

Desafíos de una asociación para el desarrollo de productos: el caso de un tratamiento para la malária

Vera Lucia Luiza ¹
Gabriela Costa Chaves ¹
Tayná Marques Torres Barboza ^{1,2}
Luciana de Paula Barros Gonçalves ^{2,3}
Eric G. Stobbaerts ²

Resumen *Se analizó el proceso de desarrollo de la combinación de dosis fija de artesunato y mefloquina en Brasil a la luz del acceso a medicamentos, buscando registrar aciertos y lecciones aprendidas. Se trata de un estudio de caso del desarrollo del producto en el marco de una asociación público-privada. Se realizaron entrevistas semiestructuradas con actores clave involucrados en las diferentes etapas del desarrollo y se analizaron documentos. El modelo lógico de acceso a los medicamentos así como la evaluación de programas fueron importantes referenciales que orientaron el diseño del estudio y el análisis. A pesar de los varios aciertos a lo largo del proyecto, la planificación de la adopción del producto fue insuficientemente contemplada en la arquitectura del proyecto en análisis; irregularidades en la demanda generaron dificultades en la planificación de la producción; el producto se adopta de manera irregular en la región de las Américas. El proyecto puede ser considerado exitoso, habiendo sido alcanzado el producto y atendidos los pilares propuestos de fortalecimiento de capacidades y alianzas tanto institucionales como individuales y abogacía. Sin embargo, fue posible registrar fragilidades del proceso a ser mitigadas en proyectos futuros de la misma naturaleza.*

Palabras clave *Producción de drogas sin interés comercial, Acceso a medicamentos, Malaria, Enfermedades olvidadas*

¹ Departamento de Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz. R. Leopoldo Bulhões 1480, Manguinhos. 21041-210 Rio de Janeiro RJ Brasil.

² Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas. Rio de Janeiro RJ Brasil.

³ Instituto de Tecnologia em Farmacos, Fiocruz. Rio de Janeiro RJ Brasil.

Introducción

En 2001, la Campaña para el Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos sin Fronteras (MSF) y el Grupo de Trabajo sobre Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (*DND working group*) publicaron un estudio con un mapeo de los esfuerzos de Investigación y Desarrollo (I&D) para las llamadas enfermedades tropicales olvidadas, y el diagnóstico fue muy claro: había poco o ningún esfuerzo en I&D para esas enfermedades emprendido por las empresas farmacéuticas¹. Se evidenció que la innovación en el sector farmacéutico estaba orientada por el potencial de mercado, con una brecha importante para las necesidades en salud de los países en desarrollo.

La falta de innovación para las enfermedades olvidadas también fue reconocida y priorizada por los países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 2003, se aprobó una resolución² en la Asamblea Mundial de la Salud estableciendo una Comisión para buscar el equilibrio entre los derechos de propiedad intelectual, la innovación y la salud pública. El informe de esta Comisión³ también señaló que el sistema de propiedad intelectual establecido por el Acuerdo sobre los ADPIC de la Organización Mundial del Comercio no estimulaba los esfuerzos de innovación para las enfermedades que afectaban principalmente a los países en desarrollo (llamadas enfermedades de tipo III).

En los últimos diez años, una de las respuestas a las brechas de I&D para algunas necesidades en salud de los países en desarrollo ha sido el establecimiento de Asociaciones para el Desarrollo de Productos (PDP)⁴. Estas PDP involucran en su mayoría instituciones sin ánimo de lucro que gestionan un portafolio de proyectos tanto en las fases de descubrimiento y de desarrollo de productos para enfermedades específicas. Ellas articulan diferentes instituciones, tanto públicas como privadas, para la implementación de esos proyectos. La Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi, en inglés), creada en 2003, es una PDP.

En cuanto a la malaria, una de las enfermedades olvidadas³, el inicio de los años 2000 fue marcado por una serie de cambios en el contexto internacional de adopción de las terapias de combinación de artemisinina (ACTs) para su tratamiento^{5,6}. Sólo la asociación de arteméter + lufantrina estaba disponible en forma de combinación en dosis fija (FDC, en inglés) (marcas Coartem® y Riamet® de Novartis Pharma AG)⁶.

Se estima que en 2000 se produjeron 227 millones de casos de malaria en el mundo, con

transmisión continua en 106 países⁷. Esfuerzos internacionales y nacionales pretendieron reducir la incidencia y tasa de mortalidad por malaria, con resultados significativos, con 64 países próximos a alcanzar la meta (2000-2015) de reversión de la incidencia fijada por los Objetivos del Milenio (ODM)⁸.

El cambio en la orientación del tratamiento de la malaria para las ACTs se introdujo en un contexto de reconocimiento global de la epidemia y del establecimiento de grandes donantes, que desempeñaron un papel importante en la ampliación del acceso al tratamiento (Asociación *Roll Back Malaria*⁹, el Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria¹⁰, la Unitaid¹¹).

En 2002, se estableció el consorcio FACT (Terapias de Combinación de Dosis Fija Basadas en Artesunato – del inglés *Fixed-Dose Artesunate Combination Therapy*) por MSF para el desarrollo de terapias combinadas (FDC) para el tratamiento de la malaria. En la estrategia de la OMS de 2001⁵ para retardar el escenario de desarrollo de resistencia a antimaláricos, la combinación de dosis fija de Artesunato (AS) + Mefloquina (MQ) fue evaluada como la más adecuada para América Latina y Asia.

En Brasil, la asociación con el laboratorio público Farmanguinhos, de la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), fue establecida en el marco del proyecto FACT, que tuvo como objetivo el desarrollo del ASMQ FDC¹².

Se han identificado en la literatura pocos estudios que buscan profundizar el caso del desarrollo del ASMQ FDC^{13,14}. Este artículo pretende analizar el proceso de desarrollo de la combinación en dosis fija de artesunato y mefloquina en Brasil a la luz del acceso a medicamentos, de manera a registrar aciertos y lecciones aprendidas.

Método

Se trató de un estudio de caso del desarrollo del ASMQ FDC, abordaje escogido para la comprensión de los fenómenos relacionados¹⁵, priorizando la explicación y no la cuantificación¹⁶.

El modelo lógico de acceso a medicamentos propuesto por Frost y Reich¹⁷ y la evaluación de programas de salud¹⁸ fueron referenciales centrales en el diseño del estudio y en el análisis.

Se realizaron entrevistas semiestructuradas con actores clave involucrados en las diferentes etapas del desarrollo del ASMQ FDC. Además, se analizaron documentos proporcionados por los entrevistados.

Después de la indicación inicial de entrevistados por la DNDi, la expansión de esa muestra intencional fue realizada por medio del muestreo de bola de nieve¹⁹.

Ellos fueron identificados según su vinculación institucional (A = DNDi; B = Farmanguinhos; C = FIOCRUZ (excepto Farmanguinhos); D = Agencia internacional (OPS, OMS, Unitaid); E = CIPLA; F = Ministerio de Salud de Brasil/Gobierno Brasileño; y G = MSF) y su papel en el proyecto de desarrollo del ASMQ FDC (Tomador de decisión (DM): importante en la definición de la agenda, pero con poco control sobre la definición de las alternativas y del resultado final; Implementador/operacional (IO): papel en la implementación del proceso de desarrollo (incluso el registro sanitario); Implementador/adopción (IA): papel en la implementación en el

proceso de desarrollo (después del registro sanitario), sobre todo sujetos fuera de la asociación DNDi-Farmanguinhos). A pesar de la mayoría absoluta de los entrevistados haber autorizado su citación nominal, optamos por presentar las opiniones según esas categorías, por entender que es más importante su papel en el proceso que la identificación individual.

