

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE ECONOMIA
MONOGRAFIA DE BACHARELADO

**ESTIMAÇÃO DE MODELOS DE SOBREVIVÊNCIA DE
MEDICAMENTOS NO MERCADO BRASILEIRO NO
PERÍODO 2000-2007**

Bárbara Caballero de Andrade

Rio de Janeiro
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE ECONOMIA
MONOGRAFIA DE BACHARELADO

**Estimação de modelos de sobrevivência de medicamentos
no mercado brasileiro no período 2000-2007**

Bárbara Caballero de Andrade

Matrícula n°: 104.044.162

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pontual Ribeiro

Co-orientador: Dr. Eduardo Pedral Sampaio Fiuza

Rio de Janeiro
Agosto de 2009

**Estimação de modelos de sobrevivência de medicamentos
no mercado brasileiro no período 2000-2007**

Bárbara Caballero de Andrade

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pontual Ribeiro

Co-orientador: Dr. Eduardo Pedral Sampaio Fiuza

Monografia submetida ao curso de Ciências Econômicas do Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Economia.

Aprovada por:

Orientador, Prof. Dr. Eduardo Pontual Ribeiro – UFRJ

Co-orientador, Dr. Eduardo Pedral Sampaio Fiuza – IPEA

Profª Drª. Lia Hasenclever – UFRJ

Rio de Janeiro

Agosto de 2009

As opiniões expressas neste trabalho são de exclusiva responsabilidade da autora

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a todos os meus professores do Instituto de Economia da UFRJ por tudo que me ensinaram ao longo da minha formação acadêmica. Agradeço também ao meu orientador, Eduardo Pontual Ribeiro, por ter aceitado me orientar mesmo a distância, pelos comentários enriquecedores e críticas construtivas. E ainda, agradeço ao meu chefe e co-orientador, Eduardo P. S. Fiuza, pela sugestão do tema, por todo o tempo e o material que me foram disponibilizados, pelos conselhos, por todas as oportunidades e, principalmente, pela confiança que sempre depositou em mim.

Resumo

O presente trabalho apresenta uma primeira estimativa de modelos de sobrevivência de medicamentos no mercado brasileiro, no período de 2000 a 2007. A unidade de observação foi definida pelo nome do produto junto ao nome do laboratório vendedor. A base de dados abrange vendas de varejo em todo o país, agregadas por ano. Os principais métodos utilizados foram os estimadores de Kaplan-Meier para taxas de sobrevivência e de *hazard* e estimações paramétricas supondo cinco diferentes funções de distribuição, quais sejam, Weibull, exponencial, log-logística, lognormal e Gamma generalizado. A estimação semiparamétrica do modelo de Cox não foi realizada, já que a hipótese de *hazard rates* proporcionais ao longo do tempo foi refutada. A maioria das variáveis explicativas teve significância estatística nos cinco modelos citados. O melhor resultado foi obtido pelo modelo lognormal, onde se encontrou correlação positiva entre a probabilidade de sobrevivência e variáveis que indicavam faturamento da marca, idade do mercado e idade do laboratório - em conformidade com os fatos estilizados da literatura.

Lista de siglas e abreviaturas

ABCFarma	Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico
AFT	<i>Accelerated failure-time</i>
AIC	Critério de Informação de Akaike
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIC	Critério de Informação Bayesiano
CADE	Conselho de Administração de Defesa Econômica
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
fda	Função de distribuição acumulada
fdp	Função de densidade de probabilidade
IMS	<i>Intercontinental Marketing Service</i>
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
MIP	Medicamento isento de prescrição
OTC	<i>Over the Counter</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PH	<i>Proportional hazard</i>
PL	<i>Partial likelihood</i>
PMB	<i>Pharmaceutical Market Brazil</i>
SBDC	Sistema Brasileiro de Defesa da Concorrência
SDE	Secretaria de Direito Econômico
SEAE	Secretaria de Acompanhamento Econômico
SUS	Sistema Único de Saúde
TIC	Tecnologia de Informação e Comunicação
TRIPS	Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio

Lista de tabelas

Tabela 1: Número de entradas e saídas de medicamentos em cada ano	39
Tabela 2: Regressões de modelos AFT	54
Tabela 3: Teste Wald sobre modelo Gamma generalizado	55

Lista de gráficos

Gráfico 1: Ciclo de vida do produto segundo Levitt	16
Gráfico 2: Ciclo de vida do produto segundo Gort e Klepper	18
Gráfico 3: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência da indústria farmacêutica	41
Gráfico 4: Estimação pelo método Kaplan-Meier da <i>hazard rate</i> da indústria farmacêutica	42
Gráfico 5: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência por genérico e não genérico	43
Gráfico 6: Estimação pelo método Kaplan-Meier da <i>hazard rate</i> por genérico e não genérico	44
Gráfico 7: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência por referência e não referência	45
Gráfico 8: Estimação pelo método Kaplan-Meier da <i>hazard rate</i> por referência e não referência	46
Gráfico 9: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência por número de apresentações	47
Gráfico 10: Estimação pelo método Kaplan-Meier da <i>hazard rate</i> por número de apresentações	48
Gráfico 11: Stphplot da variável “genérico”	50
Gráfico 12: Stphplot da variável “referência”	51
Gráfico 13: Stcoxkm da variável “referência”	51
Gráfico 14: Stphplot da variável “nº de apresentações”	52
Gráfico 15: Stcoxkm da variável “nº de apresentações”	53

Sumário

INTRODUÇÃO	11
CAPÍTULO 1 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
1.1 Modelos de sobrevivência	13
1.2 Revisão bibliográfica de modelos de sobrevivência.....	14
1.2.1 <i>Sobrevivência da firma</i>	14
1.2.2 <i>Sobrevivência do produto</i>	20
1.3 A indústria farmacêutica no Brasil	22
CAPÍTULO 2 - METODOLOGIA	25
2.1 Base de dados	25
2.2 Funções de sobrevivência e de <i>hazard</i>	29
2.3 O estimador de Kaplan-Meier	31
2.4 O modelo de Cox.....	32
2.5 Funções de distribuição da <i>baseline hazard function</i>	33
2.5.1 <i>Modelos de Weibull e exponencial</i>	34
2.5.2 <i>Modelo de Gompertz</i>	35
2.5.3 <i>Modelos lognormal e log-logístico</i>	35
2.5.4 <i>Modelo Gamma generalizado</i>	36
2.6 O modelo paramétrico	37
CAPÍTULO 3 - RESULTADOS.....	39
3.1 Estatísticas descritivas	39
3.2 Estimações não-paramétricas	41
3.3 Estimações semiparamétricas	49
3.4 Estimações paramétricas	53
CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS	64

INTRODUÇÃO

Recentemente, a indústria farmacêutica ganhou destaque no noticiário econômico. Apenas este ano, já ocorreram três operações de grande porte entre laboratórios atuantes no mercado brasileiro (o décimo maior do mundo, segundo dados da Febrapharma/Grupemef). Em janeiro de 2009, foi anunciada a compra da Wyeth pela Pfizer¹, no valor de US\$ 68 bilhões, o que seria a maior transação do setor desde 2000, quando a Glaxo Wellcome incorporou a SmithKline Beecham², por US\$ 76 bilhões (O ESTADO DE S. PAULO, 2009b). Menos de dois meses depois, foi fechado um acordo de US\$ 41,1 bilhões para a realização da compra da Schering-Plough pela norte-americana Merck³ (O ESTADO DE S. PAULO, 2009a). Esta operação é particularmente interessante, já que os remédios líderes de venda da Merck terão suas patentes expiradas ao longo da década de 2010. Por fim, em março de 2009, foi negociada a fusão entre o grupo farmacêutico francês Sanofi-Aventis e o laboratório brasileiro Medley, o maior fabricante de medicamentos genéricos no país, em uma transação envolvendo cerca de R\$ 1,5 bilhão⁴.

A regulação econômica do setor farmacêutico é facilmente justificável pelas suas falhas de mercado e vem sendo cada vez mais presente – basta notar o contexto jurídico-econômico em que o mercado de medicamentos está inserido: em 1995, o Brasil assina o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio (TRIPS, em inglês); no ano seguinte, é aprovada a Lei de Patentes (Lei nº 9.279/96); em 1999, a Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787/99); e, finalmente, em 2003, é criada a CMED

¹ Ato de Concentração nº 08012.001157/2009-71, em andamento no Conselho Administrativo de Defesa Econômica (CADE).

² Ato de Concentração nº 08012.001189/2000-77

³ Ato de Concentração nº 08012.002252/2009-92, em andamento no CADE.

⁴ Ato de Concentração nº 08012.003189/2009-10. No entanto, o Conselho adotou uma medida cautelar suspendendo a fusão. Em alguns mercados, a concentração chegaria a 90% (Consultor jurídico, 2009).

(Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Mais detalhes sobre este contexto serão vistos no próximo capítulo.

No âmbito econômico, das principais características do mercado que justificam a intervenção, podem-se destacar a essencialidade do produto, o fato de que nem sempre o consumidor é quem escolhe o produto a ser comprado (é o caso dos medicamentos éticos, vendidos apenas sob prescrição médica) e a forte assimetria de informação.

Baseado nos argumentos acima expostos, este trabalho, ao analisar a duração de um medicamento na indústria farmacêutica a partir da estimação de modelos estatísticos que vêm sendo utilizados na literatura de sobrevivência de firmas e produtos, pretende contribuir com os estudos existentes (e com os que ainda estão por vir) sobre o processo de desenvolvimento do setor, cujo conhecimento serve de base para a formulação de políticas públicas e para as estratégias adotadas pelas firmas. O seguinte capítulo fará uma abordagem teórica tanto dos modelos de sobrevivência e de *hazard*, quanto das características específicas do setor farmacêutico. No Capítulo 2, serão descritos a base de dados utilizada e os métodos disponíveis para a análise de sobrevivência. Em seguida, serão expostos os resultados obtidos a partir desses modelos e, por fim, as conclusões que se podem tirar dessa análise.

CAPÍTULO 1 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo tem por objetivo apresentar o embasamento teórico do que será estudado no restante da monografia. Primeiramente, apresenta-se de forma bastante sucinta um modelo de sobrevivência. Na segunda parte, é feita uma revisão bibliográfica dos modelos de sobrevivência, tanto no âmbito da firma quanto do produto. Em seguida, analisa-se a indústria farmacêutica no Brasil em particular, possibilitando, assim, o desenvolvimento de um modelo específico para esse setor, no Capítulo 2.

1.1 Modelos de sobrevivência

Muitos estudos da economia industrial analisam a entrada de firmas e produtos em determinadas indústrias. Com o tempo, passou-se também a procurar entender o processo de desenvolvimento destes, uma vez que entraram no mercado. Modelos de sobrevivência estimam a probabilidade que a firma ou o produto tem de se manter viva(o), ou seja, não sair do mercado. Analogamente, a *hazard rate* é a probabilidade de a firma ou produto “morrer” (não sobreviver) em um ponto específico do tempo, dado que sobreviveu até ele. Portanto, trata-se de uma análise de duração que varia no tempo, de acordo com o quanto já se passou desde a entrada até o ponto analisado – em outras palavras, com a idade.

Diversos fatores, a serem vistos neste trabalho, podem afetar essa taxa de sobrevivência. Para efeito de ilustração, um modelo de sobrevivência de um produto pode ser descrito da seguinte forma:

$$S(a, t) = \phi(V_P, V_F, V_I)$$

onde $S(a, t)$ é a probabilidade de sobrevivência em uma dada coorte de idade a no tempo t , e ϕ é uma função que define a relação da sobrevivência com três vetores de variáveis explicativas ligadas ao produto, à firma e à indústria. Respectivamente, V_P , V_F e V_I .

1.2 Revisão bibliográfica de modelos de sobrevivência

São poucos os estudos no Brasil que analisam sobrevivência da firma e/ou do produto. Este trabalho, portanto, baseia-se principalmente em textos publicados no exterior, onde o tema vem sendo bastante estudado, sobretudo nas últimas duas décadas, por autores como Steven Klepper, Rajshree Agarwal, David B. Audretsch, entre outros. No entanto, a maioria desses artigos busca estimar a probabilidade de sobrevivência das firmas, enquanto a dos produtos continua a ocupar pouco espaço na literatura de *hazard models*.

1.2.1 Sobrevivência da firma

A análise de sobrevivência da firma supõe alguns fatos estilizados. Tamanho e idade são atributos considerados direta e positivamente correlacionados com a taxa de sobrevivência. Outros determinantes dessa taxa podem ser encontrados nas próprias características individuais das firmas, como a ocorrência de ganhos de aprendizado (*learning by doing*), seu nível de diversificação entre mercados de tecnologias similares, a estrutura e o tipo do capital controlador (*ownership status*) etc. São considerados também significativos alguns atributos da indústria, como, por exemplo, o nível de competição existente, a

previsibilidade da demanda, o “regime tecnológico”⁵, a taxa de crescimento das firmas presentes, o número de potenciais entrantes e a facilidade de imitação do produto inovador⁶.

Diversas outras variáveis podem ser aplicadas aos modelos de sobrevivência, dependendo da indústria em questão e dos dados disponíveis. Agarwal e Gort (2002) utilizam um índice tecnológico para medir a taxa de obsolescência da dotação inicial da firma. Já Audretsch e Mahmood (1995) incluem algumas condições macroeconômicas no modelo, como taxa de desemprego e taxa de juros real, ambas com efeito positivo sobre a probabilidade de “falência” da firma. Ainda mais interessante é o estudo de Cockburn e MacGarvie (2006), que consideram o número de patentes (de uma empresa e da indústria toda) como uma das variáveis explicativas para a taxa de entrada e saída de firmas. Os autores concluem, analisando o mercado de *softwares* de 1994 a 2004, que a probabilidade de entrada é menor em classes com mais patentes. No entanto, possuir patentes parece aumentar a duração da firma no mercado.

Porém, mais especificamente, um fato estilizado da análise de duração de firmas que será especialmente útil para este trabalho é a influência do ciclo de vida do produto sobre as taxas de sobrevivência estimadas.

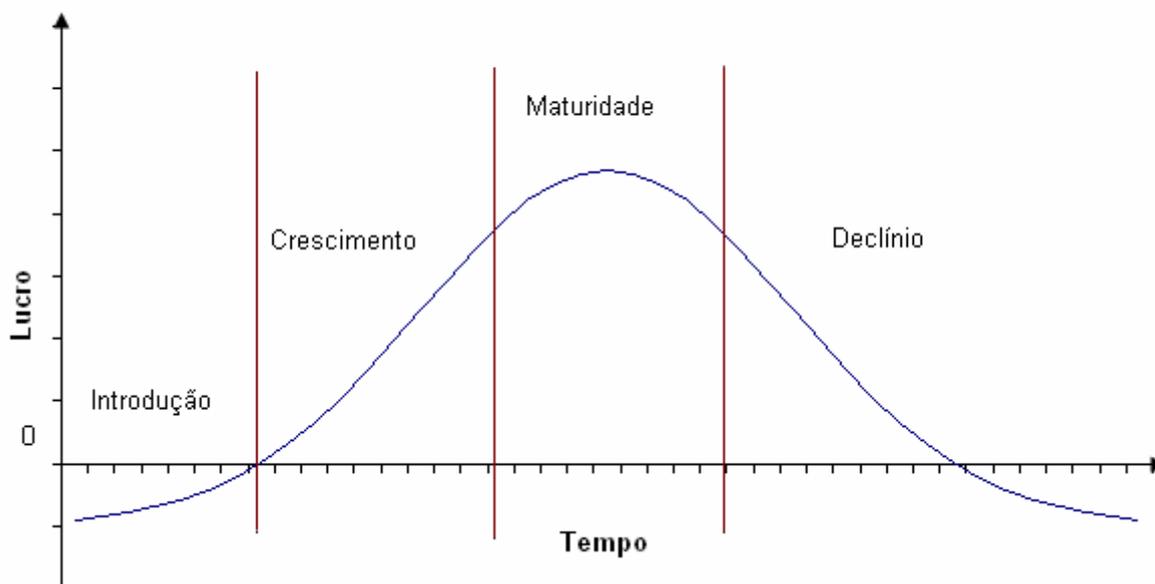
O termo “ciclo de vida do produto” é antigo na academia, e pode ser encontrado, por exemplo, no artigo “*Exploit the Product Life Cycle*”, de Theodore Levitt, de 1965. Entretanto, o conceito é geralmente aplicado para se entender melhor os estágios de desenvolvimento de uma indústria e como as firmas se comportam ao longo de possíveis (ou até inúmeros) processos de inovações tecnológicas.

