

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIAS EM FÁRMACOS
PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

SYLVIA RIVERA ALVES VIEIRA

**ANÁLISE DO PORTFÓLIO DE MEDICAMENTOS MONOTERÁPICOS DE UM
LABORATÓRIO FARMACÊUTICO MULTINACIONAL**

Rio de Janeiro

2017

SYLVIA RIVERA ALVES VIEIRA

**ANÁLISE DO PORTFÓLIO DE MEDICAMENTOS MONOTERÁPICOS DE UM
LABORATÓRIO FARMACÊUTICO MULTINACIONAL**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Wanise Borges Gouvea Barroso

Rio de Janeiro

2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

V657a Vieira, Sylvia Rivera Alves

Análise do portfólio de medicamentos monoterápicos de um
laboratório farmacêutico multinacional. / Sylvia Rivera Alves Vieira. –
Rio de Janeiro, 2017.

x, 45 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Prfª. Drª. Wanise Borges Gouvea Barroso.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais
Farmacêuticas, 2017.

Bibliografia: f. 43-45

1. Portfólio. 2. Gilead. 3. Alto Valor Agregado. I. Título.

CDD 615.1

SYLVIA RIVERA ALVES VIEIRA

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final á obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a, Dr^a, Wanise Borges Gouvea Barroso

Aprovado em: 16.03.2017

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Wanise Borges Gouvea Barroso

Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a. Dr^a. Marilena Cordeiro Dias Villela Correa

Fundação Oswaldo Cruz

Prof^a. Dr^a. Cristal dos Santos Cerqueira Coutinho

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e força para enfrentar as dificuldades.

À minha avó que me incentivou desde o início para que eu concluísse o curso.

À minha orientadora Wanise Borges Gouvea Barroso por todo o tempo que dedicou a me ajudar durante o processo de realização do trabalho.

À Fiocruz/Farmanguinhos por ter me dado à oportunidade de realizar este curso.

Ao programa de Ensino de Farmanguinhos e todo o seu corpo docente, além da direção e administração, que realizam seu trabalho com tanto amor e dedicação, trabalhando incansavelmente para que nós, alunos, possamos contar com um ensino de extrema qualidade.

RESUMO

VIEIRA, Sylvia Rivera Alves. **Análise do portfólio de medicamentos monoterápicos de um laboratório farmacêutico multinacional.** Rio de Janeiro, 2017. Trabalho de conclusão de curso – Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologias em Fármacos/Farmanguinhos, 2017.

O portfólio é a reunião/coleção dos trabalhos de um profissional ou empresa em um ou mais formatos para pronta exibição quando necessário. Nos últimos anos, a indústria farmacêutica mundial vem passando por mudanças importantes no perfil de demanda, nas competências tecnológicas requeridas e no cenário competitivo, que motivaram as empresas do setor a adotar novas estratégias. A pressão pela reposição de portfólios se agrava diante da expiração das patentes e da popularização dos medicamentos genéricos. O portfólio de uma indústria farmacêutica está fortemente atrelado à dinâmica da saúde e destinado a grupos populacionais, aos interesses comerciais e às estratégias governamentais do seu país com o propósito de reduzir a incidência de doenças. A indústria farmacêutica escolhida para a análise do portfólio foi a Gilead. Gilead Sciences, Inc. é uma empresa biofarmacêutica baseada em pesquisa que descobre, desenvolve e comercializa em áreas de necessidade médica não atendida com medicamentos inovadores. Buscou-se no *Orange Book da U.S Food and Drug Administration (FDA)* pelo nome da empresa Gilead. Na busca, eliminou-se os medicamentos compreendendo as doses fixas combinadas (*dose fixed combination, FDC*), analisou-se, somente, os medicamentos contendo um princípio ativo. Na busca realizada, encontrou-se 33 medicamentos registrados no FDA, sendo 21 medicamentos monoterápicos, ou seja, com um único insumo farmacêutico ativo e 12 com doses fixas combinadas (FDC). A Gilead não possui medicamentos para doenças negligenciadas. Seu portfólio é direcionado para medicamentos com alto valor agregado e conseqüentemente para certos grupos populacionais.

Palavras-chave: Portfólio, Gilead, alto valor agregado.

ABSTRACT

The portfolio is the collection / collection of the works of a professional or company in one or more formats for ready display when necessary. In recent years, the global pharmaceutical industry has undergone important changes in the demand profile, the required technological skills and the competitive scenario, which have motivated companies in the sector to adopt new strategies. The pressure for the replacement of portfolios is exacerbated by the expiration of patents and the popularization of generic medicines. The portfolio of a pharmaceutical industry is strongly tied to health dynamics and targeted at population groups, business interests and government strategies in their country to reduce the incidence of disease. The pharmaceutical industry chosen for portfolio analysis was Gilead. Gilead Sciences, Inc. is a research-based biopharmaceutical company that discovers, develops and markets in areas of unmet medical need with innovative drugs. It was sought in the Orange Book U.S Food and Drug Administration (FDA) by the company Gilead. In the search, the dose fixed combination (FDC) was eliminated, leaving only the doses with the drug containing an active principle. The patent deposits in Brazil of the Gilead medicines at Anvisa were evaluated. In the search, 33 drugs were registered in the FDA, 21 of which were monotherapy drugs, with a single active pharmaceutical ingredient and 12 with fixed doses (FDC). Gilead does not have medicines for neglected diseases. Its portfolio is directed to medicines with high added value and consequently to certain population groups.

Keywords: Portfolio, Gilead, high added value.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação dos medicamentos monoterápicos do portfólio da Gilead.	36
Tabela 2: Medicamentos monoterápicos do portfólio da Gilead registrados na ANVISA.	39
Tabela 3: Relação das patentes e expiração nos EUA dos medicamentos	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Site de busca do <i>Orange Book</i>	33
Figura 2: Consulta aos medicamentos registrados na Anvisa.....	34
Figura 3: Área de atuação dos medicamentos do portfólio da Gilead.	41

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AIDS – acquired immunodeficiency syndrome (em português - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ARN – Ácido Ribonucleico

AVC – Acidente Vascular Cerebral

C – Certificado de Adição de Invenção

CFTR – Regulador de Condutância Transmembranar de Fibrose Cística

CMV - Citomegalovírus

DFC – Dose Fixa Combinada

DMRI – Degeneração Macular Relacionada à Idade

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EUA – Estados Unidos da América

FDC – *Fixed Dose Combination* (em português doses fixas combinadas)

FC – Fibrose Cística

FDA – *U.S Food & Drug Administration*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (em português VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana)

HPV – Papilomavírus Humano

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial
continua

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

continuação

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LPI – Lei da Propriedade Industrial

LV – Leishmaniose visceral

MU – Patente de Modelo de Utilidade

NASDAQ – *National Association of Securities Dealers Quotations*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PI – Patente de Invenção

P&D – Pesquisa e Desenvolvimento

SIDA – Síndrome da Imunodeficincia Adquirida

U.S. – *United States*

VHB – Vírus Hepatite B

VHC – Vírus Hepatite C

VIH – Vírus da Imunodeficincia Humana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. SISTEMA DE PATENTES	14
1.2. PATENTE DE INVENÇÃO	15
1.3. PATENTE DE MODELO DE UTILIDADE	15
1.4. TIPOS DE PATENTES DE INVENÇÃO	16
1.5. PORTFÓLIO DA GILEAD	17
1.6. DOENÇAS ALVO DA GILEAD	21
2. OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3. JUSTIFICATIVA	32
4. METODOLOGIA	33
5. RESULTADOS	34
5.1. ANÁLISE DOS MEDICAMENTOS REGISTRADOS	35
5.2. ANÁLISE DAS PATENTES AMERICANAS DOS MEDICAMENTOS	39
5.3. ÁREA DE ATUAÇÃO DOS MEDICAMENTOS	41
6. CONCLUSÕES	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

O portfólio é a reunião/coleção dos trabalhos de um profissional ou empresa em um ou mais formatos para pronta exibição quando necessário.

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica mundial vem passando por mudanças importantes no perfil de demanda, nas competências tecnológicas requeridas e no cenário competitivo, que motivaram as empresas do setor a adotar novas estratégias.

Apesar da indústria farmacêutica se caracterizar como uma indústria baseada em inovação de produto observa-se maior dificuldade das empresas líderes para lançar medicamentos de alto impacto no mercado, os chamados *blockbusters*. Além disso, o tempo e o custo para lançar uma nova molécula têm crescido substancialmente, aumentando a incerteza inerente aos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (ROCKOFF & WINSLOW, 2013; REIS, LANDIM & PIERONI, 2011).

