FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

Cristiane Ribeiro da Silva

Panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) para tratamento da hepatite C e identificação dos medicamentos de interesse para monitoramento com foco na produção nacional

Rio de Janeiro
2020

Cristiane Ribeiro da Silva

Panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) para tratamento da hepatite C e identificação de medicamentos de interesse para monitoramento com foco na produção nacional

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Wanise Borges Gouvea Barroso.

Rio de janeiro

2020

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

S586p Silva, Cristiane Ribeiro da

Panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) para tratamento da hepatite C e identificação de medicamentos de interesse para monitoramento com foco na produção nacional. / Cristiane Ribeiro da Silva. – Rio de Janeiro, 2020

xvii, 98 f. ; 30 cm.
Orientadora: Wanise Borges Gouvea Barroso.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2020.
Bibliografia: f. 75-89

1. Hepatite C. 2. Antivirais de Ação Direta. 3. Monitoramento. 4. Produção Local. I. Título.

CDD 615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese/dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

farmanguinhos
Instituto de Tecnologia em Fármacos

PPG Strictu Sensu Profissional
educação
FARMANGUINHOS

Cristiane Ribeiro da Silva

Panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) para tratamento da hepatite C e identificação de medicamentos de interesse para monitoramento com foco na produção nacional

Dissertação apresentada, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências, ao Programa de Pós-graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Fundação Oswaldo Cruz.

Aprovada em 05 de fevereiro de 2020.

Banca Examinadora:

_____
Prof. Drª. Wanise Borges Gouvea Barroso.
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ (orientador – Presidente da Banca)

_____
Prof. Dr. Luc Marie Quoniam
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

_____
Prof. Drª. Jaqueline Mendes Soares
Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI

_____
Prof. Drª. Carla Cristina de Freitas da Silveira
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou em todos os momentos. À minha filha Maria Eduarda, que me inspira e me dá força para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me sustenta e permitiu que todas as conquistas em minha vida se concretizassem.

Agradeço aos meus pais Daltro e Sonia, pelo investimento na minha educação e por sempre acreditarem em mim. Ao meu esposo Thiago pelo apoio e compreensão durante o período em que me dediquei ao mestrado. À minha pequena Maria Eduarda, pela cumplicidade e incentivo em todos os momentos.

Agradeço à minha orientadora Wanise Barroso, pela amizade, por acreditar em mim, pelo carinho e paciência para compartilhar seus conhecimentos, por todo auxílio e orientação para concluir esse trabalho. Aos meus colegas de trabalho, Fernando Medina, Viviane Gagliardi e Marcus Vinícius, que foram parceiros nessa minha caminhada. Aos meus colegas de turma de Farmanguinhos, INPI e ENSP, que tornaram esta jornada mais fácil e prazerosa, em especial à Ariane Petrow, pelo companheirismo e ajuda para o desenvolvimento dessa dissertação.

Agradeço aos membros da banca examinadora, por terem aceitado o convite, por suas críticas e sugestões que engrandeceram este trabalho. Agradeço ao Mestrado Profissional de Farmanguinhos, à Coordenação, aos docentes e à Vice Diretoria de Ensino, Pesquisa e Inovação pela liberação e confiança para realização deste trabalho.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente fizeram parte deste trabalho. A você, leitor, que esse estudo possa contribuir para o seu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Mais arriscado que mudar é continuar fazendo a mesma coisa.

(PETER DRUKER)

RESUMO

SILVA, Cristiane Ribeiro da. **Panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) para tratamento da hepatite C e identificação de medicamentos de interesse para monitoramento com foco na produção nacional**. 2020. 98 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.

As hepatites virais ganharam destaque no contexto da saúde global após serem tratadas como prioridade de saúde em 2015, quando o combate à doença foi incluído nos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS). Para eliminação da hepatite C, de prevalência de 1% na população mundial, foram estabelecidas as metas de redução de 90% na sua incidência e de 65% na mortalidade. Entretanto, essas metas só puderam ser almejadas após a introdução no mercado dos AAD (Antivirais de Ação Direta), que resultam em altas taxas de cura em terapias totalmente orais, num período de 12 semanas. Em consequência disso, os AAD foram incluídos na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e medicamentos inovadores de alto custo foram incorporados nos sistemas de saúde dos países, em meio a concorrência entre empresas farmacêuticas para preencher esse nicho de mercado. Os AAD integraram a lista de produtos estratégicos em 2017 visando parcerias público privadas para desenvolvimento produtivo e abastecimento do mercado interno, as quais encontram-se em curso. O estudo por meio de práticas de inteligência competitiva utilizando bases de dados gratuitas ou com acesso público em instituições de ensino e pesquisa no país, buscou traçar um panorama dos AAD para tratamento da hepatite C e observar tendências de regimes terapêuticos mirando o horizonte de curto a médio prazo, que possam impactar o mercado nacional e o SUS. A partir do levantamento de AAD lançados entre 2011 e 2019, e daqueles que se encontram em estágios clínicos avançados, foram identificados os agentes AAD de interesse para vigilância tecnológica e ações para consecução de políticas públicas que possibilitem a produção nacional. Foi possível concluir que a curto e médio prazo é provável que ocorram alterações nas diretrizes da OMS e nos protocolos para tratamento da hepatite C, após a introdução no mercado de novas tecnologias que hoje encontram-se em estágios finais de desenvolvimento. A epidemia em países de baixa e média renda não está totalmente controlada e, por ser uma doença crônica, novos picos de detecção de hepatite C podem surgir em meados desse século em populações negligenciadas, infectadas por genótipos de maior virulência e para os quais os medicamentos atualmente disponíveis possivelmente se tornarão ineficazes. Assim, a adoção de instrumentos para monitoramento do ciclo de vida das tecnologias demonstra ser de grande importância para os laboratórios nacionais, especialmente para sustentabilidade dos LFO.

Palavras-chave: 1. Hepatite C. 2. Antivirais de ação direta. 3. Monitoramento. 4. Produção local.

ABSTRACT

Viral hepatitis gained prominence in the context of global health after being treated as a health priority in 2015, when the fight against the disease was included in the Sustainable Development Goals (SDG). To eliminate hepatitis C, with a prevalence of 1% in the world population, the goals of 90% reduction in its incidence and 65% in mortality were set. However, these goals could only be pursued after the introduction of Direct Action Antivirals (DAA), which result in high cure rates in fully oral therapies over a 12-week period. As a result, DAA have been included on the World Health Organization (WHO) list of essential medicines and innovative high-cost medicines have been incorporated into countries' health systems, amid competition among pharmaceutical companies to fill this niche. The DAA were included in the list of strategic products in 2017 aiming at public-private partnerships for productive development and supply of the internal market, which are ongoing. The study through competitive intelligence practices using free or publicly accessible databases in educational and research institutions in the country, sought to draw an overview of the DAA for treatment of hepatitis C and observe trends of therapeutic regimens aiming the short-term horizon. medium term, which may impact the domestic market and the SUS.

From the survey of DAA launched between 2011 and 2019, and those who are in advanced clinical stages, were identified the agents of AAD of interest for technological surveillance and actions to achieve public policies that enable national production. It was concluded that in the short and medium term changes in the WHO guidelines and protocols for hepatitis C treatment are likely to occur following the introduction of new technologies that are currently in the final stages of development. The epidemic in low- and middle-income countries is not fully controlled and, because it is a chronic disease, new peaks of hepatitis C detection may appear in the middle of this century in neglected populations infected with more virulent genotypes and for which drugs currently available will possibly become ineffective. Thus, the adoption of instruments for technology life cycle monitoring proves to be of great importance to national laboratories, especially for the sustainability of public laboratories.

Key-words: Key-word 1. Direct acting antivirals. 2. Hepatitis C. 3. Monitoring. 4. Local production.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Distribuição global dos genótipos do vírus da hepatite C. 7
FIGURA 2 – Genoma do HCV 8
FIGURA 3 – Alvos terapêuticos para combate ao HCV 9
FIGURA 4 – Proporção de casos de hepatite C segundo provável fonte ou mecanismo de infecção e ano de notificação no Brasil de entre 2008 e 2018. 14
FIGURA 5 – *Ranking* mundial dos 10 maiores mercados farmacêuticos. 21
FIGURA 6 – Etapas de uma PDP 25
FIGURA 7 – Economia em aquisições no âmbito das PDP. 26
FIGURA 8 – Processo de P&D na indústria farmacêutica..... 27
FIGURA 9 – Ciclo de vida da tecnologia em saúde. 34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Evolução dos fármacos AAD para tratamento da hepatite C entre 2011 e 2018..... 47

QUADRO 2 – Novos AAD anti-HCV em desenvolvimento por empresa e estágio clínico. 57

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Distribuição dos ensaios clínicos de fase II/III com AAD anti-HCV no período de janeiro de 2016 a outubro de 2019, em números absolutos e percentuais, por natureza dos patrocinadores. 55

GRÁFICO 2 – Empresas do segmento indústria patrocinadoras e número de estudos clínicos de fase II/III com AAD anti-HCV no período de janeiro de 2016 a outubro de 2019..... 56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Medicamentos AAD anti-HCV lançados em monofármaco ou combinação por empresa e situação de aprovação na FDA e EMA. 50

TABELA 2 – Medicamentos AAD anti-HCV lançados por empresa, ano de lançamento e ano de descontinuação global. 52

TABELA 3 – Situação dos AAD anti-HCV registrados no Brasil e situação de incorporação no SUS e de inclusão na LME da OMS. 62

TABELA 4 – AAD anti-HCV por indicação genotípica e situação de incorporação no SUS e inclusão na LME da OMS. 64

LISTA DE SIGLAS

AAD	- Antivirais de Ação Direta.
ADF	- Associação Dose Fixa.
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
ATS	- Avaliação de Tecnologias em Saúde.
CIP	- Classificação Internacional de Patentes.
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
DAA	- *Direct Acting Antiviral.*
DNDi	- *Drug for Neglected Diseases Initiative.*
EMA	- *European Medicines Agency*.
EUA	- Estados Unidos da América.
FDA	- *Food and Drug Administration.*
FIOCRUZ	- Fundação Oswaldo Cruz.
HBV	- Vírus da hepatite B (*hepatitis B virus*).
HCV	- Vírus da hepatite C (*hepatitis C virus*).
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana.
IC	- Inteligência Competitiva.
IFA	- Insumo Farmacêutico Ativo.
IND	- *Investigational New Drug*.
LFO	- Laboratórios Farmacêuticos Oficiais.
LME	- Lista de Medicamentos Essenciais.
MESH	- *Medical Subject Headings.*
MS	- Ministério da Saúde.
MSF	- Médicos Sem Fronteiras.
ODS	- Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável.
OMS	- Organização Mundial da Saúde.
ONU	- Organização das Nações Unidas.
P&D	- Pesquisa & Desenvolvimento.
PCT	- Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes.
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.
PDP	- Parceria para o Desenvolvimento Produtivo.
PPP	- Parceria Público Privada.
RVS	- Resposta Virológica Sustentada.

SVR - *Sustained Virologic Response.*

SUS - Sistema Único de Saúde.

UE - União Europeia.

