

Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no Setor Farmacêutico: avanços, limitações, seletividade e negligência

Research and Development (R&D) in the Pharmaceutical Sector: advances, limitations, selectivity, and neglect

João Henrique Santana Stacciarini¹

 <https://orcid.org/0000-0003-3517-9410>

Resumo

Com o objetivo de contribuir para os estudos e debates acerca do processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no setor farmacêutico, este trabalho realizou uma extensa coleta, organização e análise de dados sobre o tema, explorando os avanços, limitações, seletividade e negligência nesse âmbito. Revelou-se que o setor farmacêutico representa o segundo maior investidor em P&D, registrando gastos globais de 238 bilhões de dólares em 2021. A busca por lucros decorrentes de medicamentos de sucesso motivou um crescimento significativo no número de empresas farmacêuticas focadas em P&D, resultando em 5.416 corporações que testam mais de 20 mil fármacos em várias fases de pesquisa e desenvolvimento. No entanto, este estudo também aponta para as limitações dos produtos derivados de P&D farmacêutico, observando que muitos medicamentos recém-aprovados não apresentam vantagens significativas sobre os já existentes e tendem a priorizar a manutenção de franquias rentáveis ou a competição de mercado, em detrimento do bem-estar populacional. Além disso, destaca-se a seletividade e negligência nos investimentos em P&D, com determinadas doenças recebendo maior atenção devido a uma variedade de interesses, incluindo aspectos socioeconômicos.

Palavras-Chave: Setor Farmacêutico; Pesquisa e Desenvolvimento (P&D); Investimentos; Crescimento; Limitações.

Abstract

In order to contribute to the studies and debates on the Research and Development (R&D) process in the pharmaceutical sector, this paper conducted an extensive collection, organization, and analysis of data on the topic, exploring the advances, limitations, selectivity, and neglect in this area. It was revealed that the pharmaceutical sector is the second largest investor in R&D, with global expenditures of \$238 billion in 2021. The pursuit of profits from successful drugs has driven significant growth in the number of pharmaceutical companies focused on R&D, resulting in 5,416 corporations testing over 20,000 drugs in various phases of research and development. However, this study also points to the limitations of products derived from pharmaceutical R&D, noting that many newly approved drugs do not present significant advantages over existing ones and tend to prioritize maintaining profitable franchises or market competition over population well-being. Furthermore, the selectivity and neglect in R&D

¹ Bolsista de Pós-Doutorado na Universidade Estadual de Goiás, joaostacciarini@hotmail.com

investments are highlighted, with certain diseases receiving more attention due to a variety of interests, including socioeconomic aspects.

Keywords: Pharmaceutical Sector; Research and Development (R&D); Investments; Growth; Limitations.

Introdução

No contexto atual, caracterizado pela intensificação da globalização e pela competição cada vez mais acirrada no âmbito econômico, a rapidez na inovação é decisiva para o crescimento das companhias e seus lucros. Empresas e entidades governamentais, buscando a liderança tecnológica em seus campos de atuação e mercados, alocam cerca de US\$ 2,5 trilhões em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) - termo utilizado para descrever o conjunto de atividades que engloba a pesquisa, descoberta, teste, introdução e aprimoramento de novos produtos e serviços - no decorrer de 2021 (Statista, 2022a).

O setor farmacêutico, por sua natureza dinâmica e contínua necessidade de inovação, mantém-se historicamente como um dos maiores financiadores de pesquisa e desenvolvimento a nível mundial. Em 2021, os investimentos em P&D pelas companhias farmacêuticas alcançaram US\$ 238 bilhões, um salto de 74% em comparação a 2012 (Statista, 2022b). Essas cifras reafirmam o setor como o segundo maior investidor em P&D, superado somente pelo segmento de “tecnologia de software” (Statista, 2023).

A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos desempenha um papel crucial na elevação da qualidade e expectativa de vida ao redor do mundo, contribuindo significativamente para o progresso no tratamento e potencial cura de diversas doenças, especialmente desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, um marco importante para o início da transformação exponencial deste ramo industrial em escala planetária (Stacciarini, 2024a). A criação bem-sucedida de um novo medicamento pode gerar bilhões de dólares em lucro anualmente para as empresas produtoras (Abbvie, 2023), incentivando-as a investir substancialmente nesse processo (Dimasi *et al.*, 2016). Atualmente, como veremos ao longo do texto, cerca de 20 mil medicamentos derivados de 5,4 mil empresas estão em várias etapas do processo de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico (Citeline, 2022).