A pressão pela reposição de portfólios se agrava diante da expiração das patentes e da popularização dos medicamentos genéricos. O portfólio de uma indústria farmacêutica está fortemente atrelado à dinâmica da saúde e destinado a grupos populacionais, aos interesses comerciais e às estratégias governamentais do seu país com o propósito de reduzir a incidência de doenças (ROCKOFF & WINSLOW, 2013; REIS, LANDIM & PIERONI, 2011).

Para tanto, o uso de técnicas de gerenciamento da carteira de projetos, a alteração da estrutura de trabalho ou a utilização de métodos e técnicas que facilitem o desenvolvimento de um novo produto podem ser grandes aliados neste processo.

No passado, os medicamentos eram produzidos com base na química e os chamados *blockbusters* poderiam facilmente atingir vendas anuais superiores a

US\$10 bilhões. Era a geração de medicamentos que tratavam problemas comuns de grandes populações e permitiam o tratamento em massa. O desenvolvimento destes medicamentos levava em média 10 anos de pesquisa e consumia menos recursos financeiros. Estes medicamentos possuíam estruturas mais simples e conseqüentemente, a partir da queda de sua patente, eram facilmente copiáveis pelos genéricos. Com isso, passavam a ter menor valor agregado (BERNSTEIN, 2015).

Atualmente a maioria dos medicamentos inovadores é produzida com base na biologia, farmacogenética ou nanotecnologia. Com o aumento da expectativa de vida e o com o envelhecimento da população, buscam-se terapias especializadas ou personalizadas, principalmente com foco em doenças crônicas como câncer, Diabetes e Alzheimer. São medicamentos mais complexos, podendo uma molécula possuir mais de 25 mil átomos. A indústria farmacêutica investe em média um total de quinze anos de pesquisa para obter a aprovação de um medicamento inovador. De cada 5.000 moléculas de fármacos promissores, apenas cinco entram na fase de pesquisa em humanos e desses cinco, apenas um é aprovado como medicamento para uso comercial. O valor médio para lançar um novo medicamento no mercado, considerando todas as fases de pesquisa, é ao redor de 1 bilhão de dólares, sendo a maior parte desse valor empregado nas pesquisas clínicas (BERNSTEIN, 2015).

Cerca de 80% dos estudos clínicos com novos fármacos não terminam no tempo previsto e 20% deles atrasam 6 meses ou mais. Antecipar o lançamento de um novo medicamento em um dia pode significar para a indústria farmacêutica US\$ 1 milhão de faturamento/dia (BERNSTEIN, 2015).

Se por um lado estes medicamentos inovadores possuem alto valor agregado, podendo o ciclo de tratamento completo de um oncológico chegar a US\$ 50 mil, e sua complexidade dificultar a produção de biogênicos, por outro lado, a alta complexidade do processo de desenvolvimento destes produtos gera

uma alta taxa de insucesso em comprovar sua eficácia e segurança. Consequentemente, as exigências regulatórias para a aprovação e registro destes produtos aumentaram. Portanto, devido a maior complexidade do próprio processo de (P&D), rigorosas exigências regulatórias e a pressão dos pagadores (públicos e privados) por mais provas de eficácia e segurança, o desenvolvimento de produtos inovadores torna-se cada vez mais um investimento de alto risco com longo prazo de retorno (BERNSTEIN, 2015).

Seja devido à pressão dos acionistas ou pelas linhas específicas de fomento à pesquisa, cada vez mais os recursos financeiros destinados à P&D serão focados para projetos de elevada possibilidade de sucesso. A compra de empresas de biotecnologia, visando à transferência ou compra de tecnologia já desenvolvida, tem sido uma estratégia de algumas indústrias no intuito de encurtar este processo de inovação (BERNSTEIN, 2015).

Portanto, maior atenção e investimentos nas fases iniciais de planejamento, viabilidade e gestão do projeto reduzem os custos extras, desperdício de recursos físicos e humanos, atrasos e insucessos na condução dos estudos clínicos. Neste aspecto, a realização de estudos epidemiológicos, observacionais e a caracterização de doenças e populações locais serão pré-requisitos fundamentais para o P&D de medicamentos inovadores focados em farmacogenética, doenças crônicas e medicina personalizada (BERNSTEIN, 2015).

Para a indústria farmacêutica a patente se torna muito importante, uma vez que este monopólio temporário garante o retorno dos investimentos e riscos das atividades de P&D, dos gastos com o registro do medicamento e da colocação do produto no mercado. Além disso, o processo de desenvolvimento de novos fármacos é longo e a expiração da proteção patentária dos medicamentos existentes, permite a entrada de produtos substitutos no mercado, como medicamentos genéricos, ameaçam a continuidade da vantagem competitiva das empresas inovadoras. Outra razão que torna a patente importante para a indústria

farmacêutica é a disparidade entre os altos custos da inovação e relativamente os baixos custos da imitação, decorrente da facilidade de copiar as moléculas químicas e suas formulações. Contudo o perfil dos laboratórios que fazem a cópia é difícil.

1.1. SISTEMA DE PATENTES

Patente é um título de propriedade temporária sobre uma invenção ou modelo de utilidade, outorgado pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos sobre a criação. Com este direito, o inventor ou o detentor da patente tem o direito de impedir terceiros, sem o seu consentimento, de produzir, usar, colocar a venda, vender ou importar produto objeto de sua patente e/ ou processo ou produto obtido diretamente por processo por ele patenteado. Em contrapartida, o inventor se obriga a revelar detalhadamente todo o conteúdo técnico da matéria protegida pela patente. É uma concessão pública concedida pelo Estado que garante ao seu titular e exclusividade ao explorar comercialmente a sua criação. É o documento legal que representa o conjunto de direitos exclusivos concedidos pelo Estado a um inventor (INPI, 2016).

Em contrapartida é disponibilizado acesso ao público sobre o conhecimento dos pontos essenciais e reivindicações que caracterizam a novidade no invento (INPI, 2016).

Os direitos exclusivos garantidos pela patente referem-se ao direito de prevenção de outros de fabricarem, usarem, venderem ou importarem a invenção (INPI, 2016).

Para obter uma patente o depositante deve demonstrar perante o Estado que a tecnologia para a qual se pretende a exclusividade é uma solução técnica para um problema técnico determinado, ou seja, é um invento ou invenção (INPI, 2016).

No Brasil, a lei que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial é a Lei de Propriedade Industrial nº 9279/96 (LPI). E o órgão que concede as patentes é o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

1.2. PATENTE DE INVENÇÃO

Patente de invenção (PI) é o título fornecido pelo Estado, que confere a seu titular um direito exclusivo de exploração da invenção de que é objeto. O inventor que oferece à sociedade um produto novo ou um processo que lhe seja reconhecido, a seu pedido, um direito privativo em troca da revelação dos meios de sua invenção. Esse direito exclusivo traduz-se em um direito de propriedade sobre conhecimentos técnicos. O direito de patente é, portanto, um direito de propriedade que diz respeito a conhecimentos apropriados pelo titular; a apropriação é realizada pela concessão de patente (PARANAGUÁ & REIS, 2009).

1.3. PATENTE DE MODELO DE UTILIDADE

O modelo de utilidade (MU) é o objeto de uso prático, ou parte deste, suscetível de aplicação industrial que apresente nova forma ou disposição, envolvendo ato inventivo, que resulte em melhoria funcional no seu uso ou em sua fabricação (PARANAGUÁ & REIS, 2009).

1.4. TIPOS DE PATENTES DE INVENÇÃO

As patentes podem ser classificadas quanto ao seu objeto em patentes de processo e de produto. Ambos os modos devem constituir mecanismos para se obter soluções para um determinado problema técnico (PARANAGUÁ & REIS, 2009).

- Patente de Processo – quando o objeto da patente refere-se a formas de obter determinado resultado de ordem técnica. Constituem uma série de ações humanas, mecânicas ou químicas que ao fim levarão a um resultado.
- Patente de Produto – quando a tecnologia patenteada é um objeto físico determinado.

No caso de depósito de patente de invenção, as exigências são maiores, uma vez que a proteção conferida também é maior. O depositante precisa buscar referências na concorrência, comprovando que o processo ou produto depositado é útil e apontar as vantagens da sua invenção.

A patente de modelo de utilidade exige menos detalhamento, pois se trata de melhoria na utilização de um objeto.