VT - Vigilância Tecnológica.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1
2. REVISÃO DE LITERATURA 5
2.1. HEPATITES VIRAIS E A PANDEMIA DE HEPATITE C 5
2.2. PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS NA HEPATITE C 8
2.3. ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NA AGENDA 2030 PARA ELIMINAÇÃO DA HEPATITE C 11
2.4. EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DA HEPATITE C NO BRASIL 13
2.5. INCORPORAÇÃO NO SUS E ACESSO AOS MEDICAMENTOS AAD 16
2.6. INOVAÇÃO E COMPETITIVIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA 18
2.7. MERCADO FARMACÊUTICO NO BRASIL E NO MUNDO 20
2.8. PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) COMO POLÍTICA DE INOVAÇÃO EM SAÚDE 23
2.9. ESTÁGIOS DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS 27
2.10. INTELIGÊNCIA COMPETITIVA INTEGRADA AO PLANEJAMENTO ESTRATÉGICO 29
2.11. MONITORAMENTO TECNOLÓGICO EM SAÚDE 32
3. JUSTIFICATIVA 36
4. OBJETIVOS 38
4.1. OBJETIVO GERAL 38
4.1.1. Objetivos específicos 38
5. METODOLOGIA 39
5.1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA E DOCUMENTAL 39
5.2. LEVANTAMENTO DOS AAD DISPONÍVEIS E EM ESTÁGIOS AVANÇADOS DE DESENVOLVIMENTO 40
5.2.1. Busca na base *Integrity* 41
5.2.2. Busca no portal *ClinicalTrials* 42
5.3. CORRELAÇÃO ENTRE OS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS E OS AAD ANTI-HCV RECOMENDADOS PELA OMS 44
5.4. RELAÇÃO DE AAD ANTI-HCV PARA MONITORAMENTO COM FOCO NA PRODUÇÃO NACIONAL 44
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO 46
6.1. IDENTIFICAÇÃO DOS AAD PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C DISPONÍVEIS E EMPRESAS INOVADORAS 46

6.2. IDENTIFICAÇÃO DOS AAD ANTI-HCV EM ESTÁGIOS AVANÇADOS DO DESENVOLVIMENTO E DE NOVOS ENTRANTES NO MERCADO 54

6.3. REGIMES DE AAD RECOMENDADOS PELA OMS E DISPONIBILIDADE NO BRASIL 61

6.4. RELAÇÃO DOS AAD ANTI-HCV PARA MONITORAMENTO COM FOCO NA PRODUÇÃO LOCAL 66

6.4.1. AAD Anti-HCV com Indicação para Monitoramento da Situação Patentária 67

6.4.2. AAD anti-HCV com indicação para acompanhamento dos estágios de desenvolvimento clínico e de aprovação regulatória 69

7. CONCLUSÃO 71

7.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS E RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS 73

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 75

ANEXO A – AAD inibidores de enzimas virais do HCV aprovados e em fases clinicas II e III, recuperados na base *Integrity*, listados por ordem alfabética e estágio de desenvolvimento 90

ANEXO B – AAD anti-HCV em desenvolvimento clínico nas fases ii e iii no período entre janeiro de 2016 e outubro de 2019, recuperados na base *Clinical trials* 92

1. INTRODUÇÃO

A hepatite viral é uma doença infecciosa com diferentes modos de transmissão e graus de gravidade conhecida desde a década de 1880. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os cinco vírus da hepatite A, B, C, D e E causam cerca de 1,4 milhão de mortes por ano por infecção aguda ou por câncer de fígado relacionado à hepatite e cirrose, sendo 47% dessas mortes atribuíveis ao vírus da hepatite B, 48% ao vírus da hepatite C e o restante para os demais vírus (WHO, 2016).

Existe em todo o mundo aproximadamente 240 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite B (HBV) e 150 milhões pelo vírus da hepatite C (HCV) já na fase crônica da doença. Apesar da alta incidência, as hepatites virais vinham sendo ignoradas como prioridade em saúde até 2015, quando os Estados membros da Organização das Nações Unidas (ONU) decidiram sobre os novos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável (ODS) globais. O objetivo 3 trata do tema saúde e bem-estar e traz metas especificas para combate às hepatites virais e doenças negligenciadas (UN, 2015; WHO, 2016).

A epidemia mundial de hepatite C revelou a dificuldade para lidar com os desafios para cobertura da assistência farmacêutica e garantir o acesso aos medicamentos de alto preço em âmbito global, levando a OMS, alinhada com a agenda da ONU, a declarar metas para eliminação mundial da doença até 2030 (WHO, 2016).

Os novos Antivirais de Ação Direta (AAD) introduzidos no mercado representaram uma importante mudança no tratamento da hepatite C, pois possibilitaram terapias livres de Interferona, com menores efeitos colaterais que os de primeira geração e chances de cura em apenas 12 semanas. Além disso, os regimes baseados nos AAD, como por exemplo o medicamento Sofosbuvir, permitiram o tratamento de todos os pacientes desde os estágios iniciais, antes não elegíveis para tratamento com Interferona, até a forma crônica da doença. Contudo, o alto preço desses novos regimes terapêuticos ainda restringe o acesso a esses medicamentos, especialmente em países de baixa e média renda e populações negligenciadas (BRASIL, 2018a; 2018b; 2018c).

A inclusão em 2015, dos novos AAD na lista de medicamentos essenciais da OMS (WHO, 2015a) direcionou a tomada de decisão sobre a incorporação desses AAD pelos sistemas de saúde dos países. Desde então, empresas farmacêuticas vêm

lançando medicamentos com novos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) ou combinações em dose fixa, ampliando as possibilidades de tratamentos dos pacientes conforme genótipo, fase da doença e coinfecções (WEBSTER et al., 2015). A lista, atualizada a cada 2 (dois) anos, inclui os medicamentos considerados mais eficazes e seguros para resposta às necessidades de um sistema de saúde e é usada como suporte para criação das listas de medicamento essenciais nacionais.

O Brasil adotou o plano de eliminação da Hepatite C em consonância com os objetivos da agenda 2030 (BRASIL, 2019b) e incorporou no Sistema Único de Saúde (SUS) os novos AAD pangenotípicos[1]. Contudo, para cumprir a meta estabelecida, o país precisa adotar estratégias de modo a garantir o acesso a estes medicamentos para os pacientes já em tratamento, para pacientes diagnosticados com a infecção ainda não tratados, e para aqueles refratários ao tratamento de primeira linha.

O setor industrial farmacêutico historicamente tem como característica essencial a inovação e está inserido em um mercado globalizado, competitivo e de intensas mudanças tecnológicas, de incremento na complexidade de produtos e das exigências de segurança e eficácia. Há dependência externa de tecnologias, de insumos e de produtos, junto à tendência de intensificação do processo de fusões e de aquisições na indústria farmacêutica brasileira. Isso exige esforços para construir capacidades produtivas e tecnológicas nacionais para minimizar impactos no futuro das organizações, assim como na gestão e financiamento do sistema de saúde (BERMUDEZ & OLIVEIRA, 2004; FERREIRA et al., 2009).

Além da forte concentração do setor, há monopólios conferidos pelo sistema de proteção por patentes, que ao mesmo tempo que pressupõe estímulo ao processo inovativo, paradoxalmente, permite a exploração da patente de medicamentos como instrumento competitivo pela adoção de estratégias pelas empresas para prorrogação da expiração dessas proteções, tornando os novos medicamentos altamente lucrativos segundo uma lógica de mercado que vem substituindo o conceito custo-efetivo pelo efetivo-inovativo e dificultando cada vez mais o acesso a esses medicamentos tanto em países de alta renda, quanto nos países de média e baixa renda (BERMUDEZ & OLIVEIRA, 2004; FERREIRA et al., 2009; SELL, 2011; SOUZA, 2010).

[1] AAD pangenotípico: agente terapêutico da classe antiviral de ação direta (AAD) com eficácia sobre os genótipos 1 a 6 do HCV.

A formulação de estratégias de sucesso é especialmente desafiadora na produção pública de medicamentos, cuja função principal é a regulação de preços e a garantia do acesso aos medicamentos pela população através do SUS. Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) carecem da adoção de sistemáticas que propiciem uma tomada de decisão baseada em fatos e dados, para que possam ser administrados os riscos financeiros, políticos, regulatórios e tecnológicos envolvidos em projetos para desenvolvimento de novos medicamentos, de modo a fortalecer a produção nacional de medicamentos e mantê-la sustentável (BERMUDEZ & OLIVEIRA, 2004; MARCIAL et al., 2017).

As parcerias público-privadas, assim como a criação de polos de integração entre instituições governamentais, centros de pesquisa e indústria, favorece a criação de conhecimentos e competências (DOU, 2008). O governo brasileiro, através do Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para aquisição de novas tecnologias em saúde e produção local de medicamentos estratégicos para o SUS, vem fortalecendo a indústria farmacêutica nacional e as competências tecnológicas dos LFO (CASSIER & CORREA, 2019).

Afetadas pelas forças determinantes que impactam na competitividade (PORTER, 1985), as empresas vêm adotando sistemas de Inteligência Competitiva (IC) para se precaver contra os movimentos da concorrência e identificar novas oportunidades para crescimento e consolidação da sua marca no mercado (HAMEL & PRAHALAD, 1995).

O monitoramento do ambiente tecnológico municiando o processo de tomada de decisão e desenvolvimento de estratégias com as informações necessárias e no momento oportuno, através das práticas de IC, tem aplicação desde a pesquisa básica, passando pelo desenvolvimento tecnológico nas empresas até a formulação de políticas setoriais (DOU, 2008).

As patentes são uma importante fonte de informação e para apropriação do conhecimento e identificação de janelas de oportunidades nos campos tecnológicos de interesse das empresas (DOU, 2008; OECD, 2009). Portanto, o acompanhamento das mudanças no estado da técnica e das tendências tecnológicas de produtos farmacêuticos, bem como o monitoramento de pedidos de patente de matérias de interesse é de fundamental relevância (BARROSO, 2013).

Entretanto, outras fontes de informações não patentárias são aplicáveis no monitoramento tecnológico em saúde. O objetivo do monitoramento irá ditar o horizonte de tempo e a natureza das informações a serem capturadas ao longo do processo de P&D de medicamentos. A aquisição de conhecimento por meio das patentes, associada às informações de mercado sobre tendências tecnológicas, sobre o ciclo de vida de produtos e para identificação de concorrentes ou potenciais parceiros, pode ser utilizada para identificação de ameaças e oportunidades no processo de planejamento e revisão da estratégia das organizações.

Para fortalecimento da produção nacional é primordial a identificação dos medicamentos e respectivas fases do ciclo de vida tecnológico, estabelecidas segundo a intensidade de uso e as tendências de substituição ou abandono, evitando-se a internalização de produtos em processo de obsolescência (CHAVES & OLIVEIRA, 2018).

