

# O DESAFIO DOS REMÉDIOS CARÍSSIMOS

*Alaor Chaves*

## Remédios pela hora da morte

Em agosto de 2019, a mídia brasileira repercutiu a aprovação pela Anvisa de Zolgensma, “o remédio mais caro do mundo”. A farmacêutica suíça Novartis havia declarado o seu preço de lista: US\$2,125 milhões. Mas as pessoas não deviam se alarmar, pois o tratamento requeria apenas uma dose. Tinha também havido repercussão quando a EMA (*European Medicines Agency*) aprovou o remédio em 18/5/2019 e o FDA (*The U.S. Food and Drug Administration*) fez o mesmo seis dias depois. Embora Zolgensma seja um marco, ele é parte de uma revolução no campo da farmacologia: a da terapia genética, por meio de medicamentos que atuam em nossos genes ou em nossas células com vistas à cura ou controle de doenças genéticas.

Zolgensma demonstrou eficácia no tratamento da AME (atrofia muscular espinhal) uma doença devastadora. AME é resultante de mutação no gene recessivo SMN1, que codifica a proteína SMN (*Survival of Motor Neuron*). Essa proteína é indispensável para a sobrevivência dos neurônios motores que controlam o movimento dos músculos. Uma em cada oito a dez mil crianças tem AME1, a forma mais grave da doença, por ter herdado dois alelos mutantes do gene SMN1, e apresenta sintomas já ao nascer ou pouco depois. Tem dificuldade crescente de se mover e de respirar, e geralmente morre nos primeiros anos de vida. Zolgensma contém um gene SMN1 funcional encapsulado em um vírus e é capaz de promover por tempo longo, mas ainda ignorado, a produção da proteína SMN em nível satisfatório. Pode ser que uma única dose cure definitivamente a doença. Em resumo, um medicamento revolucionário e espetacular. Vejamos brevemente a história do seu desenvolvimento, pois ela é ilustrativa da evolução recente da farmacologia.

Ou melhor, ela é ilustrativa da história da tecnologia moderna. Quase todo produto tecnologicamente avançado é a culminância de uma longa história de pesquisa científica quase inteiramente financiada por filantropos, por organizações filantrópicas e principalmente pelo poder público. Martine Barkats foi a grande pioneira na história do Zolgensma. Desde jovem obcecada pelo tratamento da AME, Barkats começou a trabalhar em 2004 na *Genethon*, instituição de pesquisa criada pela AFM (Associação Francesa de Distrofia Muscular), que vive de doações. Uma grande dificuldade para o tratamento da

AME é a barreira hematoencefálica (BHE), estrutura com permeabilidade seletiva que protege o sistema nervoso central da invasão de elementos possivelmente tóxicos. Cerca de 98% dos medicamentos neurológicos potenciais revelam-se ineficazes porque a BHE impede sua entrada ou saída dos vasos sanguíneos capilares que alimentam o sistema nervoso central. Tantas grandes mulheres cientistas são “esquecidas” que é meu dever lembrar que a BHE foi descoberta em 1921 pela bioquímica e fisiologista soviética Lina Stern (1878-1968), cujas várias descobertas possibilitaram salvar muitas vidas na Segunda Guerra Mundial.

Barkats descobriu que o vírus AAV9 é capaz de transpor a BHE em ratos. Antes de publicar em 2009 esse resultado científico [1], Barkats patenteou em 2007 o uso do vírus no nome da *Genethon*. Brian Kaspar reproduziu nos EUA o experimento de Barkats e a Genethon lhe concedeu licenciamento a nível mundial do uso do vírus AAV9. Em 2012, fundou a *startup* AveXis Inc., que finalmente desenvolveu o Zolgensma. Quase toda a pesquisa referente ao desenvolvimento do medicamento foi financiada por organizações filantrópicas e pelo poder público. O *National Institutes of Health* (NIH), com orçamento atual de US\$42bilhões, concedeu quase meio bilhão de dólares a projetos de pesquisa no assunto [2]. Em 2015, a AveXis já tinha desenvolvido o medicamento e obteve autorização da FDA para testes clínicos.