O depositante de pedido ou o titular da patente de invenção, pode requerer mediante pagamento de retribuição específica, certificado de adição (C). Esse certificado é uma novidade trazida pela Lei de Propriedade Industrial (LPI) de 1996 que visa proteger um aperfeiçoamento elaborado em matéria para a qual já se tem um pedido ou mesmo ou mesmo a patente concedida. Não é necessário que o objeto do certificado de adição tenha atividade inventiva, desde que a matéria se inclua no mesmo conceito inventivo (PARANAGUÁ & REIS, 2009).

O certificado de adição é acessório à patente, e o seu prazo finda, quando findar o prazo da patente principal.

O que não pode ser patenteado: (Artigo 18 Lei 9279/1996) (INPI, 2016)

- Técnicas cirúrgicas ou terapêuticas aplicadas sobre o corpo humano ou animal;
- Planos, esquemas ou técnicas comerciais de cálculos, de financiamento, de crédito, de sorteio, de especulação e propaganda;
- Planos de assistência médica, de seguros, esquema de descontos em loja e também os métodos de ensino, regras de jogo, plantas de arquitetura;
- Obras de arte, músicas, livros e filmes, assim como apresentações de informações, tais como cartazes e etiquetas com o retrato do dono;
- Ideias abstratas, descobertas científicas, métodos matemáticos ou inventos que não possam ser industrializados;
- Todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais.

1.5. PORTFÓLIO DA GILEAD

A indústria farmacêutica Gilead Sciences, Inc. é uma empresa biofarmacêutica baseada em pesquisa que descobre, desenvolve e comercializa em áreas de necessidade médica não atendida com medicamentos inovadores (Gilead, 2015).

A Gilead é uma empresa biofarmacológica americana que investiga, desenvolve e comercializa medicamentos inovadores direcionados para áreas em que ainda existem necessidades médicas não preenchidas nomeadamente de doenças fatais (Gilead, 2015)

Fundada em 1987 na Califórnia a Gilead tornou-se, num período de 25 anos, uma companhia biofarmacêutica com um portfólio de produtos em rápida

expansão, com uma forte vertente de investigação e desenvolvimento mantendo operações na América do Norte, Europa e Austrália e assegurando a distribuição dos seus medicamentos para o resto do mundo através de parcerias e acordos de licenciamento com outras empresas (Gilead, 2015).

O foco terapêutico primário da empresa foi e continua sendo em medicamentos antivirais, um campo que interessou o fundador, pois ele contraiu dengue. A empresa concentrou sua pesquisa de descoberta precoce em fazer pequenas vertentes de ácido desoxirribonucleico (DNA) para avaliar o potencial de bloqueadores de código genético. O desenvolvimento da terapêutica antiviral de pequenas moléculas começou em 1991, quando o fundador e o chefe de pesquisa e desenvolvimento, licenciaram um grupo de nucleotídeos descobertos em dois laboratórios acadêmicos europeus. Um dos compostos foi o Tenofovir, um pró-fármaco do qual tornou-se um dos fármacos antirretrovirais mais utilizados (Gilead, 2015).

O portfólio de produtos de medicamentos de investigação da Gilead inclui tratamentos relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) /Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), doenças do fígado, câncer, doenças inflamatórias e respiratórias e doenças cardiovasculares.

Em 1990 a Gilead assinou um acordo com a Glaxo para a pesquisa e desenvolvimento de bloqueadores de código genético, também conhecido como antisense. Esta colaboração terminou em 1998 e o portfólio de propriedade intelectual da Gilead foi vendido à Isis Pharmaceuticals (Gilead, 2015).

A Gilead estreou no *National Association of Securities Dealers Automated Quotation System (NASDAQ)* em janeiro de 1992.

NASDAQ é um sistema de cotação automatizada da Associação Nacional de Corretores de Títulos (Bolsa de Valores). É uma entidade privada que atua na autorregulação do mercado de títulos nos Estados Unidos. Caracteriza-se por

reunir empresas de alta tecnologia em eletrônica, informática, telecomunicações, biotecnologia, etc.

Em 1996 a Gilead lançou o Vistide (injeção de Cidofovir) para o tratamento de retinite por citomegalovírus (CMV) em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). A empresa cooperou com *Pharmacia & Upjohn* para comercializar o produto fora dos Estados Unidos (Gilead, 2015).

Em 1999 a Gilead adquiriu a *Nextar Pharmaceuticals de Boulder*. Os dois fármacos geradores de receita da *Nextar* foram Ambisome, um tratamento fúngico injetável e Daunoxome, um medicamento oncológico utilizado por doentes com HIV (Gilead, 2015).

Em 2003 a Gilead concluiu sua aquisição da *Triangle Pharmaceuticals*. Mais tarde, naquele ano Hepsera (Adefovir) foi aprovado para o tratamento da hepatite B crônica e Emtriva (Emtricitabina) para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Gilead, 2015).

Em 2004, a Gilead lançou Truvada, uma combinação de doses fixas de Tenofovir e Emtricitabina (Gilead, 2015).

Em 2005 o presidente dos Estados Unidos à época, George W. Bush alocou um bilhão de dólares para o fundo de emergência para a compra e distribuição exclusiva do Tamiflu por uma possível pandemia de gripe aviária (Gilead, 2015).

Em 2006 FDA aprovou o Atripla, um regime de um comprimido por dia para o HIV, combinando Sustiva (Efavirenz) da Bristol-Meyers Squibb e Truvada (Emtricitabina e Tenofovir Disoproxil) da Gilead também (Gilead, 2015).

Entrando nas áreas terapêuticas cardiovasculares e respiratórias, em 2006 o FDA aprovou o Letairis (Ambrisentan). Logo após obteve a aquisição da *Corus Pharma* e conseqüentemente do Aztreonam para inalação que é um antibiótico

contra bactérias gram negativas que podem causar infecções pulmonares em pacientes com fibrose cística (Gilead, 2015).

A Gilead expandiu sua atuação para a terapêutica respiratória em 2007 mediante um acordo de licenciamento com a Parion para um inibidor epitelial do canal de sódio para o tratamento de doenças pulmonares (Gilead, 2015).

Em 2009 adquiriu a *CV Therapeutics*, trazendo a Ranexa e o Lexiscan como produtos comerciais (Gilead, 2015).

Em 2009 a empresa recebeu o prêmio de uma das empresas de crescimento mais rápido pela *Fortune* (Revista sobre negócios americana) (Gilead, 2015).

Em 2016 o FDA aprovou a primeira droga mostrada para reduzir o risco de infecção pelo HIV fabricada pela empresa que é a pílula Truvada como uma medida preventiva para as pessoas que estão em alto risco de contrair o HIV através da atividade sexual (Gilead, 2015).

Em 2013 o FDA aprovou o Sovaldi (Sofosbuvir), o que fez com que a Gilead tivesse um alto desempenho de vendas com essa droga potencialmente revolucionária para a hepatite C (Gilead, 2015).

Em 2014, o comitê de finanças dos EUA lançou uma investigação sobre o preço do medicamento contra a hepatite C, o Sovaldi, devido ao alto custo por pílula (1000 dólares), o que levantou sérias questões sobre a medida em que o mercado estava operando eficiente e racionalmente para esta droga. Foi pedido à Gilead que fornecesse uma série de documentos e respondesse uma série de perguntas para melhor compreensão de como a empresa tinha chegado ao preço da droga (Gilead, 2015).

1.6. DOENÇAS ALVO DA GILEAD

Uma das doenças tratadas pela Gilead é a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

HIV é o vírus da imunodeficiência humana, causador da AIDS e que ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças. As células atingidas são os linfócitos T CD4+. E é alterando o ácido desoxirribonucleico (DNA) dessa célula que o HIV faz cópias de si mesmo. Depois de se multiplicar, rompe os linfócitos em busca de outros para continuar a infecção. Há muitos soropositivos que vivem anos sem apresentar sintomas e sem desenvolver a doença. Mas podem transmitir o vírus a outros pelas relações sexuais desprotegidas, pelo compartilhamento de seringas contaminadas ou de mãe para filho durante a gravidez e a amamentação (BENNETT, DOLIN, 2014).

HIV é um retrovírus da família dos *Lentiviridae* que compartilham algumas propriedades em comum, como período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas da doença, infecção das células do sangue e do sistema nervoso e supressão do sistema imune.

Não há cura ou vacina, no entanto, o tratamento antirretroviral pode retardar o curso da doença e pode levar a uma expectativa de vida quase normal.