O portfólio de medicamentos dos LFO, tanto em desenvolvimento tecnológico quanto em linha de produção, deve ser planejado e definido mediante acompanhamento das necessidades nacionais e das tendências globais de desenvolvimento de novos medicamentos, com possibilidade de registro no Brasil e posterior incorporação no SUS (SANTOS, 2017). Dessa forma, com o monitoramento no horizonte de médio prazo é possível que laboratórios nacionais realizem planejamentos para ações visando sua sustentabilidade no longo prazo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HEPATITES VIRAIS E A PANDEMIA DE HEPATITE C

A transmissão das hepatites A e E se dá pela água e alimentos, podendo causar surtos em populações em situação de consumo de água imprópria e saneamento inadequado. Enquanto as hepatites B e C têm transmissão pelo sangue, ocorrendo significativamente no início da vida e através de injeções inseguras, procedimentos médicos ou, menos comumente, por contato sexual, a hepatite D tem transmissão por contato com sangue, em pessoas já infectadas com o vírus da hepatite B. As hepatites A, D e E não possuem tratamento específico e não evoluem para a forma crônica, podendo ser prevenidas com saneamento, segurança alimentar e vacinação contra o vírus da hepatite B (WHO, 2016).

Apesar dos agentes, modos de transmissão e gravidade da doença terem sido elucidados a partir da segunda metade do século XX, desde os idos de 1880 a hepatite é reconhecidamente uma doença viral grave. Na década de 1960 o vírus da hepatite B foi identificado e em 1973 foi isolado o vírus da hepatite A. A doença hepática crônica era referida como “hepatite não A e não B” até a clonagem e sequenciamento do vírus em 1989. Em estudos subsequentes de porções isoladas do genoma de chimpanzés infectados e rastreio com anticorpos obtidos de pacientes com “hepatite não A e não B”, identificou-se o vírus C da hepatite (HCV) como o responsável por cerca de 90% dos casos (CHEN & MORGAN, 2006).

A infecção crônica potencialmente leva à cirrose, cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular. A coinfecção com o vírus da hepatite B e o vírus imnunodeficiência humana (HIV), que tem a mesma via de transmissão, é comum e aumenta o risco de progressão da doença (WEBSTER et al., 2015).

O período de incubação do HCV é de 2 (duas) semanas a 6 (seis) meses e a infecção pode ser aguda ou crônica. Na fase aguda, que dura entre 1 (uma) e 3 (três) semanas não são evidentes sintomas clínicos, sendo rara a insuficiência hepática aguda. Em indivíduos imunocompetentes há eliminação do HCV e recuperação da infecção aguda, porém o HCV possui mecanismos que conseguem driblar o sistema imune dentre 50 a 80% dos infectados, que evoluem para a infecção crônica.

Por afetar diretamente o fígado, o HCV provoca inflamação hepática de baixo grau, entretanto, a contínua destruição dos hepatócitos e fibrose provoca a cirrose. Em geral, a infecção aguda é assintomática e não há indicação de tratamento, entre 15 e 45% dos indivíduos infectados apresentam eliminação espontânea do vírus em até 6 (seis) meses após a infecção, dificilmente associando-a à uma doença potencialmente fatal. Entretanto, cerca de 60 a 80% dos indivíduos restantes irão desenvolver uma infecção crônica pelo HCV, com risco de evolução para cirrose hepática de 15 a 30% no período de 20 (vinte) anos (PUCHADES RENAU & BERENGUER, 2018).

Com a cirrose estabelecida, há risco de 1 a 4% por ano do desenvolvimento de insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, ou morte relacionada a problemas no fígado. Além disso a estimulação do sistema imunológico pelo HCV pode desencadear manifestações extra-hepáticas. Por isso, diagnóstico precoce pela detecção da carga viral do HCV é fundamental para o prognóstico da doença (CHEVALIEZ & PAWLOTSKY, 2007; LAUER & WALKER, 2001).

A hepatite C é uma doença de incidência mundial, com prevalência global de 1%, estimada pela OMS em 2015. Naquele ano cerca de 71 milhões de pessoas tinham infecção crônica pelo HCV, quase 400 mil morreram por cirrose ou carcinoma hepatocelular e ocorreram 1,75 milhão de novas infecções. O problema de saúde pública foi reconhecido nas Assembleias Mundiais da Saúde de 2010 e de 2014 até que em 2016 foi endossada a estratégia do Setor de Saúde Global para eliminar a hepatite viral como uma ameaça à saúde pública até 2030 (WHO, 2018).

Embora a distribuição ainda permaneça desconhecida em vários países, e se tenha conhecimento da existência de 8 (oito) principais genótipos e de dezenas de subtipos de HCV, com elevada variabilidade genética e curso natural da infecção, são 6 (seis) os principais genótipos de HCV causadores da hepatite C, conforme mostra a Figura 1.

O genótipo 1 é o mais prevalente, seguido pelos genótipos 3, 2 e 4. Nos Estados Unidos e Europa Ocidental, os genótipos 1a e 1b são os mais comuns, seguidos pelos genótipos 2 e 3. Esses também são os genótipos mais prevalentes na América do Sul e no Brasil. Alguns afetam em maior grau regiões específicas, como o genótipo 3 na Índia e no Paquistão, o genótipo 4 no Egito e no Oriente Médio, o genótipo 5 na África e o genótipo 6 no Sudeste Asiático.

Os genótipos 7 e 8 foram identificados mais recentemente na África Central e na Índia, respectivamente (BIORGIA et. al, 2018; GOWER et. al, 2014; MURPHY et. al, 2015; SMITH et. al, 2014).

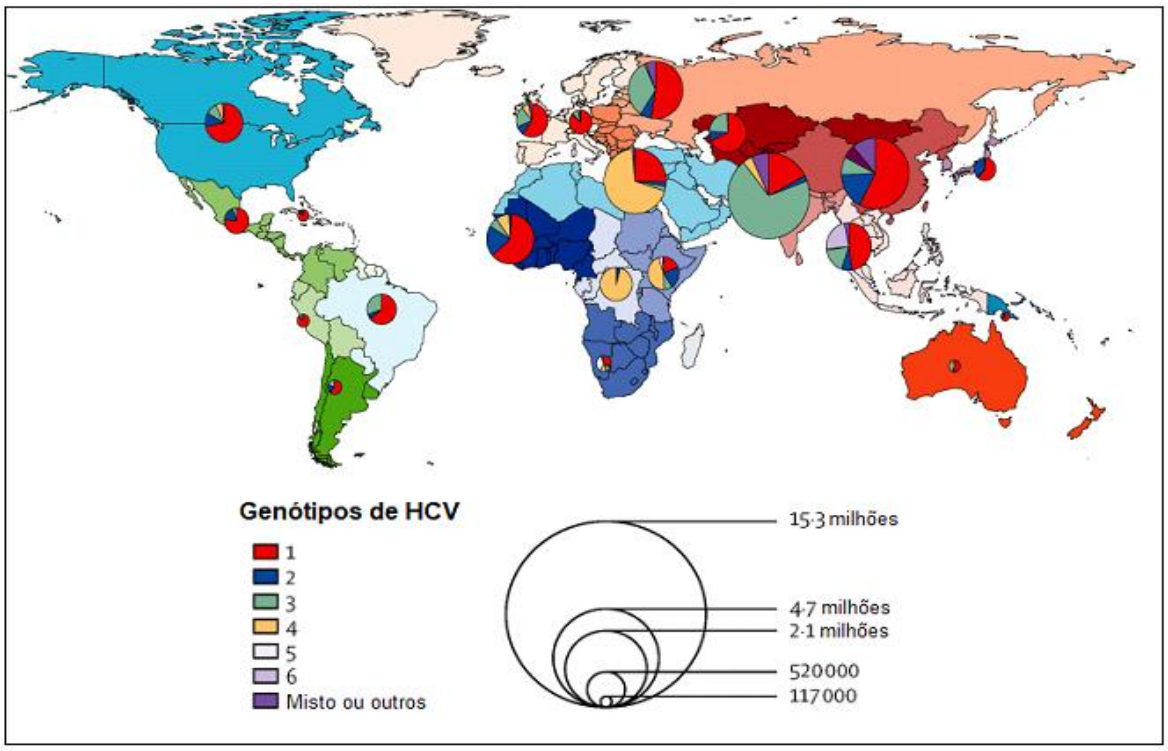


Figura 1: Distribuição global dos genótipos do vírus da hepatite C.
Fonte: Adaptado de POLARIS, 2017.

As regiões mais afetadas estão no Mediterrâneo Oriental e na Europa, com prevalência de entre 1,5 e 2,3% e distribuição variando de acordo com a região e população afetada, podendo concentrar-se entre usuários de drogas ou população em geral. Na Ásia Central e Oriental e no norte e oeste da África, a maioria das infecções é causada pelo uso de seringas e por procedimentos médicos inseguros. Nas demais regiões está relacionada ao uso de drogas injetáveis, com estimativa de que 67% dos usuários tenham sido infectados com o HCV (POLARIS, 2017; WHO, 2017; WHO, 2018).

2.2. PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS NA HEPATITE C

O HCV é o único membro do gênero *Hepacivirus*, um vírus de RNA de cadeia positiva, encapsulado, pertencente à família Flaviviridae. Apenas os humanos e os chimpanzés são as espécies conhecidas susceptíveis à infecção e desenvolvem a doença de forma semelhante (WEBSTER et al., 2015).

O genoma do HCV contém aproximadamente 9600 nucleotídeos de cadeia longa. De acordo com o genótipo de 9030 a 9099 nucleotídeos codificam uma única poliproteína precursora com cerca de 3010 a 3033 aminoácidos, que na tradução é processada por proteases celulares e virais em dez proteínas.

A Figura 2 mostra os componentes proteicos estruturais e não estruturais, ambos multifuncionais, do vírus montado que abrigam o RNA viral. Os três primeiros, Núcleo (Core), Envelope1 (E1) e Envelope2 (E2), localizados no terminal amino da poliproteína, são componentes essenciais dos vírions. As sete proteínas não estruturais (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), localizadas em outras regiões da politproteína, estão envolvidas na morfogênese de partículas, replicação de RNA e na regulação das funções celulares (LINDENBACH, 2005; MOROZOV & LAGAYE, 2018).

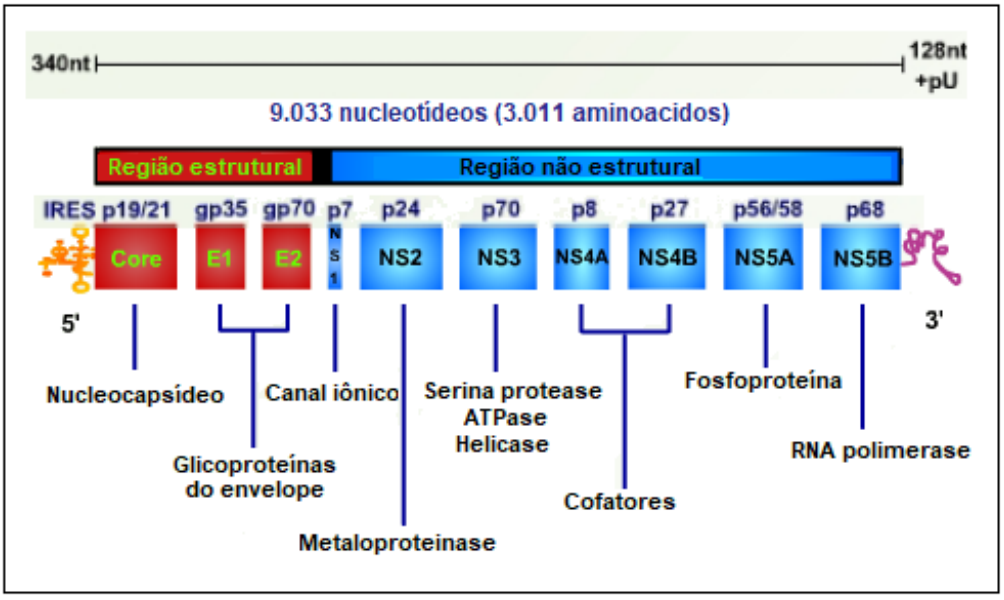


Figura 2: Genoma do HCV

Fonte: Adaptado de Clarivate Analytics, 2019.