Eis como o remédio funciona. Os vírus são essencialmente pacotes de DNA ou RNA encapsulados por uma estrutura molecular, que invadem as células de animais ou plantas e se reproduzem em grande quantidade em seu interior. O DNA do vírus AAV9 foi retirado e substituído por uma cópia funcional do gene NMN1. Injetado por via intravenosa, ele penetra os neurônios motores da espinha e do cérebro e neles ativa a produção da proteína NMM, garantindo a sobrevivência do neurônio.

Tão logo os testes clínicos mostraram a eficácia do medicamento, em maio de 2018 a Novartis adquiriu a AveXis por US\$8,7bilhões. Em um ano o medicamento obteve licenciamento da EMA e da FDA. A Novartis estabeleceu o preço de lista de US\$2,125 bilhões para uma ampola de Zolgensma. Não declarou seu custo de produção e nada na ordem econômica internacional a obriga a declará-lo. O preço, justifica a Novartis, é o quanto vale seu remédio revolucionário, cujo monopólio de fabricação ela obteve ao comprar a AveXis. Talvez pela primeira vez na história, uma empresa estabeleceu o valor de uma vida humana.

## **Dinheiro público ou filantrópico, e lucro privado**

Como dissemos, a mídia mundial repercutiu o fato. A complexidade do cenário em que ele se insere foi também analisada. Primeiro, o tratamento com Zolgensma não é o mais caro do mundo. Há muitos tratamentos farmacológicos caríssimos, e uma lista dos mais caros para cada ano de vida que os fabricantes alegam serem capazes de conceder ao paciente foi

publicada em algumas páginas da internet. Há vários fármacos mais caros do que o Zolgensma, quando se considera a necessidade do seu uso repetido ou permanente. Entramos em uma era de grandes avanços na tecnologia de medicamentos, muitos deles baseados em engenharia genética, e também muitos deles para câncer ou doenças raras e severas decorrentes de mutação genética. A biotecnologia entrou, para ficar, na medicina. Pede explicação o fato de os governos investirem tanto no desenvolvimento dos remédios e as empresas ficarem com o lucro final. O fato é que o mesmo se aplica a quase todo produto tecnológico.

Durante a Segunda Guerra Mundial, a ciência demonstrou aos governos e ao grande público todo o seu poder. Em 1944, o Presidente Roosevelt encomendou a Vannevar Bush, seu grande consultor científico, um projeto para a ciência do país em época de paz. O relatório de Bush, *Science, the Endless Frontier* [4], entregue a Truman seis meses depois, propôs sólida institucionalização do financiamento público de toda a pesquisa, científica e tecnológica, nos EUA. Iniciativas semelhantes foram tomadas em todo o mundo industrializado, com enorme sucesso. A ciência básica que antecede a invenção de um produto tecnológico é quase toda financiada pelo governo. As empresas investem principalmente em desenvolvimento do produto inventado, que custa bem mais do que a ciência que lhe deu origem. O conhecimento gerado pela pesquisa científica, quando publicado, é um bem comum que pode ser usado por qualquer pessoa ou empresa. E esse bem comum é o principal propulsor do crescimento econômico e social do mundo desde a Segunda Guerra.