HIV/AIDS é considerado uma pandemia (um surto de doença que está presente no mundo todo e está se espalhando ativamente).

Acredita-se que o HIV tenha se originado na África Centro-Ocidental durante o final do século XIX ou início do século XX. A AIDS foi reconhecida pelos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) em 1981 e sua causa – a infecção pelo HIV – foi identificada no início da década.

O HIV/SIDA tem tido um grande impacto na sociedade como doença fonte de discriminação. A doença também tem grandes impactos econômicos.

O período inicial após a contaminação pelo HIV é chamado HIV agudo, HIV primário ou síndrome retroviral aguda. A duração dos sintomas varia, mas é geralmente de uma ou duas semanas.

Tendo em vista as características da infecção pelo HIV e a configuração de uma epidemia global, o portfólio da Gilead inclui uma série de novas categorias, incluindo os regimes de tratamento completos para a infecção pelo HIV disponível em um único comprimido uma vez por dia e a primeira pílula antirretroviral, por via oral, disponíveis para reduzir o risco de contrair a infecção pelo HIV – o Truvada- em certos adultos de alto risco.

Os programas de doenças do fígado que a Gilead se concentra são na expansão das opções de tratamento das hepatites B e C.

A hepatite B é uma doença infecciosa que afeta o fígado causada pelo vírus da hepatite B (VHB). A forma de contaminação é através das relações sexuais desprotegidas, pelo compartilhamento de seringas contaminadas ou de mãe para filho durante a gravidez e a amamentação (Idem AIDS). O vírus pode causar infecções tanto agudas como crônicas. Durante a infecção inicial aguda, muitas pessoas não manifestam sintomas. Em algumas pessoas os sintomas manifestam-se de forma súbita e incluem vômitos, pele amarela, fadiga, urina de cor escura e dor abdominal (BENNETT, DOLIN, 2014).

Os sintomas podem demorar de 30 a 180 dias até se manifestarem e geralmente manifestam-se ao longo de várias semanas. Só muito raramente é que a infecção inicial causa morte. Noventa por cento das pessoas infectadas durante o parto desenvolvem hepatite B crônica, embora após os cinco anos de idade isso só se verifique em 10% dos casos.

A maior parte das pessoas com doença crônica não manifestam sintomas. No entanto, encontram-se, em risco de desenvolver cirrose e câncer do fígado.

Estas complicações são a causa da morte de 15 a 25% das pessoas com hepatite B crônica (BENNETT, DOLIN, 2014).

O vírus é transmitido pela exposição ao sangue ou fluidos corporais de uma pessoa infectada. A via de transmissão mais comum em regiões endêmicas é a infecção durante o nascimento ou a partir da mãe ou pelo contato com sangue infectado durante a infância. As vias de transmissão mais comuns em regiões onde a doença é rara são a partilha de seringas entre consumidores de droga e através de relações sexuais.

Entre outros fatores de risco estão o trabalho na prestação de cuidados de saúde, transfusões de sangue, hemodiálise, viver com uma pessoa infectada, viajar para regiões onde a doença é endêmica e o internamento em instituições.

A infecção pode ser diagnosticada de 30 a 60 dias após a exposição. O diagnóstico é geralmente feito através de análises ao sangue que confirmam a presença de partes do vírus ou de anticorpos contra o vírus.

Desde 1982 que a doença é evitável através de imunização com vacina contra a hepatite B. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a vacinação desde o primeiro dia de vida sempre que possível. Para que a vacina seja eficaz, são necessárias duas ou três doses complementares. Recomenda-se o rastreio de hepatite no sangue destinado a transfusões e o uso de preservativo nas relações sexuais. Durante a infecção inicial, o tratamento tem por base os sintomas que a pessoa manifesta. Em pessoas com doença crônica podem ser usados antivirais como o tenofovir da Gilead ou interferões (glicoproteínas que limitam a propagação de determinadas infecções virais – interferem com a replicação viral nas células hospedeiras). Em casos de cirrose pode ser necessário um transplante de fígado.

A infecção aguda pelo vírus da hepatite B está associada à hepatite viral aguda – uma doença que se manifesta através de mal estar, perda de apetite,

náuseas, vômitos, dores no corpo, febre ligeira e urina de cor escura e que progride para o desenvolvimento de icterícia. No entanto, em algumas pessoas pode ser assintomática. O prurido na pele pode ser também um possível sintoma comum a todos os vírus de hepatite. Esta doença tem a duração de algumas semanas e a maioria das pessoas recupera gradualmente. Algumas pessoas podem apresentar uma doença hepática mais grave denominada hepatite fulminante que aumenta o risco de morte.

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B pode ser assintomática ou estar associada a uma inflamação crônica do fígado que, no prazo de alguns anos, pode causar cirrose do fígado.

A hepatite C é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite C (VHC). No momento da infecção inicial, é frequente que as pessoas não manifestem sintomas ou que manifestem apenas sintomas muito ligeiros (BENNETT, DOLIN, 2014).

Ocasionalmente pode verificar-se febre, urina mais escura, dor abdominal ou icterícia. Após a infecção inicial, o vírus permanece no fígado de 75% - 85% das pessoas inicialmente infectadas, tornando-se uma infecção crônica. No início da fase crônica geralmente não se manifestam sintomas. No entanto, ao longo dos anos a infecção pode levar ao aparecimento de doenças hepáticas e ocasionalmente cirrose.

Em alguns casos, os indivíduos com cirrose manifestam complicações como insuficiência hepática ou câncer do fígado, podendo ainda ocorrer complicações que apresentam risco imediato de vida, como varizes esofágicas ou gástricas.

O contágio pelo vírus da hepatite B (VHB) é feito através do contato sanguíneo, associado principalmente com a partilha de seringas, uso de material médico mal esterilizado e transfusões de sangue. A infecção também pode ser

transmitida de mãe para filho na hora do nascimento. O diagnóstico é realizado através de análises de sangue. Não existe vacina para a hepatite C. As medidas de prevenção incluem não partilhar seringas e o rastreio do sangue doado. A infecção pode ser tratada com o sofosbuvir e outras drogas, esperando-se uma taxa de cura de 90%. A hepatite C é a principal causa de transplantes de fígado, embora o vírus volte a se manifestar mesmo depois do transplante.

A hepatite C manifesta-se através de sintomas agudos em 15% dos casos. Os sintomas são geralmente pouco intensos e imprecisos, entre os quais a falta de apetite, fadiga, náuseas, dores musculares ou nas articulações e perda de peso. A infecção desaparece por si própria e de forma espontânea em 10 a 50% dos casos o que ocorre com maior frequência em indivíduos jovens do sexo feminino.

Cerca de 80% dos casos daqueles que são expostos ao vírus contraem uma infecção crônica. A doença é a principal causa de cirrose e de câncer de fígado. Cerca de 10 a 30% dos indivíduos infectados desenvolve cirrose num prazo de 30 anos. A cirrose é mais frequente entre os que estão igualmente infectados com a hepatite B ou o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), entre alcoólicos e em indivíduos do sexo masculino. Os que desenvolvem cirrose apresentam um risco 20 vezes maior de contrair um hepatocarcinoma. A cirrose hepática pode levar a hipertensão portal (hipertensão na veia porta), acumulação de líquidos no abdômen, susceptibilidade a hemorragias, varizes no estômago e esôfago, icterícia e um sintoma de alteração psíquica, conhecido como encefalopatia hepática. É uma das causas mais comuns na requisição de transplante hepático.

O câncer é um grupo de doenças que envolvem o crescimento celular anormal com o potencial de invadir ou se espalhar para outras partes do corpo. Nem todos os tumores são cancerosos; tumores benignos não se espalham para outras partes do corpo (BENNET, DOLIN, 2014).

Possíveis sinais e sintomas incluem um nódulo, sangramento anormal, tosse prolongada, perda de peso inexplicada e uma mudança nos movimentos intestinais. Mais de cem tipos de câncer afetam seres humanos. No mundo em desenvolvimento quase 20% dos cânceres são devidos a infecções como hepatite B, hepatite C e papilomavírus humano (HPV). Aproximadamente 5-10% dos cânceres são devidos a defeitos genéticos herdados dos pais de uma pessoa.

O câncer pode ser detectado por certos sinais e sintomas ou testes de rastreio. É tipicamente investigado por imagens médicas e confirmado por biópsia. A chance de sobrevivência depende do tipo de câncer e extensão da doença no início do tratamento.