No entanto, apesar da importância desta busca, análises (Morgan *et al.*, 2005; Van Luijn *et al.*, 2010; Light; Lexchin, 2012) têm apontado, de maneira preocupante, que a maioria dos fármacos recentemente lançados não oferece benefícios significativos em comparação aos já existentes. Ademais, as indústrias farmacêuticas também têm sido criticadas por alocarem a maior parte de seus recursos em P&D para áreas com grande potencial lucrativo (Citeline, 2022), enquanto doenças que afetam principalmente populações de baixa renda em países em desenvolvimento são frequentemente negligenciadas (Trouiller *et al.*, 2002).

Assim, almejando investigar um pouco mais sobre esta temática, este artigo abordará o panorama do processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) farmacêutico em escala global, com

destaque para o crescimento do número de medicamentos em investigação, o aumento do número de companhias farmacêuticas envolvidas neste processo, além ainda de uma análise crítica das limitações do modelo de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico vigente, com um debate sobre o baixo grau de inovação e a seletividade / negligência das investigações.

Metodologia

Para alcançar os objetivos delineados no parágrafo anterior, e contribuir para o aprofundamento dos estudos e discussões sobre o processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no setor farmacêutico, este estudo adotou uma metodologia abrangente, que envolveu a coleta, tabulação e análise de dados extensivos derivados de várias fontes internacionais.

Dados sobre investimentos em P&D farmacêutico foram extraídos do banco de dados da Statista (2022a; 2022b; 2023), uma empresa de consultoria alemã especializada em coleta e visualização de informações globais. A evolução do número de medicamentos em pesquisa e desenvolvimento nas últimas duas décadas, bem como o aumento global de empresas envolvidas nesta atividade, foi tabulada a partir do relatório "*Pharma R&D: annual review 2022*", elaborado pela Pharma Intelligence (Citeline, 2022). Informações sobre “novas entidades químicas e biológicas” aprovadas de 2002 a 2021 foram consultadas no "*The Pharmaceutical Industry in Figures*", publicado pela *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA, 2022).

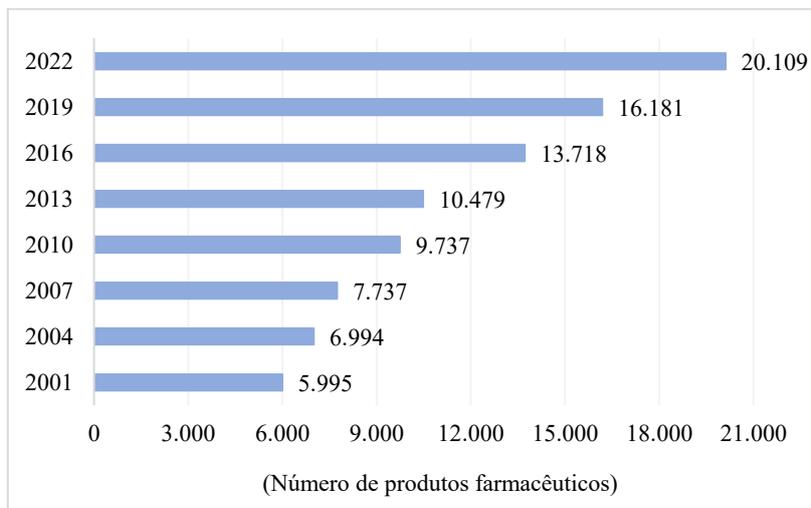
Para contextualizar, interpretar e discutir esses dados, recorreu-se a um conjunto interdisciplinar de literatura, incluindo artigos científicos, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em uma ampla gama de periódicos acadêmicos e científicos.

Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) na indústria farmacêutica

O processo de desenvolvimento de um novo medicamento pode ser complexo e oneroso, exigindo vários anos e investimentos que podem atingir milhões ou até bilhões de dólares (Dimasi *et al.*, 2016). Antes de um medicamento estar disponível para os pacientes, ele precisa passar por todas as etapas do “*pipeline* de pesquisa e desenvolvimento”. Esse termo refere-se ao processo integral que abrange desde a pesquisa e descoberta até o desenvolvimento, ensaios clínicos e a obtenção de aprovação regulatória para novos fármacos pela indústria farmacêutica (FDA, 2018).