A Figura 3 mostra uma visão geral dos principais alvos para intervenção na terapêutica para a hepatite C atualmente conhecidos e suas conexões celulares e moleculares. Estão representados em símbolos cinza ou cinza claro os alvos ainda não validados, ou seja, para os quais não há produtos em desenvolvimento ativo. As setas na Figura 3 indicam efeito positivo enquanto os traços indicam efeito negativo. Já as caixas de texto em roxo e rosa indicam efeitos extracelulares e intracelulares, respectivamente. Destacados no quadro pontilhado em vermelho estão comprendidas as proteínas virais não estruturais que são alvo dos inibidores do HCV, os chamados AAD anti-HCV, tratados neste trabalho.

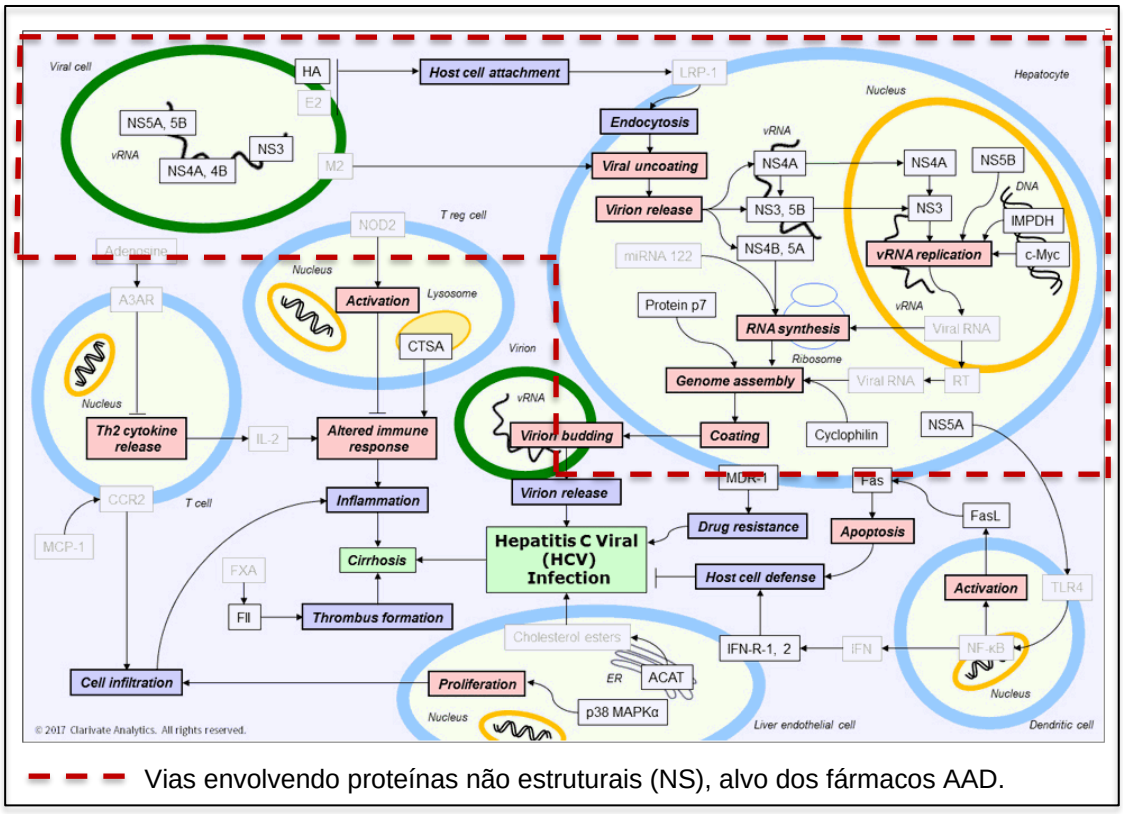


Figura 3: Alvos terapêuticos para combate ao HCV
Fonte: Adaptado de Clarivate Analytics, 2017.

A infecção viral é um processo sequencial, dependente de fatores do hospedeiro e virais, que consiste em: entrada de vírus, replicação de genoma, transcrição e tradução de produtos virais e montagem e secreção de vírions.

As proteínas não estruturais (NS) não são empacotadas no vírus maduro e contribuem para a propagação do RNA viral. Ao entrar na célula hospedeira, o HCV utiliza várias enzimas para replicação, as quais têm sido alvos tradicionais para o desenvolvimento de fármacos, incluindo duas proteases (NS2-3 e NS3-4A/B), uma ATPase/helicase (NS3) e uma polimerase (NS5B). A fosfoproteína multifuncional NS5A, que está envolvida na resistência aos medicamentos, também é alvo de inibição dessa classe de fármacos.

A NS3 é uma serina protease, essencial para a geração de partículas infecciosas de HCV após a montagem dos nucleocapsídeos. A NS4A é um fragmento da poliproteína do HCV com possível papel regulador na replicação viral e envolvimento na patogênese viral. A NS4B interage com NS4A e NS3 para direcionamento da replicação do RNA viral. A NS5A é um fragmento da poliproteína do vírus da hepatite C (HCV) que pode ter um papel regulador na replicação viral e também pode estar envolvido na patogênese viral bem como na resistência do HCV à Interferona. A NS5B é uma RNA polimerase dependente de RNA do HCV que catalisa a replicação a partir de um modelo de RNA, sendo necessária para replicação, transcrição e processamento de poliproteínas do HCV. Portanto, a inibição dessas cinco proteínas não estruturais no HCV podem prevenir e tratar a hepatite C.

Logo após a descoberta do HCV, entre 1990 e 2011, o tratamento consistia em regimes baseados no imunomodulador Interferona administrado via subcutânea, que posteriormente foi associado ao antiviral inespecífico Ribavirina via oral. Apresentava taxas de sucesso de até 50% dependendo do genótipo, tratamento de até 48 (quarenta e oito) semanas, com efeitos adversos significativos, baixa tolerância e menor eficácia em pacientes com doença avançada. O objetivo principal era inibir a replicação viral para diminuição do risco de danos com a progressão da doença hepática.

A partir de 2011, com o lançamento dos primeiros inibidores de enzimas virais, os chamados AAD, se iniciou uma nova era para o tratamento da doença (KOHLI et al., 2014, WEBSTER et al., 2015).

Desde então, o principal objetivo do tratamento da hepatite C crônica passou a ser a cura, medida pela taxa de Resposta Virológica Sustentada (RVS[2]), acompanhada

[2] Parâmetro que indica sucesso no tratamento, equivale à cura da infecção pelo HCV e diminui a chance de evolução para cirrose, insuficiência hepática, transplante de fígado e carcinoma hepatocelular. A RVS é constatada com resultado de HCV-RNA indetectável no seguimento pós-tratamento, conforme regime terapêutico instituído (AASLD & IDSA, 2018).

após 12 (doze) e 24 (vinte e quatro) semanas após o término do tratamento, para prevenir a progressão da doença. A replicação rápida do HCV aumenta a propensão a erros e o surgimento de resistência aos medicamentos, levando pesquisadores a começarem a busca por alvos moleculares além das enzimas virais (WEBSTER et al., 2015).

Essa capacidade de sofrer mutações e alterações, associada à probabilidade de reinfecção em indivíduos que obtiveram cura com os AAD, também limita a pesquisa de vacinas à prevenção da cronificação da doença e do desenvolvimento de resistência (ASHRAF et al, 2019). Além disso, a falta de modelos experimentais *in vitro* adequados e questões éticas para uso de animais têm sido uma barreira para avanço na pesquisa de vacinas contra a hepatite C (THOMAS & LIANG, 2016).

Os primeiros AAD anti-HCV foram os inibidores de protease (NS3/NS4A) Boceprevir e Telaprevir, até que nova geração a partir do lançamento do inibidor da polimerase (NS5B) Sofosbuvir tornasse possível regimes totalmente orais livres de interferona e ribavirina.

Estudos retrospectivos mostraram que os regimes de AAD combinados são altamente eficazes. As evidências de que os novos regimes baseados em Sofosbuvir reduziram o tempo de tratamento para 12 (doze) semanas, com quase 100% de RVS, e demonstraram ser seguros e bem tolerados para infecção crônica por HCV em pacientes com cirrose hepática compensada, mudaram as indicações de tratamento de pacientes com doença leve, uma população altamente selecionada elegível para terapias baseadas em inteferona, para o possível tratamento de todos os indivíduos infectados (CHAUDHURI et al, 2018; GAYAM et al., 2018, WHO, 2014) e mostraram ser custo-efetivos (CHAHAL et al., 2016; YOUNOSSI, 2015).

2.3. ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NA AGENDA 2030 PARA ELIMINAÇÃO DA HEPATITE C

Na 63ª Assembleia Mundial da Saúde, em 2010, foi iniciado o movimento de resposta às hepatites virais concentrando no fortalecimento da prevenção, diagnóstico e controle da doença, com ações de coordenação para uma resposta global contra a hepatite C (WHO et. al, 2010).

Em 2015, as hepatites virais foram incluídas nas Metas de Desenvolvimento Sustentável e, em 2016, foi aprovado o primeiro projeto de estratégia global do setor de saúde contra as hepatites virais para que os países pudessem ampliar suas respostas a essas infecções. O estabelecimento da Agenda 2030 para os ODS no setor saúde com a ambiciosa meta de eliminação da hepatite C, por meio da redução de 90% na incidência e redução de 65% na mortalidade só foi possível com a disponibilização dos AAD no mercado ((WHO, 2016; 2018).

A inclusão dos AAD anti-HCV na lista de medicamentos essenciais da OMS (WHO, 2015a) direcionou a tomada de decisão sobre a incorporação desses medicamentos pelos sistemas de saúde dos países. Desde então, outros regimes específicos por genótipo começaram a obter aprovação pelas autoridades regulatórias de vários países (WEBSTER et al., 2015).

As diretrizes da OMS foram atualizadas em maio de 2018, após a aprovação pelo FDA e EMA de novos AAD em regime de associação[3] e/ou Associação Dose Fixa (ADF)[4] resultantes de novas gerações de AAD capazes de tratar com alta eficácia os seis principais genótipos de HCV, inclusive em pacientes com cirrose ou coinfectados com HIV, expandindo o arsenal terapêutico para hepatite C (WHO, 2018).

Atualmente utiliza-se coquetéis de AAD com diferentes alvos virais e a OMS recomenda o uso dos regimes com AAD pangenotípicos para tratamento de adultos com infecção crônica pelo HCV, independente do estágio da doença. Em crianças, a partir dos 12 anos de idade, há ressalva para seleção de tratamento específico segundo o genótipo do HCV (WHO, 2019b).