⁵ De acordo com as condições de informação e tecnologia disponíveis na indústria, o regime pode ser rotineiro (“*routinized regime*”) ou empreendedor (“*entrepreneurial regime*”). Ver Audretsch e Mahmood (1995) para mais detalhes.

⁶ Vale lembrar que nem todos esses elementos são passíveis de análise, seja por falta de dados e/ou dificuldade de mensuração.

Gráfico 1: Ciclo de vida do produto segundo Levitt

Estágios do Ciclo de Vida do Produto (Indústria)



Fonte: Adaptado de 12Manage

Levitt identifica quatro estágios ao longo da vida de um produto, diretamente relacionados com os lucros obtidos pelas firmas, como pode ser observado no Gráfico 1⁷. O primeiro é quando um novo produto é lançado no mercado e suas vendas são praticamente nulas, apesar de aumentarem lentamente. Ainda não há uma demanda estabelecida, e por isso os gastos com propaganda são altos. O segundo estágio, ou “*take-off stage*”, é identificado pelo crescimento abrupto das vendas, decorrente do surgimento de novos competidores, atraídos pela lucratividade da(s) firma(s) inovadora(s) (em geral, só há uma). Uma análise mais profunda dessa etapa pode ser encontrada em Agarwal e Bayus (2002), que adicionam fatores do lado da demanda para explicar a alavancagem das vendas, como o reconhecimento da qualidade do produto pelo nome da marca, e concluem que o tempo que se leva para entrar nessa fase pode variar substancialmente entre os produtos.

⁷ Esta é apenas uma das maneiras possíveis de se representar os ciclos definidos pelo autor. Na versão original, o eixo das ordenadas representa o volume de vendas e a curva é bem menos simétrica.

Em seguida, o mercado atinge sua maturidade (“*maturity stage*”). A demanda se estabiliza, algumas firmas saem e as vendas desaceleram. Por fim, inicia-se o período de declínio, geralmente explicado pelos próprios efeitos da concorrência, condições econômicas desfavoráveis, novas tendências e/ou outros fatores.

Diversas variações desse modelo podem ser encontradas na literatura. A abordagem de Gort e Klepper (1982) é corriqueiramente citada em artigos que analisam sobrevivência de firmas⁸. Segundo esses autores, a duração do primeiro estágio estaria relacionada com (i) o número de potenciais entrantes; (ii) a facilidade dessas firmas de imitar o produto inovador; (iii) o tamanho do mercado analisado; e (iv) a velocidade de comunicação de informações tecnológicas. Este último elemento ganha destaque devido à hipótese de que o tamanho do primeiro período vem diminuindo ao longo do tempo, por causa da evolução dos meios de difusão dessas informações tecnológicas⁹.

A principal diferença entre o ciclo de vida de Gort e Klepper e o de Levitt é que o primeiro é definido pelo número de firmas presentes no mercado, e não mais pelo valor das vendas, ainda que isso não afete a estrutura do ciclo. De acordo com essa interpretação, o terceiro estágio seria quando o número de saídas de firmas se aproximasse do número de entradas. E o quarto, quando o primeiro número é maior que o segundo. Os autores definem ainda um quinto e último estágio, que representa um novo equilíbrio na quantidade de firmas. Esta seria a fase de maturidade do mercado, que dura até a ocorrência de uma grande mudança estrutural. O Gráfico 2 ilustra o ciclo de vida definido por Gort e Klepper.

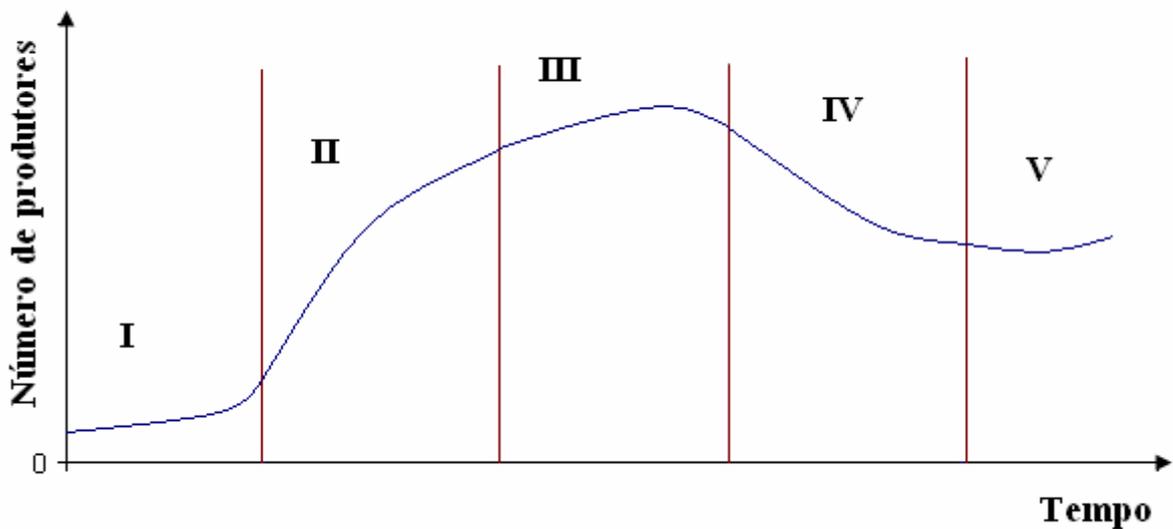
Agarwal e Gort (1996) subdividem as fases dois e quatro de Gort e Klepper (1982) em duas subetapas: aceleração e desaceleração¹⁰. Já em Klepper e Graddy (1990) e em Agarwal e

⁸ Klepper e Graddy (1990), Agarwal e Audretsch (2001), Agarwal e Gort (1996, 2002) e Cockburn e MacGavie (2006), entre outros.

⁹ A chamada TIC, Tecnologia de Informação e Comunicação.

¹⁰ Além disso, sugerem algumas formas simples de padronização da taxa de entrada de firmas, de modo a eliminar os possíveis vieses decorrentes do fato de que o número de firmas pode variar muito de um mercado para outro e nem todos os produtos passam por todas as fases descritas.

Gráfico 2: Ciclo de vida do produto segundo Gort e Klepper



Fonte: Adaptado de Gort e Klepper (1982)

Audretsch (2001), encontra-se uma versão do ciclo de vida do produto com apenas três estágios. O inicial são os primeiros anos nos quais a quantidade de firmas cresce e termina quando o número delas atinge o máximo dentro do período observado. O segundo é caracterizado pelo declínio (ou *shakeout*) no número de firmas. E o último estágio é composto pelo período após o *shakeout*, quando o número de firmas se estabiliza.

De fato, todos esses estudos demonstram que as taxas de sobrevivência de firmas de um mesmo mercado variam de acordo com o estágio de desenvolvimento do produto. Isto ocorre porque as variáveis explicativas associadas às características do mercado podem ganhar ou perder significância ao longo do amadurecimento do mesmo. Em geral, no estágio mais maduro, a importância do *learning by doing* e da idade da firma na sua expectativa de sobrevivência tende a diminuir (AGARWAL e GORT, 1996), bem como o impacto do tamanho da firma entrante, contrariando o fato estilizado de que a probabilidade das pequenas

entrantes se manterem no mercado é comumente menor que a de suas grandes concorrentes (AGARWAL e GORT, 2002).

Logo, uma grande vantagem em se considerar o ciclo de vida do produto na análise de sobrevivência da firma é a possibilidade de agregar ao modelo empírico o impacto decorrente das inovações tecnológicas. Entradas baseadas em atividades inovadoras têm maior probabilidade de ocorrer nos estágios de formação do que nos de maturidade (AGARWAL e AUDRETSCH, 2001).

Isto porque, ao longo do tempo, as possibilidades de inovações técnicas do produto praticamente se esgotam, e as firmas concorrentes se tornam capazes de imitar o produto inovador, restando à firma precursora poucas alternativas em termos de avanço tecnológico. Ou seja, o nível de competição do mercado se intensifica no decorrer do ciclo de vida do produto, com conseqüências, por exemplo, sobre barreiras a entradas e, principalmente, sobre a probabilidade de sobrevivência de novas firmas, como viram Agarwal e Gort (2002), e de firmas já existentes.

Em suma, o “ciclo de vida do produto” aqui referido pode também ser interpretado como o ciclo de vida da indústria. Ao contrário do que se pretende nesta monografia, os gráficos não representam nenhuma probabilidade de entrada ou saída da firma, revelando apenas um panorama geral de como se desenvolve um mercado em termos do número de firmas existentes¹¹, como na versão de Gort e Klepper (1982), ou da lucratividade do produto vendido, como em Levitt (1965). O objetivo deste trabalho não é determinar o ciclo de vida do produto ou da firma na indústria farmacêutica, mas sim estimar a probabilidade de sobrevivência do primeiro dentro desse setor. Além disso, não seria possível precisar o ciclo de vida, tal como apresentado nos gráficos, com a base de dados disponível, a ser descrita no próximo capítulo.

¹¹ Note que o fato desse número ser crescente (decrecente) não significa que não haja saída (entrada), apenas que a quantidade de firmas que entram (saem) é maior que a de firmas que saem (entram).

Esses estudos contribuem para esta monografia por apresentarem uma relação entre número de empresas e probabilidade de sobrevivência (onde número de empresas em $t =$ número de empresas em $t-1 +$ entradas em $t -$ saídas em t): na fase II do Gráfico 2, a probabilidade de saída cai; na fase III, começa a aumentar; e no fim, estabiliza-se, *coeteris paribus*. Como o modelo a ser estimado neste trabalho foca a probabilidade de saída do produto, os artigos que irão embasar melhor a teoria a ser aplicada aqui são os analisados a seguir.

1.2.2 Sobrevivência do produto

De acordo com o que foi observado no subitem anterior, determinados aspectos do produto relacionados ao seu ciclo de vida são essenciais para uma estimação mais exata da taxa de sobrevivência da firma. Não surpreendentemente, o inverso também é verdadeiro. Estudar a sobrevivência da firma pode ajudar a entender os determinantes da sobrevivência dos produtos. Firms têm diferentes estruturas de custo, redes de distribuição, eficiências etc., que as levam a escolher diferentes estratégias para sobreviver no mercado. A retirada de um produto não significa necessariamente seu fracasso, como bem apontam Figueiredo e Kyle (2005). Pode ser apenas uma maneira de estimular as vendas de outro produto seu, vendido no mesmo mercado relevante¹², por exemplo.

Esses autores determinam quatro tipos de firma, segundo sua estratégia de retirada e lançamento de produtos: “focada”, “inovadora”, “estagnada” e “proliferadora”. Uma firma “inovadora”, por exemplo, pode retirar um produto do mercado após lançar uma versão mais avançada. Greenstein e Wade (1998) definiram uma variável binária (apelada “canibalização”) que é igual a um quando a firma lança outro(s) produto(s) no mesmo mercado, e zero, caso contrário. Porém, não estimaram nenhum modelo de duração de

¹² O menor mercado possível onde se comercializam produtos substitutos entre si para o consumidor (CADE, 2007).

produto, apenas analisaram os determinantes de entrada e saída. Por outro lado, Figueiredo e Kyle (2005) usaram essa mesma *dummy* (agora denominada “substituição”) para estimar a sobrevivência do produto, e não encontraram resultado significativo.

Já Asplund e Sandin (1999) consideram o efeito substituição entre firmas concorrentes, quando um produto rouba a venda de outros do mesmo mercado¹³, concluindo que as firmas com maior participação de mercado têm produtos com maiores taxas de falência – seja pelo efeito substituição ou por renovarem seus produtos mais rapidamente. No entanto, os autores não levaram em consideração características individuais da firma, tais como aprendizagem, economias de escala, estrutura de custos etc. O inverso é observado em Figueiredo e Kyle (2005), que encontraram uma relação positiva entre participação de mercado e taxas de sobrevivência. Isto é, firmas que mantêm seu *market-share* elevado durante alguns anos têm produtos com ciclo de vida mais longo.

Contudo, os dois artigos concordam em que atributos da firma, nível de competição e estrutura de mercado têm impactos significativos (positivos ou negativos) sobre a duração dos produtos, a exemplo do emprego de variáveis como: *market-share* do produto e da firma, variação do *market-share*, posição (de liderança) da firma no mercado, número de produtos da firma e do mercado e, principalmente, tendência das vendas. Ambos os estudos concluem que produtos com venda baixa e decrescente têm maior risco de sair do mercado.

É interessante também destacar o trabalho de Greenstein e Wade (1998), que encontraram resultados diferentes do que já se havia convencionado até então. Considerando fatores como idade do produto, tamanho do mercado, número de substitutos diferentes, reputação da firma e tempo que se passou desde a última inovação que ela realizou na classe, concluem que o ciclo de vida do produto não está encurtando¹⁴.

¹³ A concorrência inter e intrafirma é estudada com mais profundidade em Requena-Silvente e Walker (2005), que analisam os efeitos da competição sobre a duração do produto.

¹⁴ O artigo abrange o mercado de computadores entre 1968 e 1982.

Boa parte das variáveis citadas será utilizada no modelo estimado nesta monografia, ou pelo menos uma aproximação delas, levando-se em conta a limitação da base de dados e do período analisado.

1.3 A indústria farmacêutica no Brasil

Como visto na seção anterior, a estimação de modelo de sobrevivência, seja do produto ou da firma, não é uma tarefa trivial, e muitas vezes causa discórdia entre os que se propõem a realizar tal estudo. Essa dificuldade é ainda maior quando se analisam indústrias de grande complexidade, como a farmacêutica. São poucos os estudos que procuram identificar os determinantes do processo de desenvolvimento desse setor. Não foi encontrado nenhum trabalho sobre sobrevivência de firmas ou produtos farmacêuticos¹⁵.

Nesta seção, serão descritas as principais características que tornam esse mercado tão peculiar, para que em seguida seja apresentada, de maneira compreensível, a base de dados que dará origem ao modelo especificado neste trabalho.

O medicamento é um produto de consumo, mas com produção, distribuição e publicidade regidas por legislações específicas e diferenciadas. A década de 1990 foi um período com bastantes transformações no contexto jurídico em que o mercado brasileiro está inserido. Em 1995, o Brasil assinou o Acordo TRIPS, pelo qual, entre outros pontos, passaram a ser aceitas patentes de outros países. No ano seguinte, foi aprovada a Lei de Patentes (Lei nº 9.279/96), que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Seguiu-se, em 1999, a Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787/99), cujo objetivo é “estimular a concorrência e a variedade de oferta no mercado de remédios, melhorar a qualidade de todos os medicamentos, reduzir os preços e facilitar o acesso da população aos tratamentos”

¹⁵ As principais ferramentas de pesquisa utilizadas foram os portais eletrônicos EconLit, IDEAS Seach, Scielo e CAPES.

(ANVISA, 2002, p.3). E, finalmente, em 2003, foi criada a CMED, que atua na regulação do mercado e no estabelecimento de critérios para definição e ajuste de preços.

Essas mudanças afetaram muito a estrutura do mercado. A partir da Lei nº 9.787/99, para serem aprovados, os medicamentos vendidos com nomes genéricos passaram a ter que se submeter a testes de bioequivalência e biodisponibilidade¹⁶, que visam a garantir a qualidade dos produtos e a conferir segurança ao médico e ao paciente quanto à sua eficácia. Por serem produtos “substitutos perfeitos” dos medicamentos de referência¹⁷, a diferenciação se dá através da propaganda institucional do nome do produtor, buscando construir um estoque de reputação da qualidade do laboratório. Assim, um mercado com elevada participação de genéricos – o que só pode ocorrer quando há pelo menos uma marca sem patente - indica, *a priori*, um maior grau de concorrência.