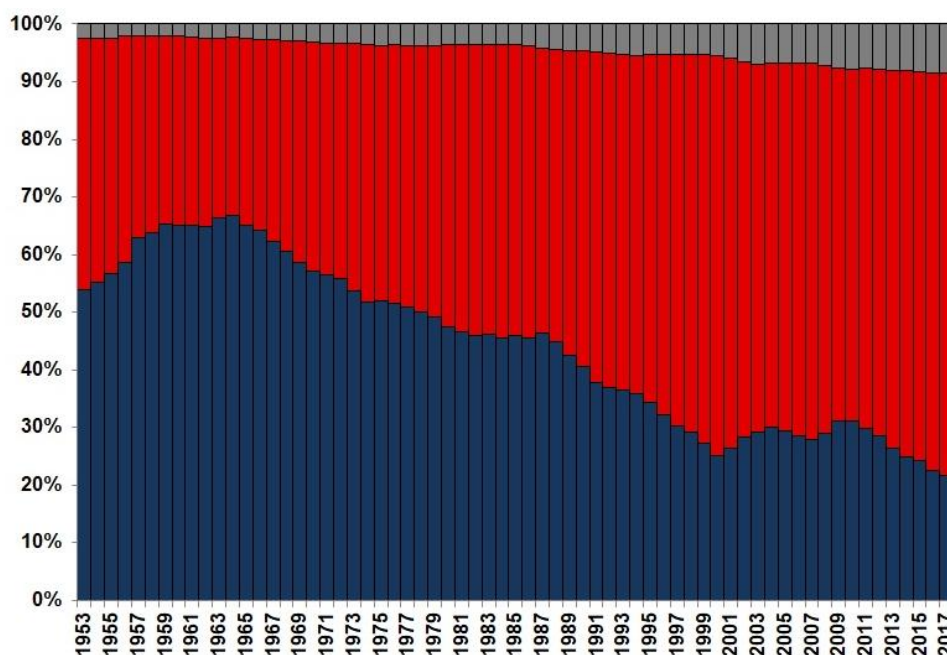


Fig. 1 – Evolução dos investimentos em P&D nos EUA, por agente. Azul representa governo federal, vermelho representa empresas e cinza representa outros agentes.

Fonte: *National Science Foundation*.

Pouco conhecido e discutido é o fato de que os governos arcam também com grande parte da pesquisa tecnológica desenvolvida nas empresas. Nos EUA, de 1953 até meados dos anos 1970 o governo federal arcou com mais da metade dos investimentos em P&D. Esse investimento estatal atingiu um pico de dois terços do total despendido e vem decaindo até cerca de um quarto desse total observado hoje, como se pode ver na Figura 1. Alto investimento em P&D foi observado em todos os países industriais. E em todos eles, desde a Primeira Guerra Mundial e mais ainda depois da Segunda Guerra, o estado arcou com parcela muito significativa dos dispêndios em P&D das empresas. Isso foi fundamental para que elas reconhecessem mais claramente a importância da pesquisa e passassem a ver seu próprio avanço técnico como essencial para sua competitividade e crescimento.

A contribuição da filantropia para os investimentos de pesquisa nos EUA é muito antiga, cresce continuamente e representa a maior parte dos cerca de 10% que aparecem como “outros agentes” na Figura 1. Doações de filantropos financiam grande parte da pesquisa em universidades e quase o total da pesquisa realizada em instituições sem fins lucrativos.

## **Política governamental frente ao preço dos medicamentos**

Os governos agem de maneira muito diversificada ao lidar com os preços dos medicamentos. O problema chama muita atenção na atual era de medicamentos caríssimos, mas é mais antigo e envolve também o preço de remédios não tão caros, mas que têm efeito muito maior nos sistemas públicos de saúde e no bolso dos consumidores, por serem usados por grande número de pessoas. Nos EUA, o governo não regulamenta o preço dos medicamentos, enquanto na Europa, Japão, Austrália, Canadá, China, Índia, Coreia do Sul e outros países eles são bastante regulamentados, em graus variáveis de um país para outro. Com o envelhecimento da população na maior parte do mundo, os gastos com saúde crescem bem mais do que o PIB dos países, e medicamentos respondem por grande parte desses gastos. Essa é uma boa notícia, pois esses gastos beneficiam as pessoas, mas todo gasto crescente tem de ser pensado e administrado com responsabilidade e sabedoria.

A dinâmica que gera os preços dos medicamentos e a atuação do governo dos EUA nesse campo é exposta em longo relatório recente do *Congressional Budget Office* [5]. Embora o relatório tenha um viés claramente favorável à política de livre mercado para medicamentos, há nele elementos muito úteis em qualquer avaliação objetiva do problema.