Se realizaron 25 entrevistas entre enero y abril de 2015, conducidas individualmente por tres de las autoras, la mayoría fue presencial, seis por skype y en dos los relatos, a solicitud de los entrevistados, se enviaron por escrito.

Las entrevistas fueron transcritas y sometidas al análisis de contenido temático, siendo las categorías de análisis las dimensiones del modelo lógico de acceso a medicamentos adoptado (Cuadro 1), buscando identificar elementos rela-

Cuadro 1. Dimensiones y actividades del acceso a medicamentos según el modelo lógico propuesto por Frost y Reich.

Actividades de acceso	Descripción
Arquitectura:	estructuras organizativas y relaciones establecidas con el objetivo de coordinación y gestión de las actividades de disponibilidad, accesibilidad y adopción
Disponibilidad:	implica la logística de producción, compra, transporte, almacenamiento, distribución y entrega de una nueva tecnología de salud para garantizar que alcance las manos (o la boca) del usuario final.
Producción	transformación de materias primas en productos acabados para uso o venta.
Programación	estimar la cantidad de un producto a ser adquirido y utilizado, y a qué precio.
Adquisición	proceso de obtención de tecnologías de salud por proveedores privados o públicos, e incluye todas las decisiones relacionadas a las cantidades específicas, los precios pagados, así como la calidad de las tecnologías de salud recibidas.
Distribución	proceso de transferencia de tecnologías a través de canales públicos o privados, o un mix público-privado.
Provisión	punto de la cadena de suministro en el que la tecnología se transfiere físicamente para su destino al usuario final por canales privados o públicos.
Capacidad adquisitiva:	implica garantizar que las tecnologías de la salud y los servicios relacionados no sean muy caros para las personas que lo necesitan.
Capacidad adquisitiva por gobiernos y ONG	Accesibilidad adquisitiva de la tecnología por las unidades de compras de los gobiernos nacionales en los países en desarrollo y por las ONG.
Capacidad adquisitiva para el usuario final	Accesibilidad adquisitiva de la tecnología por los usuarios finales
Adopción:	implica la aceptación posibilitando la creación de la demanda por una nueva tecnología de salud por las organizaciones globales, actores gubernamentales, proveedores y distribuidores, prescriptores y pacientes individuales.
Adopción global	aceptación de la tecnología por los organismos internacionales como la OMS, UNICEF, ONUSIDA, UNFPA y de expertos técnicos.
Adopción nacional	aceptación de la tecnología por los formuladores de políticas en los ministerios de países en desarrollo, incluyendo compromiso político, aprobación regulatoria y adopción de protocolos de tratamiento.
Adopción por el proveedor y prescriptor	aceptación de la tecnología por el proveedor y la prescripción adecuada.
Adopción por el usuario final y uso apropiado	aceptación de la tecnología por el paciente o el consumidor, lo que incluye su uso adecuado.

Fuente: Frost y Reich (2008)¹⁷.

cionados a los obstáculos y alcances en cada una de ellas. Las etapas trataron de la definición del modelo lógico, familiarización con el material de campo, indexación de los hallazgos, mapeo e interpretación.

Teniendo en cuenta que este trabajo se centró principalmente en la perspectiva del proveedor (*supply-side*), y la capacidad adquisitiva es un aspecto que necesariamente debe contemplar al consumidor (*demand-side*), esta dimensión no se abordó.

Los documentos incorporados se indican con los siguientes códigos:

- DOC1: 1. Model Contract (Confidential): Cost reimbursement for research and technological development projects, 2003.
- DOC2: CONFIDENTIAL. Amendment to Model Contract: Cost reimbursement for research and technological development projects, 2003.
- DOC3: ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, OFICINA BRASIL. OPS/OMS en Brasil, Miembro del Comité Técnico Asesor de Malaria, 2012.
- DOC4: INTERNATIONAL FEDERATION FOR TROPICAL MEDICINE (IFTM). XVIII International Congress for Tropical Medicine and Malaria and XLVIII Congress of the Brazilian Society of Tropical Medicine, 2012.

Después de un análisis previo del material, se realizó el 10 de junio de 2015, en la FIOCRUZ, un taller que objetivó tanto el retorno de los hallazgos a los interesados, como su validación. Este taller incluyó, además de los entrevistados, a especialistas en análisis de políticas públicas, en evaluación en salud y tomadores de decisión de la FIOCRUZ y de la DNDi.

El proyecto fue sometido al Comité de Ética en Investigación de la ENSP/FIOCRUZ y aprobado en diciembre de 2014.

Resultados

Arquitectura

La arquitectura aquí se entiende como aquello que implica desde los acuerdos para establecer la asociación DNDi-Farmanguinhos hasta la conducción de las estrategias de acceso en el período post-registro (2008-2014). Los pasos principales se resumen en la Figura 1.

La aproximación entre el MSF y Farmanguinhos ocurrió a causa de la producción local pública de medicamentos antirretrovirales (ARV) no

patentados (A-DM-1, A-DM-2, B-DM-2). La inserción de Farmanguinhos en la discusión sobre medicamentos para enfermedades olvidadas se intensificó en el marco del *DND Working Group* (B-DM-2).

Tras la definición de prioridad de FDC para la malaria, se había diagnosticado la existencia de pocos grupos de investigación dispuestos a invertir en este desarrollo (A-IO-1).

El *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases* de la OMS (TDR/OMS) realizó la coordinación técnica en la fase inicial del proyecto FACT con el MSF. Iniciado en 2002, el proyecto involucró a diferentes socios internacionales [Université Victor Segalen (Bordeaux II); Wellcome Trust-Mahidol; University-Oxford; University Sains Malasia; Mahidol University (Tailandia); Organización Mundial de la Salud; Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme.] (DOC1). A partir de enero de 2005, MSF transfirió la coordinación del proyecto a la recién creada 'Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas' (DOC2).

Farmanguinhos aportó, entre otros aspectos, el equipo técnico para desarrollo de la formulación farmacéutica (B-DM-1). La asociación DNDi-Farmanguinhos se mostró prometedora debido a la alta conformidad del proyecto con la ideología de las instituciones y socios involucrados (A-DM-2; A-IO-1). Se trataba de un contexto de contestación del sistema de monopolio y de patente, siendo éste reconocido como incentivo insuficiente para asegurar el desarrollo de medicamentos para enfermedades olvidadas (A-DM-2).

FIOCRUZ se convirtió posteriormente en uno de los socios fundadores de la DNDi en 2003, con participación en su Consejo (A-DM-1; A-DM-2; C-DM-1; C-DM-1; B-DM-2; B-IO-1).

Los componentes previstos en el acuerdo financiado por la Unión Europea (UE), que preveía tres años de duración a partir de su inicio en julio de 2002, abarcaban desde la definición de la nueva formulación y ampliación (*scale-up*) de la producción, desarrollo de datos de seguridad, eficacia, biodisponibilidad, realización de estudios no clínicos y clínicos, evaluación de la estabilidad, hasta la obtención del registro sanitario de las nuevas formulaciones (DOC1). No se identificó en el acuerdo un plan sobre cómo el acceso a estos medicamentos sería viable después de la obtención de los registros sanitarios.