Esse fato afeta principalmente o mercado de medicamentos éticos, já que o preço torna-se uma variável a mais na decisão de compra – notar que, nesse mercado, a demanda tende a ser menos elástica ao preço. Isto porque não é o consumidor quem escolhe o produto a ser comprado, caracterizando um típico caso do problema “agente-principal”. Quem paga é o paciente (“principal”), mas quem escolhe é o médico (“agente”), o qual, para fazer essa escolha, leva em consideração diversos fatores como indicação terapêutica, idade do paciente, histórico patológico, propaganda técnica do laboratório etc. A decisão é, portanto, muito mais técnica do que econômica, pois raramente é levada em conta a relação custo-benefício para o paciente (FIUZA e LISBOA, 2001).

¹⁶ O teste de bioequivalência verifica se dois produtos administrados na mesma dose apresentam efeitos idênticos no que se refere à eficácia e segurança. Já o teste de biodisponibilidade verifica o grau de absorção do princípio ativo no medicamento, determinado por sua concentração no organismo, tempo na circulação sanguínea ou excreção pela urina. (ANVISA, 2002)

¹⁷ Estes são definidos na Lei 9.787/99 como um produto inovador comercializado no país e registrado na ANVISA, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente por esse mesmo órgão (Artigo 1º). Os medicamentos similares, por sua vez, possuem o mesmo princípio ativo do medicamento de referência, mas para seu registro não é necessária aprovação no teste de bioequivalência, o que não garante sua substituíbilidade (ANVISA, 2002, p. 15).

Já os medicamentos de venda livre¹⁸ são, de acordo com a ANVISA, remédios com poucos efeitos colaterais ou contra-indicações, desde que usados corretamente e sem abusos. Nesse caso, a propaganda comercial tem papel substancial na tentativa de diferenciação dos bens, o que sugere maior concorrência e menor poder de mercado de seus fabricantes. Para os medicamentos éticos, a propaganda também é igualmente importante, mas é mais persuasiva sobre os médicos, que irão prescrever os remédios aos seus pacientes.

A concorrência no mercado de produtos farmacêuticos é vital para que os consumidores possam obter produtos farmacêuticos inovadores e a preços razoáveis. É bom lembrar que o principal mecanismo competitivo desse setor é a descoberta de novas drogas, o que envolve grandes investimentos em atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D). Esses gastos, por sua vez, precisam ser compensados, e isto é feito através da proteção de patentes dos medicamentos pioneiros. Apesar de se criar uma barreira à entrada, as patentes garantem ao laboratório inovador uma remuneração pelos investimentos realizados, estimulando a execução dos mesmos, já que nem sempre o produto lançado obtém sucesso terapêutico ou comercial. Mas vale ressaltar ainda, como observam Fiuza e Lisboa, que

moléculas com estruturas muito semelhantes podem atender ao mesmo tratamento e granjearem patentes separadas. É o caso, por exemplo, das cefalosporinas de primeira geração, lançadas num curto espaço de tempo a partir de 1971 e com indicações médicas semelhantes, que puderam concorrer entre si com patentes diferentes. (FIUZA E LISBOA, 2001, p.6)

¹⁸ Também chamados de “isentos de prescrição” (MIP), “não-éticos” ou “OTC” (*over the counter*). Tais medicamentos são utilizados para o tratamento de sintomas ou males menores, como: resfriados, azia, má digestão, hemorróidas, varizes, micoses, dores de garganta e outras.

CAPÍTULO 2 - METODOLOGIA

Este capítulo, primeiramente, relatará a construção da base de dados utilizada neste trabalho. Em seguida, serão descritos os métodos que podem ser aplicados na estimação da taxa de sobrevivência e da *hazard rate*, de acordo com o que vem sendo convencionado na literatura do tema. Nem todos serão aplicados, como será visto no capítulo seguinte, por incompatibilidade com os dados apresentados. Contudo, como isso só pôde ser observado depois dos primeiros resultados, a ausência da explanação desses métodos não seria justificável. O capítulo termina com uma descrição sucinta das variáveis a serem utilizadas nos modelos estimados neste trabalho.

2.1 Base de dados

Esta monografia baseia-se nos dados da pesquisa PMB (Pharmaceutical Market Brazil), do IMS Health (Intercontinental Marketing Services), principal empresa de auditoria da indústria farmacêutica mundial, além de informações complementares da ANVISA; da revista ABCFarma – que divulga mensalmente o preço de todos os medicamentos vendidos no país –; e do LifeCycle, outra publicação do IMS, que identifica todas as moléculas patenteadas no Brasil e no mundo.

A PMB cobre 95% do total das vendas no varejo, isto é, em farmácias, e projeta os demais 5% através de uma amostra de algumas centenas de drogarias. Assim, não são computadas as vendas ao mercado corporativo (hospitais, clínicas, ambulatórios, laboratórios de análises clínicas etc. do setor privado) nem ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados de faturamento e quantidade vendida são mensais e cada observação representa uma

apresentação¹⁹ do medicamento. Dessa maneira, é possível diferenciar o produto de acordo com sua concentração, forma e via de aplicação (comprimidos, *sprays*, ampolas etc.) e quantidade de comprimidos na caixa, por exemplo. Há ainda colunas que indicam o laboratório vendedor, o princípio ativo, o tipo do medicamento (referência, genérico ou similares), a data de lançamento da marca, a data de lançamento da apresentação, a classe terapêutica, entre outras.

A classe terapêutica é uma combinação de letras e números que indica a classificação anatômica do remédio, de acordo com sua estruturação química, método de ação ou indicação terapêutica. O primeiro nível (letra) representa o grupo de atuação do fármaco. A letra “A” é para o “aparelho digestivo e metabolismo”; “B”, para “sangue e órgãos formadores de sangue”; “C”, para “sistema cardiovascular”; “D”, para “dermatologia”, e por aí vai. O segundo nível (letra e número) descreve a ação medicamentosa. Por exemplo, “A1” são “estomatológicos (preparados bucais, dentifrícios medicamentosos etc.)” e “A2” são “antiácidos, antifiséticos e antiulcerosos”. O terceiro nível (letra, número e letra) - que será o utilizado neste trabalho - faz um desdobramento mais detalhado da ação medicamentosa. Seguindo o exemplo, “A1A” são os “estomatológicos”; “A2A”, “antiácidos, antifiséticos, carminativos”; e “A2B”, “antiulcerosos”. Mais subdivisões ainda são possíveis, podendo-se chegar a até seis níveis, mas são menos usuais.

Esse sistema de classificação anatômica é a primeira aproximação utilizada pelo Sistema Brasileiro de Defesa da Concorrência (SBDC)²⁰ para a definição de um mercado relevante na indústria farmacêutica. No entanto, as subclasses podem agrupar produtos que não são substitutos entre si e separar outros que o são, já que a classificação não leva em conta

¹⁹ Cada apresentação de um medicamento representa a forma como ele é vendido, podendo indicar diferentes combinações entre princípio ativo, concentração, forma e via de aplicação e quantidade de unidades por embalagem.

²⁰ Composto pelos seguintes órgãos: Secretaria de Direito Econômico (SDE), do Ministério da Justiça, Secretaria de Acompanhamento Econômico (SEAE), do Ministério da Fazenda e Conselho Administrativo de Defesa da Concorrência (CADE), autarquia do Ministério da Justiça.

as propriedades terapêuticas dos fármacos nem sua indicação. Esta é determinada após uma avaliação da condição da saúde do paciente e das especificidades da sua patologia. Portanto, a definição de mercado relevante a partir da classificação anatômica não considera o grau de substituição técnica dos medicamentos.

Por esta razão, a SEAE e a SDE têm feito um minucioso trabalho, também com base nos dados da PMB, para conseguir a melhor definição possível dos mercados relevantes do setor farmacêutico, em face da indisponibilidade e a inexistência de microdados de diagnósticos médicos e de prescrições tão específicos como a patologia do paciente. Entretanto, muitos mercados ainda estão sendo analisados, e os já definidos não dão conta de toda a indústria. Dessa forma, a utilização da subclasse anatômica como aproximação para o mercado relevante ainda é a melhor opção se se deseja trabalhar todo o setor (SDE, 2006 e SEAE, 2007).

Por isso, tentando minimizar os erros conceituais desta monografia, a classe terapêutica será usada como uma *proxy* para o mercado, mas não para o mercado relevante no sentido antitruste do termo.

Vacinas, vitaminas, tônicos, soluções hospitalares, anestésicos, alimentos funcionais, xampus, sabonetes e outros cosméticos foram excluídos da base de dados.

Quanto ao laboratório que vende o produto, a PMB não é uma referência confiável. Por se tratar de dados de painel, o nome da empresa é apenas mais um atributo da apresentação que não varia no tempo. Desse modo, quando uma marca é transferida devido a alienação, licenciamento, fusão ou aquisição total ou parcial, toda a série de vendas é atribuída ao novo vendedor. Dependendo da data da extração, a série completa é conferida ao então laboratório.

Para saber qual era o verdadeiro vendedor do medicamento nos períodos anteriores à extração dos dados, foram utilizadas as informações da revista ABCFarma. Como os nomes

dos produtos do IMS e da ABCFarma não eram completamente compatíveis, foram formados pares de laboratórios sempre que o medicamento aparecia com vendedor diferente do mês anterior. As datas e as operações foram checadas através dos Atos de Concentração aprovados pelo SBDC e de pesquisas na Internet. Complementarmente, verificaram-se os endereços das empresas registradas na CMED/ANVISA, para identificar laboratórios que pertenciam ao mesmo grupo²¹.

No entanto, o nome “fantasia” do laboratório foi adicionado ao nome do produto, de maneira que, ao agregar os dados por marca e ano, todos os genéricos de um mesmo princípio ativo não virassem um único produto. Isto ocorreria porque o nome do genérico é o nome do seu princípio ativo, não uma marca registrada. Então todos os fabricantes de genéricos produzem a mesma “marca”. O diferencial, para o consumidor, é o nome do laboratório que aparece na embalagem, independente de se a empresa tem outro nome ou pertence a outro laboratório. Dessa maneira, dois exemplos de produtos genéricos desta base de dados seriam “Amoxicilina Germed 2000” e “Amoxicilina Legrand 2004”, ainda que ambos Germed e Legrand pertençam ao EMS Sigma Pharma, que é o nome atribuído ao laboratório. Os números referem-se ao ano de entrada do genérico. Foi necessária esta inclusão porque havia laboratórios que lançaram mais de um genérico do mesmo princípio ativo em diferentes anos.

Uma informação que seria muito importante para este trabalho, mas não é disponibilizada pelo PMB, é a exigência ou não de prescrição para a venda do medicamento. Infelizmente, a ANVISA não oferece esse dado em um formato compatível com a base de dados utilizada.

A partir do cruzamento da base com os dados do LifeCycle, foi possível identificar princípios ativos que estão ou estavam sob patente em pelo menos um ano da amostra. Deve ser dito que marcas que tivessem pelo menos uma apresentação com mais de um princípio

²¹ Esse procedimento foi originalmente utilizado para a construção da base de dados de Fiuza e Caballero (2009) e aproveitado para este trabalho.

ativo foram excluídas da base (o que facilitou o cruzamento com as moléculas patenteadas), restando apenas as monodrogas. No caso dos genéricos, só foram mantidos aqueles cujo princípio ativo tivesse alguma marca de referência.

Quanto ao tipo do medicamento, foram criadas duas variáveis binárias para indicar se o produto é um genérico e se é de referência.

Todas as variáveis de faturamento foram defasadas em um ano, assim como os números de marcas do laboratório e da classe.

Para a construção e manipulação dessa base de dados foi utilizado o *software* SAS, enquanto para as análises econométricas recorreu-se ao *software* Stata.

2.2 Funções de sobrevivência e de *hazard*

Com base em Jenkins (2004), serão definidas nesta seção as funções de sobrevivência e de *hazard rate*, em seguida aplicadas ao mercado farmacêutico, de acordo com alguns métodos explicitados ainda neste capítulo.

A duração de um medicamento no mercado é definida por t , um valor específico da variável aleatória T , onde $T \geq 0$. “Duração” é o número de anos que se passaram desde a data de lançamento do medicamento até o ano em que suas vendas foram interrompidas. Algumas durações não são completas (“censura à direita”), já que até o último ano observado, 2007, milhares de produtos ainda estavam sendo vendidos. Entretanto, o problema de “censura à esquerda” não foi tão grave. O ano de entrada de cada marca lançada antes de 2000 foi obtido através da PMB, embora não tenha sido possível identificar as saídas que ocorreram antes dessa data. Esse tipo de base de dados é conhecido nos estudos de sobrevivência como “*delayed entry*”: o produto i entra em observação (isto é, sua saída, ocorrendo, poderá ser observada a partir de então) em algum $t_i^* > 0$ (neste caso, t_i^* representa a idade do medicamento i no ano 2000, o primeiro ano da amostra), ainda que já estivesse exposto ao

risco de morte desde seu ano de entrada (quando $t_i = 0$). Se o medicamento foi lançado ao longo do período observado, o primeiro ano de exposição ao risco será o mesmo ano em que o produto entrou em observação, ou seja, $t_i^* = 0$ (note que, aqui, t_i^* representa a idade de i no seu ano de entrada, que não é, necessariamente, 2000, mas algum ano do período 2000-2007). A função de distribuição acumulada (fda) de T será dada por $F(t)$ e a função de densidade de probabilidade (fdp), por $f(t)$, tal que:

$$F(t) = \Pr(T \leq t)$$

$$f(t) = \frac{\partial F(t)}{\partial t}$$

e a função de sobrevivência, que mostra a probabilidade de o medicamento sobreviver a pelo menos t anos, será dada por:

$$S(t) \equiv 1 - F(t) = \Pr(T > t)$$

Como as funções $S(t)$ e $F(t)$ são probabilidades, as mesmas propriedades destas últimas lhes são atribuídas. A função de sobrevivência é estritamente decrescente (pois $F(t)$ é não decrescente) e tem valores que variam entre um (em t_0) e zero (quando t tende a infinito).

Dadas $S(t)$ e $F(t)$, a *hazard rate* é definida como:

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

e indica a taxa à qual um medicamento pode sair do mercado após t anos, dado que ele permaneceu por t anos. Sendo Δt um intervalo de tempo muito pequeno (“infinitesimal”), a função poderia ser reescrita:

$$h(t)\Delta t = \frac{f(t)\Delta t}{S(t)}$$

onde $h(t)\Delta t$ está relacionada à probabilidade condicional de existir um período de tempo com a duração de exatamente t , dada a condição de sobrevivência até o tempo t . É importante

ressaltar que a *hazard rate* não é uma função de probabilidade, já que se refere ao tempo t , não a Δt ²². Sua única restrição, decorrente das propriedades de $S(t)$ e $f(t)$, é $h(t) \geq 0$.

2.3 O estimador de Kaplan-Meier

O método de Kaplan-Meier (ou produto-limite, como também é conhecido) é uma estimação não-paramétrica das taxas de sobrevivência e de *hazard* que não assume nenhuma hipótese sobre a distribuição dessas funções ao longo do tempo e não é influenciada por nenhuma variável explicativa. Os estimadores podem ser aplicados à amostra inteira ou a subgrupos da amostra, como será feito nesta seção.

O estimador de máxima verossimilhança da função de sobrevivência segundo o método Kaplan-Meier é dado por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j|t_j \leq t} \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right)$$

onde, de acordo com a base de dados deste trabalho, n_j é o número de medicamentos existentes no tempo t_j , d_j é o número dos que saíram nesse mesmo tempo e t_j é o período de um ano, de maneira que $t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_j < \dots < t_k < \infty$. Já a *failure function* é definida por:

$$\hat{F}(t) = 1 - \hat{S}(t).$$

De acordo com a fórmula, a taxa de sobrevivência estimada por Kaplan e Meier (*apud* JENKINS, 2004) nada mais é do que um produtório da proporção de indivíduos (no caso, medicamentos) que sobreviveram a cada período. Assim, a taxa de sobrevivência em t_1 será uma razão onde o numerador é a diferença entre os medicamentos que poderiam ter saído do mercado (todos existentes) e os que saíram de fato (ou seja, o número de produtos que

²² Mais detalhes sobre esta função em Jenkins (2004, p. 15).

sobreviveram), e o denominador é o número de medicamentos existentes no mercado no início do tempo t_1 . Para o ano seguinte, $S(t_2)$ será a proporção do ano anterior, $S(t_1)$, multiplicada pela proporção dos que sobreviveram ao final de t_2 .²³

2.4 O modelo de Cox

O modelo de Cox é talvez o mais utilizado na literatura de análise de sobrevivência. Sua vantagem sobre o método Kaplan-Meier é a inserção de variáveis explicativas no modelo. Com isso, é possível analisar que características específicas de cada produto (e/ou de cada mercado e/ou de cada firma) podem interferir em sua *hazard rate*.