A Gilead aplica novos conhecimentos sobre como os cânceres crescem e se espalham para potencialmente melhorar a terapia do câncer.

A Gilead também desenvolve medicamentos para as doenças cardiovasculares.

Doenças cardiovasculares são doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos. Entre estas doenças estão as doenças arteriais coronárias como a angina de peito e o enfarte agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (AVC), cardiopatia hipertensiva, febre reumática, miocardiopatia, arritmia cardíaca, cardiopatia congênita, valvulopatias, cardite, aneurisma da aorta, doença arterial periférica e trombose venosa (BENNET, DOLIN, 2014).

Os mecanismos subjacentes variam de acordo com a doença em questão. A doença arterial coronária, os acidentes vasculares cerebrais e a doença arterial periférica envolvem aterosclerose, que pode ser causada por hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, falta de exercício físico, obesidade, colesterol elevado, dieta inadequada e consumo excessivo de bebidas alcoólicas. A hipertensão arterial é a causa de 13% das mortes por doenças cardiovasculares, o tabaco de 9% a diabetes e a falta de exercícios de 6% e a obesidade de 5%.

Os medicamentos da Gilead visam ajudar os pacientes com doenças cardiovasculares a retornarem as suas atividades diárias. A Gilead está explorando novas indicações potenciais.

Gripe é uma doença infecciosa provocada por diversos vírus ácido ribonucleico (ARN) da família *Orthomyxoviridae* e que afeta aves e mamíferos. Os sintomas mais comuns são febre, calafrios, rinorreia, dores de garganta, dores musculares, dores de cabeça, tosse, fadiga e sensação geral de desconforto. É transmitida via aérea através de tosse e espirros os quais propagam partículas que contém o vírus. O vírus da gripe pode ser neutralizado pela luz solar, desinfetantes e detergentes. A gripe pode levar ao aparecimento de pneumonia, tanto viral como bacteriana, mesmo em pessoas saudáveis. A gripe propaga-se em ciclos sazonais de epidemias.

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária comum que afeta todo o organismo, causando deficiências progressivas e frequentemente levando à morte prematura. É causada por uma mutação genética no braço longo do cromossomo 7, na região 3, banda 1 que transcreve uma proteína transmembranosa, reguladora de transporte iônico, chamada de regulador de condutância transmembranar de fibrose cística (CFTR). O CFTR regula o transporte iônico no suor, dos sucos digestivos e dos mucos, inclusive o pulmonar. A fibrose cística é considerada uma doença autossômica recessiva (BENNET, DOLIN, 2014).

Os sintomas mais comuns são:

- Dificuldade de respirar (92%)
- Infecções das vias respiratórias frequentes e persistentes (90%)
- Infertilidade (90%)
- Inúmeros problemas digestivos (55%)
- Menor crescimento e desnutrição (56%)
- Obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso (6-15%)

O diagnóstico pode ser feito antes do nascimento através de exame genético ou no princípio da infância pelo teste do suor. Outro exame possível é o genético e o clínico pelos sintomas e pela cultura do catarro. É recomendado que esse exame seja aplicado em adolescentes e adultos com doenças respiratórias crônicas e persistentes como sinusite e bronquiectasias.

Apesar dos avanços nos tratamentos dos sintomas e infecções, ainda não há cura definitiva para a fibrose cística (FC) e a maioria dos portadores morrem ainda jovens entre 20 e 40 anos, normalmente por insuficiência respiratória.

A Gilead também trabalha com dois outros medicamentos que servem para doenças como Infecção fúngica, Meningite Criptocócica, Cândida, Leishmaniose visceral e degeneração macular relacionada com a idade neovascular.

Meningite Criptocócica ou Criptococose é uma doença fúngica potencialmente fatal. É uma infecção muito subaguda com uma fase subclínica prolongada de semanas a meses em pessoas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV / AIDS) antes do início da meningite sintomática. É causada por umas das duas espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A criptococose é uma infecção oportunista definidora da AIDS e é a segunda doença mais comum na África. Os sintomas incluem febre, fadiga, tosse seca, dor de cabeça, visão turva e confusão. A detecção do antígeno criptocócico pela cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR), escarro e urina fornece diagnóstico definitivo.

Cândidíase é uma infecção fúngica devido a qualquer tipo de cândida (um tipo de levedura). Cândida levedura está geralmente presente em seres humanos saudáveis, frequentemente parte do corpo humano normal da flora oral e intestinal e particularmente na pele. Contudo seu crescimento é normalmente limitado pelo sistema imunitário humano e pela competição de outros micro-organismos, tais como bactérias que ocupam os mesmos locais no corpo humano. Cândida requer umidade para o crescimento, principalmente na pele.

Os fatores que aumentam o risco de candidíase incluem HIV / AIDS, mononucleose, tratamentos contra o câncer, esteroides, estresse, uso de antibióticos, diabetes e deficiência de nutrientes.

Leishmaniose visceral (LV) é uma doença não contagiosa causada por três espécies de protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania*, clínica e biologicamente distintas e com diferentes distribuições geográficas (MARKELL, 2003).

Sua transmissão é através da picada de flebotomíneos também conhecidos como mosquitos palha.

No caso humano as leishmanias são transportadas pela corrente sanguínea para todo o corpo do hospedeiro, afetando principalmente os órgãos com considerável concentração de leucócitos, com destaque para a medula óssea, fígado, baço e linfonodos. O período de incubação pode variar podendo chegar a dois anos e se deixado sem tratamento é fatal em 100% dos casos.

A LV é a forma mais severa da leishmaniose. É o segundo maior assassino parasitário no mundo, depois da malária. Os sinais e sintomas incluem febre, perda de peso, anemia e inchaço significativo do fígado e do baço. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma doença de preocupação particular, pois é o problema da co-infecção vírus da imunodeficiência humana/ Leishmaniose visceral (HIV / LV).

Os primeiros sintomas podem ser associados à descamação da pele na boca, nariz, queixo, orelhas, couro cabeludo e ao aparecimento de pequenos calombos semiesféricos sob o couro cabeludo, geralmente, sensíveis ao toque.

Degeneração macular, também conhecida como degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma condição médica que provoca perda de visão no centro do campo visual (a mácula), devido a danos na retina. O início do

quadro é frequentemente assintomático. Com o tempo, no entanto, os indivíduos acometidos percebem uma piora gradual da visão que pode afetar um ou ambos os olhos (SOUBRANE, 2009).

O paciente também pode sofrer alucinações visuais. A DMRI normalmente ocorre em pessoas idosas. O diagnóstico é feito pelo exame oftalmológico completo. A prevenção inclui prática de exercícios físicos regulares, boa alimentação e não tabagismo. Não existe cura ou tratamento para os graus de visão perdidos.

Mas há um tratamento de injeção intravítrea (fator de crescimento endotelial) da Gilead que pode retardar o agravamento do quadro.

A Gilead busca desenvolver produtos que representam avanços, oferecendo avançados modos de entrega, os regimes de tratamento mais convenientes, melhores perfis de resistência, os efeitos secundários reduzidos e maior eficácia.

O laboratório Gilead foi selecionado, pois ele produz o Tenofovir (Viread) e o Sofosbuvir (Sovaldi).

O tenofovir disoproxil é um medicamento antirretroviral utilizado para prevenir e tratar o vírus da imunodeficiência humana (HIV/AIDS) e para tratar da hepatite B crônica. A substância ativa é o tenofovir, enquanto tenofovir disoproxil é um pró-fármaco que é usado devido à sua melhor absorção no intestino. A droga está na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), um dos medicamentos mais importantes, necessários em uma base do sistema de saúde. É comercializado pela Gilead como fumarato.

O sofosbuvir é um análogo de nucleotídeo usado em combinação com outros fármacos para o tratamento de hepatite C e também é um dos medicamentos mais importantes necessários para o sistema de saúde.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente trabalho consiste em identificar o lançamento e o patenteamento de medicamentos monoterápicos de um laboratório farmacêutico multinacional.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do presente trabalho compreendem:

- Identificar os medicamentos registrados pelo laboratório Gilead farmacêutico no *U.S Food & Drug Administration* (FDA);
- Identificar as patentes americanas dos medicamentos do Gilead registrados no FDA;
- Verificar os medicamentos que possuem possibilidade de registro no Brasil.

3. JUSTIFICATIVA

Os laboratórios farmacêuticos necessitam desenvolver medicamentos inovadores e para isso adotam diversas estratégias de modo a garantir o retorno do investimento em P&D, assim, é de fundamental importância estudar essas estratégias de modo a tomar-se decisões bem como propor-se estratégias para o governo brasileiro.

