jean-René nos cobra toda semana. Não tínhamos noção do tamanho que esse projeto iria ter. É necessário ter mais demanda.

MARTA SOARES-MURTIS

Plataforma de desenvolvimento do produto: Brasil é chamado a fazer P&D em doenças negligenciadas. Quem irá fazer isso não é o Norte.

LIA HASENCLEVER

As “falas” selecionadas devem realmente conter “lições aprendidas”. Há várias coisas repetitivas em diferentes locais. Não entendi o porquê da ausência de marco regulatório e a falta de BPF estarem em um mesmo tópico. Uma lição é o fato de não ter ocorrido uma articulação entre as várias pontas da política, da produção ao acesso. Para o futuro, ressalta-se a importância da arquitetura no início do projeto. Tem que fazer pesquisa. A adoção dos medicamentos tem que vir acompanhada pelos estudos clínicos.

PAOLA MARCHESINI

A eficácia do Coartem e a do ASMQ são iguais. A vantagem do ASMQ é a adesão. O Ministério da Saúde precisa de argumento para convencer de que o ASMQ é melhor, em função de sua adesão. A questão é: Como desenhar um novo protocolo, considerando as lições e indo para a frente? Não basta pensar na adesão, temos que considerar também a eficácia da mefloquina, o que foi a questão que embarreirou a adoção. É muito importante articular com a OPAS, além da OMS. Deve-se articular compras conjuntas entre os países, dada a baixa demanda.

ALESSANDRA VIÇOSA

Para o futuro, há a necessidade de planejar as melhorias de processo, relacionadas ao desenvolvimento do produto. No presente momento, Farmanguinhos está concentrado nos esforços de pré-qualificação na OMS. Por exemplo, poder-se-ia explorar o desenvolvimento de uma formulação farmacêutica pediátrica dispersível.

RONDINELI DA SILVA

Há tantas instâncias de articulação no Brasil, é possível pensar, então, em tantas estratégias, considerando que a malária de 10 anos atrás não é a de agora. Esse projeto teve êxitos, muito aprendizado, ganho de oportunidades. Para a sustentabilidade do projeto, pode-se pensar em um escritório de projetos para esses casos, para prospecção.

HAYNE FELIPE

O apêndice 3 contém juízos de valor. Devemos retomar a ideia de uma defesa do projeto, sua relevância. A análise do mercado é essencial, considerando as externalidades ao longo do processo. A força de trabalho tem que ser instituída, para definir uma estratégia a partir de agora. Não se trata de ter sido um projeto de “amador”, pois não é possível ter muita certeza antes de centrar em qualquer projeto. Quando se entra em um processo de desenvolvimento, não dá para prever o risco do projeto ser atropelado por outras inovações. Esse risco não é previsível. Farmanguinhos tem “escritório de projetos”, como o mencionado por Rondineli. Há dúvidas a serem esclarecidas: Será para o Brasil? Para onde será? Como fazer a exportação? Sua gestão se compromete a reunir com a DNDI para o avanço das recomendações políticas.

GABRIELA CHAVES

Nesse projeto, desconstruímos certezas. Frustrações surgem das barreiras, mas há sentidos amplos, vários ângulos em um contexto muito maior. A possibilidade de Farmanguinhos exportar, e não só de atender ao SUS: isso é uma lição e uma oportunidade ao mesmo tempo. O ASMQ foi desenvolvido em um contexto de alternativas terapêuticas para a mesma doença, o que sempre traria desafios para a sua adoção no Brasil e no mundo. De qualquer forma, há países que adotam a associação. Sendo assim, é possível Farmanguinhos ter um estoque para exportação?

Tendo em vista a necessidade de encerrar a sessão por conta da proximidade do vôo de retorno de vários participantes, decidiu-se enviar os arquivos dos textos distribuídos solicitando o envio das contribuições por e-mail nos 15 dias subsequentes.

AVALIAÇÃO DA OFICINA

Em convergência com a fala de vários dos participantes considera-se que a Oficina foi extremamente relevante ao permitir um balanço da rica experiência acumulada ao longo do desenvolvimento do ASMQ. Os participantes puderam compartilhar suas diferentes visões ampliando sua compreensão do processo como um todo, das suas fortalezas e seus pontos de estrangulamento.