O regime terapêutico varia de acordo com o estado clínico e fase aguda ou crônica da doença, também devendo ser observadas as contra-indicações para o uso de AAD pangenotípicos juntamente com outros medicamentos e a RVS ser utilizada para avaliar a resposta após a conclusão do tratamento (WHO, 2018). Também devem ser utilizadas abordagens específicas de saúde pública para grupos populacionais de alta incidência, alta prevalência, vulnerabilidade e dificuldades no acesso aos serviços,

[3] Associação é a combinação de princípios ativos em uma determinada associação de doses, independente se os princípios ativos isolados são administrados concomitantemente ou se estão formulados em uma mesma forma farmacêutica (ANVISA, 2010).

[4] ADF - Associação em dose fixa é a combinação de dois ou mais princípios ativos em uma razão fixa de doses em uma mesma forma farmacêutica, na formulação final tal qual o registro do produto (ANVISA, 2010).

tais como usuários de drogas injetáveis, pessoas em prisões e internações, homens que fazem sexo com homens, profissionais do sexo e indígenas.

Contudo, o acesso aos pacientes ainda é limitado pelo alto valor praticado na comercialização desses medicamentos, especialmente para os países de média e baixa renda os preços são inviáveis (WHO, 2018). Em casos de pacientes refratários ou gravemente comprometidos, bem como em sistemas de saúde que não incorporaram as novas gerações de AAD, devido ao elevado preço e às barreiras patentárias, os regimes com Interferona e Ribavirina ainda são utilizados.

As novas tecnologias para tratamento de HCV encontram-se protegidas por patentes concedidas ou por pedidos de patente depositados, que geram expectativa do direito à proteção e afetam a capacidade de produção local de versões genéricas, levando à prática de preços abusivos em decorrência do monopólio pelas empresas inovadoras. Essa condição desafia a capacidade de aquisição tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento, impedindo que ambos respondam tempestivamente às epidemias, conforme preconizam os acordos internacionais (WHO, 2015b; BOSELEY, 2015; LONDEIX, 2014; CHAVES et al., 2017).

2.4. EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE DA HEPATITE C NO BRASIL

De 1999 a 2018 das quase 600 mil notificações de hepatites virais, 34,2% foi de hepatite C, sendo mais de 65% sob a forma crônica da doença e quase 10% dos pacientes coinfectados com o HIV. Dos 53.715 óbitos associados à hepatite C no período, mais de 50% tiveram essa infecção como causa básica (BRASIL, 2019b). Contudo, o perfil epidemiológico da doença no país vem se modificando devido aos elevados índices de cura, a facilidade posológica e o perfil de segurança demonstrados com a utilização dos medicamentos AAD incorporados desde 2015 pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2018a).

Dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que a hepatite C é a mais letal dentre as hepatites virais e a terceira maior causa de transplantes hepáticos no Brasil. A principal forma de infecção é através do uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea ou via sexual (Figura 4).

A prevalência estimada no Brasil de indivíduos sororeagentes para o HCV é de aproximadamente 0,7% da população geral, correspondendo a cerca de 1.032.000 pessoas. Dentre esses casos, calcula-se que 657.000 sejam virêmicos, ou seja, estejam infectados pelo vírus e realmente necessitem de tratamento (BRASIL, 2018c).

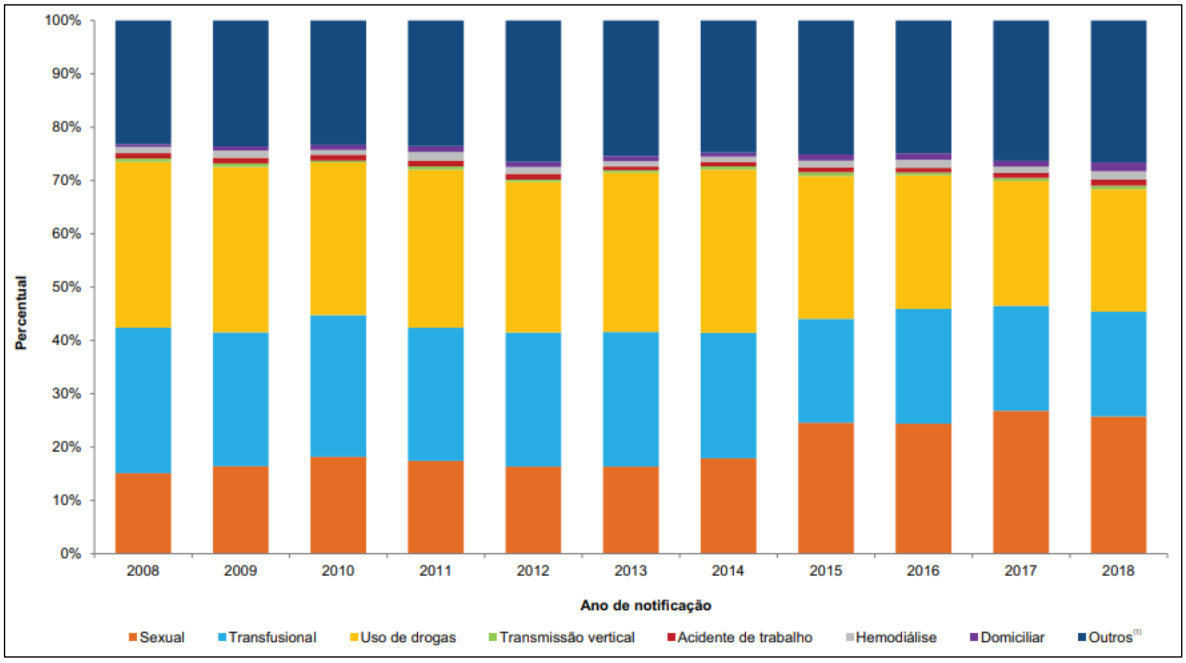


Figura 4: Proporção de casos de hepatite C segundo provável fonte ou mecanismo de infecção e ano de notificação no Brasil de entre 2008 e 2018.
Fonte: BRASIL, 2019b.

Assim como nas demais regiões do globo, o genótipo 1 é o mas prevalente e responsável por 46% das infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3, com 30%, havendo pouca variação entre essas proporções. O genótipo 2 ocorre com frequência na região Centro-Oeste, em 11% dos casos, enquanto o genótipo 3 é mais frequente na região Sul, com 43%. Há falta de informação sobre a fonte e mecanismo de infecção, mas as principais fontes prováveis são uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea e relação sexual desprotegida (BRASIL, 2019d; MESSINA, 2015).

As novas terapias possibilitaram a proposição de estratégias nacionais eficazes no combate à hepatite C e o Brasil, como signatário do documento da OMS que visa estratégias globais para atingir a meta de eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030 (WHO, 2016), estabeleceu dentre as suas frentes de atuação estimar os casos de hepatites a nível nacional; propor metas para triagem, diagnóstico

e tratamento de pacientes; e avaliar os custos para alcançar as metas pactuadas. A avaliação de estimativa de diagnóstico e tratamento de 150.000 pacientes até 2025 como os AAD de nova geração mostrou ser custo-efetiva[5] e em 2018 um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções foi adotado (BRASIL, 2018a; 2018b).

Dentre as estratégias estabelecidas no Plano Nacional para Eliminação da Hepatite C, está prevista a simplificação do diagnóstico e a ampliação da oferta de tratamentos no Brasil. O acesso flexibilizado com medicamentos que resultam em menores índices de efeitos adversos e maior expectativa de cura, aliada a negociação de preços para sustentabilidade e expansão do acesso à assistência no SUS, representou um marco histórico nas políticas de enfrentamento à epidemia pelo vírus da hepatite C. Porém, dentre os desafios a serem enfrentados está o controle da doença nos seus diferentes graus de comprometimento hepático e o retratamento para pacientes refratários (BRASIL, 2018a; 2018b).

Para alcançar o objetivo da eliminação da hepatite C até 2030, estima-se que seja necessário tratar 50.000 pacientes anuais. Porém deve ser enfrentado, dentre outras questões relacionadas ao modelo de distribuição e acesso efetivo ao tratamento, o impacto financeiro no SUS causado pela compra desses medicamentos (BRASIL, 2019).

O acesso ao tratamento deve se estender a todos os pacientes diagnosticados, independente do estágio da doença. A descontinuidade e alterações indesejadas nos regimes terapêuticos causa refratariedade ao tratamento, além de colocar em risco o cumprimento das metas para eliminação da hepatite C. O risco de desabastecimento dos medicamentos AAD preconizados pela OMS e incorporados pelo SUS, é uma preocupação recorrente devido ao alto preço praticado pelos fabricantes e à dependência de licitações para compra desses medicamentos. Há, portanto, que se enfrentar o problema de disponibilidade, assim como os custos do tratamento, que de acordo com o protocolo de diretrizes terapêuticas atualizado do MS adota regimes com novos AAD e outros antivirais combinados, além dos regimes que se baseiam em interferona (BRASIL, 2018b).

[5] Análises de custo-efetividade são utilizadas para identificar a tecnologia ou intervenção que pode produzir o máximo de efetividade para um dado custo ou para se obter um dado objetivo ao menor custo. Permite aos decisores avaliar o uso de uma tecnologia ou intervenção, com base na estimativa do custo extra necessário para se atingir a meta pretendida (VIANNA et. al, 2009).

2.5. INCORPORAÇÃO NO SUS E ACESSO AOS MEDICAMENTOS AAD

A Constituição Federal Brasileira de 1988 (BRASIL, 1988) assegura o direito à saúde como dever do Estado através de um Sistema Único de Saúde (SUS) universal, integral e equitativo, estruturado a partir da atenção primária e organizado de forma integrada e hierarquizada (BRASIL, 1990; BRASIL, 2011; RABELO et al., 2015).

Desde 2004, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no âmbito do SUS foi institucionalizada como “estratégia de aprimoramento da capacidade regulatória do Estado” pela Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde.

No ano de 2006, a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (Citec) adotou um fluxo para incorporação de tecnologias, baseado em estudos de ATS, influenciando a tomada de decisão no âmbito do SUS, até que em 2011, a Lei nº 12.401 de 2011 (BRASIL, 2011), passou a ser denominada Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e foram definidos os prazos de 180 dias prorrogáveis por mais 90 dias para análise de propostas, e de 180 dias para disponibilização no SUS; além da submissão obrigatória à consulta pública. A análise e recomendação das propostas passou a considerar evidências científicas de que os tratamentos são efetivos e seguros, aliadas às necessidades de saúde da população e sustentabilidade do sistema (ALEXANDRE et al, 2015; BRASIL, 2011; SILVA et al., 2012).

Desde que os AAD foram inseridos no mercado brasileiro e incorporados no SUS, em 2015, o país ampliou o elenco de medicamentos inovadores, com esquemas terapêuticos simplificados, diminuição de efeitos adversos e eficácia terapêutica superior a 95% dos pacientes, o que aumentou consideravelmente o número de pacientes tratados e curados nos últimos anos.

Após novas incorporações pela Conitec em 2018 e alterações no PCDT para Hepatite C e Coinfecções, revisado em janeiro de 2019, o MS adotou além da já preconizada associação dose fixa dos AAD Sofosbuvir/Daclastavir, combinados ou não à Ribavirina para infectados com mais de 18 anos de idade, AAD de nova geração (ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, velpatasvir/ sofosbuvir), harmonizando as diretrizes nacionais com as recomendações internacionais.