O desenvolvimento de um medicamento inovador é um processo longo, com custos na casa do bilhão de dólares e tempo típico de uma década da invenção ao lançamento do produto no mercado. Apenas 12% dos novos medicamentos passam pela demorada e dispendiosa fase dos testes clínicos e alcançam licença para comercialização. Desde o início deste milênio, a indústria farmacêutica é a que investe maior fração da sua receita líquida em P&D. Hoje essa fração é de 25%, enquanto nas indústrias de semicondutores e de softwares ela é de 15%, e na média do setor industrial é inferior a 3%. A indústria farmacêutica dos EUA investiu em 2019 US\$83bilhões em P&D. Em valores corridos pela inflação, havia investido US\$5bilhões em 1980 e US\$38bilhões em 2000.

Em síntese, P&D em novos fármacos é investimento muito elevado e de alto risco. A patente sobre medicamentos expira 20 anos após seu pedido de registro, mas esse tempo pode ser estendido caso a empresa não tenha reavido com algum lucro o que investiu no seu desenvolvimento. Expirada a validade da patente, a empresa que desenvolveu o medicamento perde o seu monopólio de produção e ele pode ser produzido e comercializado como “genérico” por qualquer outra empresa. Posto isso, aponta o relatório do CBO [5], a regulamentação governamental do preço de medicamentos pode reduzir desastrosamente o surgimento de produtos realmente inovadores.

O NIH financia generosamente a pesquisa em medicamentos, com resultados notáveis. Cada dois projetos em P&D que ele financia gera em média uma patente [5].

## **Grandes indústrias farmacêuticas desenvolvem poucos dos seus medicamentos**

O NIH financia principalmente desenvolvimento de novos fármacos por pequenas empresas que faturam menos de US\$100milhões por ano. Na verdade, em vez de inventar novas drogas, as grandes empresas preferem comprar patentes de medicamentos inovadores desenvolvidos por empresas menores, muitas vezes comprando a própria empresa, como a Novartis comprou a AveXis. A fase dos testes clínicos é muito longa e geralmente custa mais do que a da invenção e desenvolvimento da droga, quando se considera o custo do capital imobilizado por muitos anos sem retorno. Aí entram as grandes empresas, detentoras de muito capital. Um estudo recente [7] revela que a Pfizer e a Johnson & Johnson, as duas maiores empresas farmacêuticas norte-americanas, desenvolvem poucos dos medicamentos que produzem. Pagam bilhões de dólares por um novo medicamento financeiramente promissor, frequentemente comprando a empresa que o desenvolveu, com seus produtos e seu conhecimento de como produzi-los. Os autores afirmam que Pfizer e J&J são apenas exemplos, que investigaram em detalhe, de uma prática geral e global na indústria farmacêutica (IF).

## **A tecnologia derruba o preço dos produtos, mas não o de remédios**

Quando um produto é inventado, seu preço pode ser muito alto. Mas, se ele se afirma no mercado, seu custo de produção cai com o crescimento da produção cumulativa, e o preço de venda cai rapidamente com o tempo. A queda é mais pronunciada em produtos de alta tecnologia, como computadores e telefones móveis. Esse fenômeno é descrito pela lei de Wright, descoberta pelo engenheiro Theodore Wright em 1936 para o caso de aviões. Recentemente, a lei de Wright tem derrubado muito rapidamente o custo da eletricidade eólica e fotovoltaica, e também das baterias de íons de lítio usadas em carros elétricos, o que é fato promissor para a solução da crise climática [7]. Mas a lei não tem gerado queda no preço de venda dos medicamentos, por razões peculiares. Para que a lei de Wright tenha efeito no preço de produtos, é essencial que ele não seja manipulado por monopólios ou cartéis. A competição precisa atuar no mercado, mas ocorre que as empresas gigantes do setor farmacêutico têm sucesso talvez sem par em cercear a concorrência.



Um exemplo desse cerceamento é o preço da insulina. Este hormônio foi descoberto em 1921 por Frederick Banting e Charles Best na Universidade de Toronto. Banting e J. J. R. Macleod, o chefe do laboratório, ganharam o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1923, patentearam a insulina e venderam a patente à Universidade de Toronto pelo preço simbólico de um dólar. A Eli Lilly & Co. iniciou a produção de insulina pela sua extração do pâncreas de animais. Com uma tonelada de pâncreas eram produzidos alguns miligramas de insulina, em um processo muito caro.

