

Regulação, precificação, cobertura e reformas nas políticas de medicamentos nos Estados Unidos da América

Mariana P. SOCAL¹ , Juliana Aliberti ORTIZ² , Fabricio GARCIA³ , Daniella PINGRET-KIPMAN⁴ 

¹Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, United States of America; ²International Working Group for Health Systems Strengthening (IWGHSS); ³Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, Brazil; ⁴Executive Secretariat of the Drug Market Regulation Chamber (CMED), Brazil.

Autor correspondente: Socal MP, msocal1@jhu.edu

Resumo

Os Estados Unidos da América (EUA) são a maior economia do mundo e possuem o maior mercado farmacêutico, representando 40% dos gastos globais com medicamentos e quase a metade dos produtos na *pipeline* global de terapias em desenvolvimento. Essa revisão descreve a regulação, precificação e cobertura de medicamentos nos EUA, e propõe perspectivas para reformas nas políticas. Com um sistema não-regulado de precificação de medicamentos, os EUA enfrentam preços em média 3 a 4 vezes mais altos para medicamentos patenteados do que outros países industrializados. Os desafios apresentados pelos aumentos de preços de medicamentos ameaçam a saúde da população americana assim como a sustentabilidade do sistema de saúde dos EUA. Os EUA se destacam como o país com a mais elevada taxa de gastos em saúde per capita do mundo, representando cerca de 17% do seu produto interno bruto, e com gastos em medicamentos representando mais de 12% dos gastos totais em saúde. A cobertura de saúde nos EUA depende fortemente de planos de saúde privados financiados para os trabalhadores por meio de seu emprego, com programas governamentais como o *Medicare* e o *Medicaid* fornecendo cobertura para as populações com idade avançada e de menor renda, respectivamente. A cobertura para medicamentos de uso ambulatorial está incluída na maioria, se não em todos, os planos de saúde privados e programas governamentais. Embora algumas reformas nas políticas de precificação de medicamentos tenham sido propostas nos EUA recentemente, nenhuma iniciativa de caráter nacional foi bem-sucedida até o momento. Os altos preços de medicamentos podem afetar não somente a eficiência do sistema de saúde dos EUA, mas também outros países como o Brasil que usam os preços dos EUA no referenciamento externo de preços, ainda que estes países possam ter outros mecanismos para regulação de preços já estabelecidos. Isso é especialmente importante para novas terapias para as quais nenhum outro preço internacional esteja disponível no mercado global além daquele dos EUA. As pressões orçamentárias advindas da ascensão dos preços de medicamentos reforçam a necessidade de reformas no sistema americano de precificação de medicamentos e ressaltam a necessidade de mecanismos globais de precificação que possam auxiliar a garantir o acesso rápido a novas tecnologias a preços mais justos.

Palavras-chaves: acesso a medicamentos; sistemas de saúde; farmacoeconomia; medicamentos sob prescrição; mercado de saúde; Estados Unidos.

Pharmaceutical regulation, pricing, coverage and policy reform in the United States of America

Abstract

expenditure on pharmaceuticals and almost half of the global pharmaceutical pipeline. This review describes prescription drug regulation, pricing and coverage in the US and provides perspectives for policy reform. With an unregulated market-based pricing system for drugs, the US pays on average 3 to 4 times higher prices for branded prescription drugs than other industrialized countries. Challenges posed by rising drug prices create affordability problems that threaten the American population's health as well as the sustainability of the US healthcare system. The US stands out as the country with the highest health expenditure per capita, at about 17% of its gross domestic product, and with pharmaceuticals representing over 12% of the total health expenditure. Health coverage is strongly dependent on employment-based private insurance, with government programs like Medicare and Medicaid providing coverage to older and poorer populations, respectively. Coverage for outpatient prescription drugs is included in most, if not all, private health insurance plans and government programs. Although some drug pricing reforms have been proposed in recent years, no major nationwide initiatives have been successful in the US thus far. High drug prices might not only impact the US care system's efficiency, but can also have a ripple effect to other countries like Brazil that use the US for external reference pricing, even if those countries may have other price regulation mechanisms in place. This is particularly important for new therapies for which no other international prices may be available in the global market besides the one from the US. The growing budgetary pressures from rising drug prices underscore the need for US drug pricing reform and highlight the need for global pricing mechanisms that can help ensure early access to new technologies at fairer prices.

Keywords: access to medicines; healthcare systems; pharmacoeconomics, prescription drugs; health care market; United States.



Introdução

Os Estados Unidos (EUA) são a maior economia do mundo sendo o terceiro maior país, com mais de 3,7 milhões de milhas quadradas (9,8 milhões de km²)¹. De acordo com o Departamento de Censo dos EUA, mais de 330 milhões de pessoas vivem nos EUA². Nos EUA, gasta-se muito mais em cuidados de saúde do que qualquer outro país – cerca de 17% do seu Produto Interno Bruto (PIB) – mas têm uma expectativa de vida menor do que a maioria de seus pares³. Os últimos relatórios da ONU mostram um Índice de Desenvolvimento Humano de 0,926 e uma expectativa de vida ao nascer de 78,9 anos em 2020 (a 46^a do mundo), enquanto o índice de GINI mais recente foi de 41,5 em 2019^{4,5}. Os EUA também têm uma taxa de natalidade maior do que a maioria dos países industrializados, com uma alta taxa de mortalidade, o que resulta em uma razão de dependência (número de pessoas fora da idade de trabalho, comparado com o número de pessoas em idade de trabalho) Nos EUA, gasta-se mais lentamente do que em outros países de alta renda. Essa proporção expressa a pressão sobre a população trabalhadora, e o envelhecimento populacional apresenta várias preocupações para o sistema de saúde dos EUA, com aumentos esperados na demanda por cuidados de saúde, pressões orçamentárias e preocupações com a eficiência do sistema⁶.

O mercado farmacêutico dos EUA é o número 1 do mundo, com mais de US\$ 500 bilhões por ano, representando cerca de 40% de

todo o mercado global e sendo maior que os cinco subseqüentes maiores mercados combinados⁷. O gasto per capita com produtos farmacêuticos é o maior do mundo (US\$ 1.376 na paridade do poder de compra (PPC), representando mais do que o dobro da despesa média de outros países industrializados (US\$ 571 PPC)⁸. Em 2019, os gastos com medicamentos corresponderam a 12,6% da despesa nacional de saúde (*National Health Expenditure*, NHE), e estima-se que até 2026, os gastos com medicamentos sujeitos à prescrição representarão 15,4% do NHE (Tabela 1)^{3,9,10}.

O principal fator por trás dos gastos farmacêuticos excepcionalmente elevados dos EUA são os preços mais altos dos medicamentos. Os EUA pagam, em média, 3 a 4 vezes mais por medicamentos de marca em comparação com outros países industrializados¹¹. A situação nos EUA é também atípica (*outlier*) já que os pacientes são responsáveis por uma grande parte de seus custos com medicamentos – em 2019, os americanos pagaram mais de US\$ 80 bilhões do seu próprio bolso (*out-of-pocket*) por medicamentos, representando mais de 10% de todos os gastos com medicamentos naquele ano¹². Os altos preços dos medicamentos e a alta carga dos custos *out-of-pocket* colocam uma pressão significativa sobre os pacientes americanos, que muitas vezes relatam não ser capazes de tomar seus medicamentos como prescrito devido aos custos^{3,10}.

Este artigo revisa a regulação, a precificação e a cobertura de medicamentos sujeitos à prescrição nos EUA.

Tabela 1. Gastos com saúde e medicamentos nos EUA e nos países da OCDE.

Dados de despesas ¹ (ajustado pela paridade do poder de compra)	Despesas com saúde			Despesas com medicamentos ²		
	EUA	OCDE	Brasil	EUA	OCDE	Brasil ³
Despesa per capita (USD PPC)	10.948	4.087	1.482	1.376	571	296
Participação do PIB ou HE ⁴ (%)	16,8	8,8	9,6	12,6	13,9	20,5

¹Dados referentes a 2019. ² Apenas despesas farmacêuticas comerciais (setor ambulatorial). ³ Despesas farmacêuticas no Brasil incluem produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. ⁴ Despesas em saúde = participação em % do Produto Interno Bruto (PIB); despesas farmacêuticas = participação em % das despesas com saúde (HE). Fonte: OCDE e Mibrasileiros da Saúde.^{3,10}

Regulação Farmacêutica

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos (*Department of Health and Human Services*, HHS) desempenha o principal papel regulatório no mercado farmacêutico dos EUA, através de suas agências como a Administração de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA), que supervisiona o desenvolvimento de medicamentos, registro e a vigilância de medicamentos pós-comercialização⁶. Além disso, o Instituto Nacional de Saúde (*National Institute of Health*, NIH) é o principal catalisador para a descoberta de drogas e o desenvolvimento precoce de medicamentos, e a Administração Antidrogas dentro do Departamento de Justiça tem um papel na regulação de substâncias controladas⁶. Uma série de leis e estatutos federais e estaduais regulam os direitos de propriedade intelectual do mercado farmacêutico, bem como as atividades comerciais de farmácias e distribuidores de medicamentos¹³.