A função da taxa de *hazard* no modelo de Cox é definida por:

$$h_i(t) = h(t, X_i) = h_0(t) \exp(X_i \beta)$$

onde $h_0(t)$ é a *baseline hazard function*, igual para todos os produtos e exclusivamente dependente do tempo; X_i é um vetor de variáveis explicativas para o produto i e β é o vetor dos coeficientes de cada variável a serem estimados. Coeficientes menores que um indicam que a *hazard rate* diminui e a probabilidade de sobrevivência aumenta com o valor da variável; e coeficientes maiores que um indicam o oposto. Em princípio, qualquer função não negativa pode ser usada para traduzir os efeitos de X_i em $h_i(t)$, mas, em praticamente toda a bibliografia estudada, adotou-se a exponencial.

É importante observar que algumas hipóteses tomadas podem limitar o modelo. Em primeiro lugar, porque não é definido nenhum formato para a *baseline hazard function* (e por isso o modelo é considerado semiparamétrico), que pode ser substancialmente diferente em cada população analisada. E segundo porque, usando o método de estimação de verossimilhança parcial, ou *partial likelihood* (PL), ele assume que a *hazard rate* é

²³ Ver Jenkins (2004, p.57) para informações sobre o estimador da *hazard function*.

proporcional ao longo do tempo para todos os indivíduos – por isso o modelo é mais conhecido como *Cox's proportional hazard model* -, o que também pode ser um erro crucial dependendo dos dados estudados.

2.5 Funções de distribuição da *baseline hazard function*

Para uma estimação mais exata, é possível atribuir algumas funções de distribuição à *baseline hazard function* do modelo de Cox. Dependendo do comportamento da *hazard rate*, podem-se distinguir dois tipos de modelos: o “*proportional hazard*” (PH) e o “*accelerated failure-time*” (AFT).

No modelo de PH, se não for definida nenhuma distribuição para $h_0(t)$, obtém-se o modelo de Cox, como acabou de ser visto. Caso contrário, o modelo pode ser chamado também de “*multiplicative hazard model*”, significando que diferenças absolutas em X_i implicam diferenças proporcionais na *hazard* em cada t_i . Note-se que essas mudanças referem-se apenas a variações em X_i , e nada têm a ver com o tempo de sobrevivência do produto em t . As funções de distribuição geralmente aplicadas a esse modelo são: exponencial, Weibull e Gompertz.

No modelo AFT, o logaritmo natural do tempo de sobrevivência ($\ln(t)$) é expresso como uma função linear do vetor de características X , da seguinte maneira:

$$\ln(T) = X\beta + z$$

onde z é o erro com função de densidade $f(\cdot)$. O formato da distribuição do erro é que determinará o modelo de regressão. Se $f(\cdot)$ tiver densidade Normal, será obtido um modelo de regressão lognormal. Analogamente, tendo $f(\cdot)$ uma distribuição logística, o modelo será log-logístico. Ou ainda, tomando $f(\cdot)$ igual à distribuição de valor extremo, tem-se uma

regressão exponencial ou de Weibull, dependendo do parâmetro, que será estimado. Para entender por que o tempo é acelerado nesse modelo, considere-se um fator φ , onde:

$$\varphi \equiv \exp(-X\beta)$$

tal que:

$$\ln(T\varphi) = z$$

O termo φ , que é constante por definição, atua como um fator de escala de tempo. Se φ for maior que um, é como se o relógio andasse mais rápido: a escala de tempo para o produto com as características X é $T\varphi$, enquanto para alguém com $X = 0$, a escala de tempo será apenas T . O fracasso (*failure*) é acelerado, e a sobrevivência encurtada. No caso de φ menor que um, o relógio bate mais devagar: o fracasso é “desacelerado” e a sobrevivência prolongada.

Nas seguintes subseções, serão definidas as funções de sobrevivência e de *hazard* para cada uma das distribuições citadas. Para maiores detalhes, ver Jenkins (2004).

2.5.1 Modelos de Weibull e exponencial

Ambos os modelos podem ser aplicados a PH e a AFT. A distribuição de Weibull é indicada para dados com *hazard rates* monotônicas crescentes ou decrescentes exponencialmente ao longo do tempo, enquanto a distribuição exponencial é mais adequada para taxas constantes de *hazard*.

Para o caso de PH, a *baseline hazard function* será igual a um se a regressão for exponencial, e igual a pt^{p-1} se a regressão for Weibull, onde p é um parâmetro auxiliar a ser estimado a partir dos dados. Alguns autores preferem utilizar $\sigma = 1/p$ ao invés de p .

Já no caso de um modelo com AFT, descrito por $\ln(t_i) = X_i\beta^* + z_i$, z_i tem uma distribuição parametrizada por σ e $\beta^* = -\sigma\beta$. Essa relação é válida somente se o parâmetro

auxiliar p for constante, ou seja, independente de X . As funções de sobrevivência e de *hazard* da Weibull são:

$$S(t) = \exp(-\lambda^p t)$$

$$h(t) = p\lambda^{p-1} t^{p-1}$$

onde $\lambda_i = \exp(X_i\beta)$ para modelos de PH, e $\lambda_i = \exp(-X_i\beta)$ para modelos de AFT. Se $p = 1$, as funções reduzem-se à distribuição exponencial.

2.5.2 Modelo de Gompertz

O modelo de Gompertz só é aplicável a *hazard rates* proporcionais, e só é indicado quando estas forem monotônicas crescentes ou decrescentes exponencialmente. As funções de sobrevivência e de *hazard* têm dois parâmetros, de acordo com as fórmulas abaixo:

$$S(t) = \exp\{-\lambda\gamma^{-1}(e^{\gamma t} - 1)\}$$

$$h(t) = \lambda \exp(\gamma t)$$

Tomando $\lambda_i = \exp(X_i\beta)$, a *baseline hazard function* pode ser definida como $h_0(t) = \exp(\gamma t)$, onde γ é um parâmetro auxiliar a ser estimado a partir dos dados. Se a *hazard function* for crescente, γ é positivo; se for decrescente, γ é negativo; se for igual a λ para todo t , γ é zero, e o modelo reduz-se à distribuição exponencial.

2.5.3 Modelos lognormal e log-logístico

Essas duas distribuições podem ser implementadas somente em modelos de AFT, com *hazard rates* não monotônicas, especificamente as que inicialmente crescem e depois decrescem. Apesar de muito similares entre si, tendem a produzir resultados diferentes. Na distribuição lognormal, o logaritmo natural do tempo segue uma distribuição Normal; na log-

logística, o logaritmo natural tem distribuição logística. As funções de sobrevivência e de densidade da lognormal são:

$$S(t) = 1 - \Phi\left\{\frac{\ln(t)}{\sigma}\right\}$$

$$f(t) = \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[\frac{-1}{2\sigma^2}(\ln(t) - \mu)^2\right]$$

onde $\Phi(z)$ é a função de distribuição acumulada Normal Padrão. A regressão lognormal é obtida quando $\mu = X_i\beta$, considerando o desvio padrão σ um parâmetro auxiliar a ser estimado a partir dos dados. Já a regressão log-logística é obtida se z_i tiver função de densidade logística. As funções de sobrevivência e de densidade da log-logística são:

$$S(t) = \left\{1 + (\lambda t)^{\frac{1}{\gamma}}\right\}^{-1}$$

$$f(t) = \frac{\lambda^{\frac{1}{\gamma}} t^{\frac{1}{\gamma}-1}}{\gamma \left\{1 + (\lambda t)^{\frac{1}{\gamma}}\right\}^2}$$

Esse modelo é implementado parametrizando-se $\lambda_i = \exp(-X_i\beta)$ e tratando o parâmetro de escala γ como um parâmetro auxiliar a ser estimado a partir dos dados.

2.5.4 Modelo Gamma generalizado

O modelo Gamma generalizado também só pode ser aplicado a modelos de AFT. As funções de sobrevivência e densidade são:

$$S(t) = \begin{cases} 1 - I(\gamma, u), & \kappa > 0 \\ 1 - \Phi(z), & \text{se } \kappa = 0 \\ I(\gamma, u), & \kappa < 0 \end{cases}$$

$$f(t) = \begin{cases} \frac{\gamma^\gamma}{\sigma t \sqrt{\gamma} \Gamma(\gamma)} \exp(z\sqrt{\gamma} - u), & \text{se } \kappa \neq 0 \\ \frac{1}{\sigma t \sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-z^2}{2}\right), & \kappa = 0 \end{cases}$$

onde $\gamma = |\kappa|^{-2}$, $z = \text{sign}(k)[\ln(t) - \mu]/\sigma$, $u = \gamma \exp(k|z|)$, $\Phi(z)$ é a função de distribuição acumulada Normal Padrão, e $I(a, x)$ é a função Gamma incompleta. Tomando $\mu = X_i \beta$, podem-se estimar os parâmetros auxiliares κ e σ a partir dos dados.

A *hazard function* da distribuição Gamma generalizado é extremamente flexível, permitindo diversos formatos, inclusive casos especiais da distribuição de Weibull quando $\kappa = 1$; exponencial quando $\kappa = 1$ e $\sigma = 1$; e lognormal quando $\kappa = 0$. Em muitos casos, o modelo de Gamma generalizado é utilizado para comparação e seleção entre modelos paramétricos, a partir, por exemplo, do teste Wald.

2.6 O modelo paramétrico

A escolha das variáveis explicativas que serão usadas nos modelos paramétricos a serem estimados baseia-se no exposto na seção 1.2. Elas podem ser divididas em três grupos, de acordo com o que caracterizam: o produto, a firma e o mercado.

O primeiro grupo é composto por três variáveis binárias constantes ao longo do tempo para cada medicamento, “genérico”, “referência” e “número de apresentações”, além do faturamento defasado em um ano, cuja correlação com a taxa de sobrevivência sempre se mostrou positiva nos artigos estudados. As primeiras serão tratadas com mais detalhes na segunda seção do próximo capítulo.

Para os atributos do laboratório, foram considerados sua idade (na indústria e no mercado) e seu faturamento, no intuito de se obter valores que pudessem representar sua experiência (na indústria e no mercado) e seu tamanho, respectivamente. Supõe-se que as três

variáveis aumentam a probabilidade de sobrevivência do produto, como foi visto no primeiro capítulo e será argumentado no último. Ainda sobre a firma, espera-se captar (i) o efeito substituição adotado em Greenstein e Wade (1998) e em Asplund e Sandin (1999) através do número de lançamentos do laboratório na mesma classe e (ii) o nível de diversidade da firma através do número de marcas da mesma no mercado.

Quanto às características do mercado, optou-se por variáveis que medissem o grau de concorrência na classe (a partir do número de marcas existentes e entrantes em cada nicho comercial) e o nível de maturidade do mercado (nesse caso, foi usada como *proxy* a idade da classe, calculada pela idade da marca mais antiga vendida nela), supondo que quanto mais concorrido e mais jovem for o mercado, maior a probabilidade de um produto sair.

CAPÍTULO 3 - RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas as primeiras características da indústria farmacêutica em relação à duração dos produtos observadas a partir de simples estatísticas descritivas da base de dados. Em seguida, de acordo com o método Kaplan-Meier descrito no capítulo anterior, serão mostrados os resultados não-paramétricos sobre análise de sobrevivência dos medicamentos. A terceira seção tratará das estimações semiparamétricas, e a última das regressões rodadas segundo os modelos apresentados na seção 2.5.

3.1 Estatísticas descritivas

A base de dados deste trabalho é composta por 6.763 marcas (incluindo genéricos) vendidas em pelo menos um ano do período entre 2000 e 2007, contabilizando 34.991 observações. Em média, cada marca esteve presente durante cinco anos da amostra. O medicamento mais antigo da amostra completou 74 anos no mercado em 2007. Ocorreram, durante os oito anos observados, 1.449 saídas.

Tabela 1: Números de entradas e saídas de medicamentos em cada ano

Ano	Marcas	Entradas	Saídas
2000	3.020	392	65
2001	3.464	349	123
2002	3.993	498	157
2003	4.287	398	210
2004	4.621	329	249
2005	5.087	382	321
2006	5.205	296	324
2007	5.314	276	-
Total	6.763	2.920	1.449

Fonte: elaboração própria

Foram encontradas 74 marcas sob patente em pelo menos um ano da amostra, de 26 laboratórios diferentes, em 34 classes terapêuticas, sugerindo uma média de quase três patentes por laboratório e pouco mais de duas por classe - na base de dados completa, há 274 laboratórios e 194 classes de nível três. Há registro de saída de seis medicamentos ainda sob patente, todos com idades entre quatro e seis anos.

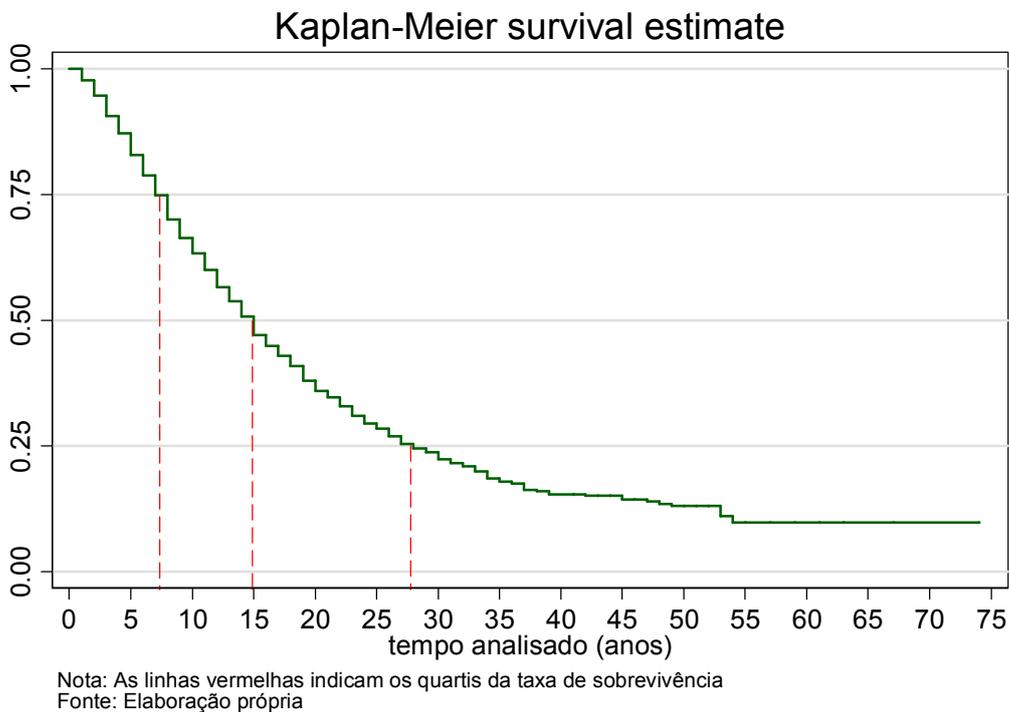
O período de proteção da patente é de 20 anos, a contar da data do pedido de registro no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial), que sempre precede o lançamento do produto no mercado. Subtraindo 20 anos da data de expiração da patente, e comparando o resultado com o ano de entrada do medicamento, obteve-se o tempo de “demora” que o medicamento leva para ser comercializado desde o pedido de registro da patente. A média e a mediana foram de 11 anos, restando apenas nove de monopólio da marca no mercado. O medicamento mais “rápido” entrou quatro anos após seu registro no INPI, e o mais “lento”, apenas um ano antes da expiração de sua patente.