Portanto, no presente trabalho selecionou-se um laboratório farmacêutico multinacional que possua um portfólio de medicamentos relevantes para o Ministério da Saúde.

Assim, analisou-se o portfólio do laboratório Gilead de modo a identificar e avaliar a estratégia adotada pelo mesmo.

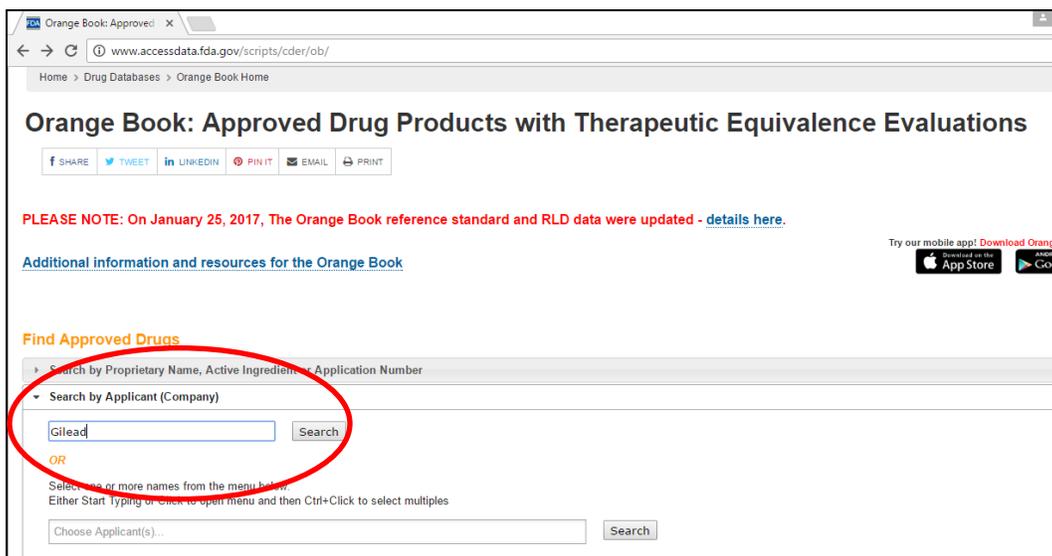
Como a estratégia da Gilead deve ser complexa, o presente estudo se limitou-se a analisar os registros dos medicamentos efetuados no FDA e na ANVISA, bem como as patentes concedidas pelo escritório de patentes nos EUA de titularidade do Laboratório, e a data de expiração da patente correspondente.

4. METODOLOGIA

Buscou-se através da base de dados do Orange Book do U.S Food and Drug Administration (FDA) o nome da empresa Gilead no campo “Search by Applicant” conforme mostra a Figura 1.

Foram encontrados 33 medicamentos registrados no FDA em nome do laboratório Gilead. Para o presente estudo, considerou-se apenas os medicamentos monoterápicos, ou seja, aqueles que possuem apenas um insumo farmacêutico ativo (IFA) e eliminou-se os medicamentos referentes a doses fixas combinadas (*dose fixed combination FDC*).

Figura 1: Site de busca do Orange Book.

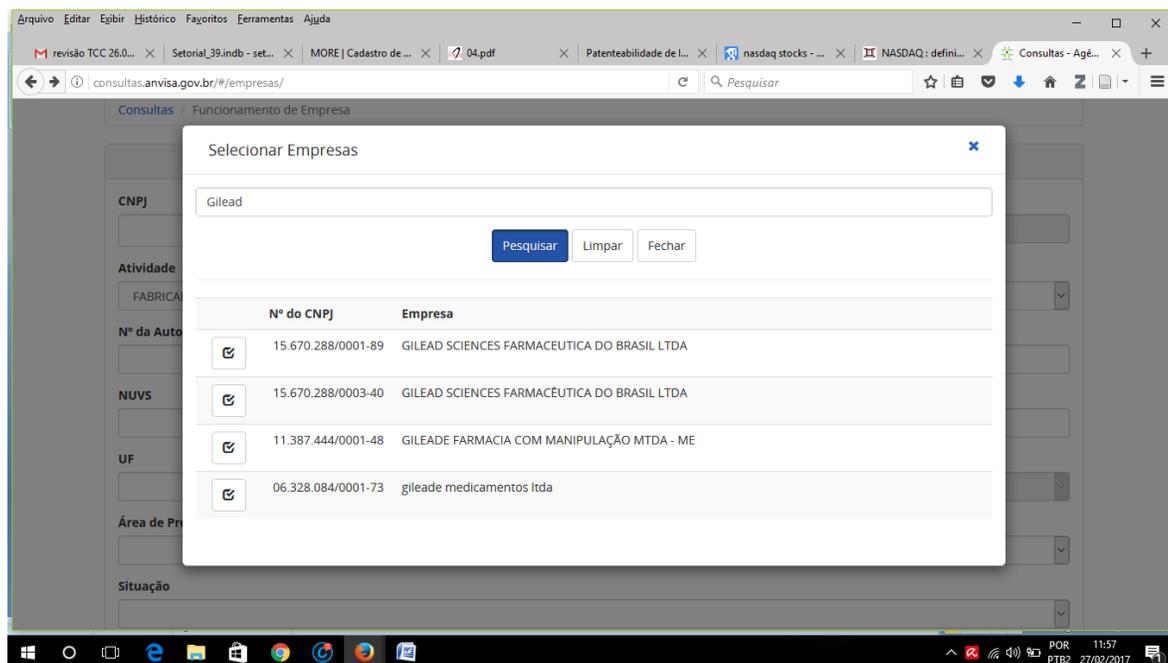


Recuperou-se o nome de todos os medicamentos registrados no FDA e as respectivas patentes e data de expiração nos Estados Unidos da América (EUA) (Tabela 2).

A seguir realizou-se busca na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) de modo a recuperar-se os medicamentos que foram registrados pela

Gilead. A Figura 2 mostra o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa²) onde realizou-se a busca empregando-se o nome da Gilead.

Figura 2: Consulta aos medicamentos registrados na Anvisa.



A seguir realizou-se busca para empresas com o nome GILEAD, sendo que as outras duas não foram consideradas pelo fato do nome ser diferente.

Identificou-se todos os medicamentos registrados pela Gilead na Anvisa¹.

Também realizou-se a busca com o nome dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) de modo a verificar-se o laboratório responsável pelo registro na Anvisa.

¹ <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

5. RESULTADOS

Na busca realizada, encontrou-se 33 medicamentos registrados no *U.S Food & Drug Administration* (FDA), sendo 21 medicamentos monoterápicos, ou seja, com um único insumo farmacêutico ativo (IFA) e 12 combinações em doses fixas (*FDC – Fixed Dose Combination*).

5.1. ANÁLISE DOS MEDICAMENTOS REGISTRADOS

Na formulação dos 21 medicamentos monoterápicos, foram empregados 12 IFAS diferentes, sendo que desses, 6 medicamentos com uma única dosagem, 5 com duas dosagens (5 e 10 mg, 85 e 150 mg, 200 mg e 10 mg/ml, 100 e 150 mg, 500 mg e 1g) e 1 com 5 dosagens (150, 200, 250, 300 mg e 400 mg/*scoopful*).

Os IFAS cujos medicamentos foram registrados no FDA são: Adefovir Dipivoxil, Ambrisentam, Aztreonam, Cidofovir, Cobicistate, Elvitegravir, Emtricitabina, Idelalisib, Ranolazina, Sofosbuvir, Tenofovir alafenamida e Tenofovir Disoproxil fumarato.

Dentre os medicamentos com um único insumo farmacêutico ativo (IFA) em sua formulação, 14 são na forma farmacêutica de comprimido, 1 em solução inalatória, 1 em cápsulas, 1 em solução oral, 2 em comprimido com liberação prolongada, 1 em injeção e 1 em pó.

A listagem dos medicamentos da Gilead registrados no FDA com os nomes do IFA, nome comercial, forma farmacêutica, via de administração, dosagem e indicação encontram-se na Relação dos medicamentos monoterápicos do Portfólio da Gilead, representados na Tabela 1.

Tabela 1: Relação dos medicamentos monoterápicos do portfólio da Gilead.