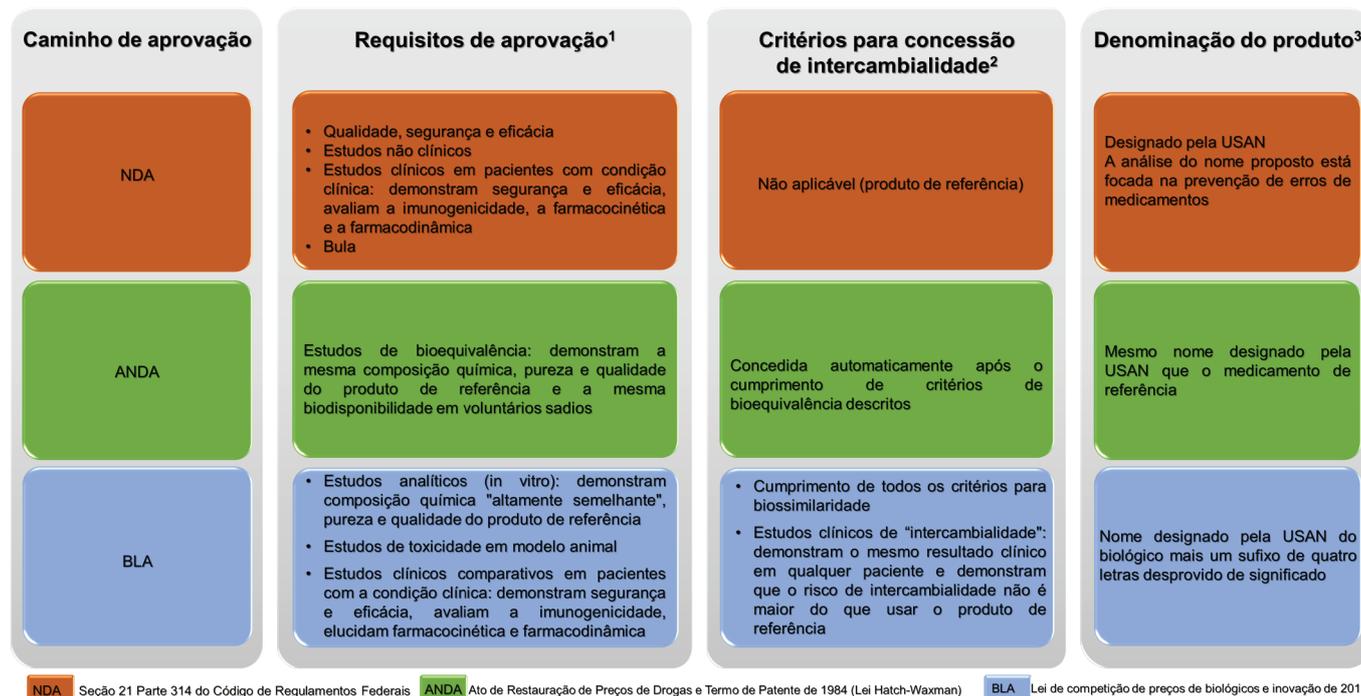
As vias regulatórias que regem a aprovação de medicamentos dependem do tipo do medicamento. Os fabricantes de medicamentos devem obter autorização de comercialização (registro) da FDA para entrar no mercado, sendo obrigatório demonstrar a qualidade, segurança e eficácia (QSE) de seus

produtos^{13,14}. Novos medicamentos devem obter registro por meio da via de Protocolo de Novo Medicamento (*New Drug Application*, NDA) se forem produtos “convencionais” ou fármacos de “moléculas pequenas”, ou pela via de Protocolo de Biológicos (*Biologics License Application*, BLA), se forem produtos biológicos. Ambas as vias exigem que o fabricante do medicamento apresente evidências de ensaios clínicos de fase III que demonstrem a QSE do medicamento para a(s) indicação(ões) proposta(s) (Figura 1), embora em alguns casos, os ensaios de fase II possam ser aceitos¹³⁻¹⁸. Vários programas de revisão acelerada estão disponíveis para medicamentos que tratam doenças graves – por exemplo, terapias inovadoras (medicamentos que proporcionam melhorias substanciais em relação às opções terapêuticas existentes) e aprovação acelerada de medicamentos direcionados a uma necessidade não atendida no tratamento de uma condição séria de saúde e são aprovados com base em um desfecho substituto¹⁹.

Novos medicamentos aprovados pela FDA recebem períodos de exclusividade de mercado de até 12 anos, que podem ser concomitantes à exclusividade de patente²⁰⁻²². A FDA concede períodos de exclusividade de mercado, enquanto as patentes concedem direitos legais a invenções e são aprovadas pelo



Figura 1. Comparação entre genéricos de pequenas moléculas, biossimilares e protocolos de novos medicamentos nos EUA



NDA Seção 21 Parte 314 do Código de Regulamentos Federais **ANDA** Ato de Restauração de Preços de Drogas e Termo de Patente de 1984 (Lei Hatch-Waxman) **BLA** Lei de competição de preços de biológicos e inovação de 2010.

ANDA. Protocolo abreviado de novos medicamentos. BLA. Protocolo de biológicos. NDA. Protocolo de novo medicamento. USAN. Nomes adotados nos Estados Unidos da América.

1. Os requisitos específicos para aprovação biossimilar podem variar caso a caso. 2. A intercambiabilidade é definida como permitindo que a droga seja substituída para o produto de referência por um farmacêutico sem a intervenção do prescritor. A FDA modificou recentemente os critérios de intercambiabilidade para o caso específico das insulinas, de tal forma que a prova de biossimilaridade será suficiente para a concessão de intercambiabilidade. 3. Os nomes não proposais de todos os biológicos de referência aprovados pela FDA a partir de março de 2020 também conterão um sufixo de quatro letras desprovido de significado, que é diferente do sufixo de seus biossimilares.

Fontes¹⁴⁻¹⁸ Aviso: renderização dos autores. Com base nas informações da seguinte fonte: Mariana P. Socal, Jace B. Garrett, William B. Tayler, Ge Bai, Gerard F. Anderson; Naming Convention, Interchangeability, and Patient Interest in Biosimilars. *Diabetes Spectr* 1 August 2020; 33 (3): 273–279.

Escritório de Marcas e Patentes dos Estados Unidos (*United States Patent and Trademark Office*, USPTO), com proteção de mercado de 20 anos, que normalmente começa durante a fase de descoberta do medicamento^{21,22}. Os monopólios de mercado são concedidos para estimular a realização de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), e a restauração da vigência da patente pode estender a exclusividade até 14 anos para compensar o tempo gasto em revisão regulatória e ensaios clínicos²⁰. Alguns fabricantes de medicamentos conseguiram utilizar patentes por meio de “emaranhados de patentes” (*patent thickets*) ou *evergreening*, para estender seu monopólio de mercado por muitos anos²¹.

Há também programas para incentivar o desenvolvimento de medicamentos para condições de maior importância para a saúde pública, incluindo doenças raras. Estabelecidos pela lei *Orphan Drug Act* de 1983, os incentivos para novos medicamentos para tratar doenças raras (definidas como prevalência abaixo de 200.000 indivíduos nos EUA) incluem créditos fiscais para compensar os custos de ensaios clínicos e períodos de exclusividade de mercado de 7 anos para a designação do medicamento órfão²³. A lei *Orphan Drug Act* de 1983 teve grande sucesso²⁴, com mais de 600 medicamentos aprovados desde sua criação (dados de 17 de maio de 2022)²⁵. Nos últimos 5 anos, 51% dos novos medicamentos foram designados como medicamentos órfãos²⁶. Devido a esses incentivos, o número de solicitações de designação de medicamentos órfãos aumentou desde 2012 até 2016, permanecendo estável, acima de 500 por ano, desde então. A grande preocupação recente é que esse número está se acelerando rapidamente. De 2019 a 2020, a FDA sentiu um aumento de 41% no número de designações de medicamentos

órfãos solicitadas, batendo o recorde em 2020. Estudos mostram que o preço dos medicamentos órfãos tende a ser, em média, 4,5 vezes mais altos do que o dos medicamentos não órfãos²⁷. Além disso, sete em cada dez medicamentos mais vendidos nos EUA têm uma designação órfã, o que levantou preocupações quanto ao potencial uso de incentivos de medicamentos órfãos pelos fabricantes de medicamentos como medida para estender os monopólios do mercado e aumentar os preços dos medicamentos. Relatórios de aprovações de novos medicamentos estão disponíveis publicamente no site da FDA, bem como informações sobre diretrizes, segurança, escassez e *recalls*²⁸. Desde 1970, diversas leis foram promulgadas visando a transparência das decisões governamentais, exigindo que as autoridades publicassem suas decisões e documentos relacionados¹³.