A análise dos dados extraídos do relatório “*Pharma R&D: annual review 2022*”, publicado pela Pharma Intelligence (Citeline, 2022), indica que, ao longo das últimas duas décadas, o volume de produtos farmacêuticos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) cresceu 3,4 vezes, aumentando de 5.995 em 2001 para 20.109 em 2022, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Crescimento do número de produtos farmacêuticos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) globalmente.

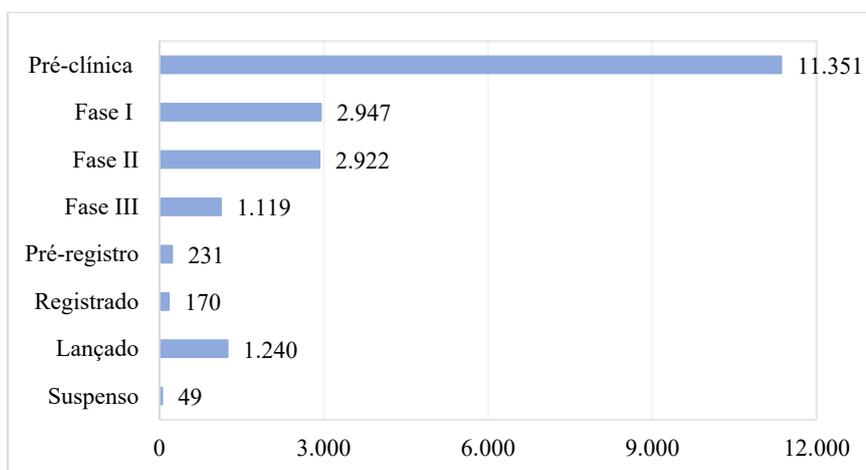


Fonte: Citeline (2022). Elaborado pelo autor.

O processo de pesquisa e desenvolvimento de um medicamento inicia no laboratório, com a possível descoberta. Após esta etapa inicial, a investigação segue para a fase pré-clínica, durante a qual estudos laboratoriais e em modelos animais avaliam a segurança e eficácia de um composto. As subsequentes fases clínicas I, II e III, que envolvem testes humanos, determinam a segurança, eficácia e dosagem adequadas do fármaco. Após testes bem-sucedidos, segue-se a etapa de pré-registro e registro, na qual os dados são avaliados pelas autoridades reguladoras. Com resultados satisfatórios, a aprovação é concedida, permitindo a comercialização do medicamento (FDA, 2018).

No momento, em torno de 20 mil produtos farmacêuticos estão distribuídos pelas várias fases do processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), conforme demonstra a Figura 2. Devido à complexidade dessa progressão, a maioria dos compostos fica retida na fase pré-clínica. Portanto, é comum notar uma diminuição nas substâncias que avançam para as etapas subsequentes.

Figura 2: Distribuição de produtos farmacêuticos pelas etapas do processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em 2022.

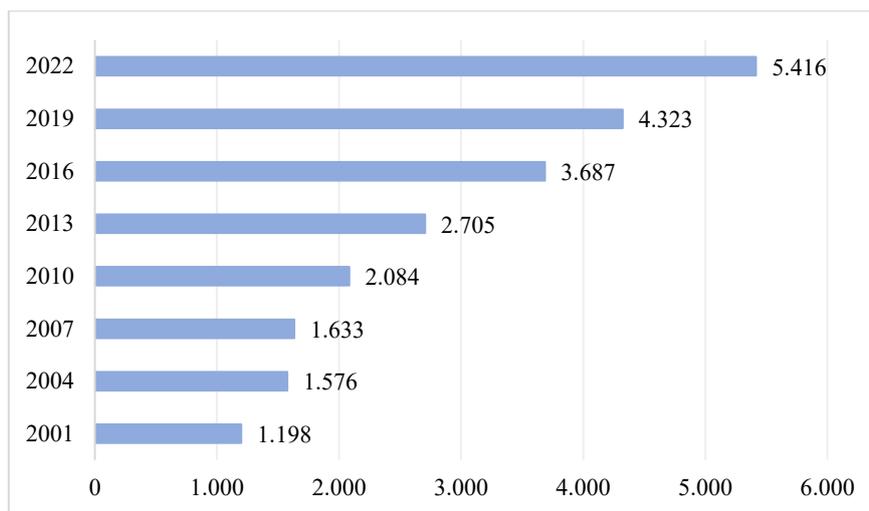


Fonte: Citeline (2022). Elaborado pelo autor.