FIGURA	IFA	NOME COMERCIAL	FORMA FARMACÊUTICA	ADMINISTRAÇÃO	DOSAGEM	INDICAÇÃO
	ADEFOVIR DIPIVOXIL	HEPSERA	COMPRIMIDO	ORAL	10MG	HEPATITE B
	AMBRISENTAM	LETAIRIS	COMPRIMIDO	ORAL	5MG	HIPERTENSÃO
	AMBRISENTAM	LETAIRIS	COMPRIMIDO	ORAL	10MG	HIPERTENSÃO
	AZTREONAM	CAYSTON	SOLUÇÃO INALATÓRIA	INALATÓRIA	75MG/ML	INFECÇÕES
	CIDOFOVIR	VISTIDE	INJEÇÃO	INJETÁVEL	EQ 75MG BASE/ML	ANTIVIRAL
	COBICISTATE	TYBOST	COMPRIMIDO	ORAL	150MG	HIV
	ELVITEGRAVIR	VITEKTA	COMPRIMIDO	ORAL	85MG	HIV
	ELVITEGRAVIR	VITEKTA	COMPRIMIDO	ORAL	150MG	HIV
	EMTRICITABINA	EMTRIVA	CÁPSULA	ORAL	200MG	HIV
	EMTRICITABINA	EMTRIVA	SOLUÇÃO	ORAL	10MG/ML	HIV
	IDELALISIB	ZYDELIG	COMPRIMIDO	ORAL	100MG	CÂNCER
	IDELALISIB	ZYDELIG	COMPRIMIDO	ORAL	150MG	CÂNCER
	RANOLAZINA	RANEXA	OMP.LIBERAÇÃO PROLONGADA	ORAL	500MG	ANGINA
	RANOLAZINA	RANEXA	OMP.LIBERAÇÃO PROLONGADA	ORAL	1MG	ANGINA
	SOFOSBUVIR	SOVALDI	COMPRIMIDO	ORAL	400MG	HEPATITE C
	TENOFOVIR ALAFENAMIDA	VEMLIDY	COMPRIMIDO	ORAL	25MG	HEPATITE B
	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	VIREAD	COMPRIMIDO	ORAL	150MG	HIV
	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	VIREAD	COMPRIMIDO	ORAL	200MG	HIV
	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	VIREAD	COMPRIMIDO	ORAL	250MG	HIV
	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	VIREAD	PÓ	ORAL	40MG/SCOOPFUL	HIV
	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	VIREAD	COMPRIMIDO	ORAL	300MG	HIV

Fonte: Elaboração própria.

Ao realizar-se a busca com o nome do laboratório Gilead, na base de dados de medicamentos registrados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), verificou-se a existência de dois laboratórios, ou seja, “Gilead *Sciences* Farmacêutica do Brasil Ltda” e “Gilead *Sciences* Farmacêutica do Brasil Ltda”. Ao buscar-se os medicamentos do primeiro laboratório identificou-se apenas o medicamento de insumo farmacêutico ativo (IFA) sofosbuvir registrado e na segunda empresa não foi encontrado nenhum medicamento registrado.

O único medicamento da Gilead, registrado na Anvisa foi o de nome comercial Sovaldi tendo como IFA o sofosbuvir, onde o vencimento do registro é em 03/2020.

Como os outros 11 medicamentos da Gilead registrados no *U.S Food & Drug Administration* (FDA) não foram encontrados sob o registro da Gilead, buscou-se os medicamentos pelo nome do IFA, na base de dados da Anvisa, de modo a verificar-se se os mesmos haviam sido registrados ou não no Brasil, e caso tivessem sido registrados, qual o laboratório que obteve o registro.

Após a busca na Anvisa verificou-se que os medicamentos monoterápicos compreendendo os IFAs cidofovir, cobicistat, elvitegravir, emtricitabina, idelalisib, tenofovir alafenamida não possuem registro na Anvisa.

Entretanto, os outros 5 medicamentos do portfólio da Gilead possuem registro na Anvisa mas são outros laboratórios que obtiveram o registro, conforme pode ser verificado da Tabela 2.

Verifica-se que o Adefovir foi registrado na Anvisa pelo *Glaxosmithkline*, devido a uma licença da Gilead cedendo os direitos para a *Glaxo*².

Quanto ao Ambrisentana, a Gilead concedeu autorização para a *Glaxosmithkline* registrar o medicamento³.

² <http://www.gilead.com/news/press-releases/2002/4/gilead-and-glaxosmithkline-announce-international-licensing-agreement-for-investigational-chronic-hepatitis-b-drug-adefovirdipivoxil>

O Aztreonam provavelmente não possui proteção patentária no Brasil, pois existem 5 laboratórios com registro na Anvisa.

Apenas a Biolab Sanus Farmacêutica possui registro para a Ranolazina com o nome de marca Riscard.

O Fumarato de tenofovir desoproxila é o medicamento com a maior quantidade de registros na Anvisa, pois a patente do mesmo não foi concedida no Brasil, o qual é utilizado no tratamento da aids. Os laboratórios que possuem registro desse medicamento são Blanver Farmoquímica, Cristália, Funed, Lafepe e United Medical.

Tabela 2: Medicamentos monoterápicos do portfólio da Gilead registrados na Anvisa.

Nome do IFA	Nome comercial	Laboratório
Adefovir	Hepsera	Glaxosmithkline Brasil Ltda
Ambrisentana	Volibris	Glaxosmithkline Brasil Ltda
Aztreonam	Azanem	Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda
	Azaxil	Quimica Haller Ltda
	Azeus	Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda
	Aztreonam	Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda
	Uni aztrenam	União Química Farmacêutica Nacional S/A
Ranolazina	Riscard	Biolab Sanus Farmacêutica Ltda
Fumarato de tenofovir desoproxila	Fumarato de tenofovir desoproxila	Blanver Farmoquímica Ltda
	Dupliver	
	Fumarato de tenofovir desoproxila	Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
	Fumarato de tenofovir desoproxila	Fundação Ezequiel Dias – Funed
	Funed tenofovir	
	Fumarato de tenofovir desoproxila	Laboratório Farmacêutico do Estado De Pernambuco - Lafepe
	Viread	United Medical Ltda

Fonte: Elaboração própria.

³ http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle_Print&ID=977324

5.2. ANÁLISE DAS PATENTES AMERICANAS DOS MEDICAMENTOS

Ao analisar-se as patentes concedidas nos Estados Unidos, referentes aos medicamentos monoterápicos do portfólio do laboratório Gilead constatou-se o que segue. Sendo que as datas de expiração das patentes americanas dos medicamentos podem ser observadas através da Relação dos números das patentes e suas expirações (Tabela 3).

Observa-se que, através da pesquisa no *Orange Book*, o medicamento Cidofovir é o único cuja patente encontra-se expirada nos Estados Unidos, o que permite a produção de medicamento genérico por outros laboratórios, possibilitando a redução do preço do medicamento e do alto custo do tratamento (Tabela 3). Constata-se que além da Gilead também obtiveram o registro para a produção do Cidofovir os laboratórios *Emcure Pharmaceuticals Ltd* e *Mylan Institutional LLC*.

Tabela 3: Relação das patentes e expiração nos EUA dos medicamentos.

MEDICAMENTO	PATENTE US	EXPIRAÇÃO DA PATENTE
ADEFOVIR	6451340	23/07/2018
AMBRISENTAM	8377933	11/12/2027
	9474752	11/12/2027
	9549926	14/10/2031
	RE42462	29/07/2018
	7208141	20/12/2021
AZTREONAM	7214364	20/12/2021
	7427633	20/12/2021
	8399496	20/12/2021
	CIDOFOVIR	-x-
COBICISTAT	8148374	03/09/2029
EMTRICITABINA	5914331	02/07/2017
	6642245	04/11/2020
	6703396	09/03/2021
ELVITEGRAVIR	7176220	20/11/2023
	7635704	26/10/2026
	8981103	26/10/2026
IDELALISIB	6800620	24/04/2021
	6949535	24/04/2021
	8138195	24/04/2021
	8492389	24/04/2021
	8637533	24/04/2021
	8865730	05/03/2033
	8980901	12/05/2025
	9149477	12/05/2025
	9469643	02/09/2033
	9492449	11/03/2030
	RE44599	21/07/2025
	RE44638	05/08/2025