Como o número de produtos patenteados tem baixíssima representatividade na amostra (cerca de 1%), 92% deles são censurados à direita e nenhum tinha mais de 11 anos em 2007, a estimação da sobrevivência desses medicamentos não será analisada separadamente, e tampouco a variável “patente” será utilizada para explicar maiores ou menores taxas de sobrevivência de um determinado produto. Havendo disponibilidade de uma base de dados com melhores informações sobre patentes, a inclusão desta variável é recomendada em tal análise. E, ainda que os números apresentados no parágrafo anterior possam ser elementos de uma interessante discussão sobre o período de duração de patentes, onde a estimação da probabilidade de saída enriqueceria em muito o debate, o tema foge do escopo deste trabalho, que pretende estudar a duração de todos os medicamentos da indústria farmacêutica, sem distinção entre patenteados ou não.

3.2 Estimacões não-paramétricas

O Gráfico 3 mostra a função de sobrevivência estimada pelo método de Kaplan-Meier (descrito no capítulo anterior) para a amostra toda.

Gráfico 3: Estimacão pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência da indústria farmacêutica

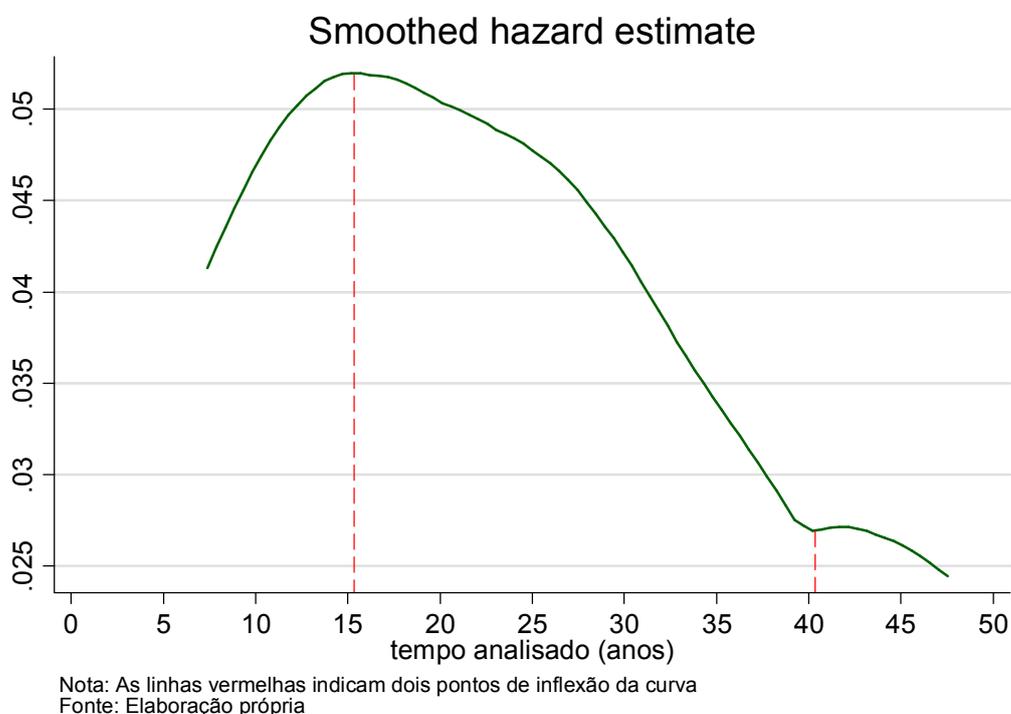


Como pode ser visto no gráfico acima, 50% dos medicamentos não sobrevivem a mais de 15 anos na indústria farmacêutica brasileira; um quarto permanece durante cerca de sete anos; enquanto outro quarto dura mais de 28 anos no mercado. Esses são números relativamente altos, se compararmos, por exemplo, com o mercado de cervejas da Suécia entre 1989 e 1995 estudado por Asplund e Sandin (1999), que estimaram que 50% dos produtos desaparecem dentro de quatro anos. Talvez os números não sejam comparáveis por se tratar de indústrias com tecnologias totalmente diferentes, e mercados com níveis de

regulação distintos, além das grandes distâncias geográfica e temporal. Uma comparação menos longínqua seria com o resultado obtido por Requena-Silvente e Walker (2005), que estudaram o mercado automobilístico no Reino Unido no período 1971-1998. Apesar das enormes diferenças, essa já é uma indústria mais intensiva em capital, como a farmacêutica. Os autores estimaram que cerca da metade dos modelos de carros tende a ser retirada do mercado após oito anos. Infelizmente, não foram encontrados estudos que analisassem a sobrevivência de um remédio, para que os resultados encontrados neste trabalho pudessem ser comparados.

O Gráfico 4 traz a probabilidade de “morte” do medicamento em t_i , dado que ele sobreviveu até t_i , segundo o método Kaplan-Meier.

Gráfico 4: Estimação pelo método Kaplan-Meier da *hazard rate* da indústria farmacêutica

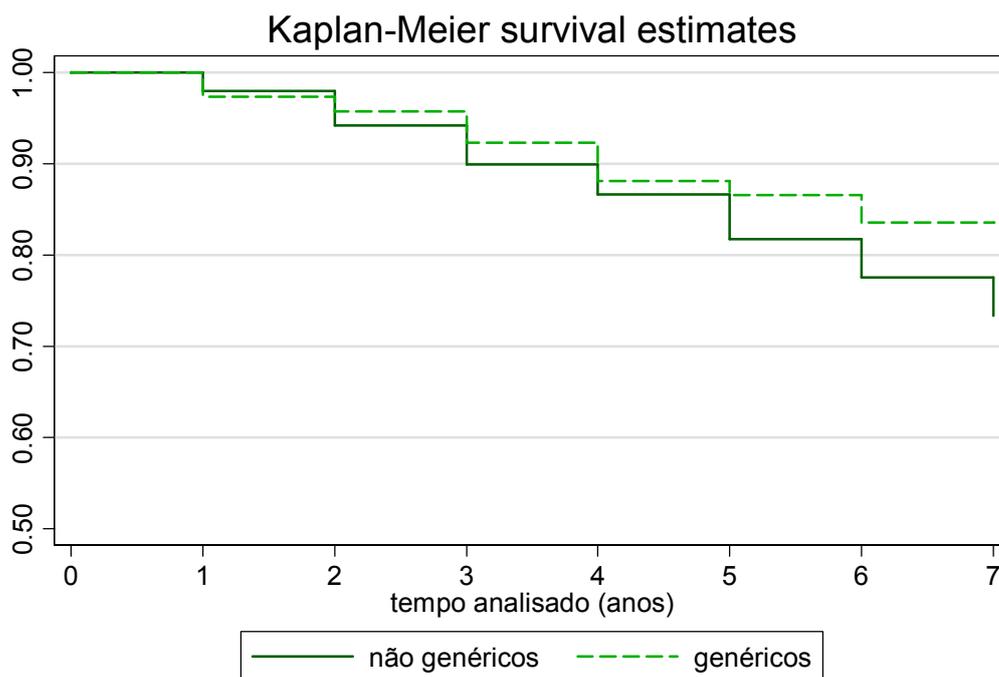


A probabilidade de saída de um medicamento é crescente até os primeiros 15 anos. Tendo passado de 15 anos, quanto mais “velho” for o produto, menor a sua probabilidade de “morte”, principalmente depois dos 25 anos, quando a taxa cai mais aceleradamente. No entanto, há outro ponto de inflexão na curva, por volta dos 40 anos, onde a *hazard rate* ensaia um crescimento, voltando a cair logo em seguida.

Essa análise indica que a dificuldade de se manter no mercado é menor, e cada vez menor, até os primeiros quinze anos. A partir de então, quem conseguiu sobreviver tem chances de se manter por muito mais tempo, já que, em média, sairão do mercado, a cada ano, menos de 4% dos medicamentos sobreviventes.

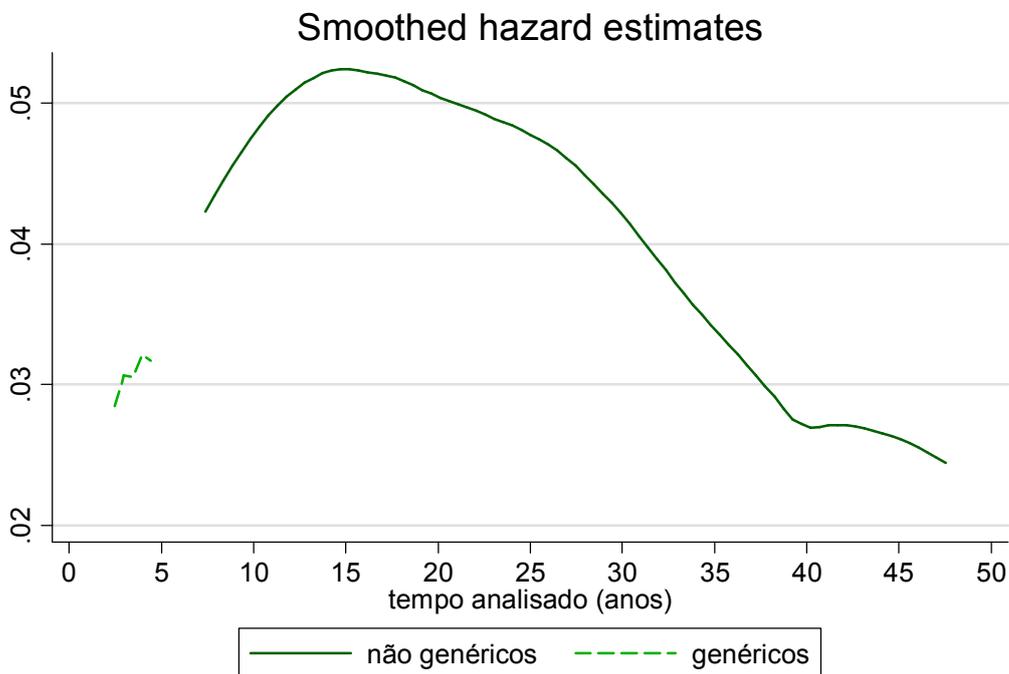
Ainda que o método de Kaplan-Meier seja bastante restrito ao dar apenas uma visão geral de como se comporta a indústria como um todo, os gráficos a seguir mostrarão as duas funções estimadas de acordo com algumas características do produto que não variam no tempo.

Gráfico 5: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência por genérico e não genérico



Fonte: Elaboração própria

Gráfico 6: Estimação pelo método Kaplan-Meier da *hazard rate* por genérico e não genérico



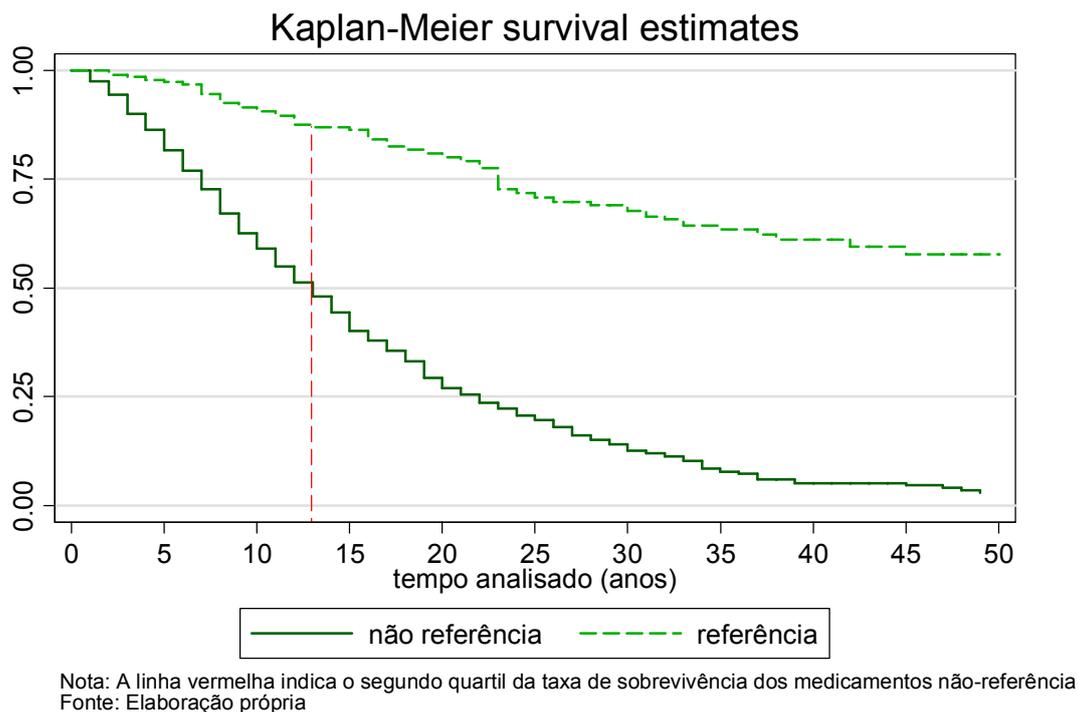
Fonte: Elaboração própria

Como os medicamentos genéricos só foram assim distinguidos a partir do ano 2000, com a exigência de teste de bioequivalência e biodisponibilidade às marcas de referência, a base de dados deste trabalho não tem genéricos com mais de sete anos, o que pode sub ou superestimar as taxas apresentadas. Dos 6.173 fármacos considerados na estimação de Kaplan-Meier, 1.329 foram classificados como genéricos. Fazendo essa ressalva, tem-se que a probabilidade de sobrevivência desse tipo de medicamento é ligeiramente maior que a dos demais, e a *hazard rate* significativamente menor, não chegando a 3,5%, embora monotonicamente crescente.

Maiores conclusões não podem ser tiradas, já que o tempo de exposição à concorrência, ou melhor, ao risco de mortalidade, é relativamente curto, impedindo análises mais profundas.

Já os medicamentos de referência (898, contra 5.275 não-referência) merecem uma atenção maior na análise dessas taxas, como mostram os gráficos 7 e 8, a seguir.

Gráfico 7: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência por referência e não referência

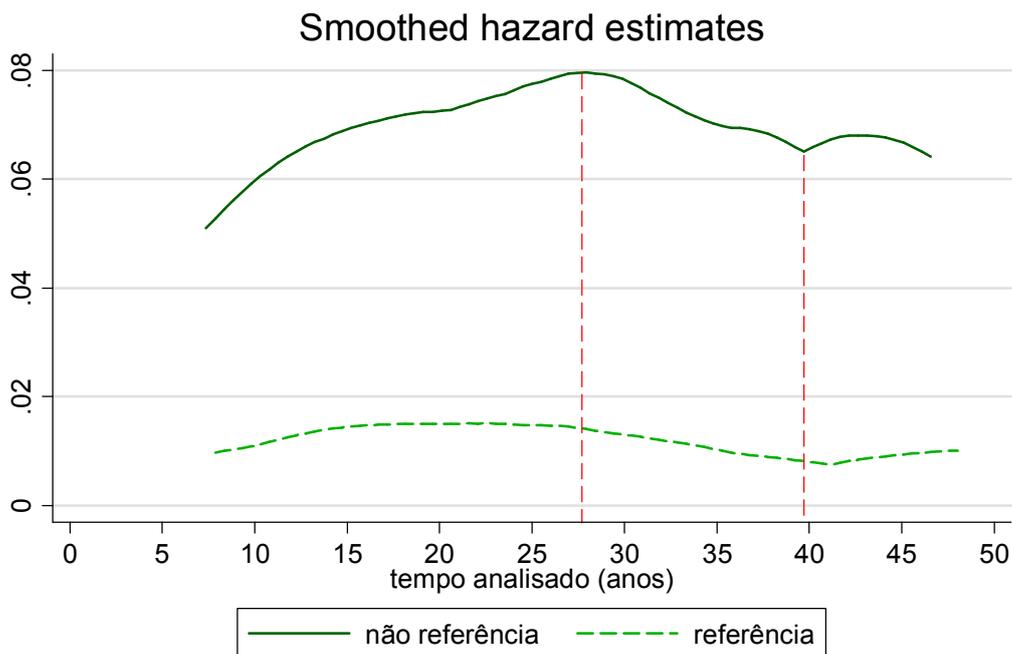


As taxas de sobrevivência de um medicamento de referência são significativamente mais altas - em comparação aos “não-referência”. Estes últimos têm 50% de chances de sobreviver por mais de 13 anos, enquanto os primeiros, para atingir essa mesma duração, têm uma probabilidade maior que 80%.