El proyecto era absolutamente prioritario en la DNDi (A-DM-1; A-DM-2; A-IO-1; A-IO-2; A-IO-3), sobre todo en su inicio (A-DM-1; A-IO-2; A-IO-3). Él catalizó la creación de la DNDi. Al

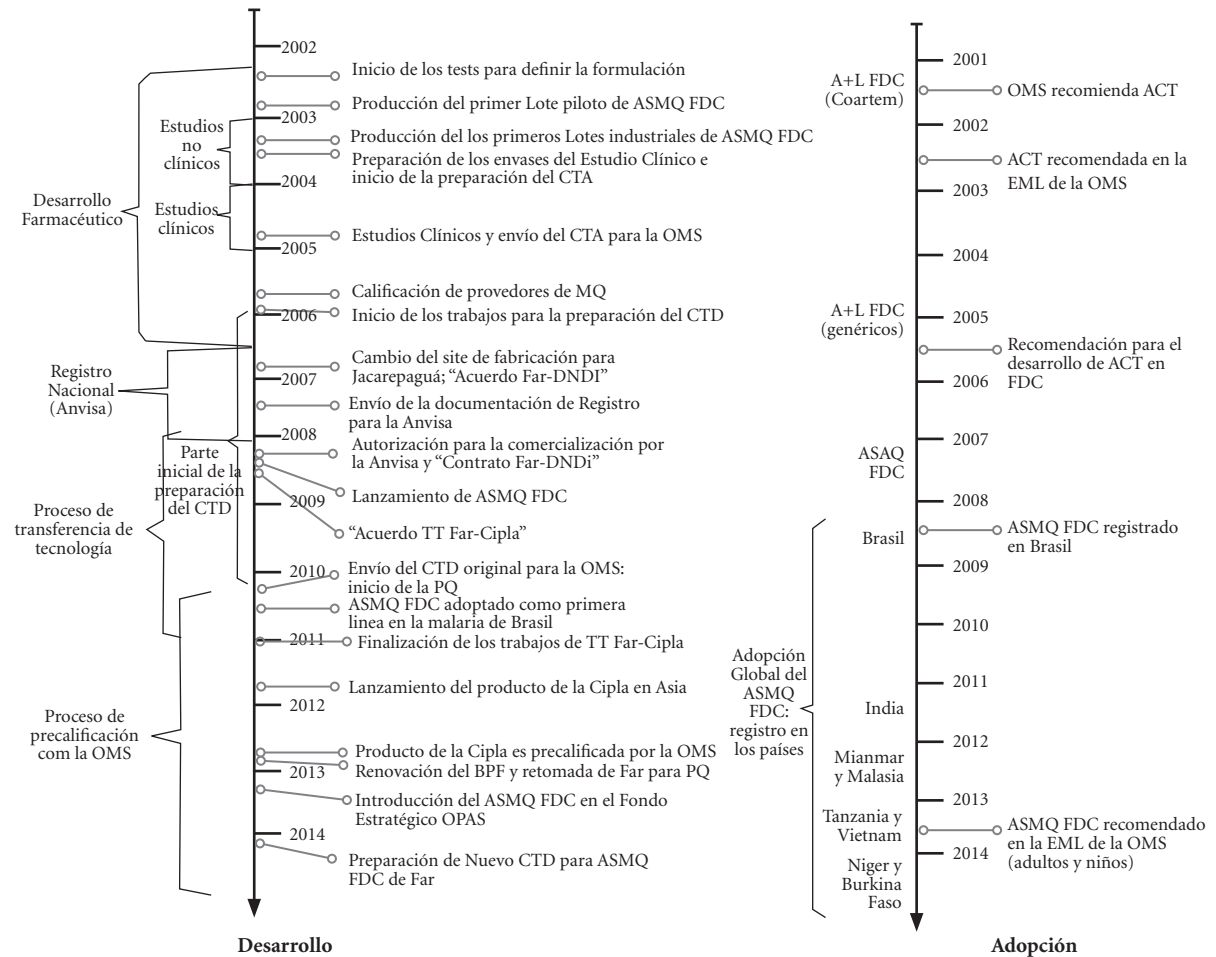


Figura 1. Etapas del desarrollo, pre y post-registro y etapas de la adopción de la asociación a dosis fija del artesunato mefloquina (ASMQ FDC), 2002-2014.

Leyenda: BR = Brasil; ASMQ = Artesunato + Mefloquina; FDC = Fixed Dose Combination; OMS= Organización Mundial de la Salud; BPF = Buenas Prácticas Farmacéuticas; PQ = Precalificación; FAR= Farmanguinhos; CTD = Common Technical Dossier; OPS = Organización Panamericana de la Salud; Anvisa = Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.

principio, recibió mucha atención, bastantes recursos y la cooperación de la dirección de Farmanguinhos, lo que facilitó todas las oportunidades para que el proyecto sucediera (A-DM-1).

Fueron señaladas oscilaciones en el grado de prioridad del proyecto dentro de Farmanguinhos a lo largo del tiempo y de las diferentes gestiones, teniendo en cuenta los demás proyectos en marcha (C-DM-1, B-DM-1, A-IO-1, B-DM-4, B-IO-1). Una de las razones para ello sería una cultura organizacional orientada a la atención de las necesidades brasileñas (C-DM-1). No hubo

consenso sobre estas variaciones, pero hubo percepciones de que fue considerado altamente prioritario por un grupo de implementadores a lo largo de toda su duración (C-DM-2).

La mayoría de los entrevistados reconoció los esfuerzos para promover la claridad de objetivos y papeles dentro del proyecto, pero señaló problemas. Entre ellos se mencionaron las interacciones con el amplio espectro de socios internacionales, involucrando diferentes culturas organizacionales, cambios internos en el equipo (principalmente en Farmanguinhos), incorpora-

ción de los nuevos procesos de trabajo y heterogeneidad de aprehensión de las etapas dentro de los equipos operativos.

La forma en que se trataría el patentamiento del producto, el exceso de tiempo entre el desarrollo y la oferta del producto (B-DM-2, B-IO-3, A-DM-2) y las oscilaciones de prioridad del proyecto dentro de Farmanguinhos fueron mencionados como momentos de tensión.

Las etapas posteriores a la obtención del registro sanitario por la Anvisa incluyeron: la transferencia de tecnología (TT) a la empresa india CIPLA (para abastecer el contexto asiático); la incorporación del ASMQ FDC en el protocolo de tratamiento en el Ministerio de Salud de Brasil en 2010; el inicio del proceso de precalificación en la OMS; y la inclusión del producto para la compra por el Fondo Estratégico de la OPS (Figura 1).

En la fase de adopción, fueron identificados como momentos de tensión: la poca experiencia de Farmanguinhos en aspectos relacionados a la exportación y cuestiones regulatorias internacionales; la renegociación del contrato DN-Di-Farmanguinhos en 2009; la negociación e implementación del acuerdo de transferencia de tecnología para CIPLA (A-IO-2, A-IO-3, A-IO-4, B-DM-3, B-DM-4, B-IO-2, C-DM-1); y el abastecimiento de Venezuela por la CIPLA en 2014 cuando ésta sería una región a ser abastecida por Farmanguinhos.

La mayoría de los entrevistados se mostró favorable a la idea de asociaciones futuras considerando los mismos actores, siempre que se consideren cuidados como la mayor horizontalización de las decisiones, mejores negociaciones previas, acuerdos más claros y mejor prospección del mercado consumidor de la tecnología involucrada.