Entretanto, a eficácia da terapia antiviral é dependente do genótipo do HCV e a oferta desses medicamentos passou a se basear em análises de custo-minimização[6], priorizando as alternativas com menor impacto financeiro ao SUS (BRASIL, 2019d).

Inferiu-se que não há diferenças significativas em termos de efetividade terapêutica, exceto em indicações para populações específicas, comodidade posológica, dispensabilidade da realização de exames para genotipagem e o preço praticado pelos fornecedores. Portanto, o custo total por tratamento tem sido o principal norteador das políticas para aquisição dos medicamentos AAD.

A análise da evolução das compras de medicamentos para hepatite C realizadas pelo MS de 2005 a 2015, realizada por Chaves et al. (2017), a partir das estimativas do gasto contratado anual, dos custos diretos do tratamento e da comparação dos preços praticados com os de referência internacionais, mostrou uma modificação no perfil das aquisições devido ao maior volume de unidades farmacêuticas e à incorporação tecnológica, que elevou os gastos contratados atingindo o total de R$ 945,5 milhões com apenas quatro AAD: Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir e Boceprevir. Somente com o medicamento Sofosbuvir foi gasto R$ 510,5 milhões em 2016 (VIEIRA, 2018).

No último processo para aquisição realizado em 2018 pelo critério de menor preço, foram selecionadas as ADF Sofosbuvir/Ledipasvir e Sofosbuvir/Velpatasvir para oferta aos pacientes sem cirrose e não submetidos à tratamento prévio, com valor global homologado de R$ 196,2 milhões. Em 2019 foram gastos aproximadamente R$ 118,9 milhões com a aquisição complementar da ADF Glecaprevir/Pibrentasvir para pacientes refratários e com doença mais avançada. O medicamento foi excluído do processo de aquisição anterior por apresentar custo total acima do teto estabelecido (MS, 2019a, 2019b).

A garantia de acesso aos medicamentos para um cuidado resolutivo, como a cobertura integral do tratamento para a hepatite C crônica, tem sido um desafio para assistência farmacêutica, exigindo do MS estratégias que apreciem a dinâmica do mercado, a produção e a questão patentária para redução de preço e negociação no processo de compra dos medicamentos (CHAVES et al., 2017; SILVA et al., 2012). Associada às estratégias econômicas, a viabilização da produção e da inovação

[6] Avaliação econômica que compara somente os custos de duas ou mais tecnologias, considerando que os efeitos resultantes sobre a saúde são similares, compreendida como um tipo particular de estudo de custo-efetividade em que as consequências demonstraram ser equivalentes (VIANNA et. al, 2009).

tecnológica nacional, por meio das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para desenvolvimento tecnológico de produtos e processos no setor saúde, tem papel primordial (ALEXANDRE et al, 2015).

2.6. INOVAÇÃO E COMPETITIVIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

As contribuições de Schumpeter no século XIX que discutiam a importância dos avanços tecnológicos com foco nas inovações como indutores do crescimento das empresas e países, deu impulso à agenda da inovação nos estudos econômicos e desde o início do século XX influencia novas vertentes teóricas. Sua abordagem enfatiza as inovações radicais, que envolvam mudanças no sistema econômico, ao invés das inovações incrementais, que são melhorias das inovações radicais (SCHUMPETER, 1997).

As originalidades das inovações radicais introduzem novos nichos industriais, com efeito dinâmico sobre a difusão da tecnologia. Além disso, são vitais para o desenvolvimento de competências tecnológicas e científicas, na especialização de mercado e no estabelecimento e crescimento dos setores industriais (OECD, 2009).

O chamado “ciclo da inovação” compreende as dimensões da invenção, inovação e imitação ou difusão. Na fase inicial do ciclo está a invenção, que se refere à uma ideia potencial para exploração comercial, em seguida a exploração comercial que consiste na inovação e por fim a difusão, que nada mais é do que a propagação de novos produtos e processos pelo mercado (SCHUMPETER, 1997; SILVA et al., 2016).

Para que inovações sejam introduzidas devem existir oportunidades tecnológicas e condições para apropriação dessas inovações, garantido lucros temporários às firmas. As oportunidades tecnológicas surgem com o avanço científico, avanços tecnológicos de indústrias e aceitação das tecnologias, mas são aproveitadas primordialmente pela capacitação tecnológica e organizacional das firmas. Dentre os mecanismos de apropriação, o pioneiro tem vantagens em função da sua curva de aprendizado e proteções industrial, como as patentes. A patente, por sua vez, permite aos concorrentes a compreensão da informação nela descrita tornando-os potenciais imitadores e uma ameaça permanente a vantagem alcançada pela firma inovadora (ALBUQUERQUE, 1998).

A inovação farmacêutica segue um modelo cumulativo, dependente do conhecimento técnico disponível ou adquirido com inovações anteriores. Embora seja um processo de alto risco e intensivo em capital, a proteção por patente do produto oferece às empresas inovadoras um rápido retorno dos seus gastos com as pesquisas e hoje é um fator chave na P&D farmacêutica. As inovações de processo nessa área estão ligadas às inovações de produto, estando relacionadas à sua fabricação e, portanto, são raramente comercializadas sem que coexista o licenciamento do processo e produto correspondente (ACHILLADELIS & ANTONAKIS, 2001; BERMUDEZ & OLIVEIRA, 2004).

Contudo, o setor industrial farmacêutico que historicamente tem como forte característica a inovação, vive um cenário de intensas mudanças tecnológicas e de complexidade dos produtos além de crescentes exigências regulamentares e sanitárias para comprovação de segurança e eficácia. Nos últimos anos, mudanças importantes no perfil de demanda, nas competências tecnológicas requeridas e competitividade vem motivando as empresas farmacêuticas a adotarem novas estratégias (GOMES et al., 2014; MARCIAL et al., 2017).

A proteção por patentes conferida às invenções é uma forma de impedir a concorrência, uma vez que a inovação é a principal estratégia para promover a competição da indústria farmacêutica pela diferenciação dos produtos a partir de novas entidades moleculares, alterações incrementais ou imitação de produtos. De uma forma geral, os produtos químico-farmacêuticos podem ser copiados com facilidade por empresas imitadoras, que não consomem os mesmos recursos financeiros e de tempo despendidos pela empresa inovadora, já que para desenvolver o produto utiliza métodos já disponíveis na literatura e está dispensada da realização de e ensaios clínicos de eficácia e segurança (REIS, 2004).

As inovações incrementais, que resultam de pequenas melhorias ou alterações nos fármacos existentes e em novos usos para medicamento conhecidos, são impulsionadas pela vantagem comercial e manutenção da exclusividade obtidas com a prorrogação do período de proteção da patente inicial, o que limita o escopo e retarda uma nova geração de inovações (LONG, 2000; BERMUDEZ & OLIVEIRA, 2004).

O *evergreening* tem sido uma das estratégias de patenteamento recorrentemente praticada pela indústria farmacêutica para prorrogar a expiração da patente básica do composto por mais alguns anos, através de depósito de pedidos de

patentes sequenciais de invenções incrementais, impedindo dessa maneira a produção e a comercialização de medicamentos genéricos (SILVEIRA et al., 2016).

Se por um lado, a proteção por patentes representa um elemento essencial para a política industrial dos países e para setores econômicos intensivos em inovações, por outro, possibilita a definição de preços elevados que impactam de forma significativa o acesso a medicamentos (CHAVES & OLIVEIRA, 2007). É o caso do AAD Sofosbuvir, que transformou radicalmente o tratamento da hepatite C, lançado em 2014 a US$ 84 mil dólares por 12 (doze) semanas de tratamento. O preço considerou não somente os custos com inovação e produção, mas o valor que empresas e sistemas de saúde estariam dispostos a pagar. Ao final do mesmo ano, a empresa licenciou a produção de genéricos na Índia para 91 (noventa e um) países de baixa renda, ficando o Brasil fora do escopo para produção e aquisição (CASSIER & CORREA, 2019).

Em 2015, após negociações favorecidas pelo considerável poder de compra do governo, para cobertura de 50.000 tratamentos, o Brasil garantiu um desconto de 90% do preço de tabela dos EUA para Sofosbuvir/Daclatasvir (DA FONSECA et al., 2019).

Logo, existe uma relação entre os preços e o perfil inovador dos produtos farmacêuticos. Medicamentos altamente inovadores, formulados com novos agentes farmacológicos e mecanismos de ação, são lançados a elevadíssimos preços com a justificativa de serem os primeiros em um segmento de mercado e pelo potencial terapêutico ofertado. Esses medicamentos, conhecidos como *blockbusters*, garantem lucros elevados para a empresa detentora da tecnologia e impulsionam o desenvolvimento de novos fármacos com o mesmo mecanismo de ação por uma grande parte das receitas de uma empresa. Já as inovações que partem de novos compostos com um padrão estrutural molecular já estabelecido para um grupo terapêutico, tendem a ser lançados no mercado a preços inferiores aos concorrentes líderes (BERMUDEZ & OLIVEIRA, 2004).

2.7. MERCADO FARMACÊUTICO NO BRASIL E NO MUNDO

Segundo estudo de tendências publicado pelo *IQVIA Institute* (AITKEN, 2019), o crescimento estimado para o mercado farmacêutico global será de 3 a 6% até 2023,

quando ultrapassará US$ 1,5 trilhão. Esse crescimento continua sendo impulsionado pelos EUA e pelos mercados farmacêuticos emergentes[7].

Nos EUA, o impacto com as perdas de exclusividade pela expiração de patentes e entrada de genéricos será absorvido pela aceitação de novos medicamentos de marca. Na Europa, a redução prevista deve-se ao menor crescimento de novos produtos e à redução dos gastos significativos com novos produtos para tratamento das hepatites virais que ocorreu no último quinquênio. O mercado de medicamentos para hepatite deverá ser reduzido em 1% e o Brasil se mantém entre os principais mercados para os antivirais, por efeito das compras governamentais para AIDS e hepatite C (AITKEN, 2019).

Como mostrado na Figura 5, que compara em termos percentuais o mercado farmacêutico dos EUA com os demais países, o Brasil deve subir no *ranking* mundial duas posições até 2023, passando de 7º a 5º dentre os 10 países com maior gasto em comparação aos EUA, de maior mercado global.

2013		
Rk	País	% of US
1	Estados Unidos	100
2	China	28
3	Japão	24
4	Alemanha	12
5	França	10
6	Itália	7
7	Reino Unido	6
8	**BRASIL**	**5**
9	Espanha	5
10	Canadá	5

2018		
Rk	País	% of US
1	Estados Unidos	100
2	China	28
3	Japão	18
4	Alemanha	11
5	França	7
6	Itália	7
7	**BRASIL**	**6**
8	Reino Unido	6
9	Espanha	5
10	Canadá	5

2023		
Rk	País	% of US
1	Estados Unidos	100
2	China	27
3	Japão	12
4	Alemanha	10
5	**BRASIL**	**7**
6	Itália	6
7	França	6
8	Reino Unido	5
9	Índia	5
10	Espanha	4

Figura 5. *Ranking* mundial dos 10 maiores mercados farmacêuticos.
Fonte: Adaptado de AITKEN, 2019.