Comparando com o Gráfico 4, que analisa conjuntamente os dois tipos de medicamentos, pode-se inferir que os remédios de referência têm pouco peso na amostra, já que suas taxas de sobrevivência tão elevadas não são capazes de aumentar tanto a média estimada para o total da amostra (a mesma taxa de 50% é observada aos 15 anos, apenas dois anos depois de quando é observada para os medicamentos que não são referência,

exclusivamente). De fato, os medicamentos de referência representam 14,5% do total analisado, que não é uma proporção desprezível.

Gráfico 8: Estimação pelo método Kaplan-Meier da *hazard rate* por referência e não referência



A *hazard rate* dos medicamentos de referência é muito menos oscilante do que a do restante dos medicamentos, mantendo-se perto do nível de 1% durante todo o período. Para os demais, a taxa mantém-se bem mais elevada, atingindo seu pico (8%) entre os 25 e 30 anos de idade. Após isto, a curva tem o mesmo formato exposto no Gráfico 4 (ambas apresentam uma queda de pouco mais de um ponto percentual no período, e em seguida desenharam uma parábola côncava para baixo), apesar de as taxas do gráfico acima serem maiores.

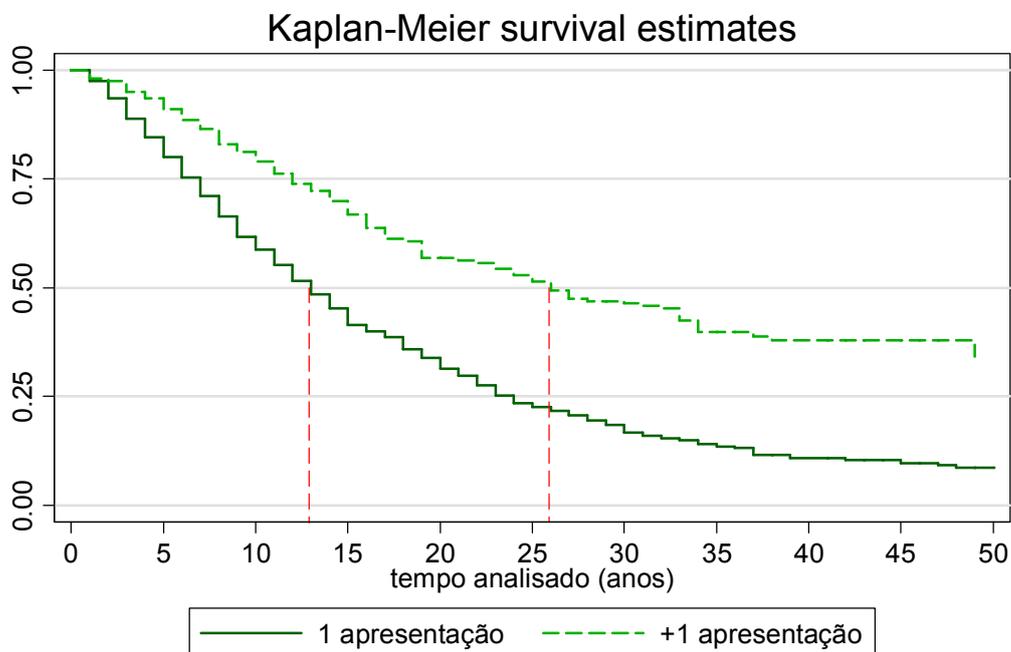
É importante notar que os resultados obtidos pelo método Kaplan-Meier não indicam qualquer tipo de relação causa-efeito, mas apenas as proporções de sobrevivência e mortalidade em cada ano. Fato é que, em geral, os medicamentos de referência são marcas já

bem estabelecidas no mercado, que ganharam reputação de qualidade ao longo do período de monopólio, quando sob proteção de patente. Fiuza e Lisboa apontam que,

até certo ponto, fica difícil para o profissional [médico] distinguir as dimensões de qualidade relacionadas à substância [princípio ativo] daquelas dimensões que separam medicamentos de referência e genéricos. As incertezas decorrentes criam um diferencial de qualidade percebido pelos agentes. (FIUZA E LISBOA, 2001, p.14)

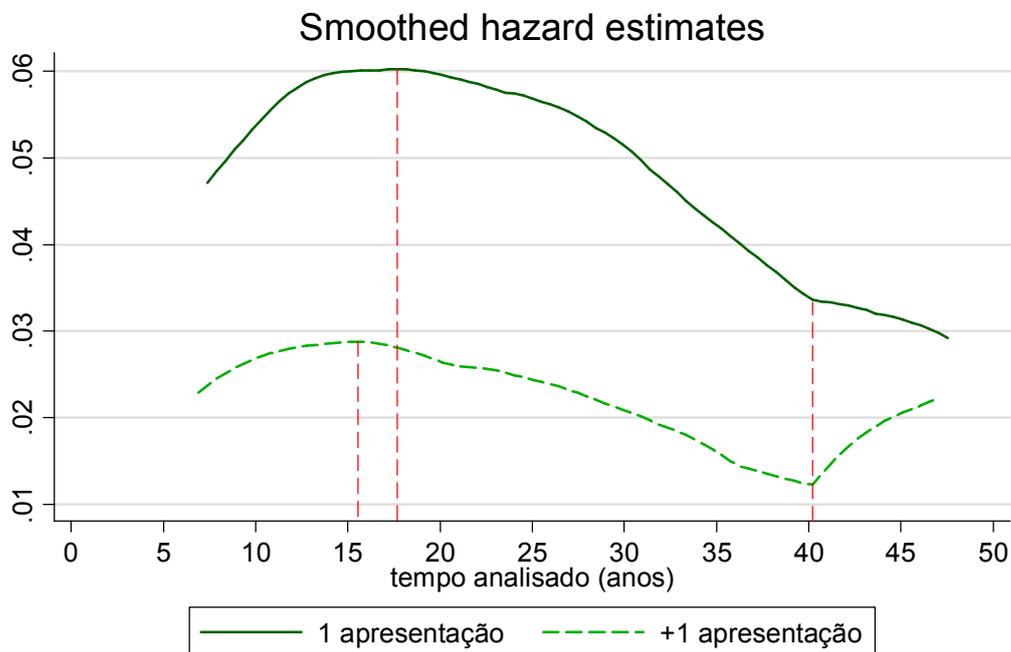
O último par de subgrupos a ser analisado é o que divide a amostra entre marcas com uma única apresentação (1.937) e marcas com mais de uma (4.212) no mesmo ano. Nenhum medicamento com uma única apresentação lançou outra durante o período amostral, e nenhum medicamento com mais de uma passou a ser vendido apenas com uma apresentação no mesmo período.

Gráfico 9: Estimação pelo método Kaplan-Meier da taxa de sobrevivência por número de apresentações



Nota: As linhas vermelhas indicam o segundo quartil das taxas de sobrevivência
Fonte: Elaboração própria

Gráfico 10: Estimação pelo método Kaplan-Meier da *hazard rate* por número de apresentações



Taxas de sobrevivência mais altas e taxas de mortalidade mais baixas, como observado nos gráficos 9 e 10, são, *a priori*, resultados intuitivos. Isto porque, tomando o número de apresentações como uma aproximação da diversificação do produto, é de se esperar que produtos mais diversificados sobrevivam mais tempo no mercado e tenham menos chances de morrer, já que a saída de uma apresentação não significa que a marca não seja mais vendida, mas que apenas uma de suas versões saiu do mercado, enquanto outras podem ainda estar dando altos lucros ao fabricante.

Ao se vender um medicamento em diferentes quantidades e dosagens por embalagem, em diversas vias de administração, atinge-se um maior número de consumidores, já que muitas vezes estes são impedidos de tomar um remédio em determinada forma de aplicação, ainda que lhes seja recomendado o consumo de tal princípio ativo.

As marcas de única apresentação têm 50% de chances de sobreviver após 13 anos no mercado, enquanto as que possuem variadas formas de apresentação atingem essa taxa com mais de 10 anos a mais de existência. Quanto à *hazard rate*, as curvas têm o mesmo formato nos dois subgrupos durante todo o ciclo de vida do produto, embora as marcas diversificadas tenham pelo menos dois pontos percentuais a menos.

Contudo, cabe levantar a hipótese de endogeneidade nesses resultados. Muitos medicamentos são lançados apenas sob uma forma de apresentação e, conforme vão ganhando espaço e reputação no mercado, passam a ser vendidos também com outras apresentações. Assim, pode ser que a amostra dos produtos com variadas apresentações esteja enviesada, abrangendo, em sua maioria, marcas já estabelecidas no mercado e, logo, com maiores taxas de sobrevivência. Ou seja, não é (necessariamente) por haver mais de uma apresentação do medicamento que ele dura mais tempo, mas por já estar há mais tempo no mercado, ele passou a ser vendido com mais de uma apresentação. Valendo essa hipótese, esse seria um processo de longo prazo, já que não foi observada nenhuma mudança no valor dessa variável durante os oito anos da amostra.

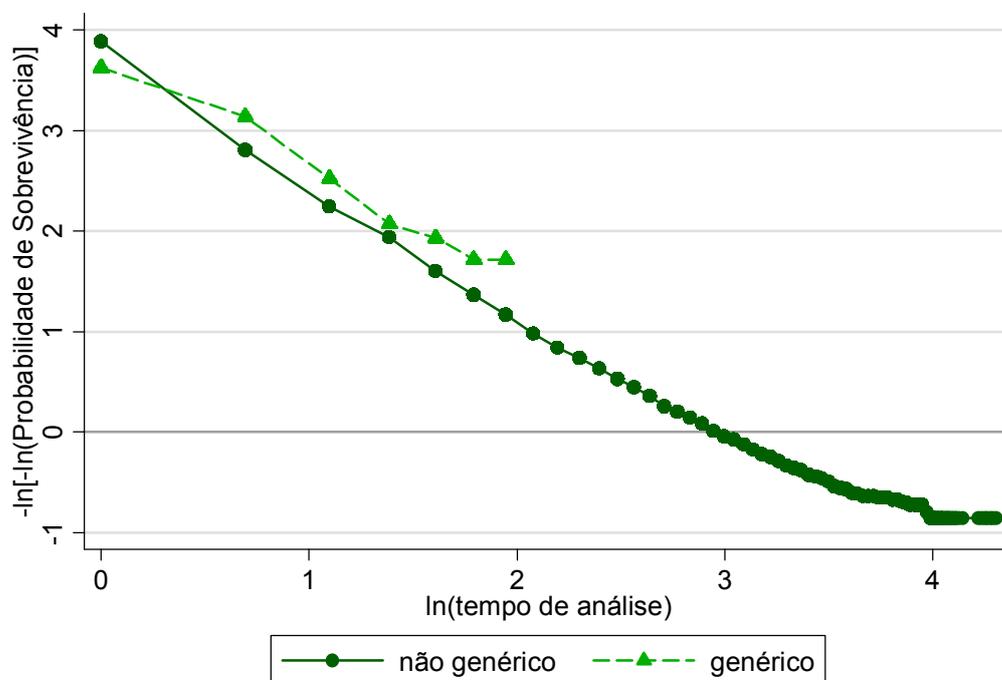
3.3 Estimações semiparamétricas

Antes de se estimar o modelo semiparamétrico de Cox, convém empregar dois recursos disponibilizados pelo *software* Stata, que propõem testar a validade da hipótese assumida pelo modelo de Cox de que a *hazard rate* é proporcional ao longo do tempo para cada indivíduo. O primeiro, cujo comando se chama “stphplot”, é a plotagem da curva $-\ln[-\ln(\textit{sobrevivência})]$ para cada categoria contra $\ln(\textit{tempodeanálise})$ – conhecido como “*log-log plots*”. Se as curvas forem paralelas, aceita-se a hipótese de que a *hazard* é proporcional. O segundo “teste”, “stcoxkm”, é uma comparação entre as curvas de sobrevivência observadas pelo método Kaplan-Meier e as preditas pelo modelo de Cox, para

as mesmas variáveis. Quanto mais perto estiverem os valores observados dos preditos, mais confiável é a hipótese de *proportional hazard*, já que valida o modelo de Cox.

O Gráfico 11, desenhado para a variável “genérico”, mostra que as duas curvas se cruzam em determinado ponto e, portanto, não são paralelas. Isto significa que a *hazard rate* não é proporcional ao longo do tempo, já que os valores do eixo das ordenadas (uma função da taxa de sobrevivência) são mais altos para os não genéricos em certo período, e depois mais altos para os genéricos, indicando que não há uma regularidade nesse critério.

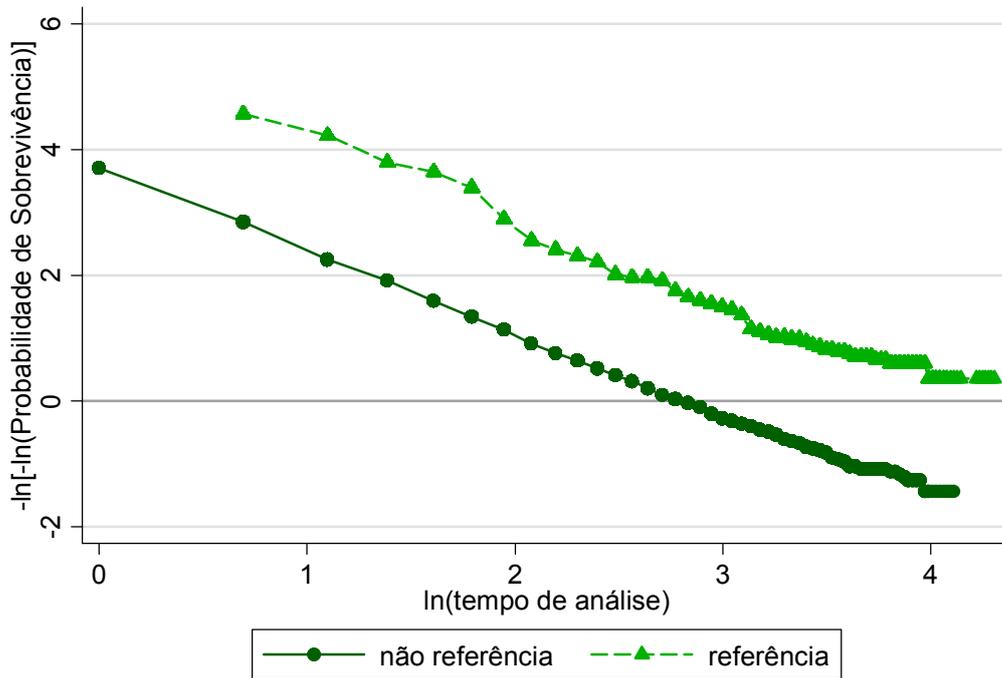
Gráfico 11: Stphplot da variável “genérico”



Fonte: Elaboração própria

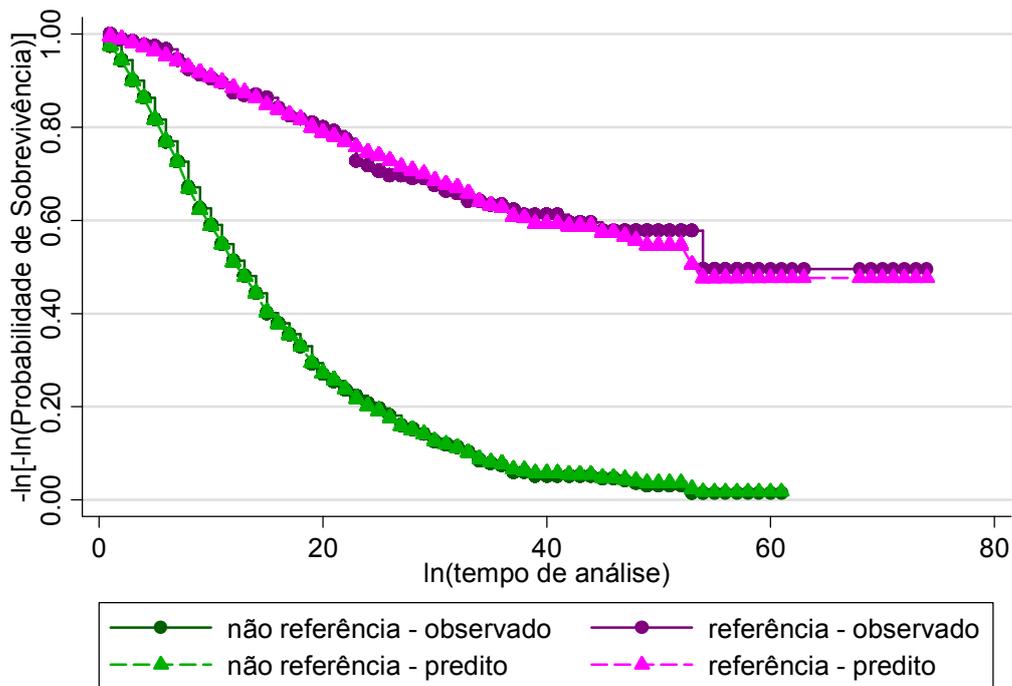
Já o uso da variável “referência” como explicativa para a *hazard rate* de medicamentos no modelo de Cox não é tão ruim. As curvas do Gráfico 12 não são exatamente paralelas, mas se aproximam bastante disso. Para checar a validade do modelo de Cox, compararam-se os modelos preditos com os observados no método de Kaplan-Meier. Nota-se, pelo Gráfico 13, que os valores da taxa de sobrevivência dos medicamentos de referência são superestimados em um momento, e subestimados em outros, principalmente nas idades mais avançadas.