Ha habido disenso en cuanto al marcador de éxito del proyecto (¿Obtención del producto? ¿Adopción por el usuario final? ¿Exportación? ¿Buenas prácticas de fabricación?), que ha ido madurando a lo largo del desarrollo. Cuando el proyecto fue dado como concluido, las acciones fundamentales para el acceso por los usuarios estaban inconclusas o ni siquiera habían sido previstas (A-DM-1).

Disponibilidad

Las cuestiones con implicaciones en la disponibilidad pueden ser mejor comprendidas en dos períodos distintos; previo (lanzamiento de la innovación) y posterior (determinantes del aprovisionamiento de la tecnología) a la obtención del registro sanitario en Brasil.

La principal cuestión del período preregistro (2002 a 2008) fue el retraso en su obtención.

La interrupción en el suministro de uno de los insumos farmacéuticos activos (IFA), la mefloquina; el prolongado tiempo para la concesión de registro por la Anvisa; el cambio del local de fabricación de Farmanguinhos; y problemas logísticos fueron los principales explicadores para el retraso del registro identificados a partir de las entrevistas.

Al principio del proyecto se decidió que solo se elegiría un proveedor de mefloquina, con una ruta de producción industrial bastante dependiente de las características del IFA. En la época, se buscó asegurar procesos simples de producción y pasibles de TT para otros países en desarrollo (B-IO-2).

El proveedor interrumpió la producción de la mefloquina sin ninguna comunicación previa a Farmanguinhos o a la DNDi. Esto obligó a rehacer muchas de las etapas del proceso de desarrollo con el nuevo proveedor de IFA, en un esfuerzo técnico, regulatorio y logístico (B-IO-1, B-IO-2, B-IO-3, A-IO-2, B-IO-4, A-IO-3, A-IO-4).

El período de solicitud del registro en Anvisa coincidió con reestructuraciones internas y reubicación de personal (B-IO-2; B-IO-3). Así, a pesar de los intentos de contacto constante con el órgano regulador a lo largo de la aplicación para el registro, se requirieron nuevas exigencias y el proceso llevó un año y ocho meses, en lugar de los 3 a 6 esperados.

El local de fabricación de Farmanguinhos cambió a una nueva planta. Esto requirió adaptaciones para la fabricación y al menos seis meses adicionales de trabajo para la transferencia y calificación de las instalaciones (A-IO-4). Los desafíos relacionados con la infraestructura, la cadena de suministro y la subcontratación del trabajo en Farmanguinhos también fueron apuntados como obstáculos en el proceso de producción (B-DM-3, B-IO-2, C-DM-2).

El período considerado en el posregistro, 2008-2014, también registró importantes desafíos e demandó esfuerzos de enfrentamiento.

El primero de ellos se refiere a la disponibilidad y al precio de la mefloquina, así como a la dependencia de los productores internacionales (B-IO-3, A-DM-2, B-IO-4, B-DM-3, B-DM-2). El suministro de este IFA por empresas farmacéuticas brasileñas fue una de las opciones apuntadas en las entrevistas para la sostenibilidad de la producción.

Un segundo punto levantado fue que el costo del tratamiento sería una barrera para el acceso,

pero esa hipótesis fue contestada durante un taller por representantes del Ministerio de Salud (MS).

La demanda irregular por el medicamento también fue destacada como un factor que generó dificultades en la programación de la producción por Farmanguinhos. La falta de claridad del MS sobre la demanda y el patrón de ocurrencia de las enfermedades en brotes fueron justificaciones apuntadas para la dificultad de planificación previa para la producción. Se produjeron situaciones de stock inmovilizado en Farmanguinhos sin demanda por el MS. Una de las salidas fue la donación a Venezuela en 2013.

Otro desafío mencionado fueron las dificultades en el manejo del proceso de exportación, ya que Farmanguinhos tiene como principal actividad el abastecimiento del Sistema Único de Salud. Se suma el hecho de que hay una amplia diversidad de mecanismos de importación y falta de registro sanitario del producto en los países.

Algunas de las soluciones buscadas fueron la posibilidad de compra por el Fondo Estratégico de la OPS y la implementación del proceso de precalificación del producto por la OMS. Algunos casos de donaciones también se ven como alternativas a las órdenes de compra recibidas, a fin de atender la demanda internacional de forma oportuna.

En el período 2008 a 2015, un total de 1.373.671 tratamientos fueron suministrados en el mundo (Cuadro 2) por Farmanguinhos y por CIPLA, siendo el primero el responsable por el 72% de esa cantidad.

Otro argumento para la baja disponibilidad del ASMQ FDC se refiere a los cambios del panorama de la malaria en Brasil y en el mundo, por ejemplo, en función de la reducción significativa de los casos de malaria por *P. falciparum*. Otro explicador es la disponibilidad de otros FDCs para la malaria como alternativas terapéuticas.

Cuadro 2. Tratamientos adquiridos de ASMQ FDC (cartelas) según país y proveedor en el período 2008-2015.

País	Tratamientos adquiridos 2008-2012	Tratamientos adquiridos 2013	Tratamientos adquiridos 2014	Tratamientos adquiridos 2015
Brasil	260.000, incluyendo estudios clínicos y donaciones (Farmanguinhos)			
	533.340 adquiridos por el Ministerio de Salud* (Farmanguinhos)		4.500 adquiridos por el Ministerio de Salud* (Farmanguinhos)	
India	77 pacientes 2007-2008 para estudio clínico (Farmanguinhos) 23.000 (CIPLA)	5.000 (CIPLA)	Sin ventas	Sin ventas
Camboya	45 pacientes en 2010 para estudio clínico (Farmanguinhos) Donación de 30.000 tratamientos (Farmanguinhos)			480 tratamientos para estudio clínico (CIPLA)
Tailandia-Myanmar	169 pacientes en 2008-2009 para estudio clínico (Farmanguinhos)			2.500 para estudios clínicos (CIPLA)
Venezuela		3.660 (Farmanguinhos) 378.610 (CIPLA)		160.050 (Farmanguinhos)
Bolivia		1.700 donación (Farmanguinhos)		
Nigeria	540 tratamientos (CIPLA)			
Total	817.171	388.970	4.500	163.030
Total del periodo	1.373.671 (72% de las cantidades fornecidas por Farmanguinhos y 28% por CIPLA)			

* Dato recogido por la Ley de Acceso a la Información en Brasil.

Adopción

A partir de 2005, la OMS recomendó la adopción y el desarrollo de FDC para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*¹⁰.

La segunda edición del Protocolo de Tratamiento para la Malaria²⁰, publicado en 2010, mantuvo la recomendación de uso de ACT para el tratamiento de malaria no complicada por *P. falciparum*, orientando una de las siguientes opciones: artemeter + lumefantrina (AL; Coartemâ), artesunato + amodiaquina, artesunato + mefloquina (ASMQ), artesunato + sulfadoxina-pirimetamina y dehidroartemisinina + piperquina, este último incorporado en dicha edición. La orientación era que la opción terapéutica considerase el perfil de resistencia a la mefloquina en los diferentes contextos.

Otro indicador de la adopción global se refiere a la Lista Modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales (LME). El ASMQ FDC fue incluido en la 18ª edición de la LME, a partir de 2013, resultante de una presentación hecha por la DNDi en 2012²¹. El AL FDC ya formaba parte de LME anteriores.