Os gastos com medicamentos atingiram US$ 31,8 bilhões em 2018 e devem chegar entre US$ 39 a 43 bilhões em 2023. Apesar do expressivo mercado, dificuldades

[7] Os mercados farmacêuticos emergentes (*pharmerging market)* são definidos com base na renda *per capita* abaixo de US$ 30.000 e crescimento farmacêutico agregado de cinco anos acima de US$ 1 bilhão. Incluem-se nesse grupo de países: China, Brasil, Rússia, Índia, Turquia e México.

de acesso impedem o Brasil de ocupar uma posição ainda mais elevada no *ranking* mundial (AITKEN, 2019; INTERFARMA, 2019).

O mercado farmacêutico brasileiro é constituído por empresas públicas e privadas de capital nacional e internacional, que formam um oligopólio onde a competição se dá mais por diferenciação de produtos e classe terapêutica, do que por preços. As transnacionais mantêm grande participação no mercado interno concentrando suas atividades de desenvolvimento de novos produtos fora do país. Já as nacionais vêm aumentando sua participação no mercado chegando a mais de 50% entre as 10 (dez) maiores empresas. O setor caracteriza-se pela forte dependência tecnológica externa, baixos esforços de inovação e insuficiente interação entre empresas e academia, com especialização das empresas nacionais na produção de medicamentos genéricos. Com relação aos laboratórios públicos a capacitação para produção e a capacidade inovativa vem sendo comprometidas devido às restrições orçamentárias impostas (CGEE, 2017; HASENCLEVER et al., 2010; MAGALHÃES et al, 2011; PARANHOS, 2012).

O atual cenário da indústria farmacêutica aponta para redução das margens de lucro das empresas nacionais, devido à competitividade acirrada com a entrada de empresas multinacionais no segmento de genéricos, e para ampliação dos esforços inovativos das farmacêuticas como estratégia alternativa para ganhos de mercado (CGEE, 2017; GOMES et al, 2014).

Como instituições públicas, os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) brasileiros tem a missão de produzir medicamentos para apoiar as estratégias do MS, atuando como agentes indutores da pesquisa e inovação tecnológica e como reguladores de preços para o mercado nacional em contraposição aos altos preços praticados pelas empresas multinacionais (MENDONÇA, 2019).

A consolidação da produção nacional de medicamentos e o fortalecimento dos LFO, que contribuem para a garantia de acesso e para a sustentabilidade financeira dos programas estratégicos do MS, são uma importante estratégia para negociação de preços nas compras governamentais (BERMÚDEZ & OLIVEIRA, 2004; CHAVES & OLIVEIRA, 2007). A produção local pode apoiar de forma eficaz as políticas de saúde, como já ocorreu para garantia de acesso universal aos antirretrovirais para tratamento de pacientes com HIV.

A exceção bolar, uma flexibilidade do Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS ou ADIPC) de 1994, incorporada à legislação brasileira no artigo 43, inciso VII da sua Lei de Propriedade Industrial permite o início das atividades de P&D de um medicamento patenteado para fins de geração de dados para registro de comercialização até que a proteção expire, é um recurso pouco explorado, que viabiliza o desenvolvimento tecnológico e pode ser um indutor de inovações incrementais (BRASIL, 1996; CASSIER & CORREA, 2019).

2.8. PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) COMO POLÍTICA DE INOVAÇÃO EM SAÚDE

Um diagnóstico realizado pela Comissão sobre Direitos de Propriedade Intelectual, Inovação e Propriedade Intelectual da OMS identificou lacunas de inovação tecnológica, muitas delas relacionadas às prioridades em saúde nos países em desenvolvimento. Como resultado, foram propostas metas para políticas industriais e de saúde, dentre elas a seleção estratégica de produtos essenciais para a produção local aproveitando esse nicho não ocupado pelas empresas transnacionais (WHO, 2006; HASENCLEVER et al., 2018).

A instituição a partir de 2008 de uma política industrial visando o estabelecimento de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) na área da saúde (BRASIL, 2008a; BRASIL 2008b; BRASIL, 2012) teve um efeito positivo nas estratégias das empresas nacionais, que apresentaram aumento de investimentos em atividades inovativas e criação de conhecimento interno à empresa, despertando as eventuais competências para inovação nas primeiras etapas da P&D farmacêutica.

Houve na última década modernização do parque fabril e aquisição de capacidades internas para formulação de medicamentos e pesquisa galênica, a chamada “inovação incremental”. Porém, para objetivos ousados como a pesquisa de novos fármacos, a chamada “inovação radical”, ainda há lacunas como o fomento para criação e internacionalização de *startups* com visão global capazes de atuar nas fases iniciais do P&D, e a busca de sinergias das capacidades de P&D e inovação, que hoje estão dispersas dentro das empresas farmacêuticas nacionais (CGEE, 2017). Com

relação ao LFO houve um preparo através da modernização e aumento da capacidade dos seus parques tecnológicos (HASENCLEVER et al., 2018).

As PDP para produção de medicamentos envolvem a associação de pelo menos um LFO, que irá absorver a tecnologia, com um laboratório privado, que será o responsável pelo desenvolvimento e transferência de tecnologia de produção além de uma farmoquímica, que também deve estar presente para produção do insumo farmacêutico ativo (IFA[8]) em território nacional. Dessa forma, há o desenvolvimento tanto do IFA quanto do medicamento no país, posteriormente a transferência de tecnologia para o laboratório público, e a obtenção de registro na ANVISA, a agência sanitária reguladora no Brasil (VARGAS et al., 2017).

Não obstante ser uma forma de contratos de Parceria Público-Privada (PPP), seus objetivos e modo de operação revelam como forte componente o fomento ao desenvolvimento tecnológico de instituições públicas e privadas, para fortalecimento da base produtiva em saúde no país a partir de processos de internalização tecnológica (VARGAS et al., 2017). A interação entre instituições governamentais, centros de pesquisa e indústria, que pode ser obtida através de parcerias entre instituições públicas e privadas, propicia melhores condições para criação de conhecimentos e competências (DOU, 2008).

A submissão da proposta de PDP deve ser realizada pelo laboratório público atendendo aos critérios estabelecidos tendo como objeto um produto que além de integrar a lista de Produtos Estratégicos do MS se enquadre em pelo menos uma das situações: seja de alto valor de aquisição para o SUS, dependa de expressiva importação para o SUS nos últimos três anos, que tenha sido recentemente incorporado no SUS, seja medicamento negligenciado ou com potencial risco de desabastecimento (BRASIL, 2017a).

Algumas características são relevantes ao se estabelecer esses contratos, tais como: a inexistência de impedimentos com relação à situação patentária; os produtos devem constar na Lista de Produtos Estratégicos do SUS; os projetos devem ter um prazo médio de 5 (cinco) anos, envolvendo a transferência de tecnologia com integração do IFA e produção realizada no país com a efetivação do registro do produto na Anvisa;

[8] Componente farmacologicamente ativo destinado ao emprego em medicamento, também denominado fármaco, ou simplesmente princípio ativo (BRASIL, 2009).

a negociação prévia dos preços unitários inferiores aos preços praticados na última compra antes do estabelecimento da parceria (VARGAS et al., 2017).

Conforme mostrado na Figura 6, a PDP pressupõe 4 (quatro) fases. Na primeira fase, o laboratório público é o mediador da compra e o principal ganho é a redução do preço do medicamento. Na segunda fase ocorre o processo de transferência de tecnologia do laboratório privado para o laboratório público. Na terceira fase há a internalização pelo laboratório público da produção do medicamento objeto da parceria, contudo o IFA ainda pode ser importado. A quarta fase envolve o desenvolvimento do IFA pelo parceiro privado, um laboratório farmoquímico. A última etapa é a alteração pós-registro encaminhada pelo laboratório público para inclusão de novo produto farmoquímico e produtor de IFA nacional, fechando o ciclo de transferência de tecnologia para produção do medicamento e do IFA localmente (BRASIL, 2014).

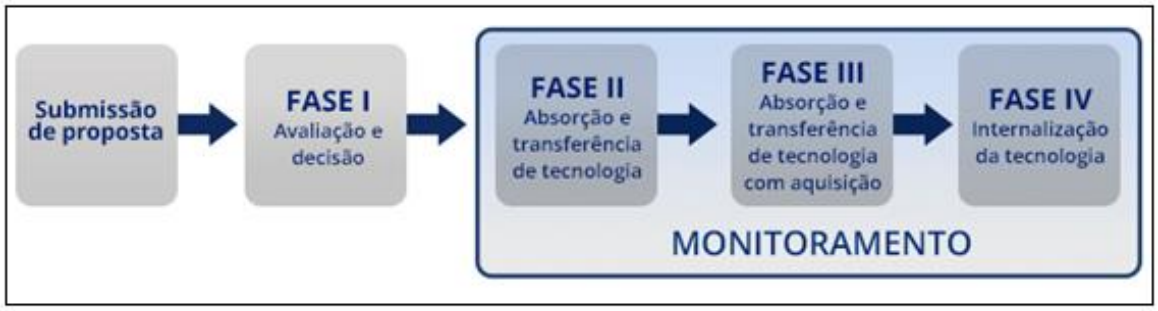


Figura 6: Etapas de uma PDP
Fonte: BRASIL, 2019a.

A lista de produtos de interesse para PDP ou outras formas de transferência de tecnologia publicada em agosto de 2017 (BRASIL, 2017b) reafirma a política de fortalecimento da produção local de medicamentos considerados essenciais para a saúde pública. Das 83 (oitenta e três) propostas de projetos apresentadas 13 (treze) eram referentes à produção local de AAD contra a hepatite C tendo sido 5 (cinco) destas aprovadas, para os AAD Daclastavir, Simeprevir e Sofosbuvir (CASSIER & CORREA, 2019).

A economia calculada ao final dos projetos de PDP em fase III foi da ordem de R$ 5 bilhões ao final de 2017 (Figura 7), referente à diferença entre o valor gasto pelo MS na aquisição anterior ao estabelecimento da PDP e o valor das aquisições no âmbito das PDP, considerando valor unitário e quantidades adquiridas no ano (MS, 2019).