Gráfico 12: Stphplot da variável “referência”



Fonte: Elaboração própria

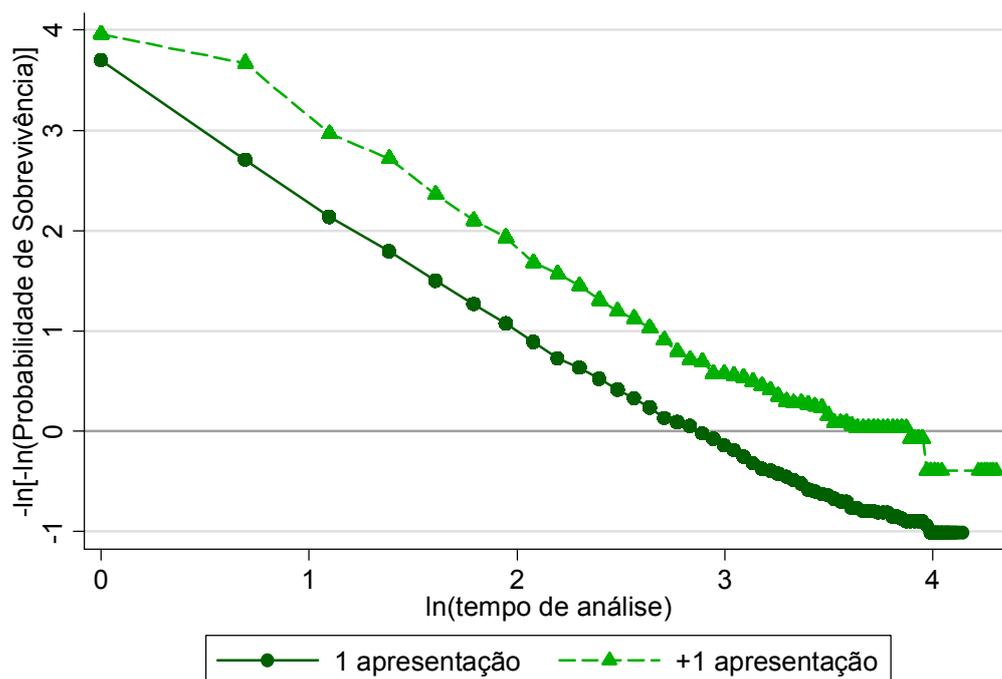
Gráfico 13: Stcoxkm da variável “referência”



Fonte: Elaboração própria

Quanto à variável que indica o número de apresentações por marca, as taxas de sobrevivência são proporcionais entre os dois tipos de medicamentos durante a maior parte do tempo analisado, com exceção do início e do fim, quando a curva dos produtos mais diversificados oscila levemente, enquanto a outra se mantém linear (Gráfico 14). No Gráfico 15, é possível conferir o impacto dessas variações nas estimações de Cox. De fato, os valores preditos dos medicamentos com mais apresentações nem sempre coincidem com os valores observados e, mais uma vez, as maiores diferenças concentram-se nas observações dos produtos mais antigos.

Gráfico 14: Stphplot da variável “nº de apresentações”

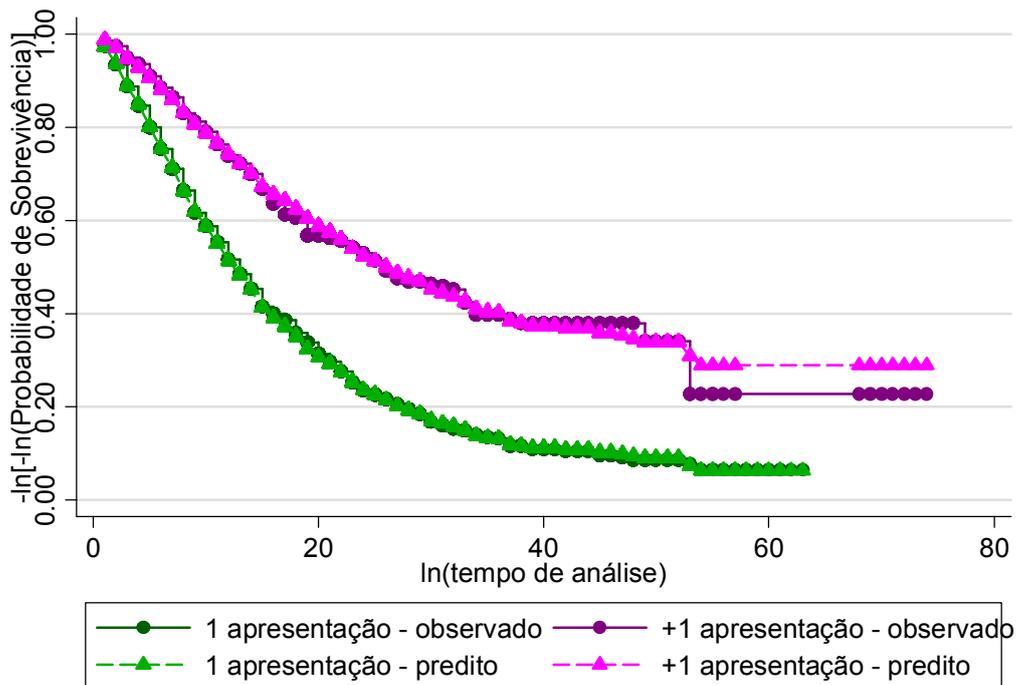


Fonte: Elaboração própria

Ainda que as estimações do modelo Cox não pareçam tão inexatas, e o paralelismo das curvas dos “stphplot” seja rejeitado apenas nos t_i iniciais e finais, preferiu-se adotar um modelo alternativo julgado mais apropriado, que considera a *hazard rate* não proporcional ao

longo do tempo – ou seja, um modelo com AFT. Essa hipótese será testada pelos parâmetros a serem estimados em cada regressão.

Gráfico 15: Stcoxkm da variável “nº de apresentações”



Fonte: Elaboração própria

3.4 Estimções paramétricas

Optando-se, então, por uma estimação paramétrica do tipo AFT, foram testados cinco modelos com as mesmas variáveis explicativas e diferentes funções de distribuição, a saber: Weibull, exponencial, log-logística, lognormal e Gamma generalizado. Os resultados estão na Tabela 2.

A hipótese adotada na seção 3.3, de que a *hazard rate* não é proporcional ao longo do tempo, é corroborada pelos valores estimados dos parâmetros auxiliares das regressões. No

Tabela 2: Regressões de modelos AFT

	Weibull		Exponencial		Log-logístico		Lognormal		Gamma generalizado	
Produtos	6.149		6.149		6.149		6.149		6.149	
Observações (produto x ano observado)	27.988		27.988		27.988		27.988		27.988	
Saídas	1.136		1.136		1.136		1.136		1.136	
LR chi2(17)	1.762,24		1.666,75		1.693,12		1.692,67		1.769,09	
Prob>chi2	0,00		0,00		0,00		0,00		0,00	
Log-verossimilhança	-1.730,886		-1.814,456		-1.718,018		-1.711,518		-1.673,040	
AIC	3.493,772		3.658,911		3.468,035		3.455,036		3.380,081	
BIC	3.625,605		3.782,504		3.599,868		3.586,869		3.520,153	
Variáveis explicativas	Coefficiente	Erro padrão	Coefficiente	Erro padrão	Coefficiente	Erro padrão	Coefficiente	Erro padrão	Coefficiente	Erro padrão
Genérico	-0,2350 ***	0,0607	0,0233	0,1065	-0,3035 ***	0,0525	-0,3399 ***	0,0522	-0,3018 ***	0,0566
Referência	0,5930 ***	0,0803	0,9698 ***	0,1370	0,4967 ***	0,0802	0,6115 ***	0,0839	0,6034 ***	0,0850
# apresentações	0,5328 ***	0,0469	0,8746 ***	0,0756	0,5086 ***	0,0447	0,5058 ***	0,0455	0,5592 ***	0,0477
# marcas outros lab mesma classe	0,0010 **	0,0004	0,0015 **	0,0008	0,0017 ***	0,0005	0,0020 ***	0,0005	0,0017 ***	0,0005
# marcas mesmo lab mesma classe	-0,0336 ***	0,0110	-0,0446 **	0,0196	-0,0332 ***	0,0116	-0,0270 **	0,0118	-0,0292 **	0,0120
# marcas mesmo lab outras classes	0,0007 **	0,0003	0,0010	0,0006	0,0009 ***	0,0003	0,0011 ***	0,0003	0,0010 ***	0,0003
# entrantes outros lab mesma classe	-0,0133 ***	0,0040	-0,0210 ***	0,0070	-0,0185 ***	0,0042	-0,0198 ***	0,0044	-0,0183 ***	0,0044
# entrantes mesmo lab mesma classe	0,0628	0,0369	0,3541 ***	0,0661	0,0090	0,0334	-0,0173	0,0321	0,0109	0,0352
fatur	0,1623 ***	0,0082	0,2933 ***	0,0081	0,1888 ***	0,0084	0,2064 ***	0,0086	0,1994 ***	0,0090
fatur mesmo lab mesma classe	0,0012	0,0040	0,0172 **	0,0072	-0,0069	0,0041	-0,0048	0,0044	-0,0019	0,0044
fatur mesmo lab outras classes	-0,0020	0,0062	-0,0101	0,0114	-0,0026	0,0078	-0,0035	0,0086	-0,0045	0,0078
idade da classe	0,1814 ***	0,0474	0,3425 ***	0,0818	0,2033 ***	0,0456	0,2446 ***	0,0484	0,2239 ***	0,0491
idade do lab na classe	0,3754 ***	0,0353	-0,0872 **	0,0420	0,3384 ***	0,0326	0,2157 ***	0,0325	0,2570 ***	0,0358
idade do lab	-0,094 ***	0,0320	-0,1405 **	0,0566	-0,0739 **	0,0292	-0,0817 ***	0,0298	-0,0878 ***	0,0315
constante	0,1834	0,1864	-0,3133	0,3263	-0,3978 **	0,1902	-0,4745 **	0,2015	-0,2351	0,2027
	p				gamma		sigma		kappa	
	1,7714	0,0710			0,3878	0,0119	0,7543	0,0200	0,4507	0,0492
	1/p								sigma	
	0,5645	0,0226							0,6801	0,0228

*** estatisticamente significante a 1%

** estatisticamente significante a 5%

modelo de Weibull, o valor estimado de p foi maior que um e seu intervalo de confiança não inclui um, indicando que a *hazard rate* cresce com o tempo. No log-logístico, obteve-se $\gamma < 0,5$, e no lognormal, $0,5 < \sigma < 1$, ambos significando que a *hazard rate* cresce rapidamente no início, mas logo em seguida decresce, e com velocidade bem mais baixa.

Segundo os critérios de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), o melhor dos cinco modelos é o Gamma generalizado, por possuir os menores valores (3.380 e 3.520, respectivamente). No entanto, como descrito no capítulo anterior, essa função pode ser apresentada em diversos formatos de distribuição, recomendando-se a realização do teste Wald. A Tabela 3 resume o resultado do teste.

Tabela 3: Teste Wald sobre o modelo Gamma generalizado

hipótese nula	kappa = 1	kappa = 0
chi2 (1)	124,56	83,84
Prob > chi2	0.0000	0.0000

Fonte: elaboração própria

Quando $\kappa = 1$, a distribuição Gamma tem o mesmo formato da Weibull. Se, além disso, σ for igual a zero, a distribuição é exponencial. E no caso de $\kappa = 0$, tem-se uma distribuição lognormal. Os resultados dos dois testes rejeitam as hipóteses nulas de que $\kappa = 1$ e $\kappa = 0$, respectivamente, embora, tendo que escolher entre um dos dois valores, certamente κ se aproxima mais de 0 do que de 1. De fato, pelos critérios acima citados (de Akaike e Bayesiano), a distribuição lognormal ajusta melhor os dados em relação à distribuição de Weibull. Além disso, os coeficientes estimados pela função Gamma são mais próximos dos coeficientes da lognormal do que dos da Weibull.

Independente do formato mais adequado da distribuição da *hazard rate*, nove das quatorze variáveis explicativas utilizadas foram estatisticamente significantes em todas as

cinco regressões, quase sempre com o mesmo sinal (uma exceção para o modelo exponencial), e apenas uma variável não teve significância em nenhuma das regressões.

Como dito anteriormente, todas as variáveis de faturamento, de número de marcas e de número de entrantes foram defasadas em um ano. Além disso, as variáveis de faturamento e de idade foram medidas em logaritmo. As únicas variáveis que não variam no tempo foram as utilizadas para formar os subgrupos nas estimações de Kaplan-Meier: as *dummies* de genérico (zero para não genéricos e um para genéricos), referência (zero para não referência e um para referência) e número de apresentações (zero para uma apresentação, e um para mais de uma apresentação).

Para a análise dos resultados de uma regressão com AFT, deve-se ter em mente que um coeficiente com sinal positivo (negativo) - e estatisticamente significativo, de acordo com o p-valor obtido - indica que a variável tem impacto positivo (negativo) sobre a taxa de sobrevivência, ou, analogamente, negativo (positivo) sobre a *hazard rate*, ao contrário da interpretação que se faz dos modelos de PH. Note-se que, de acordo com o que foi descrito na seção 2.5, os modelos do tipo AFT têm um fator multiplicador definido por $\varphi \equiv \exp(-X\beta)$, que apresenta um sinal negativo multiplicando o vetor de coeficientes β .

Pelos resultados obtidos na regressão lognormal, três variáveis não foram estatisticamente significantes: o número de entradas de marcas do mesmo laboratório na mesma classe terapêutica e os faturamentos do laboratório na mesma e em outras classes. A primeira foi utilizada sob a hipótese do “efeito substituição”, descrito em Figueiredo e Kyle (2005), mas aqui essa variável não é binária e assume o valor do número de marcas que o laboratório lançou no mesmo mercado. Como em Asplund e Sandin (1999), não foi encontrado efeito significativo, indicando que o fato da mesma firma lançar novos produtos no mesmo nicho comercial (classe terapêutica), ou seja, produtos substitutos²⁴, não influencia a

²⁴ Ver ressalva sobre definição de mercado relevante a partir da classe terapêutica na seção 2.1.

probabilidade de sobrevivência de um medicamento. Isto pode ter ocorrido pela existência tanto de firmas que, sim, praticam a canibalização entre seus próprios produtos, quanto de outras que preferem se especializar em determinada classe terapêutica, seja por já estarem em um ponto avançado da curva de aprendizagem ou por terem inferido altos lucros neste mercado ou por diversos outros fatores. Contudo, essas hipóteses não podem ser testadas, em vista da falta de informação sobre as estratégias das firmas²⁵.