Una última vertiente de esfuerzo para la adopción global y nacional del medicamento se refiere a los diferentes estudios clínicos realizados hasta el presente. Entre 1992 y 2011 se realizaron 91 estudios clínicos abiertos y aleatorizados en 22 países involucrando la asociación de AS + MQ, con administración de fármacos aislados o en FDC²¹. La FDC de ASMQ estuvo presente en estudios realizados en Tailandia, Myanmar y Brasil. En la región de América Latina, se realizaron 10 estudios en cinco países (Perú, Bolivia, Ecuador, Colombia y Brasil).

Aunque el registro sanitario y la inclusión en los protocolos nacionales de tratamiento son indicadores de la adopción a nivel nacional, se optó por considerarlos en la 'adopción global' para mostrar el panorama mundial del uso del ASMQ en FDC. Hasta 2012, el AS + MQ se recomendaba en los protocolos nacionales de malaria no complicada por *P. falciparum* en los siguientes países²¹: Camboya, Malasia, Tailandia y Myanmar como opciones de primera línea; en Vietnam como esquema de rescate; Perú, Venezuela, Bolivia como primera línea; en Brasil para la región extra-amazónica y en Nicaragua como opción de 2ª línea.

Hasta la conclusión de la investigación, el ASMQ FDC estaba registrado en los siguientes países: Brasil (2008), India (2011), Myanmar (2012), Malasia (2012), Vietnam (2013), Tanzania (2013), Níger (2014) y Burkina Faso (2014).

Como se presentó anteriormente, fue mencionado como fragilidad por varios entrevistados la falta de experiencia de Farmanguinhos en tramitar registros sanitarios y hacer exportaciones, comprometiendo la adopción global. Sin embargo, la transferencia tecnológica a un socio con experiencia en exportación contribuyó a que el producto fuera precalificado en la OMS en 2012 y registrado en algunos países de Asia y África.

A pesar de esa fragilidad identificada en Farmanguinhos, se reconoció también que el Proyecto FACT en su concepción original no previó una estrategia ampli para el registro en los diferentes países o alianzas que contribuyeron a su utilización (A-DM-1, DOC1).

Como sugerencias para la adopción del ASMQ FDC, algunos entrevistados señalaron la posibilidad de indicación en el contexto africano para la malaria no complicada por *P. falciparum* y la potencial indicación para malaria causada por *P. vivax*.

La primera iniciativa de sustento de la adopción a nivel brasileño fue la realización de un estudio de intervención (fase IV) en Acre para evaluar la efectividad del ASMQ FDC, contando con representantes del Programa Nacional de Control de la Malaria (PNCM), DNDi, Farmanguinhos, OPS, universidades y Secretaría Estatal de Salud en Acre. Este estudio ocurrió entre julio de 2004 y diciembre de 2008, y la intervención involucrando al ASMQ FDC abarcó el período de julio de 2006 a diciembre de 2008 en tres municipios de Acre. Cerca de 24 mil pacientes recibieron ASMQ FDC y los resultados mostraron una reducción de la tasa de incidencia de los casos de malaria por *P. falciparum* en todas las edades, así como ningún relato de evento adverso grave²². El estudio en Acre fue señalado como un alcance positivo de la implementación de la asociación para el desarrollo del ASMQ FDC (F-IA-1; F-IA2; F-IA-3; F-DM-2; B-IO-1; A-IO-2; D-IA-2).

En 2010, el protocolo nacional de tratamiento de la malaria fue actualizado²³, incorporando también el ASMQ FDC, junto con primaquina, como una opción de primera elección para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*, además del artemeter + lumefantrina y primaquina.

En el mismo año, el ASMQ FDC fue incorporado en la 7ª Edición²⁴ y la AL FDC en la 9ª Edición en 2014²⁵ de la Rename. Así, mientras que el AL FDC fue incluido en el PNCM en 2006 y solo en 2014 en la Rename, el ASMQ FDC fue incluido en ambos en el mismo año, 2010.

En 2012, el Comité Técnico Científico Asesor del Programa Nacional de Control de la Malaria

recomendó la sustitución del ASMQ FDC por el AL FDC como primera opción en la región de Acre²⁶. El AL FDC pasó a ser la primera opción para la región amazónica, que responde por el 99,5% de los casos, mientras que el ASMQ FDC fue indicado para la región extra-amazónica (F-IA-1; F-IA-2, F-IA3, A-OI2).

Se ha señalado que la justificación para la recomendación por el Comité Técnico se basó en las evidencias de resistencia a la mefloquina (B-DM-3; B-IO-3; A-IO-2; A-DM-1; B-IO-1; F-IA-3; F-IA-1; F-IA-2). Algunos también sugirieron que la opción por el otro ACT FDC puede haber sido influenciada por el precio (A-DM-1;

Tabla 1. Total de cartelas, precio por tratamiento y valor total de la compra y proveedor de artemeter + lumefantrina por el Ministerio de la Salud. Brasil, 2006-2014.

ARTEMETER + LUMEFANTRINA (blister)	2006			2007		
	NOVARTIS			NOVARTIS		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
20MG+120MG C/06	14880	2,03	30272,32	10080	1,57	15840,96
20MG+120MG C/12	14880	3,74	55597,88	14400	3,14	45259,91
20MG+120MG C/18	124320	7,09	880896,22	132240	6,15	813923,76
20MG+120MG C/24	115200	7,19	828677,68	121200	6,29	761875,03
Total	269280	—	1795444,10	277920	—	1636899,66
ARTEMETER + LUMEFANTRINA (blister)	2008			2009		
	NOVARTIS			CIPLA		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
20MG+120MG C/06	18720	1,36	25458,82	12000	1,26	15093,60
20MG+120MG C/12	34560	2,72	94002,28	18000	2,49	44733,01
20MG+120MG C/18	159450	5,15	820398,16	87990	4,35	382420,54
20MG+120MG C/24	124890	5,44	679394,97	69990	4,54	317620,23
Total	337620	—	1619254,22	187980	—	759867,38
ARTEMETER + LUMEFANTRINA (blister)	2010			2012		
	CIPLA			OPAS		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
20MG+120MG C/06	12300	1,48	18148,61	25200	1,00	25255,10
20MG+120MG C/12	20160	2,35	47319,57	32400	1,52	49252,08
20MG+120MG C/18	109860	3,87	424674,40	144810	2,87	415342,19
20MG+120MG C/24	89640	4,01	359588,12	112650	2,97	334626,17
Total	231960	—	849730,71	315060	—	824475,54
ARTEMETER + LUMEFANTRINA (blister)	2013			2014		
	OPAS			OPAS		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
20MG+120MG C/06	16140	1,09	17629,74	30	1,03	30,80
20MG+120MG C/12	20340	1,67	34042,44	30	1,57	47,19
20MG+120MG C/18	103920	2,83	293709,79	120	2,64	316,36
20MG+120MG C/24	83460	2,90	242390,03	90	2,73	245,64
Total	223860	—	587772,00	270	—	639,99

Fuente: calculado a partir de datos proporcionados por el Ministerio de Salud, corregidos por el IPCA (Índice Nacional de Precios al Consumidor Amplio).