MEDICAMENTO	PATENTE US	EXPIRAÇÃO DA PATENTE
RANOLAZINE	6303607	27/05/2019
	6369062	27/05/2019
	6479496	27/05/2019
	6503911	27/05/2019
	6525057	27/05/2019
	6562826	27/05/2019
	6617328	27/05/2019
	6620814	27/05/2019
	6852724	27/05/2019
	6864258	27/05/2019
SOFOSBUVIR	7964580	26/03/2029
	8334270	21/03/2028
	8580765	21/03/2028
	8618076	11/12/2030
	8633309	26/03/2029
	8889159	26/03/2029
	9085573	21/03/2028
	9284342	13/09/2030
TENOFVIR ALAFENAMIDE	7390791	07/05/2022
	7803788	02/02/2022
	8754065	15/08/2032
TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO	9296769	15/08/2032
	5922695	25/07/2017
	5935946	25/07/2017
	5977089	25/07/2017
	6043230	25/07/2017

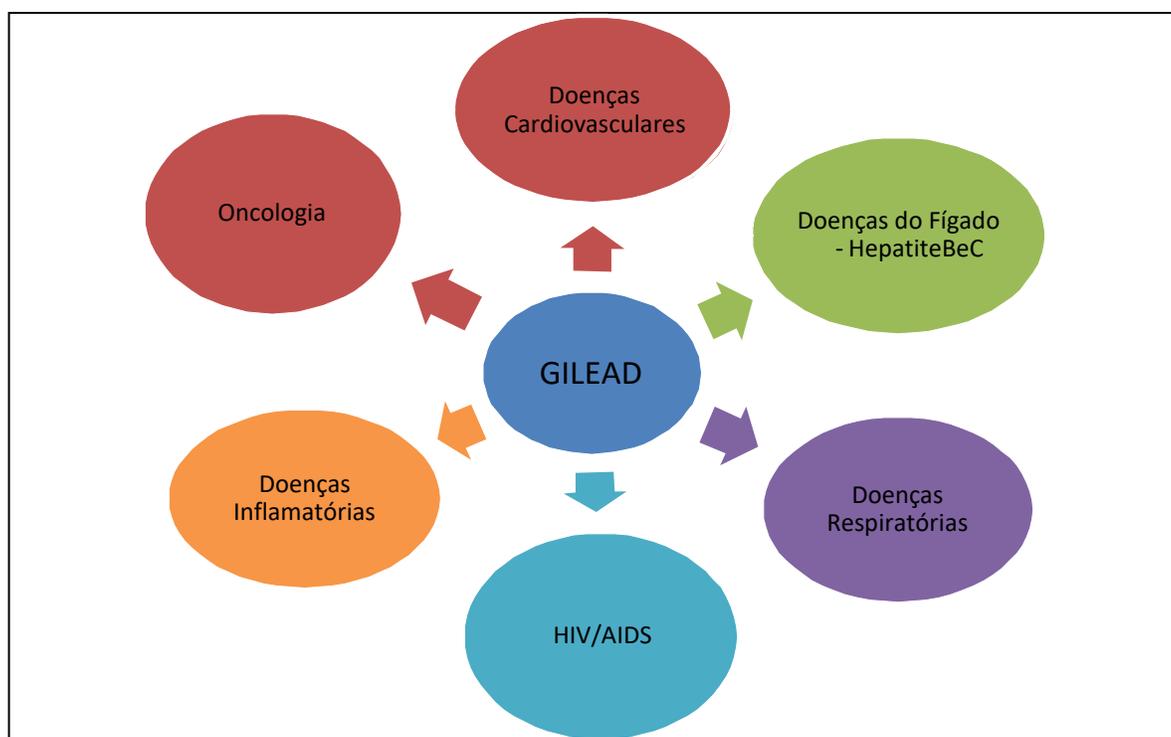
Fonte: Elaboração própria.

5.3. ÁREA DE ATUAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

O portfólio da Gilead compreende medicamentos de diferentes aplicações, tais como, hipertensão pulmonar, angina, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), hepatite B, hepatite C, problemas respiratórios, câncer, etc, verificar a Figura 3.

Através do estudo do portfólio da Gilead, verifica-se que os primeiros registros de medicamentos da Gilead não possuíam valor agregado (eram baratos), entretanto os últimos registros mostram que ela procurou focar em medicamentos de alto custo.

Figura 3: Área de atuação dos medicamentos do portfólio da Gilead.



6. CONCLUSÕES

Os medicamentos monoterápicos compreendendo os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) cidofovir, cobicistat, elvitegravir, emtricitabina, idelalisib, tenofovir alafenamida não possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por isso deve-se avaliar a possibilidade de solicitar o registro, mas para isso, deve-se pesquisar se os mesmos estão protegidos ou não por patentes no Brasil.

O cidofovir não está protegido por patente americana e, por conseguinte, também não deve haver patente no Brasil, portanto, poderia estar sendo produzido no Brasil, mas constatou-se que não existe registro do mesmo na Anvisa.

Verifica-se que os medicamentos que não possuem patentes no Brasil possuem uma maior quantidade de registros e com isso permite a redução de preços e aumenta o acesso da população a esses medicamentos.

A Gilead não possui medicamentos para doenças negligenciadas. Seu portfólio é direcionado para medicamentos com alto valor agregado e consequentemente para certos grupos populacionais.

Verifica-se, que não houve interesse em registrar os medicamentos no Brasil, talvez, por ser um país onde não possui políticas públicas para a população obter esses medicamentos a um baixo custo.

Outros estudos devem ser realizados de modo a analisar-se se os medicamentos monoterápicos estão protegidos ou não por patentes no Brasil.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENNETT, John E.; DOLIN, Raphael; BLASER, Martin J.. **Principles and Practice of Infectious Diseases:** Mendell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of infectious diseases. 8. ed. Canada: Elsevier, 2014. 3904 p.
- BERNSTEIN, Sanford C.. **Medicamentos Inovadores:** Como reduzir custos com P&D. 2015. Disponível em: <<http://www.pwc.com/gx/en/industries/pharmaceuticals-life-sciences/productivity.html>>. Acesso em: 20 fev. 2017.
- GILEAD SCIENCE, Inc. Disponível em:< <http://www.gilead.com/>>. Acesso em: Jul, 2016.
- GOMES, R.; PIMENTEL, V.; LOUSADA, M. **O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira.** 2015. 38 f. Monografia (Especialização) - Curso de Engenharia, Economia, Administração, Banco Nacional do Desenvolvimento, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set3903.pdf>. Acesso em: 20 out. 2016.
- INPI. Disponível em :<<http://www.inpi.gov.br>>. Acesso em: 15/11/2016.
- MARKELL, Edward; JOHN, David; A KROTOSKI, Wojciech. **Parasitologia Médica:** Saúde e Medicina. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 476 p.
- PARANAGUÁ, Pedro; REIS, Renata. **Patentes de Invenção e Patentes de Modelo de Utilidade:** Patentes de Criações Industriais. Rio de Janeiro: Fgv, 2009. 149 f.

- REIS, Carla; LANDIM, André; PIERONI, João Paulo. **Lições da experiência Internacionale propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira:** Complexo Industrial da saúde. 2011. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1482/1/ABS_34_Lições_da_experiência_internacional_e_propostas_para_incorporação_da_rota_biotecnológica_na_indústria_farmacêutica_bras.pdf>. Acesso em: 15 out. 2016.
- REIS, Carla; PIERONI, João Paulo; SOUZA, José Oswaldo Barros de. **Biotecnologia para saúde no Brasil:** Biotecnologia. Rio de Janeiro: Bndes Setorial, 2011. 37 p. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set32106.pdf>. Acesso em: 25 out. 2016.
- ROCKOFF, Jonathan D.; WINSLOW, Ron. **Lançar remédios campeões de venda fica mais difícil para farmacêuticas:** The Wall Street Journal. 2013. Disponível em: <<http://br.wsj.com/articles/SB10001424052702304858104579262810492480086?tesla=y>>. Acesso em: 25 out. 2016.
- SANTOS, M. C. B. G.; PINHO, M. **Estratégias Tecnológicas em transformação: um estudo da indústria farmacêutica brasileira.** 2012. 14 f. Monografia (Especialização) - Curso de Engenharia, Engenharia de Produção, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/gp/v19n2/v19n2a13>>. Acesso em: 15 set. 2016.
- SONEGO, E. L. **Análise da Inconstitucionalidade de patente pipeline: Revalidação ou Concessão originária?** 2012. 10 f. Monografia (Especialização) - Curso de Direito, Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2012. Disponível em: <<http://www.unifra.br/eventos/sepe2012/Trabalhos/7187.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2016.

SOUBRANE, Gisèle et al. **DMRI: Degeneração Macular Relacionada à Idade**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 738 p.