Os EUA contam com a entrada de produtos *follow-on*, como genéricos e biossimilares, no mercado farmacêutico, após o término dos períodos de exclusividade dos produtos originadores, para promover concorrência e preços mais baixos dos medicamentos. Os medicamentos genéricos devem atender aos padrões da FDA para serem aprovados e podem usar a via de protocolo abreviado de novos medicamentos (*Abbreviated New Drug Application*, ANDA) criada pela Lei Hatch-Waxman de 1984 para obter o registro sem a necessidade de realizar ensaios clínicos^{9,18}. O primeiro medicamento genérico também pode ter 180 dias de exclusividade de mercado se os critérios forem atendidos²². Biossimilares têm padrões de aprovação mais elevados do que os genéricos convencionais. Os biossimilares devem ser aprovados por processo de BLA, que exige a demonstração de composição química “altamente similar” ao produto de referência, pureza e qualidade, bem como estudos de

toxicidade em modelos animais e estudos clínicos comparativos em pacientes que apresentam a condição clínica, demonstrando segurança e eficácia comparáveis ao produto de referência¹⁷.

Umavezqueummedicamentosejaaprovadopara comercialização, existem vários mecanismos de farmacovigilância para monitorar os sinais de segurança que podem se desenvolver ao longo do tempo, todos eles sob a alçada da FDA²⁹. Os fabricantes são obrigados a relatar à FDA quaisquer sinais de segurança que possam identificar ou receber de consumidores e fornecedores em relação a seus produtos. Um sistema de vigilância passiva (o *FDA Adverse Event Reporting System* - FAERS) está disponível para fornecedores e consumidores para informar diretamente os efeitos adversos e outras preocupações de segurança de medicamentos à FDA. Por fim, existe um sistema de vigilância ativa – o Sistema Sentinela – onde os parceiros de dados em todo o país compartilham informações estruturadas que permitem consultas de situações clínicas preocupantes e sua relação com medicamentos específicos³⁰. Uma vez identificados os sinais de segurança, as ações podem variar desde a comunicação de informações de segurança à comunidade médica até a remoção de um medicamento do mercado. O *MedWatch* é um Programa de Informações de Segurança e Relatórios de Eventos Adversos da FDA que fornece uma plataforma para garantir que novas informações de segurança sejam rapidamente comunicadas à comunidade médica²⁹. Além disso, a FDA pode optar por implementar programas de Estratégias de Avaliação e Mitigação de Risco (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS) para certos medicamentos de maior preocupação de segurança, a

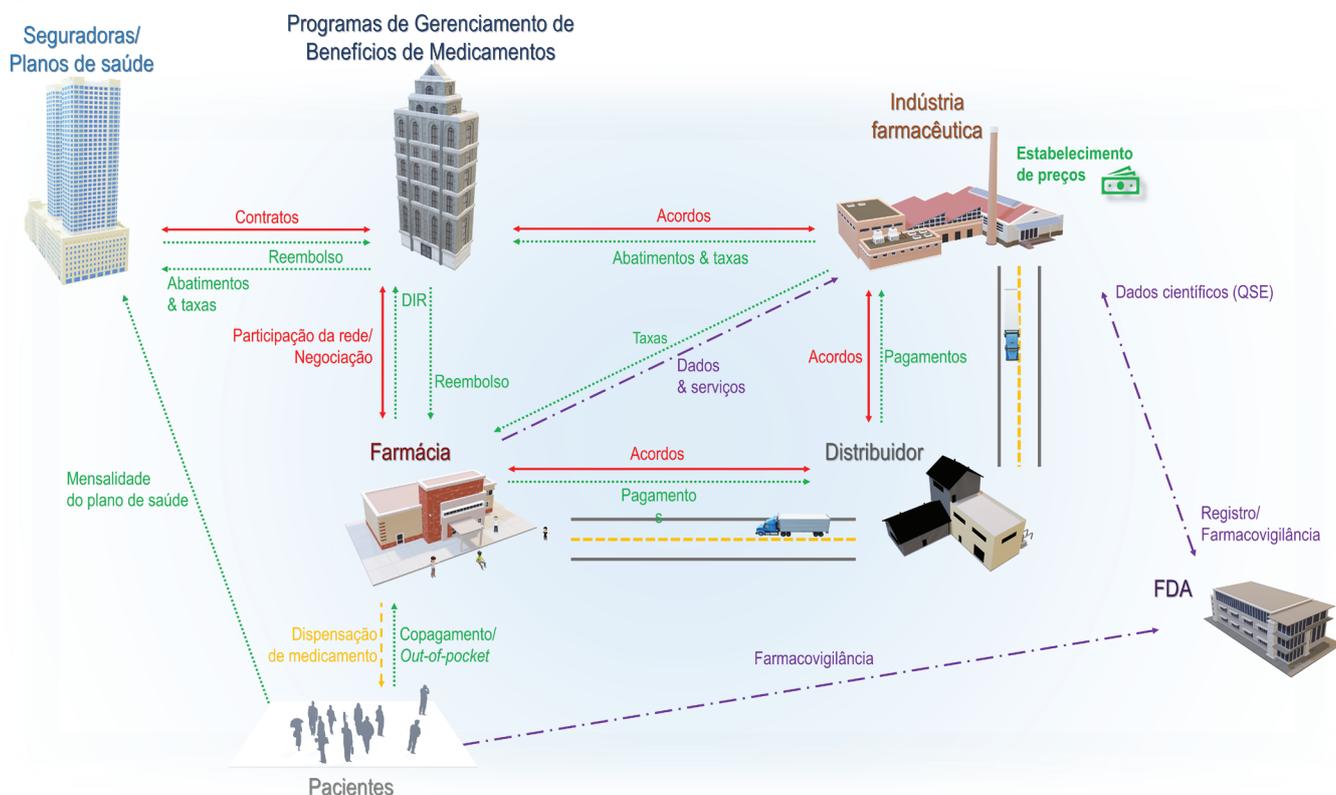
fim de garantir que os pacientes e provedores de saúde estejam cientes dos riscos e para apoiar o uso seguro do medicamento específico³¹. Finalmente, a FDA também monitora erros de medicação e escassez de medicamentos.

Avanços em tecnologia e P&D fizeram com que os EUA se tornassem a maior fonte global de inovação em medicamentos. De acordo com a IQVIA, dos 84 medicamentos de novas moléculas lançados globalmente em 2021, 85,7% foram lançados nos EUA³². Além disso, as empresas sediadas nos EUA respondem por 44% do *pipeline* de P&D dos mais de 6.000 produtos em desenvolvimento ativo globalmente³².

Precificação de medicamentos

Os EUA têm um modelo de precificação farmacêutica baseado em mercado. Os preços dos medicamentos não são regulados pelo governo dos EUA. Os fabricantes de medicamentos definem o preço dos medicamentos que produzem no patamar que consideram apropriado³³. O preço do medicamento definido pelo fabricante é chamado de preço de tabela (*list price*). Existem duas principais métricas de preço que capturam o preço de lista: o Custo de Aquisição pelos distribuidores (*Wholesale Acquisition Cost*- WAC), que representa o preço de lista cobrado pelo fabricante aos distribuidores, e o Preço Médio dos Distribuidores (*Average Wholesale Price*, AWP), que representa o preço oferecido no nível de distribuição. É importante ressaltar que os preços de lista não incluem descontos ou abatimentos negociados na cadeia de abastecimento (Figura 2)^{34,35}.

Figura 2. Visão geral do mercado farmacêutico nos Estados Unidos da América.



DIR: Remuneração direta e indireta; FDA: Administração de Alimentos e Medicamentos; QSE: qualidade, segurança e eficácia.

Fontes³³⁻³⁵: Aviso: renderização dos autores. Com base nas informações das seguintes fontes: Drug Channels, "The 2022 Economic Report on U.S. Pharmacies and Pharmacy Benefit Managers," 2022. and Johns Hopkins, Pharmaceuticals: innovation, access and affordability. 2019

Informação Relações contratuais Produto Financeiro



No modelo de precificação norte-americano, o *mercado* – representado pelos pagadores de saúde – é o responsável pela negociação de descontos e abatimentos sobre os preços de lista estabelecidos pelos fabricantes dos medicamentos para reduzir os custos dos medicamentos. Os descontos representam reduções no preço pago para adquirir o medicamento através da cadeia de abastecimento. Os abatimentos representam pagamentos que são feitos pelo fabricante de medicamentos aos Programas de Gerenciamento de Benefícios de Medicamentos (*Pharmacy Benefit Managers* - PBMs) que atuam em nome das seguradoras de saúde³⁴. Os abatimentos são geralmente negociados com base no preço dos medicamentos e no volume de vendas; portanto, os valores do abatimento podem variar e podem levar vários meses para ser aplicados. O preço final negociado para um medicamento, após abatimentos e descontos, é chamado de *preço líquido* e é confidencial para o fabricante de medicamentos e os pagadores. Portanto, embora alguns preços negociados possam ser públicos (como os preços publicados pelo Centro Nacional de Aquisição do Departamento de Veteranos (*Veterans Affairs National Acquisition Center* - NAC), os preços líquidos finais dos medicamentos, após contabilizar descontos e abatimentos, não são conhecidos publicamente³⁴.

