

# PRODUÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS POR UM LABORATÓRIO OFICIAL, UMA PROPOSTA ESTRATÉGICA

Recebido em 29/7/2013

Aceito para publicação em 1/8/2013

1 T (RM2-S) Fernando Alves Jota<sup>1</sup>

Jorge Carlos Santos da Costa<sup>2</sup>

## RESUMO

O câncer é um distúrbio celular marcado por alterações no processo de duplicação do DNA, resultando em proliferação celular alterada, de forma desordenada. O câncer é um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento e desenvolvidos, sendo responsável por mais de seis milhões de mortes por ano, isso representa cerca de 12% de todas as causas de morte em todo o mundo. No Brasil as estimativas apontam que em 2011 ocorreram 489.270 novos casos de câncer. Nesse cenário, este estudo tem como objetivo fazer um levantamento geral dos gastos públicos com medicamentos antineoplásicos, a fim de se avaliar a necessidade de fabricação nacional por um laboratório oficial dos medicamentos em questão, visando à redução dos gastos públicos, ampliação da assistência farmacêutica, definição e escolha dos medicamentos estratégicos, evitando assim o desabastecimento e identificação dos principais fármacos/medicamentos para serem incorporados à produção pública. Após levantamento mercadológico e avaliação das necessidades do SUS, foram selecionados 14 medicamentos

**Palavras-chave:** Antineoplásicos; Preparações Farmacêuticas; Laboratório Oficial.

## INTRODUÇÃO

O câncer é um distúrbio celular marcado por alterações no processo de duplicação do DNA (ácido desoxirribonucleico), resultando em proliferação celular alterada, de forma desordenada. Qualquer que seja a causa do câncer, esta é basicamente uma doença celular caracterizada por um desvio dos mecanismos de controle das células.<sup>1</sup>

O câncer é um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento e desenvolvidos, sendo responsável por mais de seis milhões de mortes a cada ano, o que representa cerca de 12% de todas as causas de morte em todo o mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento.<sup>2</sup>

No Brasil, as estimativas apontaram que em 2011 teriam ocorrido 489.270 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele não melanoma, são os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino.<sup>3</sup>

Diante desse cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação, como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este artigo tem como objetivo fazer um levantamento geral dos gastos públicos com medicamentos antineoplásicos, a fim de se avaliar a necessidade de fabricação nacional por um laboratório oficial dos medicamentos em questão, visando à redução dos gastos públicos, ampliação da assistência farmacêutica, definição e escolha dos medicamentos estratégicos, evitando assim o desabastecimento e identificação dos principais fármacos/medicamentos para serem incorporados à produção pública. Ademais, este artigo tem como objetivo subsidiar o Ministério de Saúde no incentivo à formalização de PDPs (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo), envolvendo a produção verticalizada desses medicamentos; propor novos medicamentos estratégicos a serem inseridos na Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010, e elaborar um projeto conceitual de construção de uma planta de fabricação de medicamentos antineoplásicos a ser construída em um laboratório oficial.

<sup>1</sup>Encarregado da Seção de Manipulação de Líquidos e Semissólidos do Laboratório Farmacêutico da Marinha. Mestre em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento/Fiocruz. E-mail: fernando.jota@lfm.mar.mil.br.

<sup>2</sup>Vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde da Fiocruz. Doutor em Biologia Celular e Molecular/Fiocruz.

## METODOLOGIA

A coleta bibliográfica foi realizada através da consulta ao Scirus ([www.scirus.com](http://www.scirus.com)), PubMed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) e Scielo ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)), considerada como critério inicial para revisão bibliográfica. Optou-se por essas bases de dados por serem as principais fontes de publicações científicas na atualidade. A partir de seu sistema de busca, utilizaram-se as palavras-chave “cancer incidence”, “cancer”, “antineoplasic”, “anticancer drugs” e também “cancer risk” e “Brazil”. Foram selecionados apenas os artigos nas línguas inglesa, portuguesa, francesa e espanhola, publicados no período compreendido entre 1/1/00 e 31/1/13.

Foi realizada a leitura cuidadosa de todos os artigos selecionados, incluindo, neste artigo, aqueles que utilizaram métodos epidemiológicos na abordagem do risco de câncer no país.

Foram também incluídas publicações de órgãos oficiais, como Inca (Instituto Nacional do Câncer) e OMS (Organização Mundial da Saúde), sobre distribuição e frequência do câncer no âmbito nacional e internacional, assim como outros artigos originais restritos ou não ao intervalo preestabelecido de seleção dos demais, em decorrência de seu valor como referência histórica e/ou sua relevância no contexto apresentado.

Ademais, foram selecionadas publicações de órgãos oficiais, como legislações e portarias que visam ao incentivo à produção nacional de medicamentos, assim como o fortalecimento do complexo industrial de saúde (CIS).

O levantamento dos gastos públicos por ano e dos preços por unidade foram pesquisados pelo *comprasnet*, através do site [www.comprasnet.gov.br](http://www.comprasnet.gov.br). O *comprasnet* é um site do governo em que consta todo o gasto público federal com medicamentos entre outras coisas. Esses dados serviram de base para a elaboração das tabelas de gastos do MS nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridas por ano.

Foram utilizados como critérios de inclusão, medicamentos sólidos orais, número de pacientes por ano tratados com o medicamento, inclusão do medicamento na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), assim como a inclusão do medicamento na Portaria nº 1.284, de 26 de Maio de 2010 e disponibilização do medicamento no mercado nacional, a fim de se evitar o desabastecimento de tais medicamentos.

Foram utilizados como critérios de exclusão medicamentos de origem biotecnológica, devido ao seu alto grau de complexidade.

Foi feita a elaboração de um projeto conceitual da planta de fabricação de medicamentos antineoplásicos. Para tanto foi utilizado o programa AutoCAD®.

## DESENVOLVIMENTO

O governo brasileiro tem conduzido esforços a fim de reduzir a dependência do mercado externo no fornecimento de medicamentos. Tal fato se consagra na criação do Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Procis) através da Portaria nº 506, de 21 de março de 2012.<sup>4</sup> Essa portaria tem o objetivo de fortalecer os produtores públicos e a infraestrutura de produção e inovação em saúde do setor público.

Conforme o artigo 2º do Procis, os objetivos do mesmo para o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde são:

- apoiar a modernização e estruturação produtiva e gerencial;
- apoiar a qualificação da produção e manter vigente o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);
- fortalecer as parcerias para o desenvolvimento produtivo visando desenvolver e absorver produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde;
- apoiar a qualificação da gestão com vistas a promover maior eficiência e efetividade;
- apoiar o desenvolvimento tecnológico e a transferência de tecnologias, estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS);
- manter o aproveitamento das complementariedades entre os laboratórios e respeitar as vocações e o perfil produtivo; e
- apoiar a infraestrutura pública de tecnologia e inovação para suporte à produção no país de produtos estratégicos para o SUS.