Embora o desenvolvimento de um novo fármaco envolva custos significativos, o potencial de retorno financeiro motiva as empresas a investir na descoberta de novas drogas. O sucesso comercial de um medicamento pode traduzir-se em bilhões de dólares em receitas para a empresa desenvolvedora. Por exemplo, o Humira (adalimumabe), um medicamento de alto custo da farmacêutica norte-americana AbbVie, acumulou US\$ 196,3 bilhões em receitas globais entre 2010 e 2022 (Abbvie, 2023).

Motivadas pela perspectiva de desenvolver "medicamentos de grande sucesso" - também conhecidos como "*blockbuster drugs*" -, que podem gerar lucros significativos para a empresa e seus acionistas, um número crescente de companhias em todo o mundo tem investido e entrado na competição pelo desenvolvimento de novos medicamentos (Figura 3). Este movimento é evidenciado pelo aumento de 4,5 vezes no número de empresas farmacêuticas dedicadas à pesquisa e desenvolvimento (P&D) de 2001 a 2022, alcançando um total de 5.416 organizações.

Figura 3: Crescimento no número de empresas envolvidas em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) farmacêutico de 2001 a 2022.



Fonte: Citeline (2022). Elaborado pelo autor.

A análise dos dados também destaca que quatro entidades - Estados Unidos (44%), Europa (23%), China (12%) e Japão (3%) - agregam 82% das empresas participantes no processo de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico. Em um estudo anterior (Stacciarini, 2023, p. 45), discuto os aspectos geopolíticos dessa concentração, examinando como diversas companhias e nações competem por indicadores econômicos, influência e prestígio no âmbito farmacêutico global.

Aproximadamente metade (2.642) das 5.416 empresas ativas em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) farmacêutico detém apenas um ou dois medicamentos em fase de teste (Citeline, 2022), estabelecendo-se como participantes menores no cenário mundial. Por outro lado, um grupo seleto de 25 empresas líderes em P&D, detalhado no Quadro 1, concentra mais de 3 mil fármacos atualmente sob investigação.

Quadro 1: Relação das 25 principais empresas com o maior número de substâncias em desenvolvimento, totalizando mais de 3 mil medicamentos em teste.

Posição	Nome	Nº de Drogas no Pipeline	Posição	Nome	Nº de Drogas no Pipeline
1	Novartis	213	14	Bayer	105
2	Roche	200	15	Otsuka Holdings	93
3	Takeda	184	16	Jiangsu Hengrui Pharma	89
4	Bristol Myers Squibb	168	17	Amgen	83
5	Pfizer	168	18	Eisai	80
6	AstraZeneca	161	19	Astellas Pharma	75
7	Merck & Co	158	20	Daiichi Sankyo	75
8	Johnson & Johnson	157	21	Gilead Sciences	72
9	Sanofi	151	22	Regeneron	68
10	Eli Lilly	142	23	Shanghai Fosun Pharma	68
11	GlaxoSmithKline	131	24	Biogen	66
12	AbbVie	121	25	Sumitomo Dainippon	66
13	Boehringer Ingelheim	108	Total		3.002

Fonte: Citeline (2022). Elaborado pelo autor.

Dentre as empresas destacadas no Quadro 1, dez são dos Estados Unidos, abrangendo um total de 1.203 produtos farmacêuticos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). Seguindo, as companhias europeias com sete representantes, totalizam 1.069 produtos. O Japão, com seis empresas, contribui com 573 produtos, posicionando-se em terceiro. Finalmente, a China, com duas empresas, soma 157 produtos em estágio de P&D.

Parte dessa concentração no setor pode ser explicada pela análise de sua estrutura historicamente oligopolista, na qual um número pequeno de companhias detém um controle considerável (Malerba; Orsenigo, 2015). Esse domínio é reforçado por vários fatores, como os altos custos associados à pesquisa, desenvolvimento, produção e comercialização de novos medicamentos (DiMasi *et al.*, 2016), que constituem barreiras significativas para a entrada de novas empresas menos capitalizadas. Por sua vez, as patentes proporcionam às detentoras um período de exclusividade de mercado, permitindo a manutenção de preços elevados sem o risco de concorrência de novatos (Kesselheim *et al.*, 2017). Além disso, algumas farmacêuticas pioneiras se beneficiaram de um cenário regulatório inicialmente menos rigoroso, o que facilitou a acumulação de lucros expressivos e a sua expansão em escala global (Malerba; Orsenigo, 2015).