A diferença entre os preços de lista e líquidos de medicamentos nos EUA tem crescido progressivamente nos últimos anos e é especialmente grande para os medicamentos de marca. Análises do Instituto IQVIA e do Escritório de Contabilidade do Governo (*Government Accountability Office*, GAO) dos EUA estimaram que os descontos e abatimentos reduziram os preços de lista em 28% em 2018 e em até 36% em 2019, respectivamente, e dobraram de tamanho em menos de uma década^{36,37}. Tais análises são agregadas, e as concessões de preços para medicamentos específicos podem ser maiores. Em 2021, a diferença entre as vendas a preços de lista e as receitas reais a preços líquidos para medicamentos de marca nos EUA foi estimada em US\$ 204 bilhões³⁸.

Para controlar os preços, o modelo de precificação farmacêutica baseado em mercado requer a presença de concorrência – geralmente sob a forma de genéricos e biossimilares – a fim de exercer pressão de preços sobre produtos de marca e reduzir os gastos. A entrada de medicamentos genéricos no mercado americano resultou em reduções de preços de 80% ou mais na última década, e estima-se que os genéricos tenham gerado uma economia de US\$ 1,334 trilhão no sistema de saúde dos EUA desde 2017^{39,40}. Atualmente, os medicamentos genéricos correspondem a cerca de 90% das prescrições nos EUA, mas representam menos de 20% dos gastos⁴⁰. Genéricos tendem a oferecer descontos maiores sobre os preços de medicamentos de marca quando mais fabricantes de genéricos participam no mesmo mercado. A redução média de preços alcançada pelos genéricos é estimada em cerca de 50% do preço do medicamento de marca quando 2 fabricantes de genéricos estão competindo no mercado; com 5 concorrentes, estima-se que seja de cerca de 70%; e com 15 ou mais concorrentes, estima-se que seja de até 90%⁴¹.

No modelo baseado em mercado, a capacidade de reduzir os preços de medicamentos que não têm concorrência é muito limitada. Os fabricantes de medicamentos, portanto, podem empregar várias estratégias, como acordos *pay-for-delay*, *evergreening* (perenização), inovação predatória (*product-hopping*), entre outros, a fim de manter seus monopólios de mercado, prevenir a concorrência e manter altos preços de medicamentos⁴². Medicamentos de marca sem concorrência representam a maior parte dos gastos com medicamentos sujeitos à prescrição nos EUA, embora representem uma minoria das prescrições³⁹. Os

medicamentos especializados de marca (termo que identifica medicamentos de alto custo) representam 53% dos gastos com medicamentos nos EUA, tendo dobrado em gastos desde 2010⁴³. As doses diárias de medicamentos biológicos custam em média 22 vezes mais do que as de medicamentos de moléculas sintéticas e representam 93% dos gastos globais desde 2014. Em 2017, os medicamentos biológicos representaram 37% dos gastos com medicamentos, embora representassem apenas cerca de 2% das prescrições dos EUA⁴².

A falta de uma regulação nacional dos preços de medicamentos nos EUA também pode resultar em preços mais altos ao longo do tempo, já que no mesmo período, em países com preços regulados, observa-se uma redução de preços com o uso de mecanismos de contenção de custos, como a expiração de patentes, a entrada de novos medicamentos no mercado, novos dados científicos ou revisão periódica de preços⁴¹. Para medicamentos de marca, cada ano adicional no mercado dos EUA foi associado a, em média, preços 33% mais altos em comparação com o Reino Unido e preços 25% mais altos em relação a Ontário, Canadá. Além disso, como não há mecanismos para controlar preços de genéricos, em mercados onde há poucos concorrentes, os preços de medicamentos genéricos também podem aumentar, sendo que aumentos drásticos de preços devido à baixa competitividade ocorreram no passado^{33,41}.

Alguns programas federais determinam os preços pagos aos fabricantes e distribuidores (em alguns casos) para medicamentos sujeitos à prescrição: o programa *Federal Supply Schedule* (FSS), o Programa Federal de Preços Máximos (*Federal Ceiling Price*- FCP), o programa de fornecedores farmacêuticos do Departamento de Veteranos (*Department of Veterans Affairs*, VA), o programa farmacêutico TRICARE do Departamento de Defesa (DoD), o programa de abatimentos do Medicaid e o programa de preços de medicamentos 340B do Serviço Público de Saúde (*Public Health Service's 340B drug pricing program*)⁴⁴. Os preços médios variam entre os programas e de acordo com os compradores, uma vez que cada um calcula os preços de forma diferente: a part D do Medicare tem negociações semelhantes às das seguradoras comerciais; o Medicaid tem descontos especificados por estatuto federal; o FSS tem uma combinação de regras estatutárias e negociação; as agências do *Big Four* têm um teto estatutário; o VA e o DoD usam formulários nacionais (listas pré-aprovadas) e compram medicamentos em grandes volumes; e a rede de farmácias comerciais do TRICARE estão sujeitas a reembolsos obrigatórios dos fabricantes⁴⁵. A partir da Lei *Veterans Health Care Act* de 1992, medicamentos de marca a serem comprados diretamente por Agências Federais e pelo Medicaid têm preços listados⁴⁶. O FCP é o preço máximo calculado anualmente para que os medicamentos de marca sejam comprados pelos *Big Four* (os quatro maiores compradores federais de medicamentos: VA, DoD, o Serviço de Saúde Pública, e a Guarda Costeira). Os preços dos *Big Four* são mais baixos que os preços do FSS e o teto do FCP⁴⁴. A lista de preços dos programas NAC é atualizada duas vezes por mês e está disponível publicamente⁴⁷.

Cobertura farmacêutica

Nos EUA, os medicamentos sujeitos à prescrição fazem parte do pacote de serviços cobertos pela maioria dos planos de saúde privados e públicos. Com exceção dos medicamentos isentos de prescrição médica (*over-the-counter*), os pacientes podem usar seu plano de saúde para ajudar a compensar as despesas de qualquer

medicamento sujeito à prescrição, desde que o medicamento esteja coberto pelo seu plano. A cobertura de medicamentos sujeitos à prescrição é entendida como o benefício que ajuda os pacientes a acessar medicamentos para uso ambulatorial, ou medicamentos que podem ser comprados em uma farmácia. Medicamentos utilizados no ambiente hospitalar, como infusões de quimioterapia ou medicamentos usados durante uma internação hospitalar, são tipicamente cobertos como parte das políticas de cobertura médica das seguradoras e estão além do escopo deste artigo⁴⁸.

De acordo com o Departamento de Censo dos EUA, 8,6% dos americanos (28,0 milhões) não tinham plano de saúde em 2020⁴⁹. A maioria dos americanos (66,5%) tem cobertura de plano de saúde privado, com 54,4% da população tendo plano de saúde financiado por seus empregadores. Os 34,8% restantes dos americanos são cobertos de programas públicos (principalmente Medicare e Medicaid), embora seja importante ressaltar que um impacto nessas estimativas é esperado devido à pandemia por Coronavírus COVID-19⁴⁹.

Enquanto o Medicare, programa federal que oferece cobertura de saúde a idosos (65 anos ou mais), fornece cobertura universal de saúde para idosos americanos, aproximadamente 28,9 milhões de idosos em 2019 não tinham plano de saúde nos EUA. No entanto, o número foi muito maior antes da publicação da Lei de Proteção ao Paciente e Cuidados Acessíveis, referida como Lei de Cuidados Acessíveis ou “ACA” (*Affordable Care Act*)⁵⁰. Em 2010, 46,5 milhões de americanos não-idosos não tinham plano de saúde, o que representa uma queda consistente desde que o programa foi implementado em 2010⁵¹. A ACA é uma política importante que visa tornar os planos de saúde mais acessíveis e cobrir uma parcela maior da população dos EUA. A lei ACA fornece aos consumidores subsídios (“créditos fiscais *premium*”) que reduzem os custos para as famílias com renda entre 100% e 400% do nível federal de pobreza (*Federal Poverty Level - FPL*), expande o programa Medicaid para cobrir todos os adultos com renda inferior a 138% do FPL e apoia métodos inovadores de assistência médica projetados para reduzir os custos dos cuidados de saúde em geral⁵¹.

Um estudo mostrou que, em 2016, os pacientes que participaram de programas de benefícios de saúde dos empregadores pagaram 53% a mais pelas 5 principais especialidades protegidas por patentes e 9 medicamentos tradicionais de marca quando comparados a 2010 (corrigidos pela inflação), enquanto a mediana dos pagamentos dos planos de saúde após abatimentos e descontos aumentaram 64% e os preços de lista dos distribuidores de medicamentos aumentaram 129% no mesmo período⁵².

O Medicare fornece cobertura de medicamentos sujeitos à prescrição por meio dos planos de medicamentos sujeitos à prescrição da Parte D autônoma ou por meio dos planos *Medicare Advantage* de medicamentos sujeitos à prescrição. Os pacientes podem optar por se inscrever ou não em um plano de medicamentos sujeitos à prescrição. Aqueles que optam por não se inscrever devem pagar 100% do próprio bolso por medicamentos sujeitos à prescrição. Os pacientes do Medicare que optarem por se inscrever podem escolher entre uma variedade de planos de medicamentos sujeitos à prescrição que operam de forma semelhante a um plano de saúde privado, apenas para medicamentos sujeitos à prescrição. No entanto, a quantidade de pagamentos diretos dos pacientes pode variar muito dentro do programa porque cada plano

negocia independentemente os preços dos medicamentos com fabricantes e farmácias. O governo federal não pode negociar em nome de todos os pacientes⁵³.