Já o faturamento do laboratório foi dividido em duas variáveis: uma para o faturamento na mesma classe terapêutica (excluindo a receita do produto observado) e outra para o faturamento em outras classes terapêuticas. A primeira buscou explicar se altas vendas de produtos concorrentes da mesma firma influenciariam a sobrevivência de um medicamento, indicando a possibilidade de ocorrência do efeito substituição descrito acima. A segunda foi usada como *proxy* para o tamanho do laboratório. Nenhuma das duas teve resultado relevante, mas deve ser testada ainda (em uma próxima versão deste trabalho, com maior aprofundamento estatístico) a possibilidade de colinearidade dessas variáveis entre si, e/ou com outras variáveis.

Em relação ao faturamento do próprio medicamento analisado, obteve-se um resultado esperado, segundo a bibliografia estudada. Tomando o faturamento como uma aproximação do sucesso comercial da marca, quanto maior o seu valor, maior a probabilidade de permanência do produto no mercado.

Voltando ao número de entrantes no mercado (lembrando sempre que mercado se refere à classe terapêutica, não à indústria toda), mas agora por parte de outros laboratórios, estimou-se uma correlação negativa com a probabilidade de sobrevivência de um medicamento. Esse resultado é intuitivo, se supusermos que os produtos entrantes são substitutos próximos, porém mais “modernos” ou inovadores, do já existente, forçando,

²⁵ Para mais detalhes sobre o efeito da estratégia da firma sobre a *hazard rate* do produto, ver Figueiredo e Kyle (2005)

assim, a saída deste último. No caso de o entrante ser um genérico, que por definição não é inovador, mas sim substituto perfeito, a relação se mantém coerente com a justificativa de que, por lei, esse produto é lançado com preços mais baixos, aumentando a concorrência e a probabilidade de morte dos medicamentos que já estavam no mercado. Essa hipótese poderia ter maior respaldo se fosse possível afirmar que uma classe terapêutica representa um mercado relevante.

O sinal é oposto (positivo) para o coeficiente estimado de uma variável bem parecida: o número de marcas existentes na classe vendidas por outro laboratório. Ainda que pareça incoerente - e, de fato, não se esperava esse resultado -, há uma possível justificativa para isso, com base na teoria do ciclo de vida do produto exposta no Capítulo 1. Supondo o ciclo de vida do mercado uma função do número de produtos vendidos nele, cuja curva tem formato aproximado às curvas expostas nos gráficos 1 e 2, uma classe terapêutica com número de marcas relativamente grande estaria no seu estágio mais maduro. Imagina-se que, para a indústria farmacêutica, a fase do declínio não seria tão acentuada, já que dificilmente se deixará de produzir um bem essencial à saúde, salvo exceções de grandes inovações tecnológicas, graças às quais um tratamento via medicamentosa torne-se obsoleto. De acordo com os resultados obtidos nos artigos que estimaram sobrevivência de firmas com base no ciclo de vida do produto, que afirmavam ser maior a probabilidade de sobrevivência nas fases de maior maturidade, traça-se um paralelo à sobrevivência do produto: esta será maior nas classes mais maduras (com maior quantidade de marcas vendidas), conforme indica o coeficiente mostrado na Tabela 2.

O leitor mais atento argumentará que a variável utilizada não representa o número total de marcas da classe, mas apenas as vendidas por outros laboratórios que não o do produto observado, e que a variável que indica o número de marcas vendidas pela mesma firma na mesma classe teve sinal negativo. De fato, os dois números poderiam ter sido

agrupados em uma mesma variável, mas isto iria impedir a análise da influência do número de concorrentes diretos do mesmo laboratório sobre a probabilidade de saída de um medicamento. Essa separação foi fundamental para se captar o efeito substituição não encontrado na variável que media o número de entrantes do mesmo laboratório na mesma classe. Isto porque, supõe-se, a firma que lança um produto substituto a outro produto por ela mesma vendido não irá retirar o que já estava no mercado logo em seguida, sem antes ter a segurança de que o novo medicamento foi bem recebido no mercado. Talvez a defasagem de um ano não tenha sido suficiente para captar o efeito substituição através do número de entrantes, mas quando interpretado pelo número de marcas existentes (também defasado em um ano), esse efeito foi estatisticamente significativo, indicando que quanto mais marcas o laboratório tem no mercado, maior a probabilidade de ele parar de vender uma delas.

Já o número de marcas que a firma vende em outras classes terapêuticas, interpretada aqui como uma *proxy* para o nível de diversificação da firma, tem correlação positiva com a taxa de sobrevivência.

Retomando a interpretação do ciclo de vida do mercado citada acima, observa-se novamente que na fase mais madura, as *hazard rates* dos produtos são mais baixas. Em outras palavras, quanto maior a idade da classe, maior a probabilidade de sobrevivência do medicamento. É claro que deve haver certa endogeneidade nesta relação, já que a idade da classe é medida pela idade da sua marca mais antiga, mas não há outra maneira de se medir isso.

Para a idade do laboratório, tida como uma aproximação para a sua curva de aprendizagem, mais uma vez o resultado é corroborado pela literatura: firmas há mais tempo na indústria (ou seja, com mais experiência) têm produtos com maiores taxas de sobrevivência.

No entanto, quando contada a idade do laboratório na classe específica, o sinal aparece trocado, rejeitando a hipótese de que firmas com mais experiência em determinado mercado apresentariam produtos com menor propensão a sair. Isto talvez ocorra porque, sendo mais especializado, isto é, estando há mais tempo vendendo o mesmo tipo de produto, o laboratório tem maior probabilidade de inovar, já que conhece melhor a tecnologia utilizada, lançando com mais frequência produtos mais modernos e retirando os mais “antiquados”, aumentando, assim, a *hazard rate* de seus medicamentos. Infelizmente, não há como comprovar essa hipótese de modo independente, já que não há qualquer variável que indique o ponto da fronteira tecnológica em que a firma se encontra, ou simplesmente o nível da tecnologia empregada pela mesma. Fica a sugestão para outros pesquisadores, com melhores bases de dados e informações mais precisas, avaliarem essa conjectura.

Estando correta a teoria acima exposta, os mesmo argumentos não devem ser aplicados à idade do laboratório na indústria como um todo, já que um laboratório mais diversificado, que atue em diferentes classes, pode não ter obtido tantas vantagens no processo de *learning by doing*, por fabricar produtos muito distintos entre si. O que é importante citar é que, em alguns casos, os valores dessas duas variáveis serão iguais - quando se observa a primeira classe em que o laboratório entrou.

Quanto às características do produto, que não são variáveis no tempo, descritas pelas variáveis binárias “genérico”, “referência” e “número de apresentações”, os resultados demonstraram correlação positiva com a taxa de sobrevivência, com exceção da *dummy* “genérico”. A interpretação para as outras duas é a mesma descrita na seção 3.2, quando analisados os estimadores de Kaplan-Meier por subgrupo – outra vez atentando-se para a possibilidade de endogeneidade da amostra. Já os genéricos não apresentaram resultados condizentes com os expostos naquela seção (o Gráfico 5 mostra taxas de sobrevivência maiores para este tipo de medicamento). Nas regressões da Tabela 2, quando significativo, o

coeficiente desta variável aparece com sinal negativo, indicando que possuir essa característica diminui a possibilidade de o produto se manter no mercado.

CONCLUSÃO

Muitas conclusões podem ser tiradas desta monografia acerca da sobrevivência dos medicamentos na indústria farmacêutica brasileira, desde que se ressaltem sempre as limitações da base de dados utilizada e dos modelos estimados, como será feito adiante.

Os resultados obtidos a partir das estatísticas não-paramétricas estimadas pelo método Kaplan-Meier indicam que metade dos medicamentos sai do mercado em 15 anos. As taxas de sobrevivência de medicamentos de referência e de medicamentos com mais de uma apresentação são significativamente mais altas.

Os testes “stphplot” e “stcoxkm” sugeriram que a *hazard rate* dos produtos farmacêuticos talvez não fosse proporcional ao longo do tempo, o que tornaria os resultados da estimação do modelo de Cox inválidos. Essa hipótese foi corroborada pelos resultados dos parâmetros estimados nas regressões de AFT.

As distribuições utilizadas nessas regressões foram: Weibull, exponencial, log-logística, lognormal e Gamma generalizado. Esta última apresentou os melhores resultados segundo os critérios de informação de Akaike e Bayesiano, mas após a realização do teste Wald, considerou-se o modelo lognormal o mais apropriado para os dados analisados. O modelo lognormal indica que a *hazard rate* não é monotônica – no início ela cresce acentuadamente e depois decresce com menos aceleração.

Das variáveis estatisticamente significantes com impacto positivo sobre a taxa de sobrevivência do produto, destacam-se o faturamento do medicamento, a idade do mercado e a idade do laboratório, todas de acordo com os resultados obtidos em outros estudos, para outras indústrias.

E das variáveis estatisticamente significantes com impacto negativo sobre a taxa de sobrevivência do produto, chama a atenção o número de marcas do mesmo laboratório na mesma classe, indicando possivelmente um efeito substituição tardio.

Quanto às restrições da base de dados, as principais características que podem ter alterado os resultados são: (i) a não observação de saídas anteriores ao ano 2000; (ii) ausência de variáveis que indicassem medicamentos éticos e tratamento de doenças crônicas; (iii) ausência de definição precisa de mercado relevante; e (iv) período observado muito curto para estimar efeito da proteção patentária sobre a probabilidade de sobrevivência.

Em relação aos modelos estimados, trabalhou-se com a suposição de exogeneidade das variáveis explicativas, reforçada pelo uso de defasagem temporal. Se choques comuns à sobrevivência e, por exemplo, ao faturamento forem correlacionados, a exogeneidade se mantém. A análise de existência de endogeneidade e de sua extensão fica como sugestão para futuros trabalhos, já que este pretende apenas apresentar as primeiras relações entre as variáveis, no mínimo do ponto de vista descritivo.

Outras sugestões para os próximos estudos de sobrevivência de produtos farmacêuticos seriam a inclusão de variáveis explicativas que abordassem características das firmas e a implementação do modelo em diferentes níveis de agregação da unidade de observação – por exemplo, dividindo a amostra entre genéricos e não genéricos, ou incluindo fármacos com mais de um princípio ativo, ou selecionando apenas os medicamentos que entraram a partir de determinado ano, ou subdividindo o produto de acordo com sua forma de aplicação, entre inúmeras outras possibilidades.

Em suma, esta monografia pretendeu realizar uma abordagem inicial das taxas de sobrevivência do produto no mercado farmacêutico brasileiro, tema ainda praticamente inexplorado na economia industrial. Espera-se que os resultados aqui obtidos possam servir de base para próximos estudos.

REFERÊNCIAS

- 12MANAGE. **Analyzing industry maturity stages**. Disponível em: http://www.12manage.com/methods_product_life_cycle.html Acesso em: jul. 2009.
- AGARWAL, R.; AUDRETSCH, D. (2001). Does Entry Size Matter? The Impact of the Life Cycle and Technology on Firm Survival. **The Journal of industrial economics**, v.XLIX, n.1.
- AGARWAL, R.; BAYUS, B. (2002). The Market Evolution and Sales Take-off of Product Innovations. **University of Illinois at Urbana-Champaign, College of Business, Working Papers**.
- AGARWAL, R.; GORT, M. (1996). The Evolution of Markets and Entry, Exit and Survival of Firms. **Review of Economics and Statistics**, v.78, n.3, p. 489-498.
- _____ (2002). Firm and Product Life Cycles and Firm Survival. **American Economic Review**, v.92, n.2, p. 184-190.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2002). **Medicamentos Genéricos: Oriente-se. ANVISA**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/genericos_cartilha.pdf Acesso em: mai. 2009.
- ASPLUND, M.; SANDIN, R. (1999). The Survival of New Products. **Review of Industrial Organization**, v.15, n.3, p. 219-237.
- AUDRETSCH, D.; MAHMOOD, T. (1995). New Firm Survival: New Results Using a Hazard Function. **Review of Economics and Statistics**, v.77, n.1, p. 97-103.
- BERNARDO, Pedro José Baptista (2002). **Mudanças estruturais ocasionadas pelo medicamento genérico e tendências da indústria farmacêutica no Brasil**. ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/monitora/mudancas_estruturais.pdf. Acesso em: mai. 2009.
- CAVALCANTE, Eric Jardim (2008). **Estudo de hazard models para a indústria de transformação brasileira no período 1996-2005**. Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pontual Ribeiro. Rio de Janeiro, 51 p. Monografia (Ciências Econômicas). Instituto de economia - UFRJ.
- COCKBURN, I.; MACGARVIE, M. (2006). Entry, Exit and Patenting in the Software Industry. **National Bureau of Economic Research, Inc, NBER Working Papers: 12563**.
- Conselho Administrativo de Defesa da Concorrência, CADE (2007). **Guia Prático do CADE: a defesa da concorrência no Brasil**. 3ª edição revista, ampliada e bilíngüe. São Paulo: CIEE.
- CONSULTOR JURÍDICO (2009). **Cade mantém suspensa criação de megafarmacêutica**. 26 jun 2009. Disponível em: <http://www.conjur.com.br/2009-jun-26/cade-mantem-restricoes-fusao-entre-sanofi-aventis-medley>. Acesso em: jun. 2009.

O ESTADO DE S. PAULO (2009a). **Merck paga US\$ 41,1 bilhões pela Schering-Plough**. 10 mar 2009. Disponível em: http://www.estadao.com.br/estadaodehoje/20090310/not_imp336117,0.php. Acesso em: mar. 2009.

_____ (2009b). **Pfizer anuncia compra da Wyeth por US\$ 68 bilhões**. 26 jan 2009. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/noticias/economia,pfizer-anuncia-compra-da-wyeth-por-us-68-bilhoes,313071,0.htm>. Acesso em: jun. 2009.

EUROPEAN COMMISSION (2008). **Pharmaceutical Sector Inquiry**. Preliminary Report/Fact Sheet.

FIGUEIREDO, J. M.; KYLE, M. K. (2005) **Surviving the Gales of Creative Destruction: The Determinants of Product Turnover**.

FIUZA, E. P. S.; CABALLERO, B. (2009). **Estimations of Generic Drug Entry in Brazil Using Count vs. Ordered Models**. IPEA. No Prelo.

FIUZA, E. P. S.; LISBOA, M. de B. (2001). **Bens Credenciais e Poder de Mercado: Um Estudo Econométrico da Indústria Farmacêutica Brasileira**. IPEA, Texto para Discussão.

GILES, David E. (2007). Survival of the Hippest: Life at the Top of the Hot 100. **Applied Economics**, v.39, n.15, p. 1877-1887.

GORT, M.; KLEPPER, S. (1982). Time Paths in the Diffusion of Product Innovations. **Economic Journal**, v.92, n.367, p. 630-653.

GREESTEIN, S. M.; WADE, J. B. (1998). The product life cycle in the commercial mainframe computer market, 1968-1982. **RAND Journal of Economics**, v.29, n.4, p. 772-789.

KLEPPER, S.; GRADDY, E. (1990). The Evolution of New Industries and the Determinants of Market Structure. **RAND Journal of Economics**, v.21, n.1, p. 27-44.

JENKINS, Stephen P. (2004). **Survival Analysis**. Institute for Social and Economic Research, University of Essex, Colchester, Reino Unido. Disponível em: <http://www.iser.essex.ac.uk/teaching/degree/stephenj/ec968/pdfs/ec968lnotesv6.pdf>. Acesso em: mar. 2009.

LANCASTER, Tony (1992). **The econometric analysis of transition data**. EUA: Cambridge University Press, 352 p.

LEVITT, Theodore (1965). Exploit the Product Life Cycle. **Harvard Business Review**.

REQUENA-SILVENTE, F.; WALKER, J. (2005). Competition and product survival in the UK car market. **Applied Economics**, v.37, p. 2289-2295.

RUDHOLM, Niklas. (2001). Entry and the Number of Firms in the Swedish Pharmaceuticals Market. **Review of Industrial Organization**, v.19, n.3, p. 351-365.

Secretaria de Acompanhamento Econômico, SEAE/Ministério da Fazenda (2007). **Definição e análise antitruste de mercados relevantes de medicamentos.** Brasília.

Secretaria de Direito Econômico, SDE/Ministério da Justiça (2006). **Procedimentos para definição e análise antitruste de mercados relevantes de medicamentos e estudos de casos de variação de preços na Indústria farmacêutica.** Rio de Janeiro.

STATA CORP (2007). **Stata Statistical Software: Release 10.** EUA: StataCorp LP. 489p.