O Ministério da Saúde, com a finalidade de liderar o processo de desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (Ceis), publicou a Portaria nº 978, de 16 de maio de 2008, atualizada pela Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010,<sup>5</sup> que dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do SUS, considerando a necessidade de internalizar e verticalizar o processo produtivo, garantir as atividades de assistência farmacêutica, imunização e assistência médica, independentemente das oscilações do mercado internacional.

Seguindo os objetivos do Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Procis) que possui em sua linha de produção medicamentos antineoplásicos, pois tais medicamentos são estratégicos para o SUS, alguns inclusive estão na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)<sup>6</sup> e outros constam na lista de medicamentos da Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010.<sup>5</sup>

### Produtos estratégicos

Em 2008, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 978, que posteriormente foi alterada pela Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010,<sup>5</sup> tais portarias visam estabelecer a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde.

Conforme esta mesma portaria, ocorrerá a revisão e atualização da lista de produtos estratégicos a cada dois anos ou a critério do Ministro da Saúde, poderão ser realizadas revisões e atualizações da lista de produtos estratégicos a qualquer tempo.

A lista de produtos estratégicos no âmbito do SUS objetiva sinalizar para os principais agentes envolvidos com a estratégia de fomento do Complexo Industrial da Saúde, ou seja, produtores públicos e privados, agências reguladoras e de fomento, quais os produtos que devem ser objeto de iniciativas específicas voltadas para incremento da produção local, inovação, transferência de tecnologia e mecanismos de regulação.

Tais produtos foram classificados em seis grandes grupos, sendo que os antineoplásicos foram enquadrados no grupo 3, que é de produtos para as doenças degenerativas, doenças mentais, produtos oncológicos, entre outros.

O cenário político atual é altamente favorável ao estabelecimento de parcerias com o objetivo de estimular a inovação e a produção na-

cional. O Plano Brasil Maior lançado recentemente tem, entre outras medidas, o aumento dos recursos para inovação, a criação de regimes especiais para agregação de valor e de tecnologias em cadeias produtivas e a regulamentação de compras governamentais para estimular a produção e a inovação no país.

Um dos mais eficientes métodos de desenvolvimento de um medicamento é através de parcerias entre o setor público e o privado, como as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), criadas pela Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012, do Ministério da Saúde.<sup>7</sup>

### **Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)**

A Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012, do Ministério da Saúde define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

As PDP são parcerias realizadas entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) a longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado.

Os objetivos das PDP são:

- I - racionalização do poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à diminuição nos custos de aquisição do SUS e à viabilização da produção no país de produtos inovadores de alta essencialidade para a saúde, tendo como foco a melhoria do acesso da população a insumos estratégicos;
- II - fomento ao desenvolvimento tecnológico conjunto e ao intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito dos produtores públicos e privados nacionais, tornando-os competitivos e capacitados a enfrentar a concorrência global em bases permanentes num contexto de incessante mudança tecnológica;
- III - foco na fabricação local de produtos estratégicos para o SUS e de produtos de alto custo e/ou de grande impacto sanitário e social, aliando o pleno abastecimento e diminuição da vulnerabilidade do SUS com a ampliação da riqueza do país; e
- IV - negociação de reduções significativas e progressivas de preços à medida que a tecnologia é transferida e desenvolvida, conforme seja considerada estratégica para o SUS.

Segundo a Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012, do Ministério da Saúde, o prazo de vigência das PDP não deve exceder 5 anos, salvo nos casos em que o prazo do desenvolvimento tecnológico seja reconhecidamente superior ao limite estabelecido e que a PDP resulte na nacionalização de um produto de alta importância para o país.

Seguindo esse mesmo caminho, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) criou a Resolução RDC nº 50, de 13 de setembro de 2012, dispõe sobre os procedimentos no âmbito da Anvisa para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias objeto de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo público-público ou público-privado de interesse do SUS.

Art. 1º Fica instituído o Registro de Produtos em Processo de Desenvolvimento, observadas as condições, os critérios e as limitações definidas na presente Resolução.

Parágrafo único - Somente poderão obter o Registro previsto no

caput deste artigo os medicamentos e produtos para saúde que sejam objeto de processos de desenvolvimento, inovação ou transferência de tecnologia avaliados pelo Ministério da Saúde, por meio da formalização de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, que são parcerias realizadas entre instituições públicas e outras de mesma natureza ou ainda instituições públicas e empresas privadas com o objetivo de permitir o acesso a tecnologias prioritárias e a redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), mediante o comprometimento de internalização da produção ou o desenvolvimento de novas tecnologias estratégicas.

Concedido o registro do produto em processo de desenvolvimento, o respectivo Processo de Desenvolvimento Produtivo passará automaticamente a ser monitorado pela Anvisa.

Porém, segundo o artigo 125 da RDC nº 17/2010 devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, certos hormônios e substâncias citotóxicas. Por esse motivo, torna-se imprescindível a construção de uma planta fabril para a produção dedicada de medicamentos antineoplásicos em um laboratório oficial.

O laboratório oficial selecionado para a construção da planta fabril de medicamentos antineoplásicos foi o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), pois desde 2009 o LFM possui o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) e foi o primeiro laboratório oficial a assinar um termo de Cooperação com o Ministério da Saúde por meio da sua Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Esse acordo disponibilizou ao LFM o equivalente a R\$ 35 milhões, visando efetivar medidas para fortalecer a produção, modernizar e qualificar sua planta produtiva, no âmbito do Procis, com vistas ao desenvolvimento e à produção de medicamentos estratégicos ao país (DOU nº 101/2012).<sup>8</sup>

### **Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM)**

Os laboratórios oficiais, verdadeiros patrimônios nacionais, devem atender às necessidades de medicamentos essenciais, especialmente os destinados à atenção básica, e suprir as demandas oriundas das esferas federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS), tendo papel importante em relação ao domínio tecnológico de processos de produção de medicamentos de interesse em saúde pública.<sup>9</sup>

Nesse contexto, encontra-se o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), que é uma Organização Militar da Marinha do Brasil. Com sede na cidade do Rio de Janeiro, criado pelo Decreto nº 6.233, de 14 de novembro de 1906.<sup>10</sup>

Desde 1973, as suas instalações encontram-se no bairro de Benfica, e as recentes alterações em sua regulamentação visam ao perfeito atendimento e adequação às normas da Anvisa.