Tabla 2. Total de cartelas, precio por tratamiento y valor total de la compra y proveedor de artesunato + mefloquina por el Ministerio de Salud. Brasil, 2009-2014

ARTESUNATO + MEFLOQUINA (blister)	2009		
	FIOCRUZ		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	31.590	0,79	25.046,21
100+220MG C/06	126.420	0,79	100.232,37
25+55MG C/03	18.000	0,20	3.526,06
25+55MG C/06	36.000	0,20	7.052,12
Total	212.010	—	135.856,76
ARTESUNATO + MEFLOQUINA (blister)	2010		
	FIOCRUZ		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	4.830	0,75	3.615,78
100+220MG C/06	34.800	0,75	26.051,61
25+55MG C/03	30.000	0,18	5.548,83
25+55MG C/06	72.000	0,18	13.317,19
Total	141.630	—	48.533,42
ARTESUNATO + MEFLOQUINA (blister)	2011		
	FIOCRUZ		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	5.030	2,11	10.607,06
100+220MG C/06	31.590	4,22	133.231,40
25+55MG C/03	23.020	0,52	11.993,82
25+55MG C/06	23.370	1,04	24.352,33
Total	83.010	—	180.184,61
ARTESUNATO + MEFLOQUINA (blister)	2012		
	FIOCRUZ		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	20.560	1,99	40.963,80
100+220MG C/06	36.180	3,98	144.170,24
25+55MG C/03	20.230	0,49	9.958,59
25+55MG C/06	19.720	0,98	19.415,08
Total	96.690	—	214.507,71
ARTESUNATO + MEFLOQUINA (blister)	2014		
	FIOCRUZ		
	Total cartelas	Precio por tratamiento (R\$)	Valor total (R\$)
100+220MG C/03	1.000	1,77	1.767,90
100+220MG C/06	1.500	3,54	5.303,70
25+55MG C/03	1.000	0,44	435,00
25+55MG C/06	1.000	0,87	873,60
Total	4.500	—	8.380,20

Fuente: calculado a partir de datos proporcionados por el Ministerio de Salud, corregidos por el IPCA (Índice Nacional de Precios al Consumidor Amplio).

B-IO-3), pero durante el taller presencial este argumento fue contestado (Tablas 1 y 2).

La decisión por la sustitución de la opción de ACT como primera línea fue considerada del tipo “top-down”, proveniente del MS para los estados, sin involucrar la participación de los mismos en

la discusión y provocando cambios significativos en las prácticas que se implementaron en los servicios de salud (F-IA-2).

Uno de los posibles efectos de la decisión de sustitución de ACT en la región amazónica fue la ausencia de demanda de ASMQ FDC a Farman-

guinhos en 2013 por el MS, habiendo sido solicitada una cantidad insignificante en 2014 (1000 tratamientos para cada grupo de edad) (B-DM-3; B-IO-2), comprometiendo estrategias de programación para producción y entrega del producto.

Una de las posibilidades mencionadas para los problemas de la adopción nacional fue que la interlocución de los representantes del proyecto de desarrollo del ASMQ FDC (DNDi/Farmanguinhos) con los diferentes actores involucrados en el enfrentamiento de la malaria fue insuficiente a lo largo del ciclo del proyecto (F-IA-1; F-IA-3; B-IO-3; A-IO-2; A-DM-1; A-DM-2). Hubo controversias sobre este aspecto, que fue discutido en el taller, ya que el estudio de Acre representó fuerte e importante interacción entre los actores. Por otro lado, los socios del proyecto no habrían participado en procesos de incorporación de tecnología en el MS. Como parte de los esfuerzos de acercamiento con el Comité Técnico Asesor del PNCM, DNDi organizó una reunión durante un congreso internacional de malaria, en septiembre de 2012, en Río de Janeiro, con el fin de contrarrestar la justificación de la resistencia a la mefloquina (A-DM-1; B-IO-2).

Algunas oportunidades señaladas para una posible reconsideración del ASMQ FDC fueron: posible indicación para casos de malaria por *P. vivax* (A-DM-1; B-IO-3; B-IO-1; F-IA-1); revisión del protocolo de la terapéutica de la malaria en el país (F-IA-1); la posibilidad de que el ASMQ sea "backup" para los casos de resistencia a la primera opción de ACT (AL FDC) (F-DM-2); y ventajas para la adhesión al tratamiento debido al bajo número de tomas diarias.

Discusión

Este estudio se trató del análisis de un caso que representó el primer producto de una asociación para el desarrollo de productos para enfermedades olvidadas. Se considera que la principal contribución de este es la búsqueda de una perspectiva centrada en el usuario final, pero considerando también otros eslabones que intervienen en la cadena para viabilizar la llegada del producto a dichos usuarios. A pesar de las barreras enfrentadas, se identificaron avances importantes en lo que se refiere al desarrollo del producto, que fue concluido, registrado en Brasil y otros países y certificado internacionalmente con la existencia de más de un productor. Sin embargo, el producto, sobre todo el fabricado por Farmanguinhos, es actualmente poco utilizado. Varias cuestiones

llevaron a ello. En el contexto externo, cabe mencionar el hecho de que se trata de un producto cuya indicación concurre con otros ACT FDC (ASQA y A + L) y ha habido una caída pronunciada de los casos de *P. falciparum* en el mundo⁸. En el contexto interno, los desafíos del desarrollo ocasionaron retraso del registro, además de las dificultades de Farmanguinhos en la exportación a sus mercados objetivo.

La arquitectura del proyecto FACT se dio en el seno de un conjunto de esfuerzos con miras al desarrollo y producción de medicamentos para enfermedades olvidadas. Son importantes características el hecho de que conforman un mercado de enfermedades de alta carga, sin embargo estas enfermedades predominan en poblaciones pobres, por lo tanto de bajo poder adquisitivo, para ser capaz de interesar a las grandes industrias innovadoras.

El objetivo del proyecto FACT fue desarrollar productos para enfermedades olvidadas a partir de un enfoque diferenciado, garantizando principios importantes como la participación de los países endémicos en el desarrollo, financiamiento sostenible para todas las etapas, oferta asegurada y a precios asequibles^{14,27}. También fue principio central la multiplicidad de las fuentes de producción. Estos principios fueron importantes puntos de convergencia con el socio FIOCRUZ, participante activo de varias arenas en común con el MSF en la defensa por el acceso a los medicamentos²⁸. Esta armonía de principios se expresó también en el hecho de FIOCRUZ ser miembro fundador de la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi), evento desencadenado por el proyecto de desarrollo del ASMQ FDC dentro del FACT.

El FACT buscó predecir todas estas situaciones. La malaria es una enfermedad de importancia epidemiológica en Brasil, sobre todo en la región amazónica. El país era responsable en 2002, época del inicio del FACT, por el 40% de los casos de malaria en las Américas²⁹. Aunque ya existían evidencias de avances en la reducción de casos y de mortalidad por la implantación del Plan de Intensificación de las Acciones de Control de la Malaria en la Amazonía Legal en 2000, esos valores todavía estaban por debajo de las metas estipuladas³⁰. En la región de las Américas, el *P. falciparum* era responsable por el 25% de los casos²⁹.

La elección del país para la asociación con el MSF se dio por la convergencia de principios entre los actores e instituciones involucradas, y por la existencia de una institución con alguna experiencia en el desarrollo de productos.

El proyecto del ASMQ no implicó una solicitud de protección de patentes. Aunque este aspecto estuviera pactado desde el inicio del proyecto, hubo mención de perspectivas diferentes en cuanto a eso a lo largo del proyecto. Sin embargo, pese a la importancia del alcance innovador producido en el ámbito de una PDP, no hay claridad de que el producto obtendría protección patentaria por tratarse de asociación de dos compuestos antiguos³¹.