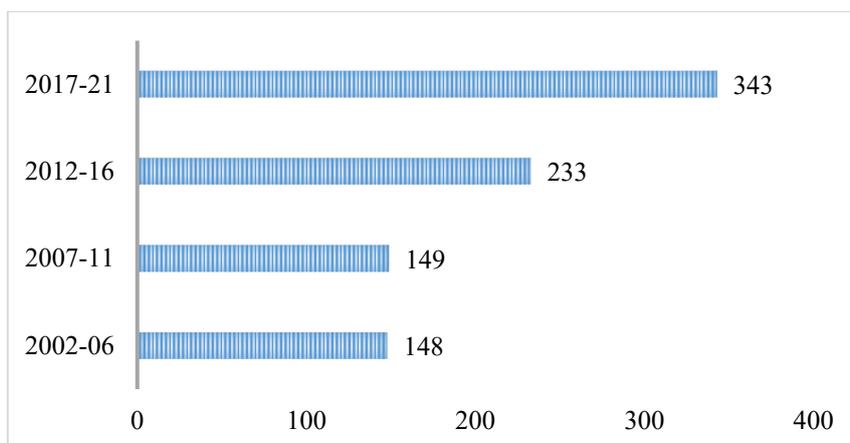
Limitações dos resultados em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) farmacêutico

Embora tenha havido um aumento na aprovação de novos medicamentos e o discurso predominante enfatize a inovação, várias análises (Morgan *et al.*, 2005; Van Luijn *et al.*, 2010; Light; Lexchin, 2012) destacam que a maioria dos fármacos recém-aprovados não oferece vantagens

significativas em comparação com os existentes. Essa realidade decorre, em parte, da falta de requisitos regulatórios que obriguem os novos produtos a demonstrar superioridade em relação aos já disponíveis no mercado (Van Luijn *et al.*, 2010). Além disso, muitos dos denominados 'novos medicamentos' são, de fato, (re)formulações ou combinações de agentes farmacêuticos que já estavam no mercado.

Essa discrepância é parcialmente ilustrada pela significativa diferença entre o número de aprovações oriundas do *pipeline* de P&D (Figura 2) e o número de 'novas entidades químicas e biológicas' (Figura 4). Estas últimas são definidas como substâncias farmacêuticas que apresentam características inéditas em relação às moléculas comercializadas anteriormente (Branch; Agranat, 2014).

Figura 4: Número de “novas entidades químicas e biológicas” aprovadas entre 2002 e 2021.



Fonte: EFPIA (2022). Elaborado pelo autor.

A maioria desses medicamentos considerados "não inovadores" é comumente chamada de "*me-too drugs*", caracterizando-se pela semelhança em agentes ativos e estruturas químicas com compostos já conhecidos, sendo destinados a aplicações similares (Aronson; Green, 2020). A indústria farmacêutica demonstra uma predileção por esses fármacos devido aos menores custos e riscos associados ao seu desenvolvimento, além da presença de mercados já estabelecidos para os mesmos (Angell, 2005).

Essa estratégia geralmente visa gerar variantes que prolonguem o sucesso comercial de um determinado medicamento, especialmente quando os produtos originais estão prestes a perder sua proteção por patente (Light; Lexchin, 2012), ou para penetrar em mercados lucrativos já explorados por concorrentes. Uma vez no mercado, esses medicamentos são impulsionados por estratégias de marketing agressivas e por um sistema de promoção enviesado, elevando o papel dos departamentos de marketing e vendas ao mesmo nível de importância dos setores de Pesquisa e Desenvolvimento na comercialização e rentabilidade dos produtos (Stacciarini, 2024b).

Contudo, essa abordagem contrasta com a noção básica de que a inovação deve oferecer benefícios clínicos adicionais aos pacientes, tais como maior eficácia e segurança comparadas às alternativas existentes. Além disso, esses fármacos podem representar um custo econômico elevado tanto para os sistemas de saúde pública quanto para os pacientes, visto que, ao serem comercializados

como inovadores, frequentemente apresentam um preço significativamente superior ao dos seus equivalentes já disponíveis no mercado (Morgan *et al.*, 2005).