Em termos do presente estudo, houve a possibilidade de esclarecer pontos e enriquecer os achados.

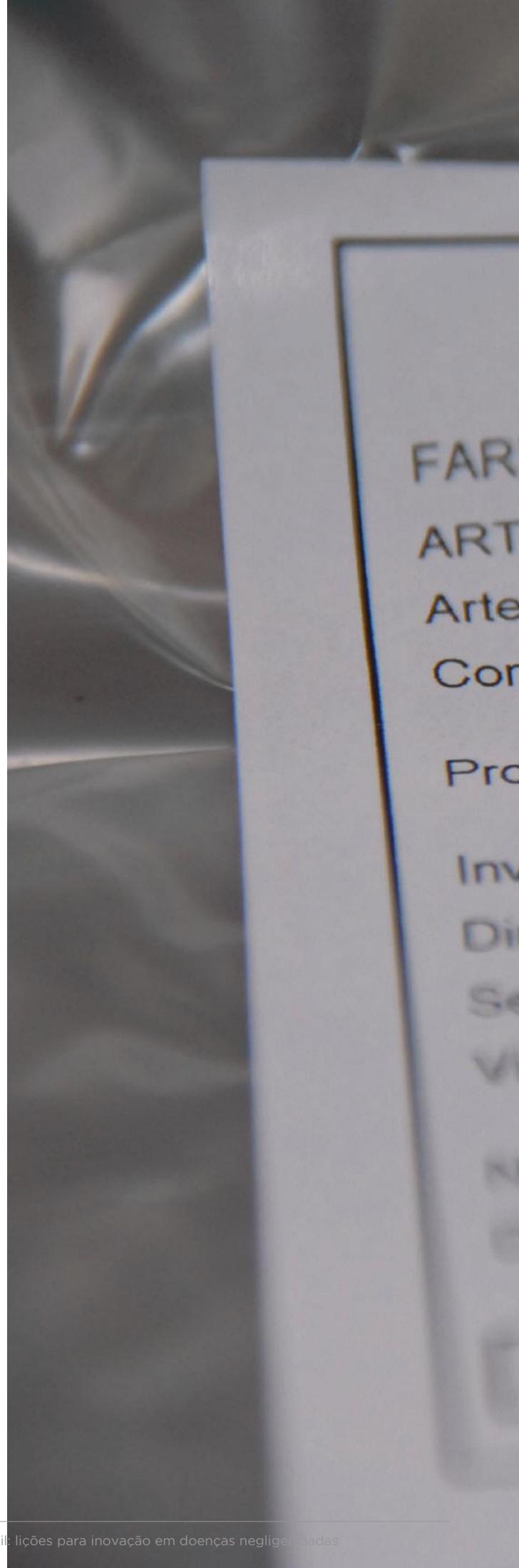
APÊNDICE 6. ENTREVISTADOS

NOME	POSIÇÃO DURANTE A PARTICIPAÇÃO NO PROJETO (2002-2014); POSIÇÃO ATUAL
André Daher	Coordenador de pesquisa clínica 2003-2014/Consultor da DNDi em Malária 2009-2013; Coordenador de pesquisa clínica em Farmanguinhos.
Carlos Morel	Representante da Fiocruz no Conselho Diretor da DNDi 2004-2014; Coordenador do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde.
CIPLA: Aparna Chaphalkar & Sweety Jimmy (Entrevista por escrito)	Líderes de grupo (Business Development, Malaria): a partir de 2010
Eduardo Costa	Diretor de Farmanguinhos 2006-2009; Presidente da Fundacentro.
Eloan Pinheiro	Diretora de Farmanguinhos 2002; Consultora da DNDi.
Eric Stobbaerts	Diretor DNDi AL 2009-2014; Diretor DNDi AL.
Érico Daemon	Coordenação do projeto, Farmanguinhos 2009-2014; Gerente de projetos da Coordenação de Cooperação Internacional.
Graciela Diap (Entrevista por escrito)	Diretora Médica CAME MSF 2002-2005/Coordenadora Médica de Malária, DNDi 2005-2014; Coordenadora Médica de Malária, DNDi.
Hayne Felipe	Diretor de Farmanguinhos 2009-2014; Diretor de Farmanguinhos.
Isabela Ribeiro	Consultora OMS e Farmanguinhos 2002-2003/ Coordenadora regional do projeto 2005-2008; Coordenadora do Programa de Chagas, DNDi.
Izanelda Magalhães	Colaboradora do PNCM pela Secretaria de Agropecuária do Acre; Diretora de Vigilância em Saúde do Acre.
Jean-Herve Bradol	Representante MSF 2002-2014; Representante MSF.
Jean-René Kiechel	Chefe do Projeto de Malária, DNDi 2002-2015