Em 2003, com recursos oriundos do Ministério da Saúde, iniciou-se a construção de uma nova planta industrial para a produção de medicamentos, inaugurada em 2006, ano do centenário de fundação do LFM. A nova planta dispõe de modernas tecnologias e equipamentos, visando ao aumento da qualidade e da capacidade de produção, ampliando o atendimento aos militares e suas famílias, assim como hospitais e Organizações Militares com serviços de saúde, além de órgãos públicos fora do âmbito da Marinha.

Em 2009, o LFM foi agraciado com o Certificado de Boas Práti-

cas de Fabricação (CBPF), obtido junto à Anvisa, por meio da Resolução nº 3.514/2009, publicada no Diário Oficial da União (DOU) de 17 de agosto.<sup>11</sup>

O Laboratório tem o propósito de contribuir para a eficácia do Sistema de Saúde da Marinha, no tocante à produção de especialidades químico-farmacêuticas, cumprindo a missão de atender à família naval e aos órgãos públicos, produzindo medicamentos com o objetivo de ajudar a suprir a necessidade nacional.

O LFM segue, também, a política nacional ditada pelo Ministério da Saúde. Os principais critérios de fabricação de medicamentos são: doenças mais prevalentes, medicamentos de alto custo, medicamentos estratégicos, medicamentos essenciais, e programas assistenciais.

Nesse centenário de existência, vem sempre se adequando para atender às necessidades de produção (treinamento de pessoal e controle de qualidade); evolução tecnológica; pesquisas; desenvolvimento; e cumprimento às exigências legais e sanitárias, hoje preconizadas pela Anvisa.

Em relação ao meio ambiente, o LFM cuida adequadamente dos efluentes (resíduos contaminantes gerados no processo produtivo) que são tratados antes de serem lançados na rede coletora.

Seus clientes são: Ministério da Saúde, Ministério da Defesa, Forças Armadas, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, Hospitais Federais, Estaduais e Municipais, e instituições sem fins lucrativos.

Porém, apesar da alta produtividade, o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) não possui uma planta de fabricação dedicada à fabricação de medicamentos antineoplásicos. Por essa razão, torna-se necessária a construção de uma planta fabril para a fabricação de tais medicamentos.

### **Projeto Conceitual da planta fabril de medicamentos antineoplásicos**

Uma equipe multiprofissional foi reunida para a elaboração de um projeto conceitual de construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos, levando-se em consideração o risco ambiental que uma planta de tal magnitude poderia acarretar, assim como o perigo de contaminação do manipulador e do produto. Tal equipe contou com a colaboração de profissionais arquitetos, engenheiros, farmacêuticos e químicos.

Como o LFM já possui uma área onde pode abrigar a planta fabril, o projeto conceitual foi elaborado a fim de se aproveitar tal espaço.

Para a construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos foi necessária a elaboração de um projeto conceitual, através do programa AutoCAD®, o qual detalha cada compartimento da planta fabril. Procedeu-se à elaboração de duas plantas fabris, pois de acordo com o artigo nº 125 da RDC nº 17/2010,<sup>12</sup> devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção individual de determinados hormônios e substâncias citotóxicas, a fim de se evitar contaminações cruzadas.

Portanto, como haverá a fabricação de medicamentos antineoplásicos citotóxicos e antineoplásicos hormonais, é indispensável a elaboração de dois projetos conceituais independentes, com sistemas de ar, de pressão e salas de paramentação totalmente

independentes entre si.

Tanto a planta de medicamentos antineoplásicos citotóxicos quanto a de medicamentos antineoplásicos hormonais possuem almoxarifados para insumos farmacêuticos ativos (IFA); sala de pesagem de matéria-prima; sala de manipulação e mistura de matéria-prima; sala de compressão de comprimidos; sala de encapsulamento de matéria-prima, no caso de cápsulas; sala de revestimento de comprimidos, no caso de comprimidos revestidos; sala de lavagem de utensílios sujos, sala de estoque de equipamentos limpos, para armazenagem dos utensílios e equipamentos após a lavagem; sala de controle em processo; sala de emblistagem de comprimidos e cápsulas; sala de embalagem de comprimidos e cápsulas, entre outros.

Cabe salientar que as entradas de matéria-prima e material de embalagem serão totalmente independentes entre si, assim como a saída do produto terminado e dos resíduos de fabricação, evitando-se assim a contaminação cruzada. Toda a fábrica foi projetada para que haja o mínimo de contato do manipulador com o produto, a fim de se evitar tanto a contaminação do produto, quanto a contaminação do manipulador.

Haverá dois vestiários, um primeiro vestiário que será comum para as duas fábricas, onde o manipulador irá colocar a primeira paramentação, e um segundo vestiário, que será independente para cada planta fabril, onde o manipulador irá colocar a segunda paramentação, que será adequada a fim de se evitar a contaminação do manipulador, assim como a contaminação do produto. O segundo vestiário terá chuveiros para descontaminação do manipulador.

A alocação de sistemas, classes de limpeza e sentido de fluxo de ar da fábrica de medicamentos antineoplásicos citostáticos e medicamentos estarão alocados de maneira a se evitar a contaminação cruzada de produtos. Haverá sistemas de ar-condicionado independentes e filtros adequados para a filtração de cada compartimento da fábrica. Os sistemas de pressão serão totalmente controlados em cada compartimento.

As plantas em questão estão de acordo com a classificação ISO 14644-1 quanto às classes de limpeza, além de possuírem sistemas de pressão controlados, evitando assim a contaminação dos produtos conforme preconiza a RDC nº 17/2010.<sup>12</sup>

A demanda de fabricação dos medicamentos selecionados neste artigo será de aproximadamente oito milhões de unidades farmacêuticas, de acordo com os dados obtidos de consumo de 2012.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após levantamento mercadológico e avaliação das necessidades do SUS, foram selecionados 14 medicamentos antineoplásicos para produção nacional por um laboratório oficial.

O mesilato de imatinibe foi selecionado por ser um medicamento de alto valor de compra para o SUS, além de ser um medicamento listado na Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010.<sup>5</sup>

Igualmente, devido ao alto custo ao SUS e a ampla utilização clínica, foram selecionados a bicalutamida, a capecitabina, e o cloridrato de erlotinibe.