Seletividade e negligência nos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) farmacêutico

Sob a perspectiva da "racionalidade econômica", considerada o pilar de grandes corporações capitalistas, é razoável pensar que as companhias farmacêuticas tendem a priorizar ações com foco no retorno financeiro, frequentemente colocando em segundo lugar iniciativas voltadas à saúde pública e coletiva (SOMO, 2024). Na sua busca por maximizar lucros, tais empresas concentram a maior parte de seus recursos e esforços em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em áreas de alta rentabilidade (Camargo Jr., 2016). Esse enfoque inclui doenças de alta prevalência, como as crônicas e infecciosas, bem como condições raras ou de grande complexidade, a exemplo do câncer (Citeline, 2022). Embora este último grupo afete menos indivíduos, a gravidade dessas condições e a escassez de alternativas terapêuticas permitem que as empresas estabeleçam preços elevados. Adicionalmente, levando em conta que os principais financiadores desses medicamentos de alto custo são, na maioria das vezes, governos, sistemas de saúde pública e seguradoras privadas, a preocupação das farmacêuticas em definir preços excessivamente altos tende a ser ainda menor (Prasad *et al.*, 2017). Como resultado, o custo do tratamento para um único paciente pode chegar a dezenas de milhares de dólares por ano.

Uma análise detalhada do cenário atual no desenvolvimento de medicamentos (Citeline, 2022) revela que aproximadamente 39% das pesquisas concentram-se em terapias para o câncer, seguidas por investigações em doenças neurológicas e infecciosas, que ocupam, respectivamente, o segundo e terceiro lugares. Observa-se também um aumento recente em pesquisas relacionadas a doenças raras.

Embora os medicamentos para o tratamento do câncer predominem no panorama global de pesquisa e desenvolvimento, com várias aprovações nas últimas décadas e sejam frequentemente divulgados como inovadores, diversos estudos (Kim; Prasad, 2015; Cohen, 2017; Davis *et al.*, 2017; Gloy *et al.*, 2023) tem alertado para uma potencial escassez, marginalização ou restrição dos benefícios e impactos clínicos dessas novas terapias.

Essas questões levantam discussões sobre a supremacia de interesses comerciais sobre os reais benefícios clínicos (Cohen, 2017). Além disso, a prática de aprovar e comercializar medicamentos caros, com benefícios limitados, pode encorajar as empresas farmacêuticas a reduzir investimentos significativos e a esquivar-se de riscos na busca por terapias verdadeiramente transformadoras (Rajkumar, 2020).

Ao revisar as aprovações de novos tratamentos para o câncer pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) de 2009 a 2013, Davis *et al.* (2017) descobriram que a maioria desses medicamentos foi lançada no mercado sem evidências conclusivas de benefício em termos de sobrevida ou melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Observação semelhante foi feita nos Estados Unidos (Kim; Prasad, 2015), onde dois terços dos 187 estudos que basearam a aprovação de novos medicamentos anticâncer pela Food and Drug Administration (FDA) entre 2014 e 2019 apresentaram

limitações (Hilal *et al.*, 2020). Tal contexto é agravado pelo procedimento de aprovação acelerada (Gyawali *et al.*, 2019), frequentemente apoiado por estudos únicos ou não randomizados (Gloy *et al.*, 2023), aumentando o risco de viés sistemático (Naci *et al.*, 2019).

À medida que pacientes ávidos por tratamentos curativo, médicos influenciados pelo setor farmacêutico, sistemas de saúde e governos sob a influência de lobistas e legisladores com interesses questionáveis (Stacciarini, 2023, p. 56) tornam-se mais propensos a aprovar, financiar e utilizar medicamentos dispendiosos com benefícios clínicos incertos, um amplo espectro de outras condições, especialmente aquelas que impactam populações menos privilegiadas em países em desenvolvimento, permanecem negligenciadas. Estas condições, frequentemente descritas como "doenças negligenciadas" (Hotez *et al.*, 2009) ou "não rentáveis", historicamente atraem investimentos limitados em pesquisa e desenvolvimento, contribuindo para a continuidade e uma elevada taxa de mortalidade em várias regiões.

Um estudo detalhado empreendido por Trouiller *et al.* (2002) revelou que a chance de um medicamento estar disponível para condições do sistema nervoso central ou câncer é 13 vezes maior do que para doenças negligenciadas. Adicionalmente, de 1.393 novos compostos químicos introduzidos no mercado de 1975 a 1999, somente 16 eram direcionados ao tratamento de doenças tropicais e tuberculose. Estudos subsequentes, como o de Pedrique *et al.* (2013), confirmaram essa disparidade. Segundo os autores, das 336 novas entidades químicas aprovadas de 2000 a 2011, apenas quatro destinavam-se a doenças negligenciadas - três para malária e uma para doenças diarreicas. A pesquisa também destacou que somente 1,4% dos 148,4 mil ensaios clínicos registrados entre setembro de 1999 e dezembro de 2011 focavam em doenças negligenciadas (Pedrique *et al.*, 2013).