O Medicaid, programa estadual que fornece cobertura de saúde para cidadãos de baixa renda, tem os menores preços de medicamentos no sistema de saúde dos EUA. O programa *Medicaid Drug Rebate* é um estatuto federal que garante a cobertura do Medicaid para a maioria dos medicamentos dos fabricantes que participam do programa. Em troca, os fabricantes são obrigados a fornecer ao Medicaid descontos proeminentes sobre esses medicamentos⁵⁴.

As seguradoras de saúde públicas e privadas normalmente contratam um PBM para projetar o formulário de medicamentos da seguradora (a lista de medicamentos cobertos pelo plano) e negociar preços com fabricantes de medicamentos em nome da seguradora. Os PBMs são uma entidade exclusiva do sistema de saúde dos EUA. Atualmente, três PBMs concentram mais de 80% do mercado de medicamentos sujeitos à prescrição nos EUA⁵⁵. Os PBMs intermediam transações não apenas em nome de planos de saúde privados, mas também em nome de planos públicos, como planos de medicamentos sujeitos à prescrição do Medicare e programas de assistência gerenciados pelo Medicaid. O formulário dos medicamentos contém uma lista dos medicamentos cobertos, bem como os requisitos de compartilhamento de custos (de qual parte do custo do medicamento o paciente será responsável) e quaisquer restrições de utilização – por exemplo, se o medicamento requer uma autorização prévia ou se o paciente deve tomar uma primeira linha de tratamento antes de ser elegível para acessar o medicamento solicitado⁵⁶.

Os PBMs usam a cobertura de medicamentos – a colocação de um medicamento no formulário – para negociar descontos e abatimentos com os fabricantes de medicamentos. Os fabricantes oferecem maiores descontos e abatimentos para colocar seu medicamento em um nível mais baixo de compartilhamento de custos do formulário ou para ser disponibilizado com menos restrições de utilização⁵⁶. Um posicionamento favorável no formulário ajuda o fabricante de medicamentos a atingir um maior volume de vendas e obter uma maior participação de mercado para seus medicamentos. Os PBMs geralmente passam para as seguradoras de saúde a maioria, mas não todas as concessões de preços que recebem dos fabricantes de medicamentos. Os PBMs podem manter uma parte dos abatimentos e descontos que negociam em nome das seguradoras para seu próprio lucro⁵⁷.

A forte dependência dos PBMs como intermediários entre fabricantes de medicamentos e pagadores dos EUA não tem sido benéfica para reduzir os preços dos medicamentos. A estrutura de receita que permite que os PBMs lucrem com os abatimentos e descontos que negociam em nome dos patrocinadores do plano incentiva os PBMs a colocarem medicamentos de alto custo mais favoravelmente nos formulários de medicamentos das seguradoras de saúde em comparação com alternativas terapêuticas de menor custo⁵⁷. Estimativas têm mostrado que, no programa Medicare, por exemplo, 70% dos planos de medicamentos sujeitos à prescrição tinham pelo menos um produto de marca colocado no formulário de forma mais favorável do que os genéricos correspondentes, e 100% dos planos excluíram o genérico e cobriram apenas o medicamento de marca para pelo menos um medicamento para o qual os genéricos estavam disponíveis⁵⁶. A substituição por genéricos teve um impacto direto na redução

dos preços líquidos unitários médios dos medicamentos sujeitos à prescrição entre 2009 e 2018 na Parte D do Medicare (de US\$ 57 a US\$ 50) e no Medicaid (de US\$ 63 a US\$ 48)⁵⁸. A correção dos incentivos desalinhados pode gerar economias significativas. O programa Medicare, por exemplo, poderia economizar cerca de US\$3 bilhões por ano apenas expandindo o uso de genéricos em vez de priorizar os produtos de marca⁵⁹. A substituição por genéricos, no entanto, é voluntária e as leis diferem de estado para estado⁴¹. Um estudo analisou dados de 2012 a 2017 entre 26 classes terapêuticas para identificar fatores determinantes de substituição por medicamentos genéricos, e demonstrou que a taxa de substituição variou entre 64 e 100%, sendo as menores taxas dos hormônios tireoidianos. As menores taxas concentravam-se entre as prescrições dispensadas nas farmácias comerciais, com pouco impacto de leis estaduais de substituição por medicamentos genéricos e de consentimento de pacientes, reforçando um papel dos incentivos financeiros em determinar a escolha e a utilização de medicamentos³⁹.

Os EUA possuem poucos mecanismos de contenção de custos além da competição de mercado, incluindo medidas de controle de demanda para restringir custos às seguradoras, como níveis de precificação e compartilhamento de custos com os

pacientes, e medidas de controle da oferta de serviços, como contratos seletivos com provedores de saúde e pagamentos com compartilhamento de risco^{20,60}.

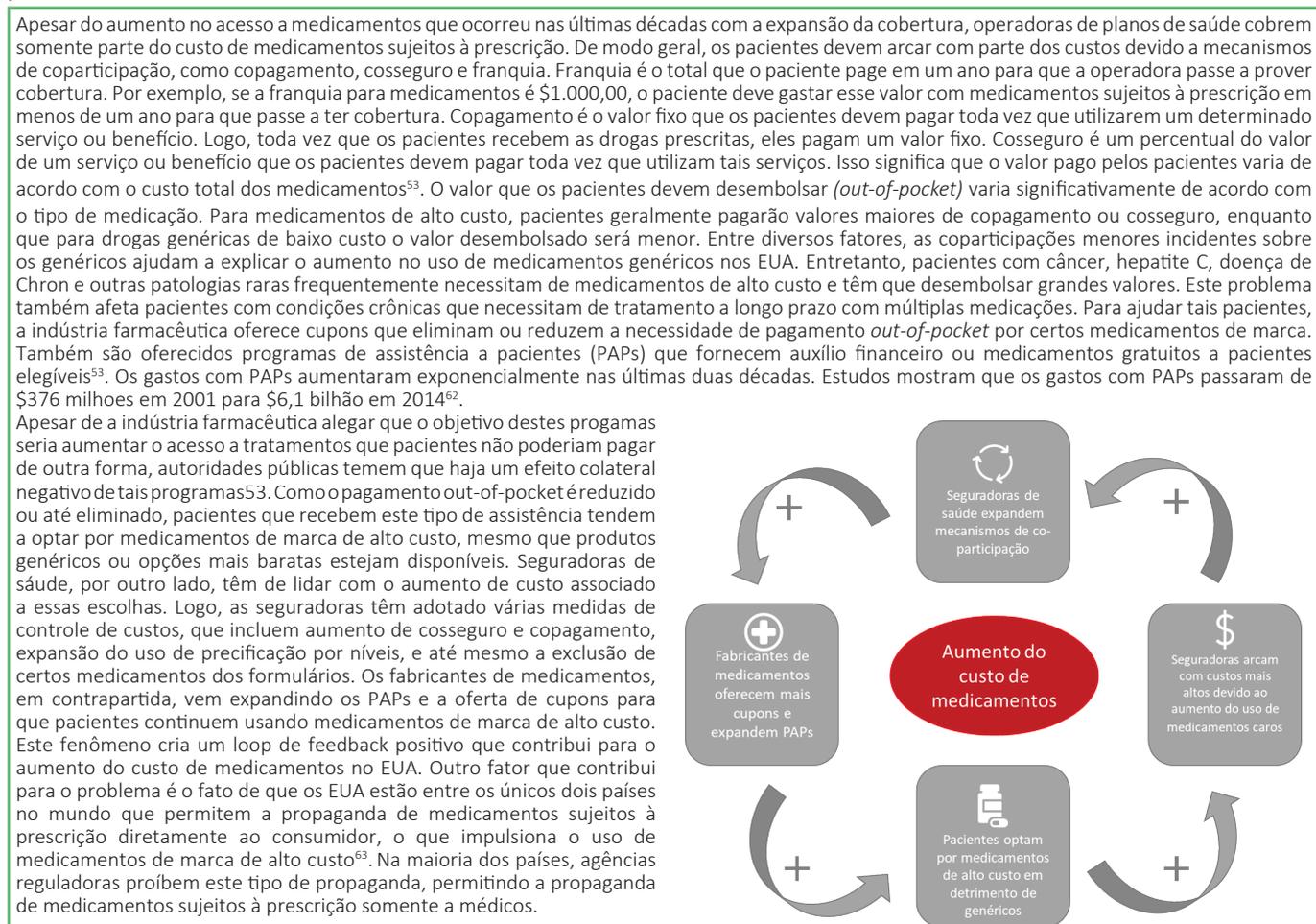
Perspectiva dos Pacientes

Nas últimas duas décadas, um avanço importante no acesso a medicamentos sujeitos à prescrição foi observado, principalmente devido à expansão da cobertura privada de saúde nos EUA⁶¹. Ainda assim, um aumento progressivo dos custos de medicamentos tem sido observado no mesmo período (Figura 3)^{53,62,63}.