Os demais medicamentos selecionados foram: hidroxureia, mercaptopurina, acetato de megestrol, anastrozol, ciclofosfamida, clo-

rambucila, melfalana, metotrexato, citrato de tamoxifeno e tioguanina, fármacos estes relacionados na Rename.<sup>6</sup>

Conforme levantamento realizado por comissão liderada pelo Inca, a mercaptopurina, a tioguanina, a melfalana, a clorambucila, a ciclofosfamida e o citrato de tamoxifeno a despeito de estarem relacionados no Rename, são fármacos em falta no mercado farmacêutico atual e por esse motivo selecionados neste artigo. Ressalta-se, ainda, que são medicamentos essenciais para o tratamento de algumas neoplasias.<sup>13</sup>

Como pode ser observado na tabela 1, em 2007 foram adquiridos 7 milhões de unidades farmacêuticas, totalizando gastos de cerca de 60 milhões de reais; já em 2008 foi adquirida quantidade semelhante de unidades a um custo de 59 milhões de reais, observando-se uma pequena queda nas despesas.

Em 2009, observou-se um aumento considerável nos gastos públicos de mais de 67 milhões de reais com a aquisição de menos de 6 milhões de unidades. Isso se deve a alta dos preços de determinados medicamentos em relação ao ano anterior, como a bicalutamida, a capecitabina, a ciclofosfamida e o metotrexato, cujo os aumentos impulsionaram os gastos públicos.

No ano de 2010 ocorreu elevação significativa no percentual de compras, mais de 100% de compras unitárias comparada ao ano anterior, com gasto anual de aproximadamente 106 milhões de reais. Tal fato pode ter relação direta com o aumento significativo na incidência de neoplasias nesse período.

No entanto, no período vigente do ano de 2011 houve uma considerável queda nos gastos, sendo estes em torno de 41 milhões de reais, com aquisição de pouco menos de 9 milhões de unidades. Tal queda se seguiu no ano posterior, com gastos em torno de 32 milhões de reais na aquisição de pouco mais de 8 milhões de unidades farmacêuticas.

Contudo, tal queda nos gastos públicos no período de 2011 a 2012 tem relação direta com a redução considerável de valor de compra agregada de alguns medicamentos no período vigente, como a tioguanina de 40mg que sofreu uma queda de quase 50% no seu valor unitário.

Observa-se, portanto, que a maioria dos medicamentos em estudo obtiveram aumento médio de preço unitário variando entre os anos de 2007 e 2012. No entanto, alguns medicamentos apresentaram redução ou aumento pouco significativos de um ano para outro, no período estudado.

Tal fato pode ser devido à descentralização da compra dos medicamentos, que atualmente se dá através de compra direta pelos hospitais municipais, estaduais e federais individualmente, o que torna os dados extraídos do comprasnet não fidedignos, já que o mesmo só possuem dados de compra de instituições federais, sendo os gastos do MS superior ao levantado, pois tais dados não incluem compras de hospitais estaduais e municipais, o surgimento de um novo medicamento mais eficaz no tratamento de determinada neoplasia em questão e o término do período de patente de determinados medicamentos, tendo como exemplo mesilato de imatinibe, cuja patente expirou no final de 2011, entre outros.

Devido a tais questionamentos, propõe-se que novos estudos devam ser desenvolvidos para elucidar tais questões, a fim de se avaliar os reais gastos do MS com medicamentos antineoplásicos sólidos orais.

A produção nacional por um laboratório oficial de medicamentos antineoplásicos é essencial para o país, por serem medicamentos considerados estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), já que muitos desses medicamentos não são mais de interesse da iniciativa privada, como é o caso da hidroxureia, tioguanina, melfalana, clorambucila e ciclofosfamida. Tais medicamentos já estão com problemas de desabastecimento segundo o Inca.<sup>13</sup>

Nos últimos meses os pacientes estão sofrendo com a falta do medicamento asparaginase, que é o único que pode tratar a leucemia linfóide aguda, não havendo substituto.<sup>12</sup> Tal medicamento, apesar de ser injetável e não estar presente neste artigo, evidencia a importância da construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos em um laboratório oficial, pois reduziria a dependência do país no fornecimento de alguns medicamentos.

Todos os medicamentos apresentados neste artigo podem ser objeto de PDP, pois, como foi evidenciado, tais produtos são estratégicos para o Brasil, tanto pelo seu alto valor agregado, quanto por serem medicamentos que não têm mais interesse por parte da iniciativa privada.

## CONCLUSÃO

Devido ao fato do câncer ser um importante problema de saúde pública em países em desenvolvimento e ser responsável por milhões de mortes anualmente em todo o mundo, estudos dessa natureza são imprescindíveis para elucidar questões referentes à produção pública de medicamentos antineoplásicos, garantindo o acesso da população a estes.

A produção dos medicamentos antineoplásicos estudados pode ser considerada estratégica para o SUS, pois alguns desses medicamentos atualmente estão com problema de desabastecimento, como é o caso da hidroxureia e da mercaptopurina e a produção nacional em um laboratório oficial poderia suprir a falta de tais medicamentos.

Ademais, tais medicamentos poderão ser alvo de PDP (Parceria para o Desenvolvimento Produtivo), o que envolveria uma empresa nacional privada para a produção do IFA e o laboratório oficial, que seria o responsável pela produção do medicamento. No entanto, visando à concretização de tal fato, é essencial a construção de uma planta fabril de medicamentos antineoplásicos em um laboratório oficial, o que tornaria possível a produção nacional de tal classe de medicamento seguindo as exigências da RDC nº 17/2010.<sup>12</sup>

No tocante à Portaria nº 1.284, de 26 de maio de 2010, todos os medicamentos em estudo poderão ser inseridos, pois tais medicamentos são estratégicos, alguns devido a seu alto valor agregado, outros devido aos problemas de desabastecimento.

Através de levantamento mercadológico e das necessidades do SUS no fornecimento de medicamentos antineoplásicos, observa-se que a fabricação nacional por um laboratório oficial de tais medicamentos, poderia suprir as necessidades do SUS, evitando assim o desabastecimento do mercado público nacional de medicamentos antineoplásicos, garantindo o acesso de tais medicamentos à população, além da consolidação dessas classes terapêuticas nos laboratórios oficiais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonassa EMA, Santana TR. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 3th ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.
2. World Health Organization (WHO). Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. *Rev Panam Salud Publica*. 2002 Nov;12(5):366-70.
3. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. [acesso em 17 abr 2011]. Rio de Janeiro; 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.506, de 21 de março de 2012. Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) e seu comitê gestor. *Diário Oficial da União* 22 mar 2012; Seção 1.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.1.284, de 26 de maio de 2010. Altera o anexo a Portaria n. 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008. *Diário Oficial da União* 27 maio 2010; Seção 1.
6. *Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2010*. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série b. Textos básicos de saúde).
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.837, de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). *Diário Oficial da União* 27 abr 2012; Seção 1.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Extrato de cooperação e assistência técnica. Acordo de cooperação e assistência técnica que entre si celebram a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e o Laboratório Farmacêutico da Marinha. *Diário Oficial da União* 25 maio 2012; Seção 3.
9. Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Brasília. 2001 [acesso em 29 mai 2012]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf/](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf/).