Conclusões

Visando contribuir com os estudos e discussões no campo da saúde, este trabalho avaliou como o setor farmacêutico conduz o processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de seus produtos. Revelou-se que, historicamente, o setor figura entre os principais investidores em P&D a nível mundial. Em 2021, as companhias farmacêuticas alocaram cerca de US\$ 238 bilhões para essa finalidade, marcando um aumento de 74% em comparação a 2012.

A investigação também mostrou que, de 2001 a 2022, o número total de medicamentos em P&D cresceu 3,4 vezes, totalizando aproximadamente 20 mil fármacos em diversas fases de desenvolvimento. A quantidade de empresas participando dessas atividades expandiu significativamente, crescendo 4,5 vezes e alcançando 5.416 corporações. Deste número, aproximadamente metade possui somente um ou dois fármacos em P&D, enquanto um grupo seleto de 25 líderes do setor concentra mais de 3 mil produtos. Cerca de 80% dessas empresas estão localizadas nos Estados Unidos (44%), China (12%) e Europa (23%).

Apesar do aumento no número de medicamentos aprovados e das frequentes referências à inovação, observou-se que a maioria das novas aprovações não traz benefícios significativos em relação

aos produtos preexistentes. Muitos dos chamados "novos medicamentos" são, na realidade, reformulações ou combinações de substâncias já conhecidas. Em estratégias para manter o êxito comercial, principalmente diante do término da proteção por patentes ou para entrar em mercados competitivos, várias companhias recorrem aos "*me-too drugs*". Estes, por sua semelhança com compostos pré-existentes, demandam menores investimentos e riscos de desenvolvimento, além de já possuírem mercados consolidados.

Também foi apresentado que, embora algumas dessas drogas, especialmente as de alto potencial de retorno financeiro, sejam intensamente promovidas - levantando preocupações sobre a predominância de motivações comerciais em detrimento dos benefícios clínicos -, outras condições, principalmente as que afetam populações de baixa renda em países em desenvolvimento, permanecem desatendidas. Diversos estudos indicam que as chamadas "doenças negligenciadas" historicamente não recebem os investimentos necessários em P&D, perpetuando um alto índice de mortalidade em várias regiões subdesenvolvidas do planeta.

Referências

ABBVIE - **Annual Reports** (2010 2022). North Chicago, Illinois, EUA: AbbVie, 2023. Disponível em: <https://investors.abbvie.com/annual-report-proxy>. Acesso em: 23 dez. 2023.

ANGELL, Marcia. **The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.** illustrated edition (2005). New York City, N.Y., United States: Random House Trade, 2005. 319 p.

ARONSON, Jeffrey K.; GREEN, A. Richard. Me-too pharmaceutical products: history, definitions, examples, and relevance to drug shortages and essential medicines lists. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 86, n. 11, p. 2114-2122, 13 may 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14327>.

BRANCH, Sarah K.; AGRANAT, Israel. "New Drug" Designations for New Therapeutic Entities: new active substance, new chemical entity, new biological entity, new molecular entity. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 57, n. 21, p. 8729-8765, 4 set. 2014. <http://dx.doi.org/10.1021/jm402001w>.

CAMARGO JR., Kenneth Rochel de. O grande investimento da indústria farmacêutica nos últimos anos foi para disfunção erétil, não para malária. [Entrevista concedida a Raquel Júnia]. **EPSJV/Fiocruz** (Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio), [Online], nov. 2016. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/entrevista/o-grande-investimento-da-industria-farmacutica-nos-ultimos-anos-foi-para>. Acesso em: 25/03/2024.

CITELINE. Pharma Intelligence. **Pharma R&D: annual review 2022**. London (England): Pharma Intelligence, 2022. 55 p. Disponível em: <https://pharmaintelligence.informa.com/>. Acesso em: 22 out. 2023.

COHEN, Deborah. Cancer drugs: high price, uncertain value. **Bmj**, [S.L.], p. 1-4, 4 out. 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4543>.

DAVIS, Courtney et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. **Bmj**, [S.L.], p. 1-13, 4 out. 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4530>.

DIMASI, Joseph A. et al. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, [S.L.], v. 47, p. 20-33, may. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.

EFPIA - The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. **The Pharmaceutical Industry in Figures**. Belgium (Europe): EFPIA, 2022. 28 p. Disponível em: <https://www.efpia.eu/>. Acesso em: 10 out. 2023.