Además, se aseguró la transferencia del socio público al socio privado, indio. Este fue un aspecto importante, que tiene como finalidad propiciar la oferta del producto en caso de problemas con uno de los productores, además de potencialmente asegurar alguna competencia de precios.

En general, los entrevistados estuvieron de acuerdo con la adecuada elección tanto de la enfermedad cuanto del producto para una primera iniciativa de I&D en este modelo, adjetivado de 'low hanging fruits', por involucrar la combinación de drogas antiguas y ya aplicadas en asociación para la malaria, solo que en preparaciones distintas. Sin embargo, esto no fue suficiente para eliminar un conjunto de problemas y angustias enfrentados a lo largo del proceso que, al final, se mostró exitoso.

También fue un desafío la conducción de un proyecto multicéntrico, con socios ubicados en cinco continentes, y que combinaba diferentes culturas organizacionales, lo que es un reconocido aspecto de influencia para la innovación, pudiendo tanto comportarse como barrera como propulsor³². La capacidad de manejar el proyecto en este ambiente fue seguramente uno de los grandes aprendizajes para las instituciones implicadas, con potencial impacto positivo en proyectos subsiguientes, ya que este modelo de trabajo es cada vez más un estándar en el mundo moderno. El modelo DNDi de innovación considera, entre otros, el aspecto virtual de desarrollo de productos, transversal a todas las iniciativas desarrolladas por la organización¹⁴.

La disponibilidad, como ya se ha dicho, se abordó en dos grandes momentos. En el pre-registro, el retraso en su obtención fue relatado como consecuencia de problemas de diferentes naturalezas, algunas inherentes a la institución, como problemas con los contratos de mano de obra tercerizada o cambio del parque productivo de Farmanguinhos. En cuanto al ambiente externo son ejemplos la interrupción en el suministro de la mefloquina y los cambios procesuales en la Anvisa en la época de la solicitud de registro. Se

puede decir que ambos aspectos son de difícil alteración a corto plazo, tanto por ser parte de las reglas institucionales, como por ser inherentes al ambiente externo, de baja gobernabilidad por los actores del proyecto.

Las dificultades con los mecanismos de exportación pueden ser atribuidas tanto a la escasa experiencia de Farmanguinhos en lidiar con los trámites necesarios, cuanto a la estructura legal a la que está sometida como institución pública brasileña. La experiencia de ASMQ se puede ver como un impulsor de Farmanguinhos para lidiar con los canales existentes de distribución. La ausencia de registro sanitario en otros países de la región de las Américas, mercado objetivo para Farmanguinhos, se contornó con la inclusión en el Fondo Estratégico de la OPS y en el proceso de precalificación de la OMS. Este último se encontraba en un proceso bastante avanzado en el momento de la finalización del presente texto, con la oportunidad inminente de ser el primer producto de América Latina en obtener dicha certificación³³.

La adopción a nivel global fue fruto de la discusión que precedió a la decisión del desarrollo del proyecto, que partió de su reconocida importancia en el abordaje a la malaria *P. falciparum*. En el caso de la adopción por los países, representado tanto por su incorporación en los protocolos de tratamiento, en las listas de medicamentos esenciales y en el tipo de recomendación de uso, la adopción fue bastante variable, apuntando a la necesidad de contemplar este aspecto en la arquitectura de proyectos futuros.

En Brasil, la diferencia entre los productos previstos en la Rename y aquellos adoptados por el PNCM apuntan a una inconsistencia de las propias orientaciones del MS. En ese sentido, se interpreta que el ASMQ FDC ha sido incorporado en el protocolo terapéutico nacional en 2010 como consecuencia de esas iniciativas (estudio de Acre y obtención del registro). Hay varias percepciones relativas a la recomendación del AL FDC en detrimento del ASMQ FDC hecha por el Comité Técnico brasileño. Aunque tenía carácter asesor, no decisor, una de las perspectivas es que el PNCM adoptaba todas las recomendaciones formuladas por el Comité, por lo que tiene un papel también en la orientación sobre la incorporación de tecnologías. Este argumento es comprensible, en la medida que dentro del Comité había representación del propio MS³⁴.

Es comprensible y loable la autonomía de decisión del PNCM. La cuestión es la baja transparencia de este proceso decisorio, ya que los ex-

pedientes de revisión de evidencia o el registro de las reuniones donde se discutió el tema, si existen, no fueron de fácil acceso.

La retirada del ASMQ FDC de las recomendaciones de primera línea del tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en la región amazónica, en un momento estratégico de implementación de las iniciativas de acceso, refleja la importancia de la articulación entre los diferentes entes gubernamentales en este proceso.

En lo que concierne al modelo de evaluación utilizado, se considera que se han cumplido los principios de la participación. La demanda para el estudio partió de uno de los socios, la DNDi. El proyecto consistió en una construcción colectiva y que buscó un diseño adecuado a su objetivo. Los datos fueron compartidos en un taller de trabajo bastante participativo que promovió la interacción de actores relevantes en las diferentes dimensiones del acceso al medicamento en cuestión. Los entrevistados tuvieron acceso de primera mano al informe producido sobre el estudio, que resume las lecciones aprendidas en cada dimensión estudiada del acceso a los medicamentos así como la lista de las recomendaciones formuladas a partir del taller y por el equipo del estudio.

A pesar de las limitaciones señaladas³⁵ para el modelo de acceso a medicamentos escogidos¹⁷, se optó por adoptarlo por ya haber sido utilizado, con método parecido y en situación equivalente, en iniciativas de promoción de acceso que involucraron desde la I&D de tecnologías específicas hasta la adopción por los usuarios. Además, fue considerado relevante incorporar la producción como actividad de la disponibilidad.

El caso estudiado involucró a una serie de socios de diferentes nacionalidades y contextos a lo largo de su proceso de desarrollo. Además, los entrevistados tenían diferentes grados de interacción previa con los entrevistadores. Así, existe la posibilidad heterogénea de que algunos actores se sientan más cómodos que otros en señalar aspectos negativos u obstáculos identificados a lo largo del proceso.

La evaluación involucró a actores internos y externos al tema principal, con diferentes grados

de interacción entre sí y con diversos entrevistados a lo largo de sus historias profesionales, lo que puede haber influido, de manera no previsible, en las respuestas en el momento de la entrevista.

Consideraciones finales

El lanzamiento del ASMQ FDC en un momento posterior al previamente planificado y las dificultades de Farmanguinhos en el proceso de desarrollo del producto son aspectos reconocidos en esta investigación y traen lecciones para el futuro. Sin embargo, estos aspectos no explican por sí solos la baja demanda del medicamento después de su lanzamiento en 2008. La baja demanda del ASMQ FDC se inserta en un contexto más amplio que involucra varios aspectos que son anteriores a 2008, lo que sugiere que los desafíos encontrados para la ampliación del acceso a este medicamento tal vez se habrían presentado incluso si el producto hubiera sido lanzado en el plazo previsto.