NOME	POSIÇÃO DURANTE A PARTICIPAÇÃO NO PROJETO (2002-2014); POSIÇÃO ATUAL
André Daher	Coordenador de pesquisa clínica 2003-2014/Consultor da DNDi em Malária 2009-2013; Coordenador de pesquisa clínica em Farmanguinhos.
Carlos Morel	Representante da Fiocruz no Conselho Diretor da DNDi 2004-2014; Coordenador do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde.
CIPLA: Aparna Chaphalkar & Sweety Jimmy (Entrevista por escrito)	Líderes de grupo (Business Development, Malaria): a partir de 2010
Eduardo Costa	Diretor de Farmanguinhos 2006-2009; Presidente da Fundacentro.
Eloan Pinheiro	Diretora de Farmanguinhos 2002; Consultora da DNDi.
Eric Stobbaerts	Diretor DNDi AL 2009-2014; Diretor DNDi AL.
Érico Daemon	Coordenação do projeto, Farmanguinhos 2009-2014; Gerente de projetos da Coordenação de Cooperação Internacional.
Graciela Diap (Entrevista por escrito)	Diretora Médica CAME MSF 2002-2005/Coordenadora Médica de Malária, DNDi 2005-2014; Coordenadora Médica de Malária, DNDi.
Hayne Felipe	Diretor de Farmanguinhos 2009-2014; Diretor de Farmanguinhos.
Isabela Ribeiro	Consultora OMS e Farmanguinhos 2002-2003/ Coordenadora regional do projeto 2005-2008; Coordenadora do Programa de Chagas, DNDi.
Izanelda Magalhães	Colaboradora do PNCM pela Secretaria de Agropecuária do Acre; Diretora de Vigilância em Saúde do Acre.
Jean-Herve Bradol	Representante MSF 2002-2014; Representante MSF.
Jean-René Kiechel	Chefe do Projeto de Malária, DNDi 2002-2015
Jorge Bermudez	DNDi Working Group 1998-2002/Vice Presidente de Produção e Inovação em Saúde, Fiocruz 2011-2014; Vice Presidente de Produção e Inovação em Saúde, Fiocruz.
Jorge Mendonça	Coordenação do projeto, Farmanguinhos 2003-2009; Vice-Diretor de Gestão Institucional.
José Ladislau	Coordenador PNCM 2002-2010; Gerente de Saúde Pública, Norte Energia.
Laura Krech	Consultora PQM e Farmanguinhos 2010-2014; Consultora, PQM.
Luciana Gonçalves	Coordenadora de desenvolvimento analítico, Farmanguinhos 2002-2007 e consultora da DNDi/Consultora da DNDi 2007-2011; Consultora da DNDi e de Farmanguinhos
Michel Lotrowska	Representante da CAME MSF 2002-2008/Representante DNDi 2003-2014; Presidente da DNDi.
Nora Giron	Coordenadora Regional do Fundo Estratégico, OPAS 2007-2014; Coordenadora Regional do Fundo Estratégico,OPAS.
Núbia Boechat	Diretora de Farmanguinhos 2003-2005; Chefe do departamento de síntese de Farmanguinhos.
Pedro Tauil	Membro do Comitê Assessor Técnico de Malária; Membro desse Comitê e Professor Colaborador da UnB.
Shirley Trajano	Coordenadora de Gestão da Qualidade 2009-2014; Coordenadora de Gestão da Qualidade.