FDA - Food and Drug Administration (FDA). **The Drug Development Process**. Federal agency of the Department of Health and Human Services (USA). Silver Spring, Maryland, US. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>. Acesso em: 16 out. 2023.

GLOY, Viktoria et al. The evidence base of US Food and Drug Administration approvals of novel cancer therapies from 2000 to 2020. **International Journal of Cancer**, [S.L.], v. 152, n. 12, p. 2474-2484, 24 fev. 2023. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34473>.

GYAWALI, Bishal et al. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 179, n. 7, p. 906, 1 jul. 2019. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>.

HILAL, Talal et al. Limitations in Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 180, n. 8, p. 1108, 1 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2250>.

HOTEZ, Peter J. et al. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. **The Lancet**, [S.L.], v. 373, n. 9674, p. 1570-1575, mai. 2009. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60233-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60233-6).

KESSELHEIM, Aaron S. et al. Determinants of Market Exclusivity for Prescription Drugs in the United States. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 177, n. 11, p. 1658, 1 nov. 2017. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4329>.

KIM, Chul; PRASAD, Vinay. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 175, n. 12, p. 1992, 1 dez. 2015. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.

LIGHT, Donald. W.; LEXCHIN, Joel. R. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money?. **Bmj**, [S.L.], v. 345, n. 071, p. 1-5, 7 ago. 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4348>.

MALERBA, Franco; ORSENIGO, Luigi. The evolution of the pharmaceutical industry. **Business History**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 664-687, 3 jun. 2015. <http://dx.doi.org/10.1080/00076791.2014.975119>.

MORGAN, Steven G et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. **Bmj**, [S.L.], v. 331, n. 7520, p. 815-816, 2 set. 2005. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38582.703866.ac>.

NACI, Huseyin et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. **Bmj**, [S.L.], p. 1-17, 18 set. 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.15221>.

PEDRIQUE, Belen et al. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. **The Lancet Global Health**, [S.L.], v. 1, n. 6, p. 371-379, dez. 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(13\)70078-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70078-0).

PRASAD, Vinay et al. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 381-390, 14 mar. 2017. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.31>.

RAJKUMAR, S. Vincent. The high cost of prescription drugs: causes and solutions. **Blood Cancer Journal**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1-5, 23 jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-0338-x>.

SOMO - investigates multinationals. **Public health over pharmaceutical profit**. 2024. Disponível em: <https://www.somo.nl/our-work/sectors/pharmaceutical-industry/>. Acesso em: 25 mar. 2024.

STACCIARINI, João Henrique Santana. **A consolidação do setor farmacêutico na economia global: crescimento, influência, desvios e marketing**. 2023. 167 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Geografia, Instituto de Estudos Socioambientais (Iesa), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2023. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/13177>. Acesso em: 12 mai. 2024.

STACCIARINI, João Henrique Santana. A publicidade de medicamentos no Brasil. **Sociedade & Natureza**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. e72114, 2024b. <https://doi.org/10.14393/SN-v36-2024-72114>.

STACCIARINI, João Henrique Santana. (no prelo). O Setor Farmacêutico Global: Números e Dinâmicas. **Caminhos de Geografia**, [S.L.], 2024a. PPUFU - Portal de Periódicos da Universidade Federal de Uberlândia.

STATISTA - Insights and facts across 170 industries and 150 countries. **Research and development worldwide: Statistics & Facts**. Hamburg, Germany. 2022a. Disponível em: <https://www.statista.com/topics/6737/research-and-development-worldwide/>. Acesso em: 28 out. 2023.

STATISTA - Insights and facts across 170 industries and 150 countries. **Total global spending on pharmaceutical research and development from 2014 to 2028**. Hamburg, Germany. 2022b. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/309466/global-r-and-d-expenditure-for-pharmaceuticals/>. Acesso em: 29 out. 2023.

STATISTA - Insights and facts across 170 industries and 150 countries. **Percentage of global research and development spending in 2021, by industry**. Hamburg, Germany. 2023. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/270233/percentage-of-global-rundd-spending-by-industry/>. Acesso em: 29 out. 2023.

TROUILLER, Patrice et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **The Lancet**, [S.L.], v. 359, n. 9324, p. 2188-2194, jun. 2002. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09096-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09096-7).

VAN LUIJN, Johan C. F. et al. Superior efficacy of new medicines? **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 66, n. 5, p. 445-448, 12 mar. 2010. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-010-0808-3>.