Son innegables los alcances del proyecto, con la obtención del producto, con su precalificación por la OMS en fase avanzada. También son alcances importantes el aprendizaje organizacional promovido, el fortalecimiento de alianzas insitucionales y la incorporación del advocacy de las enfermedades olvidadas por los actores involucrados. Sin embargo, aspectos como la mejor preparación del ambiente institucional, el monitoreo de los indicadores epidemiológicos de las enfermedades objetivo para una mejor prospección de la demanda, así como el monitoreo de las externalidades para anticipar, en la medida de lo posible, potenciales efectos adversos, deben ser considerados en la arquitectura de proyectos futuros de esta naturaleza. Es muy claro que el recorrido de la I&D hasta la adopción por el usuario final, factor fundamental para la consumación del acceso, requiere planificación, monitoreo y gestión que garanticen el sistémico desarrollo de las etapas y permitan minimizar los desafíos impuestos por el ambiente externo.

Colaboradores

VL Luiza, GC Chaves, EG Stobbaerts, LPB Gonçalves y TMT Barboza igualmente en la concepción y análisis de los datos. TMT Barboza, GC Chaves y VL Luiza condujeron la recolección y sistematización de los datos. Todos los autores aprobaron el texto final.

Agradecimientos

El estudio fue financiado por la oficina latinoamericana de la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi América Latina). ES y LG participaron del proyecto en análisis. Los demás autores no identifican conflictos de intereses.

Referencias

1. Medecins Sans Frontieres (MSF). *Fatal Imbalance. The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases*. Ginebra: DND-MSF; 2001.
2. World Health Assembly. *Resolution WHA56.27. Intellectual property rights, innovation and public health*. Geneva: World Health Organization; 2003.
3. Commission on Intellectual Property Rights and Public Health Innovation (CIPHI). *Public health, innovation and intellectual property rights report of the Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health*. Geneva: World Health Organization; 2006.
4. Grace C, Britain G. Product Development Partnerships (PDPs): Lessons from PDPs established to develop new health technologies for neglected diseases. London: Department for International Development, Human Development Resource Centre; 2010.
5. World Health Organization (WHO). *Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a WHO Technical Consultation*. Geneva: WHO; 2001.
6. World Health Organization (WHO). *Global supply of artemether-lumefantrine before, during, and after the Memorandum of Understanding between WHO and Novartis*. Geneva: WHO; 2011.
7. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi).. ASMQ to treat Malaria [Internet]. 2014. [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.dndi.org/treatments/asmq.html>
8. World Health Organization (WHO). *World Malaria Report 2014*. Geneva: WHO; 2014.
9. Roll Back Malaria (RBM) Partnership [Internet]. 2015. [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.roll-backmalaria.org/about/about-rbm/rbm-mandate>
10. Balkan S, Corty J-F. Malaria: Introducing ACT from Asia to Africa. In: Jean-Hervé Bradol, Claudine Vidal, editors. *Medical Innovations in Humanitarian Situations The Work of Médecins Sans Frontières*. Médecins Sans Frontières; 2011. p. 155-177.
11. UNITAID. UNITAID - Innovation for Global Health [Internet]. UNITAID; 2006 [cited 2015 Aug 17]. Available from: <http://www.unitaid.org/en/who/about-unitaid>
12. DNDi América Latina. ASMQ - Combinação em dose fixa de artesunato+mefloquina [Internet]. 2014. [cited 2015 Aug 17]. Available from: <http://www.dndial.org/pt/tratamentos/asmq.html>
13. Kameda K. Needs-Driven Versus Market-Driven Pharmaceutical Innovation: The Consortium for the Development of a New Medicine against Malaria in Brazil. *Developing World Bioethics* 2014; 14(2):101-108.
14. Wells S, Diap G, Kiechel J-R. The story of artesunate-mefloquine (ASMQ), innovative partnerships in drug development: case study. *Mal J* 2013; 12(68):1-10.
15. Yin RK. *Case study research: design and methods*. London: SAGE Publications Limited; 2009.
16. Garbarino S, Holland J. *Quantitative and Qualitative Methods in Impact Evaluation and Measuring Results*. Birmingham: GSDRC, DIFD; 2009.

17. Frost LJ, Reich MR. *Access : how do good health technologies get to poor people in poor countries?* Cambridge: Harvard Center for Population and Development Studies; 2008. (Harvard series on population and international health).
18. Wynn BO, Dutta A, Nelson MI. *Challenges in programa evaluation of health interventions in developing countries.* Arlington: RAND Corporation; 2005.
19. Mack N, Woodson C, MacQueen KM, G GG, Namey E. *Qualitative Research methods: A Data Collector's Field Guide. Module 1: Qualitative Research Methods Overview.* Research Triangle Park: USAID; 2005.
20. World Health Organization (WHO). *Guidelines for the treatment of malaria.* 2nd ed. Geneva: WHO; 2010.
21. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). *Proposal for the Inclusion of artesunate and mefloquine (ASMQ) fixed dose combination (FDC) tablets 25/55 mg and 100/220mg as a treatment for uncomplicated Falciparum malaria in the WHO Model List of Essential Medicines.* Geneva: DNDi; 2012.
22. Santelli AC, Ribeiro I, Daher A, Boulos M, Marchesini PB, Santos RL, Lucena MB, Magalhães I, Leon AP, Junger W, Ladislau JL. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in amazon basin communities. *Malar J* 2012; 11:286.
23. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Guia prático de tratamento da malária no Brasil.* Brasília: MS; 2010.
24. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Assistência Farmacêutica. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, Renome, 2010.* 7^a ed. Brasília: MS; 2010.
25. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2014.* 9^a ed. Brasília: MS; 2014.
26. Organização PanAmericana da Saúde, escritório Brasil. OPAS/OMS no Brasil, Membro do Comitê Técnico Assessor para Malária [Internet]. 2012 [cited 2015 Apr 15]. Available from: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=2902:opas-oms-no-brasil-membro-comite-tecnico-assessor-malaria&Itemid=777
27. Iniciativa para Doenças Negligenciadas (DNDi). *Documento de Posição da DNDi - Transformando Sucessos Individuais em Mudanças Sustentáveis para Garantir a Inovação em Saúde para Pacientes Negligenciados: Por que é necessária uma convenção sobre P&D essencial em saúde?* Geneva: DNDi; 2012.
28. Souza AM. *O Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS): implicações e possibilidades para a saúde pública no Brasil.* Brasília: IPEA; 2011.
29. Global Partnership to Roll Back Malaria, World Health Organization, UNICEF. *World malaria report 2005.* Geneva: World Health Organization: UNICEF; 2005.
30. Lioiolo CCP, Silva C, Tauil PL. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(4):235-244.
31. Correa CM. Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective. Châtelaine: ICTSD; 2007.
32. Naranjo-Valencia JC, Jiménez-Jiménez D, Sanz-Valle R. Studying the links between organizational culture, innovation, and performance in Spanish companies. *Revista Latinoamericana de Psicología* 2016; 48(1):30-41.
33. Farmanguinhos. Medicamento contra a malária produzido por Farmanguinhos será avaliado pela OMS [Internet]. Fiocruz. 2016 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/medicamento-contra-malaria-produzido-por-farmanguinhos-sera-avaliada-pela-oms>
34. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 195, de 30 de setembro de 2010. Institui o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), que possui caráter consultivo, com a finalidade de assessorar a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), nos aspectos relativos ao controle da Malária. *Diário Oficial da União* 2010, 1 out.
35. Bigdeli M, Jacobs B, Tomson G, Laing R, Ghaffar A, Dujardin B, Van Damme W. Access to medicines from a health system perspective. *Health Policy Plan* 2012; 28(7):692-704.

Artículo sometido el 10/08/2016

Aprobado el 28/11/2016

Version final sometida el 16/02/2017