Desafios e Perspectivas

Os vários fatores resultando em aumento de custos e na má-aderência a medicamentos têm impactos negativos sobre o sistema de saúde americano, o que tem incentivado tentativas de mudanças nas políticas para abordar esses problemas. Além disso, os elevados preços de medicamentos nos EUA podem ter impactos em vários outros países, como o Brasil (Figura 4).

Figura 3. Perspectiva dos pacientes e o ciclo de crescimento dos programas de assistência aos pacientes (PAPs) e oferta de cupons pela indústria farmacêutica.



Aviso: renderização dos autores. Com base nas informações da seguinte fonte: Congressional Service Research. Prescription Drug Discount Coupons and Patient Assistance Programs (PAPs). 5th version. 2017

Figura 4. Desafios e perspectivas: atuais e futuras.

Desafios e Perspectivas para a Reforma de Políticas: Com o crescimento da inovação industrial biofarmacêutica nas últimas décadas, os preços dos medicamentos também aumentaram substancialmente. Um relatório do Escritório de Orçamento do Congresso (*Congressional Budget Office*, CBO) concluiu que o preço líquido por unidade de medicamento de marca mais que dobrou nos EUA entre 1980 e 2018, passando de uma média de US\$ 149 para US\$ 353 (um aumento de 236%) no Medicare Parte D e de US\$ 147 a US\$ 218 no Medicaid (um aumento de 48%), em média⁵⁸. Os aumentos de preços tornaram vários medicamentos inacessíveis à população. Cerca de um quarto dos adultos norte-americanos relataram ter racionado ou pulado doses devido aos altos preços, e até cruzado fronteiras internacionais para comprar os medicamentos necessários^{71,72}. A falta de adesão relacionada aos altos preços de medicamentos sujeitos à prescrição são prejudiciais não apenas para os pacientes, mas também para o sistema de saúde dos EUA, pois aumentam a demanda por serviços médicos e aumentam os custos. O aumento dos preços dos medicamentos pode, subsequentemente, ter também um impacto negativo na economia norte-americana⁷⁷. Os preços dos medicamentos sujeitos à prescrição têm estado na vanguarda do debate público e das agendas políticas nos últimos anos. Em 2019 e 2021, a Câmara dos Deputados dos EUA aprovou com sucesso propostas legislativas com vistas a permitir que o programa Medicare negocie os preços dos medicamentos em nome de seus beneficiários⁷³. O pacote de 2021 criou ainda um mecanismo para penalizar os fabricantes de medicamentos que aumentaram seus preços acima da do valor da inflação⁷³. Infelizmente, esses pacotes legislativos não foram aprovados no Senado. O governo federal também tentou implementar políticas para reduzir os gastos com medicamentos. Em 2018, o governo Trump propôs usar um Índice Internacional de Preços para utilizar preços estrangeiros para reduzir custos de medicamentos na Parte B do Medicare (o programa que paga por medicamentos administrados em consultórios médicos), sem sucesso⁷⁴. Recentemente, o governo Biden divulgou um Plano Abrangente Para Lidar Com os Altos Preços dos Medicamentos com o objetivo de aumentar a concorrência e promover o desenvolvimento e a disponibilidade de novos medicamentos genéricos⁷⁵. O elemento-chave que impediu que uma reforma política mais ampla no sistema farmacêutico dos EUA ocorresse é o argumento dos fabricantes de medicamentos de que o modelo de preços farmacêuticos dos EUA baseado no mercado livre é um pré-requisito crucial para a inovação contínua de medicamentos. Os fabricantes afirmam que a capacidade de cobrar preços mais altos por novos medicamentos é essencial para incentivá-los a continuar buscando descobertas de medicamentos e avançando em tecnologias farmacêuticas⁷⁶. No entanto, a prerrogativa de que preços altos são justificados por altos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) não se sustenta. Evidências empíricas demonstram que os altos preços dos medicamentos são mais frequentemente utilizados para sustentar a alta remuneração dos executivos por meio de altos salários, a distribuição de dividendos e a recompra de ações – que inclusive inflacionam artificialmente os preços das empresas no mercado acionário. De 2006 a 2015, as 18 empresas farmacêuticas do índice *Standard & Poor's 500* gastaram 11% mais em recompras e dividendos do que em P&D durante o período⁷⁷. No entanto, a oposição efetiva contra a reforma dos preços de medicamentos tem sido alcançada pela forte influência de *lobby*, tanto pelos fabricantes de medicamentos quanto pela indústria de PBM, sobre as tentativas de liderar mudanças políticas que se preocupam com a saúde dos americanos⁶⁴. Na ausência de um projeto nacional, estados americanos intensificaram e/ou desenvolveram iniciativas pioneiras para conter o aumento do gasto com medicamentos. Vários estados aprovaram leis que aumentam a transparência na contratação de PBM e exigem a notificação obrigatória de descontos de medicamentos e preços líquidos⁶⁵. Maryland criou o primeiro Conselho de Acessibilidade de Medicamentos Sujeitos a Prescrição do país (*Prescription Drug Affordability Board*), encarregado de revisar preços e estabelecer limites máximos de pagamento para medicamentos de baixo custo para funcionários do estado, um modelo que foi replicado por outros estados como Maine, Colorado e Washington⁶⁶. Em uma abordagem diferente, a Califórnia anunciou uma medida para produzir o próprio rótulo de medicamentos genéricos de baixo custo⁶⁷.

Implicações para o Brasil: Evidências mostram que quando a regulação de preços no Brasil não é cumprida, os preços dos medicamentos tendem a ser equivalentes aos dos EUA. Para o tratamento da atrofia muscular espinhal, antes da avaliação de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), os medicamentos nusinersena e onasemnogene abeparvovec foram adquiridos judicialmente por USD 135 mil e USD 2,1 milhões, respectivamente – semelhantes aos preços anunciados nos EUA. Para o Zolgensma, o preço foi reduzido em 77% em primeira instância, mas o fabricante se recusou a comercializar o produto, que foi judicializado a preço integral por 13 meses até a regulamentação econômica final. Com a regulação econômica, os preços finais dos medicamentos foram reduzidos em 50% e 46%, respectivamente^{68,71}. O aumento do preço nos EUA se reflete nos sistemas de saúde ao redor do mundo que utilizem o mecanismo de referenciamento externo de preços (REP) como uma das ferramentas de regulação. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o REP seja utilizado em combinação com outras políticas para determinar o preço dos medicamentos e sugere que a cesta de países seja composta com base em dados explicitamente declarados, como o PIB⁶⁹. Além disso, o REP tem impactos quando não combinado com outras diretrizes de precificação: os preços não regulados nos EUA podem ser replicados em outros países, impondo riscos econômicos que tendem a ser mais severos em países de baixa e média renda, principalmente quando o único preço divulgado como comparador de determinado medicamento é aquele dos EUA⁷⁰. Este fato aumenta a vulnerabilidade dos sistemas de saúde fora dos EUA por duas razões. Primeiro, os preços altos nos EUA inflacionam os preços em qualquer país que utilize REP e tenha os EUA como parte de sua cesta. Embora apenas alguns países, como Brasil, Canadá e Japão, incluam regularmente os preços dos EUA em seus cálculos de REP, os preços dos EUA geralmente se tornam parte das cestas de REP quando o preço dos EUA é o único preço disponível globalmente. Isto pode também impactar indiretamente outros países que usam esses países em seu REP. Em segundo lugar, os altos preços nos EUA também podem contribuir para o atraso no acesso a novas tecnologias em outros países se os fabricantes de medicamentos optarem por adiar o lançamento de novos medicamentos no mercado para ter o preço dos EUA como o único comparador global, forçando-o a ser usado como referência em cestas de preços por REP. Na mesma tendência que os EUA, outros países, incluindo o Brasil, estão enfrentando agora um desafio comum de acompanhar as rápidas inovações no mercado farmacêutico, resultando em novos tratamentos a custos dramaticamente aumentados. Esforçando-se para promover o acesso mais rápido a essas tecnologias, o Brasil tem sido frequentemente o segundo país depois dos Estados Unidos a ter novos medicamentos aprovados em seu mercado. Quando os EUA são o único país com preços publicados e seus preços de lista inflacionados são o único comparador disponível, um efeito cascata pode ser prejudicial para o segundo país para avaliar os preços dos medicamentos, já que este país usará os EUA como comparador, e, portanto, tenderá a ter o preço mais alto ou segundo mais alto. Para garantir o acesso antecipado a preços mais justos, é fundamental aplicar mecanismos adicionais para incorporar dimensões de valor nas negociações de preços. Avaliações de tecnologia em saúde (ATS), como as realizadas pela CMED, podem proporcionar uma vantagem competitiva para negociações de preços no mercado brasileiro, o que falta nos EUA. Até o momento, entretanto, o Brasil não possui mecanismos adicionais de precificação para novas moléculas que entram no mercado e proporcionam ganho terapêutico em comparação com as alternativas existentes, mas que não possuem preços publicados entre sua cesta de países. O modelo baseado em mercado nos EUA, que por definição não incorpora ATS, tem sido insuficiente para baixar o preço das novas tecnologias, especialmente aquelas sem concorrência, tanto internamente como no mercado global. No Brasil, os preços mais baixos têm sido alcançados pelo Ministério da Saúde por negociação dos preços máximos definidos pela CMED para patamares ainda mais baixos, sem dificultar a entrada de novos medicamentos no mercado. A indústria farmacêutica está passando por uma reconfiguração com impactos globais: o desenvolvimento de medicamentos custo-efetivos e de amplo espectro está dando espaço a medicamentos personalizados que atendem cada vez mais a populações específicas, com menos evidências clínicas e preços excessivos. Como resultado, os gastos com medicamentos convencionais estão diminuindo enquanto os gastos com medicamentos para doenças raras e medicamentos especializados estão aumentando⁴³. Como as tendências farmacêuticas geralmente chegam primeiro nos EUA, espera-se que esse efeito deve impactar o sistema de saúde e a população brasileira em um futuro próximo.