DOCUMENTOS ANALISADOS

- I RED AMAZÓNICA DE VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMALÁRICOS (RAVREDA). **Iniciativa Amazónica para la Malaria (AMI)** Washington, D.C, 2015. Disponível em: <<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/ravreda-amipres.ppt>>. Acesso em: 2 jun. 2015.
- II Model Contract (Confidential): Cost reimbursement for research and technological
- III CONFIDENTIAL. Amendment to Model Contract: Cost reimbursement for research and technological development projects. , 2003.
- IV CONFIDENTIAL. Development of oral Fixed-dose Artesunate-based Combinations for the Treatment of uncomplicated malaria - CIPLA. , [s.d.] .
- V DNDi - Drugs for Neglected Diseases initiative. Proposal for the Inclusion of artesunate and mefloquine (ASMQ) fixed dose combination (FDC) tablets 25/55 mg and 100/220mg as a treatment for uncomplicated Falciparum malaria in the WHO Model List of Essential Medicines. 2012.
- VI BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA MALÁRIA. **FOLDER_esquemas_recomendados_tratamento_malaria_naocomplícada** Ministério da Saúde, , [s.d.] .
- VII ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE, ESCRITÓRIO BRASIL. **OPAS/OMS no Brasil, Membro do Comitê Técnico Assessor para Malária**, 2012. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=2902:opas-oms-no-brasil-membro-comite-tecnico-assessor-malaria&Itemid=777>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- VIII INTERNATIONAL FEDERATION FOR TROPICAL MEDICINE (IFTM). XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria and XLVIII Congresso of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 2012. Disponível em: <<http://ictmm2012.ioc.fiocruz.br/>>. Acesso em: 6 maio. 2015.



manguinhos

MANGUINHOS.

MANGUINHOS-
ESUNATO 100 MG + MEFLOQUINA 220 MG

esunato + Cloridrato de Mefloquina

ntém 6 comprimidos revestidos para administração

obido a venda ao comércio

Investigador Principal: Dr. Marcos R. B. Braga

retoria de Investigação: Ros

Secretaria de Vigilância



AMÉRICA LATINA

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas

iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas

DNDI AMÉRICA
LATINA

RUA SANTA HELOISA, 5
JARDIM BOTÂNICO
RIO DE JANEIRO – RJ
22460-080
BRASIL
TEL: +55 21 2215 2941
WWW.DNDIAL.ORG

SEDE DNDI

15 CHEMIN LOUIS-DUNANT
1202 GENEVA
SWITZERLAND
TEL: +41 22 906 9230
FAX: +41 22 906 9231
WWW.DNDI.ORG

DNDI ÁFRICA

C/O CENTRE FOR
CLINICAL RESEARCH
KENYA MEDICAL RESEARCH
INSTITUTE
PO BOX 20778
KNH 00202 NAIROBI
KENYA
TEL: +254 20 273 0076

DNDI AMÉRICA DO NORTE

40 WALL STREET, 24TH FLOOR
NEW YORK, NY 10005
USA
TEL: +1 646 616 8680
WWW.DNDINA.ORG

DNDI RDC

AV RÉVOLUTION №04
QUARTIER SOCIMAT
LA GOMBE, KINSHASA
RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE
DU CONGO
TEL: +243 81 011 81 31

DNDI ÍNDIA

F - 79 GREEN PARK MAIN
NEW DELHI 110-016
INDIA
TEL: +91 11 4550 1795

DNDI JAPÃO

3-1-4 NISHI-SHINJUKU
SHINJUKU-KU TOKYO 160-0023
JAPAN
TEL: +81 3 6304 5588
WWW.DNDIJAPAN.ORG

DNDI MALÁSIA

ADMINISTRATION BUILDING,
IPHARM-MOSTI
BLOK 5-A, HALAMAN BUKIT
GAMBIR
11700 PULAU PINANG
MALAYSIA
TEL: +60 4 655 2829