A pesquisa em insulina rendeu vários outros prêmios Nobel, e sempre foi realizada em ambiente acadêmico. Em 1973-1974, Stanley Cohen, da Universidade Stanford, e Herbert Boyer, da Universidade da Califórnia em São Francisco, desenvolveram a técnica do DNA recombinante: o DNA, demonstraram, pode ser editado, e genes de um organismo podem ser inseridos no DNA de outro, mesmo que este seja de outra espécie. Essa foi uma das maiores inovações no campo da biologia molecular. Os dois não ganharam o Nobel, talvez porque Boyer fundou em 1976 a Genentech, a primeira empresa de biotecnologia. Em 1980, a Genentech, conseguiu produzir insulina por tecnologia de DNA recombinante. Introduziu o gene humano que codifica a insulina na bactéria *Escherichia Coli*, que com isso se transformou em poderosa fábrica de insulina humana. Fez parceria com a Eli Lilly para a produção dessa insulina em larga escala, que se iniciou em 1982. Essa revolução gerou uma enorme redução do custo de produção de insulina, mas seu preço de venda não caiu em nenhuma parte do mundo, e nos EUA ele vem subindo; de 2001 a 2019, subiu escandalosos 11% ao ano [8].

## Carteis e perenização de patentes

Como essa elevação de preços pode ocorrer? Primeiro, o diabetes é uma doença que se alastra medonhamente no mundo. Só nos EUA, há mais de 8 milhões de pessoas que precisam de insulina para sobreviver, e que estão dispostas a pagar o que puderem para obtê-la. Segundo, a produção de insulina é quase inteiramente monopolizada por três indústrias, Eli Lilly, Novo Nordisk e Sanofi [8,9]. Todas as três, a primeira norte-americana, a segunda dinamarquesa, e a terceira francesa, são resultados de longas histórias de fusões e compras de pequenas empresas que pudessem lhes fazer concorrência. Respondem por 75% a mais de 90% das vendas de insulina ao largo do mundo, com índice dependente do país.

Apesar de a insulina ser um produto secular, seu direito exclusivo de produção ainda é assegurado pelo processo de perenização de patentes (*patents evergreening*) [10]. Com o andar do tempo, insulinas similares à humana passaram a ser produzidas por técnicas de DNA recombinante, e essas diversificadas insulinas controlam com melhor resultado o diabetes específico de cada paciente. Como a insulina é um produto biológico, seus análogos são chamados biossimilares, não genéricos. Um produto biológico não é exatamente igual a outro, e as indústrias farmacêuticas têm empregado essa minúcia para perenizar seus direitos de patentes e dificultar ao máximo a liberação comercial de remédios biossimilares, especialmente no caso da insulina. A perenização de patentes de medicamentos é combinada a duas outras práticas das grandes indústrias farmacêuticas. Após retardar ao máximo, por contestação judicial, a aprovação de um biossimilar concorrente, a

empresa proprietária da marca original oferece à concorrente generosas somas para ela adiar por alguns anos o lançamento do produto já aprovado, prática chamada *pay-for-delay*. Vencido esse prazo, elas muitas vezes compram a concorrente.

O maior lucro das indústrias farmacêuticas não vem de remédios caríssimos para doenças raras, mas de remédios para tratamento de doenças que acometem muita gente. Alguns medicamentos de grande sucesso (*blockbuster drugs*) rendem inacreditáveis somas aos seus fabricantes. Lipitor é o mais usado medicamento para controle de colesterol. Foi desenvolvido pela Warner-Lambert e aprovado pela FDA em 1997, após o que a Pfizer comprou WL. As vendas cumulativas de Lipitor já somam US\$164 bilhões. Há vários exemplos de medicamentos absurdamente rentáveis [11].