Aviso: renderização dos autores.

Conclusões e Perspectivas Futuras

O sistema de saúde americano é fragmentado e tem um nível distinto de baixo envolvimento governamental. Tendo em vista que os EUA não regulam preços de medicamentos e dependem de um sistema de precificação baseado em mercado, o sistema de saúde dos EUA enfrenta desafios de sustentabilidade ainda maiores do que países que possuem mecanismos de regulação de preços estabelecidos. A crescente pressão orçamentária dos altos preços de medicamentos e da grande demanda por serviços de saúde, juntamente com a crescente complexidade e altos preços das novas terapias ameaçam a eficiência do sistema de saúde e o acesso a medicamentos nos EUA. Embora algumas reformas sobre a precificação de medicamentos tenham sido propostas para reduzir os altos preços nos EUA, nenhuma iniciativa de caráter nacional foi bem-sucedida até o momento e há um contínuo debate político sobre reformas das políticas e da regulação. O alto custo de medicamentos nos EUA não é prejudicial somente aos americanos – limitando a acessibilidade aos fármacos e expondo pacientes a elevados riscos de desfechos clínicos adversos – mas também pode ser prejudicial a outras economias ao redor do mundo. Uma mudança nos preços de medicamentos dos EUA pode ter efeitos secundários em outros países e sistemas de saúde como o Brasil, que frequentemente tem sido o segundo país após os EUA a aprovar a entrada de novos medicamentos no seu mercado. A experiência dos EUA reforça a necessidade de mecanismos globais de controle de preços de medicamentos que incentivem o acesso mais rápido a novas tecnologias a preços mais justos.

Colaboradores

MPS: conceituação, redação do rascunho original, redação – revisão e edição; JAO: conceituação, redação do rascunho original, redação – revisão e edição; FG: conceituação, redação do rascunho original, redação – revisão e edição; DPK: conceituação, redação do rascunho original, redação – revisão e edição. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do trabalho e concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse em relação a este artigo.

Isenção de responsabilidade

As opiniões expressas neste artigo são de responsabilidade de seus autores e não necessariamente refletem as da Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, da International Working Group for Health Systems Strengthening, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e da Secretaria Executiva da CMED.

Editores da Série convidados

Adriana Mitsue Ivama-Brummell, Daniella Pingret-Kipman, Claudia Serpa Osorio-de-Castro, Jaime Espín, Vania Cristina Canuto, Romilson Volotão, Augusto Guerra Junior, Gabriela Bittencourt Mosegui.

Referências

1. U.S. Census Bureau. State Area Measurements and Internal Point Coordinates (Last Revised: December 16, 2021). 2021 Accessed on: 30 Mar 2022. Available in: <https://www.census.gov/geographies/reference-files/2010/geo/state-area.html>.
2. U.S. Census Bureau. New Vintage 2021 Population Estimates Available for the Nation, States and Puerto Rico. 2021 Accessed on: 29 Mar 2022. Available in: <https://www.census.gov/newsroom/press-releases/2021/2021-population-estimates.html>.
3. OECD. Health at a Glance 2021. OECD; 2021 Nov. DOI: 10.1787/AE3016B9-EN.
4. United Nations. Human Development Reports. Country profile. 2020 Accessed on: 2 Apr 2022. Available in: <https://hdr.undp.org/en/countries/profiles/USA>.
5. World Bank. Gini index (World Bank estimate) - United States | Data. 2019 Accessed on: 2 Apr 2022. Available in: <https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.GINI?locations=US&view=chart>.
6. Rice T, Rosenau P, Unruh LY, et al. United States of America: health system review. Health Syst Transit. Health Syst Transit; 2013;15(3):1–431.
7. IQVIA. The Global Use of Medicines 2022. 2022 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>.
8. OECD. Pharmaceutical expenditure. Heal a Glance 2021 OECD Indic OECD Publ Paris. 2021; DOI: 10.1787/ae3016b9-en.
9. Eastern Research Group. Cost of Generic drugs development and approval. Lexington, MA; 2021.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Contas de saúde na perspectiva da contabilidade internacional : conta SHA para o Brasil, 2015 a 2019. Brasília: IPEA; 2022.
11. Kang S-YY, Bai G, Distefano MJ, et al. Comparative approaches to drug pricing. Annu Rev Public Health. 2019;41:499–512. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040119-094305.
12. IQVIA Institute. Medicine spending and affordability in the United States. 2020.
13. Fernando O, Sueli A, Dallari G. Regulação de medicamentos no mundo globalizado. Drugs regulation in a globalized world. 1o edição. CEPEDISA, editor. São Paulo; 2014.
14. FDA. Development & Approval Process | Drugs. 2022 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>.
15. FDA. First Generic Drug Approvals. 2022 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/drug-and-biologic-approval-and-ind-activity-reports/first-generic-drug-approvals>.
16. FDA. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products. 2022 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>.
17. FDA. Biologics License Applications (BLA) Process (CBER) . 2022 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biologics-license-applications-bla-process-cber>.



18. FDA. Hatch-Waxman Letters. 2022 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/abbreviated-new-drug-application-anda/hatch-waxman-letters>.
19. FDA. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. 2018 Accessed on: 18 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>.
20. Kesselheim AS, Avorn J, Sarpatwari A. The High Cost of Prescription Drugs in the United States. *JAMA*. 2016;316(8):858. DOI: 10.1001/jama.2016.11237.
21. Gaessler F, Wagner S, Berlin E, et al. Patents, Data Exclusivity, and the Development of New Drugs. 2019;
22. FDA. Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity | FDA. 2022 Accessed on: 6 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/frequently-asked-questions-patents-and-exclusivity>.
23. Health Promotion and Disease Prevention. Amendments of 1984, Pub. L. 98-551, 98 Stat 2815 (1984), § 4. 1984;
24. FDA. Developing Products for Rare Diseases & Conditions | FDA. 2022 Accessed on: 17 May 2022. Available in: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>.
25. FDA. Search Orphan Drug Designations and Approvals. 2022 Accessed on: 17 May 2022. Available in: <https://www.access-data.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/>.
26. Wang C, Titievsky L, Ritchey ME. Special topic: Rare disease. Pragmatic Randomized Clin Trials Using Prim Data Collect Electron Heal Rec. *Academic Press*; 2021;397-412. DOI: 10.1016/B978-0-12-817663-4.00010-6.
27. Korchagina D, Millier A, Vataire AL, et al. Determinants of orphan drugs prices in France: A regression analysis. *Orphanet J Rare Dis*. *BioMed Central Ltd.*; 2017;12(1):1-11. DOI: 10.1186/S13023-016-0561-5/TABLES/3.
28. FDA. Drugs | FDA. 2022 Accessed on: 7 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs>.
29. FDA. Postmarketing Surveillance Programs. 2022 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarketing-surveillance-programs>.
30. FDA. FDA's Sentinel Initiative . 2022 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative>.
31. FDA. Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS . 2022 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>.
32. IQVIA Institute. Global Trends in R&D 2022. Overview through 2021. 2022.
33. Johns Hopkins. Pharmaceuticals: innovation, access and affordability. 2019. Available from: https://www.jhsph.edu/research/affiliated-programs/johns-hopkins-drug-access-and-affordability-initiative/_includes/jhdaai_chartbook_2019.pdf
34. Dabora MC, Turaga N, Schulman KA. Financing and Distribution of Pharmaceuticals in the United States. *JAMA*. *American Medical Association*; 2017;318(1):21-22. DOI: 10.1001/JAMA.2017.5607.
35. Drug Channels. The 2022 Economic Report on U.S. Pharmacies and Pharmacy Benefit Managers. 2022 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.drugchannels.net/2022/03/now-available-2022-economic-report-on.html>.
36. United States Government Accountability Office. MEDICARE PART D Use of Pharmacy Benefit Managers and Efforts to Manage Drug Expenditures and Utilization Report to Congressional Requesters United States Government Accountability Office. 2019.
37. IQVIA. Medicine Use and Spending in the U.S. A Review of 2018 and Outlook to 2023. 2019.
38. Drug Channels. Warped Incentives Update: The Gross-to-Net Bubble Exceeded \$200 Billion in 2021. 2022 Accessed on: 18 Apr 2022. Available in: <https://www.drugchannels.net/2022/03/warped-incentives-update-gross-to-net.html>.
39. Rome BN, Lee CWC, Gagne JJ, et al. Factors Associated With Generic Drug Uptake in the United States, 2012 to 2017. *Value Health*. *Value Health*; 2021;24(6):804-811. DOI: 10.1016/J.JVAL.2020.12.020.
40. Segal JB, Onasanya O, Daubresse M, et al. Determinants of Generic Drug Substitution in the United States. *Ther Innov Regul Sci*. *Springer*; 2020;54(1):151-157. DOI: 10.1007/S43441-019-00039-9.
41. Wouters OJ, Kanavos PG, Mckee MARTIN. Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States: Prices, Volumes, and Spending. *Milbank Q*. *Milbank Memorial Fund*; 2017;95(3):554. DOI: 10.1111/1468-0009.12279.
42. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov*. *Elsevier*; 2021;9:100075. DOI: 10.1016/J.MEDIDD.2020.100075.
43. IQVIA. The Use of Medicines in the U.S. Spending and Usage Trends and Outlook to 2025. 2021 May.
44. Congress Of The United States Congressional Budget Office. Prices for Brand-Name Drugs under selected Federal Programs. 2005.
45. Congressional Budget Office. A Comparison of Brand-Name Drug Prices Among Selected Federal Programs. 2021 Accessed on: 17 May 2022. Available in: https://www.cbo.gov/publication/57007#_idTextAnchor014.
46. United States Congress. H.R.5193- 102nd Congress (1991-1992): Veterans Health Care Act of 1992 | Congress.gov | Library of Congress. 1992 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.congress.gov/bill/102nd-congress/house-bill/5193>.
47. US Department of Veterans Affairs. Pharmaceutical Prices - Office of Procurement, Acquisition and Logistics (OPAL). 2022 Accessed on: 19 Apr 2022. Available in: <https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp>.
48. Paula Bickley. Bridging the gap between medical and pharmacy benefits. 2020 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.ajmc.com/view/bridging-the-gap-between-medical-and-pharmacy-benefits>.
49. U.S. Census Bureau. Health Insurance Coverage in the United States: 2020. 2021.
50. US house of Representatives. Office of the Legislative Counsel. Patient protection and Affordable Care Act. 2010.
51. KFF. Key Facts about the Uninsured Population. 2020 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.kff.org/uninsured/>