10. Brasil. Decreto n. 6.233, de 14 de novembro de 1906. Crea o Laboratório Pharmaceutico, e Gabinete de Analyses e manda executar o respectivo regulamento. *Diário Oficial da União* 18 nov 1906; Seção 1.

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução n. 3.514, de 14 de agosto de 2009. Concede à empresa Laboratório Farmacêutico da Marinha, a certificação de Boas Práticas de Fabricação. *Diário Oficial da União* 17 ago 2009; Seção 1.

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC n.º 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 19 abr 2010; Seção 1.

13. Inca [homepage]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; c2012. [acesso em 17 abr 2011]. Disponível em: [www.inca.gov.br/](http://www.inca.gov.br/)

**Tabela 1:** *Gastos do MS com os catorze medicamentos antineoplásicos selecionados nos últimos anos e quantidade em unidades adquiridos por ano.*

Total de gastos por ano	
Ano	Unidades
2007	7.266.631
2008	6.863.653
2009	5.697.265
2010	11.592.879
2011	8.691.628
2012	8.261.568
Total	48.373.624

**Como citar este artigo:** Jota FA, Costa JCS. Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica. *Arq Bras Med Naval*. 2013 jan./dez.;74(1):15-20

# DOMESTIC PRODUCTION OF ANTICANCER DRUGS BY AN OFFICIAL LABORATORY, A STRATEGIC PROPOSAL

Received on 07/29/2013

Accepted for publication on 08/01/2013

1 T(RM2-S) Fernando Alves Jota<sup>1</sup>  
Jorge Carlos Santos da Costa<sup>2</sup>

## ABSTRACT

Cancer is a cell disorder characterized by changes in the process of DNA replication, resulting in altered cell proliferation, in a disorderly manner. Cancer is a major public health problem in developing and developed countries, and accounts for over six million of deaths each year, which is approximately 12% of all causes of death worldwide. It is estimated that in 2011, 489,270 new cases of cancer were diagnosed in Brazil. Given this scenario, this paper aims to make a general survey of public spending on anticancer drugs, in order to assess the need for domestic manufacturing of these drugs by an official laboratory, aiming to reduce public spending, expand the pharmaceutical care, define and select the strategic drugs, thereby avoiding the shortage, as well as to identify the main drugs/medicines to be incorporated into public production. After surveying the market and assessing SUS needs, the following fourteen anticancer drugs were selected for domestic production by an official laboratory: hydroxyurea, capecitabine, tamoxifen citrate, megestrol acetate, chlorambucil, cyclophosphamide, thioguanine, imatinib mesylate, mercaptopurine, anastrozole, erlotinib hydrochloride, bicalutamide, melphalan and methotrexate. By surveying the market and the needs of SUS regarding the supply of anticancer drugs, it is observed that domestic manufacturing of such drugs by an official laboratory could meet the needs of SUS, thereby avoiding the shortage of anticancer drugs in the domestic public market, ensuring access of such drugs to the population, in addition to consolidation of such therapeutic classes in the official laboratories.

**Keywords:** *Antineoplastic Agents; Pharmaceutical Preparations; Official Laboratory.*

## INTRODUCTION

Cancer is a cell disorder characterized by changes in the process of DNA (deoxyribonucleic acid) replication, resulting in altered cell proliferation, in a disorderly manner. Whatever the cause of cancer, this is primarily a disease characterized by a deviation in the cell control mechanisms.<sup>1</sup>

Cancer is a major public health problem in developing and developed countries, and accounts for over six million of deaths each year, which is approximately 12% of all causes of death worldwide. Although the highest incidence rates of cancer are found in developed countries, of the ten million new cases annually, five and half million are diagnosed in developing countries.<sup>2</sup>

It is estimated that in 2011, 489,270 new cases of cancer were diagnosed in Brazil. The most insidious types, with the exception of non-melanoma skin cancer, are prostate and lung cancer in men, and breast and cervix cancer in women.<sup>3</sup>

Given this scenario, there is a clear need for continued investment in the development of comprehensive actions to control cancer, at different levels of actions, such as health promotion, early detection, patient care, training of human resources, social mobilization and communication, research and management by the Unified Health System (SUS).

<sup>1</sup>Person in charge of the Division of Manipulation of Liquids and Semi-Solids at the Navy Pharmaceutical Laboratory. Master's degree in Management, Research and Development / FIOCRUZ. E-mail: fernando.jota@lfm.mar.mil.br.

<sup>2</sup>Vice President for the Healthcare Innovation and Production Department of FIOCRUZ. Doctor's degree on Cell and Molecular Biology / FIOCRUZ.

This paper aims to make a general survey of public spending with anticancer drugs, in order to assess the need for domestic manufacturing of these drugs by an official laboratory, aiming to reduce public spending, expand the pharmaceutical care, define and select the strategic drugs, thereby avoiding the shortage, as well as to identify the main drugs/medicines to be incorporated into public production. Moreover, this paper aims to assist the Ministry of Health encouraging the formalization of PDPs (Partnerships for Productive Development), involving the vertical production of these drugs; propose new strategic drugs to be inserted in Ordinance #1,284, of May 26, 2010 and develop a conceptual design for the construction of a manufacturing plant for anticancer drugs to be built in an official laboratory.

## METHODOLOGY

The studies were screened accessing Scirus ([www.scirus.com](http://www.scirus.com)), PubMed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) and Scielo ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)), considered as a criterion for the initial literature review. These databases were chosen because they are currently the main sources of scientific publication. From their search system, the keywords "cancer incidence", "cancer", "antineoplastic", "anticancer drugs", as well as "cancer risk" and "Brazil" were used. Only articles in English, Portuguese, French and Spanish were selected, published in the period between 01/01/00 and 01/31/13.

A thorough reading was conducted of all articles selected, and this study also included those using epidemiological methods to address the risk of cancer in the country.

Publications of official agencies, such as INCA (Brazilian National Cancer Institute) and WHO (World Health Organization), regarding the distribution and frequency of cancer in both at home and internationally were included. In addition, other original articles restricted or not to the period pre-set in the search of others, because of their value as a historical reference and/or their relevance in the context provided were also included.

Moreover, publications by other official agencies were also selected, such as laws and ordinances aimed at encouraging domestic production of medicines, as well as strengthening the industrial health complex (CIS).