## **O elevado custo da promoção dos remédios**

O custo da promoção comercial dos medicamentos é muito elevado. No caso dos medicamentos vendidos sem receita, o maior gasto é o feito com publicidade na mídia. Esta pode ser do produto (Bromil, o amigo do peito) ou da empresa (se é Bayer, é bom). Se o medicamento é vendido principalmente por prescrição médica, a promoção é feita por meio de trabalho intenso junto aos médicos. Esse trabalho é pouco transparente e de moralidade questionável, principalmente hoje, quando é possível monitorar o que cada médico receita. A indústria farmacêutica alega que os médicos são conservadores e apegados aos remédios de sempre. Daí a importância de enviar representantes bem treinados aos consultórios médicos para lhes expor os benefícios dos seus medicamentos. A questão é muito controversa e vem sendo discutida há décadas. Um médico deveria recorrer à literatura técnica para conhecer a eficácia e os efeitos colaterais dos remédios, não à palavra de propagandistas profissionais que – como demonstrado por farta documentação – não têm compromisso com os resultados dos testes clínicos. Não se sabe em que aspecto a palavra desses representantes é mais confiável do que uma propaganda de shampoo na TV.

E, o que é muito pior, oferecem benefícios aos médicos, como presentes, refeições, subsídios para viagens a congressos médicos e para cursos de treinamento. Em suas visitas ao médico beneficiado, o representante da empresa pode lhe advertir: você está receitando pouco os nossos remédios. Mediante essas práticas, não se pode estar seguro de que o médico coloca a saúde do seu paciente em primeiro lugar, e que também considera seus sofridos gastos com remédios.

## **O que o poder público pode fazer perante tudo isso?**

Não é fácil para os governos lidar com essa situação, e a política pública varia muito de um país para outro. Nos EUA, onde o governo não regulamenta o preço de medicamentos, eles custam muito mais caro do que em qualquer outro lugar. O consumidor de remédios dos EUA é duplamente penalizado, primeiro pelos altíssimos preços locais, segundo pela ausência, em seu país, de um sistema universal de saúde pública – um problema que sai do foco deste artigo.

A cooperação efetiva entre as nações, indispensável para o encaminhamento deste e de outros grandes problemas, é muito deficiente. No cenário atual, os recursos muito diferenciados injetados pelo governo dos EUA no fomento da pesquisa médica e farmacêutica, somados aos enormes gastos dos indivíduos norte-americanos com a compra de medicamentos, contribuem indiscutivelmente para o avanço no setor de fármacos. Os EUA são de longe o país que mais contribui para a criação de novos medicamentos, e sua contribuição vem crescendo com o tempo. De 1980 a 1990, 32% dos novos medicamentos do mundo foram inventados nos EUA. Essa fração cresceu para 42% entre 1991 e 2000, e 57% entre 2001 e 2010 [12]. Os dados parecerem estar pouco atualizados, mas ocorre que muitos dos fármacos criados após 2010 ainda não estão no mercado. Os números referem-se à invenção dos medicamentos, não à marca com que são comercializados. A Roche, líder mundial em remédios oncológicos, fabrica principalmente medicamentos criados pela Genentech. Desde 1990, a Roche começou a comprar ações da Genentech, e em 2009 comprou o restante ao preço de US\$46,8bilhões. Sua subsidiária continua operando em São Francisco, aprimorando os produtos e desenvolvendo outros, mas a palavra Genentech sequer aparece na tarja dos medicamentos.

Lyman [12], que alguns podem rechaçar *ad hominem* por ele ser empresário no setor de fármacos, diz que o controle de preços de medicamentos pelo governo dos EUA pode reduzir fortemente o desenvolvimento de novos medicamentos. Mas opiniões de pessoas de imparcialidade não prejudicada são numerosas, e às vezes ainda mais contundentes. Goldman e D. Lakdawalla, da Universidade do Sul da Califórnia, deduzem de um estudo acadêmico [13] que o consumidor norte-americano de medicamentos é um (involuntário) filantropo que parcialmente financia o desenvolvimento de novos medicamentos. Estimam que US\$134bilhões das receitas anuais da IF mundial decorrem dos preços mais altos dos remédios vendidos nos EUA, e que cada US\$2,5bilhões de receita gera um novo medicamento. A lição é que o dinheiro para desenvolvimento de medicamentos tem de ter alguma fonte. Se a atual fonte é imprópria, pensemos em outras.