- issue-brief/key-facts-about-the-uninsured-population/.
52. Yang EJ, Galan E, Thombley R, et al. Changes in Drug List Prices and Amounts Paid by Patients and Insurers. *JAMA Netw Open*. American Medical Association; 2020;3(12):e2028510–e2028510. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.28510.
 53. Congressional Service Research. Prescription Drug Discount Coupons and Patient Assistance Programs (PAPs). 5th version. 2017.
 54. Medicaid. Medicaid Drug Rebate Program (MDRP). 2022 Accessed on: 7 Apr 2022. Available in: <https://www.medicaid.gov/medicaid/prescription-drugs/medicaid-drug-rebate-program/index.html>.
 55. Bai G, Sen AP, Anderson GF. Pharmacy Benefit Managers, Brand-Name Drug Prices, and Patient Cost Sharing. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med*; 2018;168(6):436–437. DOI: 10.7326/M17-2506.
 56. Socal MP, Bai G, Anderson GF. Favorable Formulary Placement of Branded Drugs in Medicare Prescription Drug Plans When Generics Are Available. *JAMA Intern Med*. 2019;179(6):832–833. DOI: 10.1001/JAMAINTERNMED.2018.7824.
 57. Socal MP, Bai G, Cordeiro T, et al. Association Between Waste-Free Formularies and Prescription Drug Spending Among Self-insured Employers. *JAMA Netw open*. *JAMA Netw Open*; 2021;4(10). DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.31486.
 58. Congressional Budget Office. Prescription Drugs: Spending, Use, and Prices. *Congr Budg Off Rep*. 2022;
 59. Socal MP, Bai G, Anderson GF. Factors Associated With Prescriptions for Branded Medications in the Medicare Part D Program. *JAMA Netw Open*. American Medical Association; 2021;4(3):e210483–e210483. DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.0483.
 60. The Commonwealth Fund. How are costs contained? 2022 Accessed on: 7 Apr 2022. Available in: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/system-features/how-are-costs-contained>.
 61. Mulcahy AW, Eibner C, Finegold K, et al. Gaining Coverage Through Medicaid Or Private Insurance Increased Prescription Use And Lowered Out-Of-Pocket Spending. 2022; DOI: 10.1377/hlthaff.2016.0091.
 62. Frerick A. The Cloak of Social Responsibility: Pharmaceutical Corporate Charity. *SSRN Electron J*. Elsevier BV; 2016; DOI: 10.2139/SSRN.2874391.
 63. Lee Ventola C. Direct-to-Consumer Pharmaceutical Advertising: Therapeutic or Toxic? *Pharm Ther*. *MediMedia, USA*; 2011;36(10):669.
 64. Stat. PBM lobbying group names a new president with deep Capitol Hill ties. 2018 Accessed on: 7 Apr 2022. Available in: <https://www.statnews.com/2018/09/20/pbm-lobbying-group-new-president/>.
 65. Mattingly TJ, Lewis M, Socal MP, Brown K BG. State Efforts to Regulate Pharmaceutical Benefits Managers (PBMs). in press. *Millbank Q*. 2022;
 66. National Academy for State Health Policy (NASHP). Washington Joins Leading States in Establishing a Prescription Drug Affordability Board. 2022 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.nashp.org/washington-joins-leading-states-in-establishing-a-prescription-drug-affordability-board/>.
 67. Adam Beam. California could be 1st state to sell own prescription drugs | AP News. AP News. 2020 Accessed on: 21 Apr 2022. Available in: <https://apnews.com/article/business-health-california-prescription-drugs-gavin-newsom-fbf567dda715d7b277b1d7e161340ea5>.
 68. Mitsue Ivama-Brummell A, Wagner AK, Lúcia V, et al. Ultra-expensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. *BMJ Glob Heal*. *BMJ Specialist Journals*; 2022;7(3):e008637. DOI: 10.1136/BMJGH-2022-008637.
 69. WHO. WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies. 2020.
 70. World Health Organization. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies. . 2nd ed. 2020.
 71. Hospitais Brasil. Remédio de R\$ 6,5 milhões: preço baseado na cura é injusto e cruel, diz Idec. 2022 Accessed on: 4 Apr 2022. Available in: <https://portalhospitaisbrasil.com.br/remedio-de-r-65-milhoes-preco-baseado-na-cura-e-injusto-e-cruel-diz-idec/>.
 72. CMED. Boletim informativo 4º trimestre de 2017. 2017. Accessed on: 01 Jul 2022. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/boletim-informativo-cmed-4o-trimestre-de-2017.pdf/view>
 73. KFF. Potential Costs and Impact of Health Provisions in the Build Back Better Act | KFF. 2021 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://www.kff.org/health-costs/issue-brief/potential-costs-and-impact-of-health-provisions-in-the-build-back-better-act/>.
 74. Steven M. Lieberman, Paul B Ginsburg. CMS’s International Pricing Model For Medicare Part B Drugs: Implementation Issues | Health Affairs. *Health Affairs*. 2019 Accessed on: 21 Apr 2022. Available in: <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/forefront.20190708.294165/full/>.
 75. Becerra X. Comprehensive Plan for Addressing High Drug Prices: A Report in Response to the Executive Order on Competition in the American Economy. 2021.
 76. David Blumenthal, Mark E. Miller and LG. The U.S. Can Lower Drug Prices Without Sacrificing Innovation. *Harvard Business review*. 2021 Accessed on: 20 Apr 2022. Available in: <https://hbr.org/2021/10/the-u-s-can-lower-drug-prices-without-sacrificing-innovation>.
 77. Tulum Ö, Lazonick W. Financialized Corporations in a National Innovation System: The U.S. Pharmaceutical Industry. <https://doi.org/10.1080/0891191620181549842>. *Routledge*; 2019;47(3–4):281–316. DOI: 10.1080/08911916.2018.1549842.
 78. OECD. Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market. 2008. Accessed on: 01 Jul 2022. Available in: <http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/pharmaceuticalpricingpoliciesinaglobalmarket.htm>
 79. de Farias MB and Pinto MFT. Criteria for setting drug prices in Brazil and selected countries: a comparative review. *J Bras Econ Saúde* 2021;13(3):322–37
 80. Espin J, Rovira J, Labry AO. WHO/HAI project on medicine prices and availability: review series on pharmaceutical pricing policies and interventions: working paper 1: external reference pricing. Geneva: World Health Organization; 2011.