The survey of annual public spending and the prices per unit were searched through [comprasnet](http://comprasnet.gov.br), visiting the website: [www.comprasnet.gov.br](http://www.comprasnet.gov.br). [Comprasnet](http://comprasnet.gov.br) is a government website that provides information, including but not limited, to the entire federal public expenditure with drugs. This data was the basis for the preparation of the Ministry of Health's spending charts in recent years and the amount in units purchased per year.

The following inclusion criteria were adopted: oral solid medications, number of patients per year treated with the drug, drug inclusion in the National List of Essential Medicines (RENAME), as well as the drug inclusion in Ordinance #1,284, of May, 26, 2010 and availability of medicinal products in the domestic market, in order to avoid the shortage of such drugs.

The following exclusion criteria were adopted: biotechnological medicinal products due to their high level of complexity.

A conceptual design of the manufacturing plant for anticancer drugs was prepared. To this effect, software AutoCAD® was used.

## DEVELOPMENT

The Brazilian government has made efforts to reduce the dependence on foreign markets to supply drugs. This fact is established with the creation of the Program for the Development of Health Industrial Complex (PROCIS) through Ordinance # 506 of March 21, 2012.<sup>4</sup> This Ordinance aims to strengthen public producers and the production infrastructure and the innovation in health public sector.

As per article # 2 of PROCIS, the goals for the development of a Health Industrial Complex are:

- to support the productive and management structure and modernization;
- to support production qualification and keep current the Certificate of Good Manufacturing Practices (GMP) issued by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA);
- to strengthen partnerships for productive development in order to develop and absorb strategic products to the Unified Health System;
- to support the qualification of management in order to promote greater efficiency and effectiveness;
- to support technological development and technology transfer, essential for the Unified Health System (SUS);
- to maintain the good use of complementarities between laboratories and respect the skills and productive profile; and
- to support public technological infrastructure and innovation to support production in the country for strategic products for SUS.

The Ministry of Health in order to lead the development process for the Health Economic-Industrial Complex (CEIS) issued Ordinance #978, of May 16, 2008, updated by Ordinance #1,284, of May 26, 2010,<sup>5</sup> which provides the list of strategic products under SUS, considering the need to internalize and verticalize the production process, ensuring the activities for pharmaceutical care, immunization and medical assistance regardless the fluctuations in the international market.

Following the objectives of the Program for Development of the Health Industrial Complex (PROCIS), it is noted that there is need to have an official laboratory in Brazil that has in its production line anticancer drugs because such products are strategic for SUS, and some are included in the Brazilian National List of Essential Medicines (RENAME)<sup>6</sup> and others are drugs listed in Ordinance #1,284, of May 26, 2010.<sup>5</sup>

### Strategic products

In 2008, the Ministry of Health issued Ordinance # 978, which was subsequently amended by Ordinance #1,284, of May 26, 2010.<sup>5</sup> Such ordinances aim at establishing the list of strategic products under the Unified Health System (SUS), in order to collaborate with the development of the Health Industrial Complex.

According to this ordinance, this list of strategic products will be reviewed and updated every two years or, at the discretion of the Minister of Health, the reviews and updates may occur at any time.

The list of strategic products under SUS aims to indicate the main agents involved in the strategy of promoting the Health Industrial Complex, i.e., public and private producers, regulatory and supporting agencies, which products should be subject to specific ini-



tiatives aiming to increase local production, innovation, technology transfer and regulatory mechanisms.

Such products have been classified into six major groups, and the anticancer drugs were framed in group 3, which are products for degenerative diseases, mental diseases, oncology products, among others.

The current political scene is highly favorable to the establishment of partnerships aiming at stimulating innovation and domestic production. The Plan 'Brasil Maior' has recently launched, among other measures, the improvement of resources for innovation, the creation of special regimens to add value and technologies in supply chains and regulation of government procurement to stimulate production and innovation in the country.

One of the most efficient methods to develop a drug is through partnerships between the public and private sectors, such as Partnerships for Productive Development (PDP), established by the Ministry of Health Ordinance #837 of April 18, 2012.<sup>7</sup>

### **Partnership for Productive Development (PDP)**

The Ministry of Health Ordinance #837 of April 18, 2012 sets the guidelines and criteria for the establishment of Partnerships for Productive Development (PDPs).

PDPs are partnerships carried between public and private institutions aiming to have access to priority technologies, reduce the vulnerability of the Unified Health System (SUS) in the long term and streamline and reduce the price of strategic products for health, with the commitment to internalize and develop new strategic technologies and of high added value.

#### **The aims of PDPs are:**

- I – streamlining the purchasing power of the State, by selectively centralizing the spending in healthcare, aiming to reduce the procurement costs for SUS and to make feasible the production of innovative and highly essential healthcare products in the Country, focusing on improving the population access to the strategic raw materials;
- II – promoting the joint technology development and exchange of knowledge for innovation within the national public and private producers, making them competitive and able to face global competition on a permanent basis in a constant technological change context;
- III – focus on local manufacturing of strategic products for SUS and high-cost products and/or those with a high health and social impact, combining the full supply and SUS vulnerability reduction with expansion of country's wealth; and
- IV – negotiation of significant and increasing price reduction as technology is transferred and developed, provided it is considered strategic for SUS.

According to Ministry of Health Ordinance #837 of April 18, 2012, PDP should not last more than 5 years, except in cases where the period of technological development is known to be above the limit established and PDP results in nationalization of a product of high importance for the country.

Similarly, the Brazilian National Health Surveillance Agency

(ANVISA) has established RDC Resolution #50, of September 13, 2012, which sets forth the procedures under ANVISA for registration of products in technology development or transfer, objects of Partnerships for public-public or public-private Productive Development aimed by SUS.

Article 1. This is to institute the Registration of Products in Development Process, subject to the conditions, criteria and limitations set out in this Resolution.

Sole Paragraph – The Registration foreseen in the caput of this article can only be obtained by drugs and healthcare products that are subject to development processes, innovation or technology transfer assessed by the Ministry of Health, through the formalization of Partnerships for Productive Development which are partnerships set between public institutions and others of the same nature or also public institutions and private companies in order to provide access to priority technologies and reduce the vulnerability of the Unified Health System (SUS), through commitment of production internalization or development of new strategic technologies.

Once granted the registration of the product under development process, this Process will be automatically monitored by ANVISA.

However, according to RDC #17/2010, article 12, segregated and dedicated facilities should be used to produce certain products which are highly active, such as, some antibiotics, hormones and cytotoxic substances. For this reason, it is essential the construction of a manufacturing plant for dedicated production of anticancer drugs in an official laboratory.