Medicamentos como o Zolgensma dificilmente dão lucro. Há previsões de que só em 2026 a venda de Zolgensma terá acumulado receita líquida de US\$2,5 bilhões, o que é menos de um terço do que a Novartis pagou pela AveXis. Zolgensma é um dos chamados medicamentos órfãos, usados para tratar doenças tão raras que a IF não se interessa pelo seu desenvolvimento. Tem-se por isso as doenças órfãs, necessitadas de pais adotivos. Em 1983, foi aprovado nos EUA o *Orphan Drug Act* para incentivar o desenvolvimento de medicamentos órfãos. O Japão e a União Europeia fizeram coisa semelhante, em 1993 e 2000, respectivamente. Houve resultados positivos, mas não tanto quanto o pretendido, e há necessidade de novas medidas. Uma das ações que já observamos é a maior disposição de governos em fornecer medicamentos órfãos singularmente caros aos enfermos, gratuitamente ou muito subsidiados. Vários países europeus e o Japão já estão fornecendo gratuitamente o Zolgensma para crianças de até dois anos, as que têm maior chance de cura. Cada país negociou seu pacote de compras do medicamento com a Novartis, com descontos na casa de um terço do valor de lista. Nos EUA, algumas companhias de seguro de saúde estão fazendo o mesmo. O *Medicaid*, que tem acompanhado a onda, por lei tem desconto de 23% nos medicamentos que



compra. Isso pode gerar enorme aumento das vendas de Zolgensma, e de outros medicamentos órfãos, o que incentivará a IF a investir na cura das doenças órfãs. O problema tem duas faces. Um é humanitário, o outro é que o dinheiro público é inteiramente indispensável para o enfrentamento técnico das doenças órfãs, cujo número, já bem grande, aumenta incessantemente com o avanço da medicina.

## Referências

- 1 – *Intravenous administration of self-complementary AAV9 enables transgene delivery to adult motor neurons. Molecular Therapy, Vol. 17, pp. 1187-1196 (2009)*
- 2 - <https://www.institut-myologie.org/en/2018/09/13/martine-barkats-and-aav9-smn-from-discovery-to-treatment/>
- 3 - *Spinal muscular atrophy: AveXis enters into licensing agreement with Genethon - Institut de Myologie (institut-myologie.org)*
- 4 – Vannevar Bush (1945). *Science, the endless frontier* [https://www.nsf.gov/about/history/EndlessFrontier\\_w.pdf](https://www.nsf.gov/about/history/EndlessFrontier_w.pdf)
- 5 – *Research and development in the pharmaceutical industry, CBO (2021).* [https://www.cbo.gov/publication/57126#\\_idTextAnchor002](https://www.cbo.gov/publication/57126#_idTextAnchor002)
- 6 – E. H. Jung, A. E. and A. S. Kesselheim (2019). *Do large pharma companies provide drug development innovation? Our analysis says no.* <https://www.statnews.com/2019/12/10/large-pharma-companies-provide-little-new-drug-development-innovation/>
- 7 – A. S. Chaves (2021). *Tecnologias de eletricidade limpa podem resolver a crise climática. Revista Brasileira de Ensino de Física.* <https://www.scielo.br/j/rbef/a/Y3RbddG4dCFLjzRsgTqB6vy/?format=pdf&lang=pt>
- 8 – S V Rajkumar, *The high cost of insulin: an urgent call for action [2020].* <https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showPdf?pii=S0025-6196%2819%2931008-0>
- 9 – IQVIA *Institute Report (2021).* <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/understanding-insulin-market-dynamics-in-low-and-middle-income-countries>
- 10 – <https://en.wikipedia.org/wiki/Evergreening>
- 11 – J. Chen (2020). *Blockbuster drug.*

<https://www.investopedia.com/terms/b/blockbuster-drug.asp>

12 – S. Lyman (2014). <https://xconomy.com/seattle/2014/09/02/which-countries-excel-in-creating-new-drugs-its-complicated/>

13 – D. Goldman e D. Lakdawalla (2018).  
<https://www.brookings.edu/research/the-global-burden-of-medical-innovation/>