The official laboratory selected for construction of the manufacturing plant for anticancer drugs was the Navy Pharmaceutical Laboratory (LFM), because since 2009, LFM holds the Certificate of Good Manufacturing Practices (CGMP) and it was the first official laboratory to sign a Cooperation agreement with the Ministry of Health through their Secretary of Science, Technology and Strategic Supplies. This agreement provided to LFM the equivalent amount of R\$ 35 million, in order to carry out measures to strengthen the production, modernize and qualify their productive plant, under PRO-CIS, aiming at the development and production of strategic drugs to the Country (DOU #101/2012).<sup>8</sup>

### **Navy Pharmaceutical Laboratory (LFM)**

Official laboratories, true national assets, should meet the needs of essential drugs, especially those for primary care, and meet the demands from the federal, state and municipal scopes of the Unified Health System (SUS), and play a key role in the technological field with the production processes for drugs in the public interest.<sup>9</sup>

The Navy Pharmaceutical Laboratory (LFM), a Military Organization of the Brazilian Navy, is found in this context. Headquartered in the city of Rio de Janeiro, it was established by Decree #6,233, of November 14, 1906.<sup>10</sup>

Since 1973, their facilities are located in the district of Benfica, and the recent changes in their regulation were aimed to provide perfect assistance and fitness to ANVISA standards.

In 2003, funded by the Ministry of Health, ground was broken for the construction of a new industrial plant for drug production. It was inaugurated in 2006, the centennial year of LFM establishment.

The new plant has modern technologies and equipment, aiming to increase the quality and ability for production, expanding the service to the military staff and their family, as well as hospitals and Military Organizations providing healthcare services, in addition to public agencies outside the Navy scope.

In 2009, LFM was awarded with the Certificate of Good Manufacturing Practices (CGMP), obtained from ANVISA, through Resolution #3,514/2009, published in the Official Gazette (D.O.U.) of August 17.<sup>11</sup>

The Laboratory aims to contribute to the effectiveness of the Navy Health System, regarding the production of chemical-pharmaceutical goods, fulfilling the mission to meet the naval family and public agencies, producing drugs in order to assist meeting the national needs.

LFM also follows the national policy dictated by the Ministry of Health. The main criteria to manufacture drugs are: most prevalent diseases, high-cost drugs, strategic drugs, essential drugs, and welfare programs.

In this centenary of existence, it has adapted itself to meet the production needs (staff training and quality control); technological development; research; development; and compliance with legal and health requirements, currently advocated by ANVISA.

Regarding the environment, LFM treats properly effluents (waste contaminants generated in the productive process) which undergo treatment before being released in the sewer.

Their clients are: Ministry of Health, Ministry of Defense, Armed Forces, State and Municipal Health Departments, Federal, State and Municipal Hospitals, and non-profit Institutions.

However, despite the high productivity, the Navy Pharmaceutical Laboratory (LFM) is not provided with a manufacturing plant dedicated to manufacture anticancer drugs. For this reason, the construction of a manufacturing plant is required to produce such drugs.

### **Conceptual Design of the manufacturing plant for anticancer drugs**

A multidisciplinary team was responsible for preparing a conceptual design for the construction of a manufacturing plant for anticancer drugs. The environmental impact as well as the contamination danger facing workers at the plant was carefully considered, taking into account the environmental impact that a plant of this magnitude could result, as well as the danger of contamination of the handler and the product. Such team had the collaboration of professional architects, engineers, pharmacists and chemists.

As LFM already has an area that can house the manufacturing plant, the conceptual design was developed in order to take advantage of this space.

For the construction of a manufacturing plant for anticancer drugs, the preparation of a conceptual design was required, using software AutoCAD®, which details every compartment of the manufacturing plant. This resulted in the preparation of two manufacturing plants, because according to RDC #17/2010, article #12512, segregated and dedicated facilities should be used for individual production of certain hormones and cytotoxic substances, in order to avoid cross-contamination.

Therefore, because cytotoxic and hormonal anticancer drugs will be produced, it is essential the development of two independent con-

ceptual designs, with totally independent air, pressure systems and scrub rooms from each other.

Both manufacturing plants for cytotoxic and hormonal anticancer drugs are provided with warehouses for active pharmaceutical ingredients (API); weighing room for raw materials; rooms for handling and mixing raw materials; tablet compression room; raw material encapsulation room, in the case of capsules; tablet-coating room, in the case of film-coated tablets; washing room for soiled utensils, stock room for clean equipment, storage room for utensils and equipment already washed; in-process control room; blistering room for tablets and capsules; packing room for tablets and capsules, among others.

It should be noted that the entries for raw material and packaging material will be completely independent of each other, as well as the exit for finished products and manufacturing residues, thus avoiding cross-contamination. The entire plant was designed to have minimal contact of the handler with the product, in order to avoid both product contamination and handler contamination.

There will be two locker rooms. One will be common to both plants, where the handler will wear the first scrub and a second room which will be independent for each manufacturing plant, where the handler will wear the second scrub, which will be suitable to avoid handler contamination as well as product contamination. The second room will be provided with showers for decontamination of the handler.

The allocation system, cleaning classes and direction of the airflow in the plant for cytostatic anticancer drugs and medications will be allocated in order to avoid cross-contamination of the products. There will be independent air conditioning system and filters suitable for the filtration of each compartment of the plant. Pressure systems will be entirely controlled in each compartment.

The plants in question are in accordance with ISO classification 14644-1 regarding cleaning classes, in addition to be provided with controlled pressure systems, thus avoiding the product contamination as recommended by RDC #17/2010.<sup>12</sup>

The demand for manufacturing the selected drugs in this study will be approximately eight million pharmaceutical units, based on 2012 consumption data.

### **RESULTS AND DISCUSSION**

After surveying the market and assessing SUS needs, fourteen anticancer drugs were selected for domestic production by an official laboratory.

Imatinib mesylate was selected because it has a high purchasing value for SUS, as well as it is a drug listed in Ordinance #1,284, of May 26, 2010.<sup>5</sup>

Similarly, due to the high cost to SUS and wider clinical use, biclutamide, capecitabine, and erlotinib hydrochloride were also selected.

The other selected drugs were: hydroxyurea, mercaptopurine, megestrol acetate, anastrozole, cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, methotrexate, tamoxifen citrate and thioguanine, which are drugs listed on RENAME.<sup>6</sup>

According to the survey conducted by the committee led by INCA, Mercaptopurine, thioguanine, melphalan, chlorambucil, cyclophospha-

mide and tamoxifen citrate, in addition to be listed on RENAME, they are drugs with a shortage in the current pharmaceutical market and, therefore, they were selected in this study. It is also noteworthy that they are essential drugs for the treatment of some neoplasms.<sup>13</sup>

As can be seen in Table 1, in 2007, 7 million pharmaceutical units were purchased, totaling approximately 60 million Brazilian reais in spending; while in 2008, a similar amount of units were purchased at a cost of 59 million Brazilian reais, considering a small decrease in spending.

In 2009, there was a considerable increase in public spending of more than 67 million Brazilian reais with the purchase of less than 6 million units. This is due to the high in prices of certain drugs compared to the previous year, such as bicalutamide, capecitabine, cyclophosphamide and methotrexate, which increases boosted public spending.

In 2010, there was a significant increase in the percentage of purchase of more than 100% of purchase units compared to the previous year, with an annual cost of about 106 million Brazilian reais. This may be directly related to the significant increase in the incidence of neoplasms in this period.

However, in the current period of 2011, there was a considerable drop in spending, which is around 41 million Brazilian reais, with the purchase of just under 9 million units. Such decline continued one year later, with approximately 32 million Brazilian reais spent in the purchase of just over 8 million pharmaceutical units.

However, this decline in public spending between 2011 and 2012 is directly related to the considerable reduction of the bulk purchases of some medications in the current period, such as Thioguanine 40mg which fell by almost 50% in unit value.

It is noted, therefore, that most of the drugs studied had an increase in the average unit price ranging between 2007 and 2012. However, some drugs showed no significant reduction or increase from one year to another, during the period analyzed.

This may be due to decentralization to purchase drugs, which currently takes place through direct purchase by municipal, state and federal hospitals individually, and makes the data extracted from *comprasnet* unreliable, since this only contains purchase data from federal institutions, and MS has higher expenditures than those surveyed, because such data does not include purchase from state and municipal hospitals, the emergence of a new drug more effective in the treatment of certain neoplasms and the patent expiration of certain medications, such as imatinib mesylate, that had the patent expired in the end of 2011, among others.

Because of these issues, it is proposed that further studies should be developed to elucidate these questions, in order to assess the actual costs to MS with oral solid anticancer drugs.

Domestic production of anticancer drugs by an official laboratory is essential for the country because they are medications considered strategic for the Unified Health System (SUS), since many of these drugs are no longer of interest to the private sector, as it is the case of hydroxyurea, thioguanine, melphalan, chlorambucil and cyclophosphamide. Such drugs already have shortage issues according to INCA.<sup>13</sup>

In recent months patients are suffering from a shortage of the

drug asparaginase, which is the only one indicated to treat acute lymphoblastic leukemia, and there is no substitute.<sup>12</sup> Although such medication is an injection and has not been discussed in this work, it highlights the importance to build a manufacturing plant for anticancer drugs in an official laboratory, thus reducing the country's dependence on supplies of some medications.

All drugs mentioned in this work can be target of PDP, because as evidenced, such products are strategic for Brazil, both for its high added value and for being drugs with no interest by the private sector.

## CONCLUSION

Because cancer is a major public health problem in developing countries and accounts for millions of deaths annually worldwide, studies of this nature are essential to elucidate problems concerning public production of anticancer drugs, ensuring people's access to them.

The production of the anticancer drugs studied can be considered strategic to SUS, because such drugs are currently with a shortage problem, as it is the case of hydroxyurea and mercaptopurine and the domestic production in an official laboratory could address the lack of such medicines.

Furthermore, such drugs may be target of PDP (Partnership for Productive Development), which would involve a national private company to produce API and the official laboratory, which would be in charge to produce the medication. However, in order to accomplish such fact, it is essential the construction of a manufacturing plant for anticancer drugs in an official laboratory, which would make possible the domestic production of such class of drugs following the requirements of RDC #17/2010.<sup>12</sup>

Regarding Ordinance #1,284, of May 26, 2010, all study drugs may be included because such drugs are strategic, some due to the high added value, others due to shortage problems.

By surveying the market and the needs of SUS regarding the supply of anticancer drugs, it is observed that domestic manufacturing of such drugs by an official laboratory could meet the needs of SUS, thereby avoiding the shortage of anticancer drugs in the domestic public market, ensuring access of such drugs to the population, in addition to the consolidation of such therapeutic classes in the official laboratories.

Table 1: MS spending with fourteen selected anticancer drugs in recent years and quantity purchased in units per year.

Total costs per year	
Year	Units
2007	7,266,631
2008	6,863,653
2009	5,697,265
2010	11,592,879
2011	8,691,628
2012	8,261,568
Total	48,373,624

Source: <http://www.comprasnet.gov.br>

## REFERENCES

1. Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3th ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.
2. World Health Organization (WHO). Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. *Rev Panam Salud Publica*. 2002 Nov;12(5):366-70.
3. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. [accessed on Apr. 17, 2011]. Rio de Janeiro; 2009. Available from :// www.inca.gov.br/.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.506, de 21 de março de 2012. Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) e seu comitê gestor. *Diário Oficial da União* 22 mar 2012; Seção 1.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.1.284, de 26 de maio de 2010. Altera o anexo a Portaria n. 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008. *Diário Oficial da União* 27 maio 2010; Seção 1.
6. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename 2010. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série b. Textos básicos de saúde).
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.837, de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). *Diário Oficial da União* 27 abr 2012; Seção 1.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Extrato de cooperação e assistência técnica. Acordo de cooperação e assistência técnica que entre si celebram a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde e o Laboratório Farmacêutico da Marinha. *Diário Oficial da União* 25 maio 2012; Seção 3.
9. Brasil. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Brasília. 2001 [accessed on May 29, 2012]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf).
10. Brasil. Decreto n. 6.233, de 14 de novembro de 1906. Crea o Laboratorio Pharmaceutico, e Gabinete de Analyses. e manda executar o respectivo regulamento. *Diário Oficial da União* 18 nov 1906; Seção 1.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução n. 3.514, de 14 de agosto de 2009. Concede à empresa Laboratório Farmacêutico da Marinha, a certificação de Boas Práticas de Fabricação. *Diário Oficial da União* 17 ago 2009; Seção 1.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC n.º 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União* 19 abr 2010; Seção 1.
13. Inca [homepage]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; c2012. [accessed on Apr. 17, 2011]. Available from: [www.inca.gov.br/](http://www.inca.gov.br/)

**How to cite this article:** Jota FA, Costa JCS. Produção nacional de medicamentos antineoplásicos por um laboratório oficial, uma proposta estratégica. *Arq Bras Med Naval*. 2013 jan./dez.;74(1):21-26