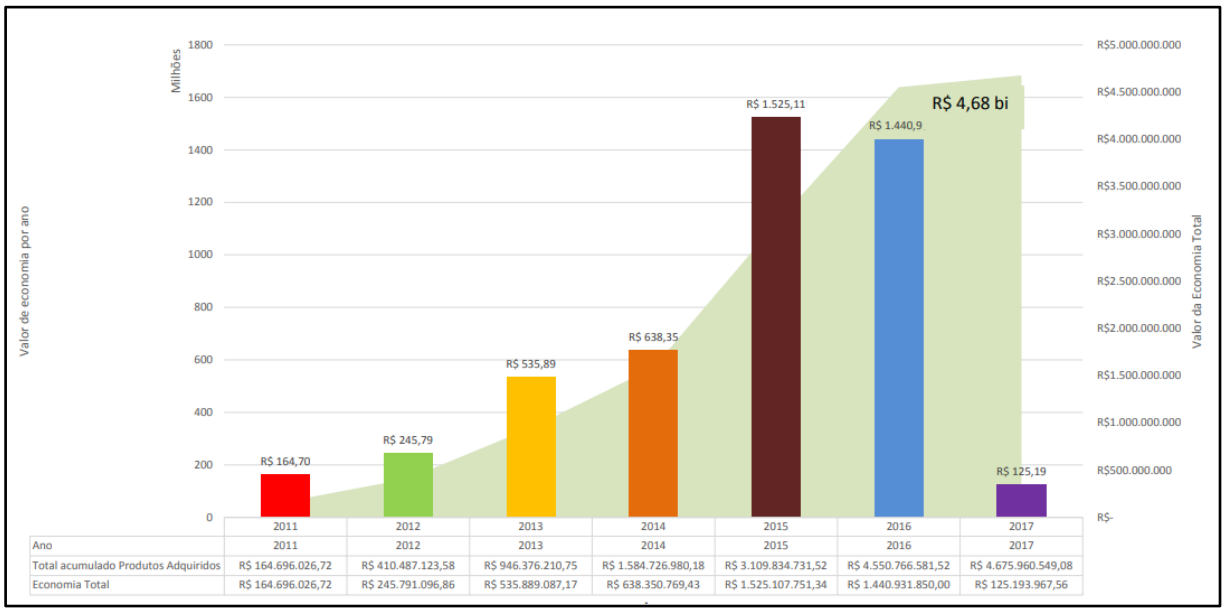


Figura 7: Economia em aquisições no âmbito das PDP.
Fonte: MS, 2017.

No contexto da hepatite C, na tomada de preços realizada em julho de 2018 para aquisições dos medicamentos AAD, o genérico do Sofobuvir produzido pelo consórcio entre Farmanguinhos-Blanver foi oferecido ao preço unitário de US$ 8,50, enquanto o medicamento de marca foi ofertado pela Gilead a US$ 34,32. Assim, o tratamento Sofosbuvir com o Daclatasvir, passou de US$ 6.905,98, com o Sofosbuvir de marca, para US$ 1.506,75, com o Sofosbuvir genérico. A diferença com a proposta representou uma economia de 78,18% no custo de 50 mil tratamentos, totalizando US$ 269.961.859, equivalente a R$ 1 bilhão e balizou a atualização do PCDT para hepatite C (MS, 2018).

Portanto, a questão relativa aos direitos de propriedade industrial deve estar resolvida para o estabelecimento da PDP, especialmente quando o laboratório detentor da patente não fizer parte da parceria (CASSIER & CORREA, 2019). Em casos de impasse, a engenharia reversa pode ser uma maneira de reduzir o custo de aquisição do medicamento patenteado e para aumentar a capacidade tecnológica nacional até que o medicamento possa ser produzido localmente, após a expiração da patente ou, a exemplo da experiência com o antirretroviral efavirenz, em seguida à emissão de uma licença compulsória (CORREA et al., 2019).

Estudo recente mostra a necessidade dos LFO em empreender esforços para sobrevivência diante de instabilidades da demanda pública e aumento das exigências regulatórias, que implicam em baixa renovação de portfólio. Além disso, há uma constante atualização das listas de produtos estratégicos para produção local, o que

aponta para a importância de ser investir em prospecção estratégica para previsibilidade das tendências de substituição de tecnologias nos protocolos de tratamento de doenças e evitar a internalização de tecnologias que estão entrando em declínio ou obsolescência (HASENCLEVER et al., 2018). Ademais, as capacidades desenvolvidas pelas PDP podem contribuir para uma estratégia mais ampla dos governos brasileiros para redução de preços com base na produção local (DA FONSECA et. al, 2019).

2.9. ESTÁGIOS DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

A P&D de medicamentos, mostrada na Figura 8, começa com a fase de descoberta, que inclui a identificação e validação do alvo biológico para ação de um possível medicamento.

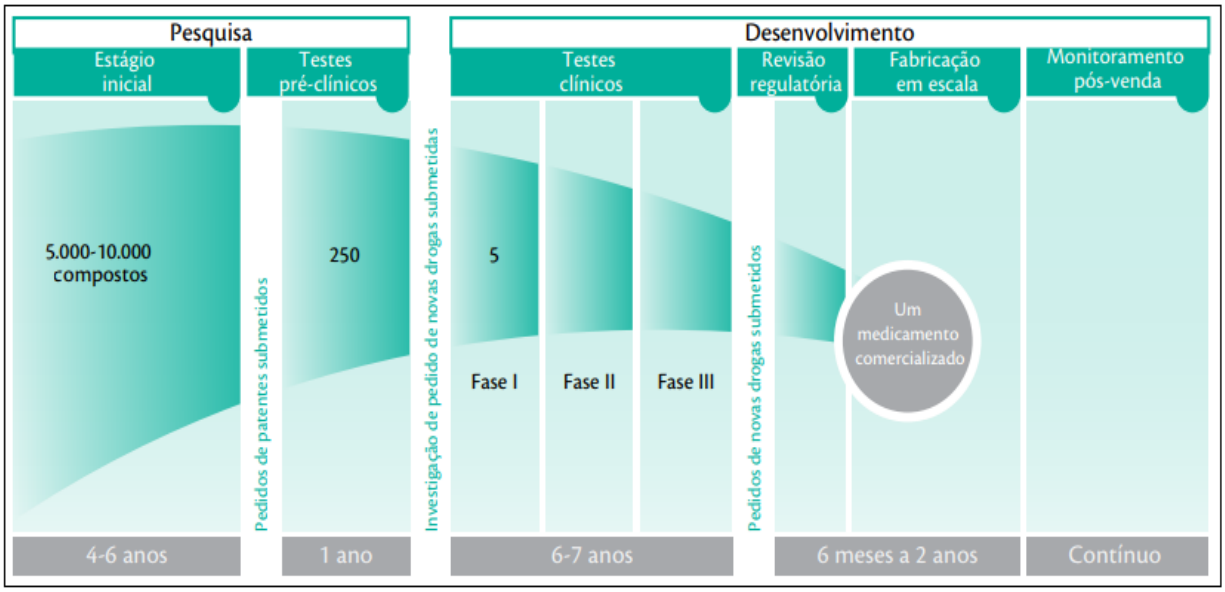


Figura 8: Processo de P&D na indústria farmacêutica
Fonte: CGEE, 2017.

Nesse estágio inicial, é selecionada uma molécula promissora, que é submetida aos primeiros ensaios de segurança e efetividade e tem sua estrutura otimizada. Centenas de variações ou análogos são investigados até se chegar ao candidato a fármaco, nessa fase é que são depositados os primeiros pedidos de patente do composto líder (PHRMA, 2015).

O próximo estágio é o de testes pré-clínicos, quando são realizados ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar o perfil de segurança para testes posteriores em humanos. Um ou mais compostos líderes passam para o estágio de testes clínicos, que devem ter aprovação pelos órgãos reguladores do novo fármaco para investigação (PHRMA, 2015).

Para realização de pesquisa clínica de novos medicamentos é necessária autorização pelas agências reguladoras, que avaliam aspectos metodológicos, de segurança e científicos dos estudos realizados em humanos, bem como o cumprimento das boas práticas clínicas e a adequação dos locais onde os estudos serão desenvolvidos. O FDA possui o *Investigational New Drug* (IND), que é um programa para que empresas farmacêuticas obtenham permissão legal para iniciar ensaios clínicos em humanos e enviar uma droga experimental para pesquisa clínica fora do país antes de um pedido de comercialização para o medicamento. Podem ser depositados IND com fins comerciais para aprovação de novos medicamentos ou com fins não comerciais, por pesquisadores e investigadores para estudo de um medicamento não aprovado, ou ainda para estudo de uma nova indicação ou em uma nova população de pacientes para um medicamento já aprovado. A União Europeia (EU), Japão e Canadá adotam procedimentos semelhantes (FDA, 2017).

Os testes clínicos se dividem em três fases. Na Fase I são realizados testes iniciais de segurança em um número pequeno de voluntários saudáveis (entre 10 e 50 pessoas). Na Fase II são realizados testes de segurança e eficácia em um número pequeno de pacientes (entre 100 e 500) infectados, com a mesma doença ou condição do estudo, tendo um placebo como comparador.

Na Fase III são demonstradas segurança, eficácia e risco benefício em um maior número de pacientes (entre 1.000 e 5.000), em geral em comparação com um tratamento padrão já estabelecido. Nessa fase já se inicia o planejamento da produção em larga escala. Os testes clínicos de Fase IV avaliam a segurança de longo prazo ou efeitos em grupos específicos de pacientes, no período pós comercialização (PHRMA, 2015).

Como regra geral, o processo de aprovação para comercialização, seguida do lançamento da droga, ocorre ao final dos testes clínicos de Fase III. Porém, existem mecanismos para aceleração de registro, adotados pelos órgãos reguladores para facilitar o desenvolvimento e agilizar a revisão de medicamentos inovadores, para tratar

doenças graves ou preencher uma necessidade médica não atendida, que demonstrem melhoria importante em relação à terapia disponível, dentre outros casos. Dessa forma, cada vez mais as empresas têm se beneficiado desses incentivos, registrando seus medicamentos nos estágios finais da fase clínica II e iniciais da fase clínica III (FDA, 2018).

2.10. INTELIGÊNCIA COMPETITIVA INTEGRADA AO PLANEJAMENTO ESTRATÉGICO

A competitividade está intimamente ligada aos aspectos micro e macroeconômicos e é definida pela produtividade com a qual uma nação utiliza seus recursos humanos, financeiros e infraestrutura (PORTER, 1998).

Admitindo que a concorrência motiva as empresas a adotarem uma estratégia para adequação das suas atividades em busca de um ambiente favorável contra as forças determinantes da competição no mercado, Porter (1985) postulou em sua “teorias das cinco forças” que as regras de concorrência estão associadas aos seguintes fatores primordiais: a entrada de novos concorrentes; a ameaça de substitutos; o poder de barganha dos compradores; o poder de barganha dos fornecedores; e a rivalidade entre os concorrentes existentes. As cinco forças são função da estrutura ou de características econômicas e técnicas subjacentes da indústria, que influenciam preços, custos e investimentos necessários para retorno, através das estratégias adotadas pelas empresas.

Especificamente no segmento farmacêutico todas elas são favoráveis e ao identificar os fatores críticos para a concorrência no setor, são possíveis inovações estratégicas ou movimentos para melhor rentabilidade e lucratividade a longo prazo, tornando as indústrias bem-sucedidas. A estratégia competitiva, portanto, visa estabelecer uma posição sustentável contra as forças determinantes da concorrência na indústria (PORTER, 1998).

Para se manter no mercado as empresas devem ser capazes de olhar para o futuro e moldá-lo para gerar sucesso, competindo pelas oportunidades potencialmente disponíveis (HAMEL & PRAHALAD, 1995).

A Inteligência Competitiva (IC) pode ser definida como o processo de obtenção, análise, interpretação e difusão de informação com valor estratégico sobre um segmento da indústria e seus competidores, que é transmitida aos responsáveis pela tomada de decisão no momento oportuno, através de captura, tratamento e análise de informações, traduzidas em resultados para os dirigentes da organização (GIBBONS & PRESCOTT, 1993). A IC pode ser considerada um sistema de monitoramento do ambiente externo que integra os conhecimentos intra e extraorganizacionais em todos os níveis em uma empresa (CALOF & WRIGHT, 2008). Pellissier & Nenzhelele (2013) definem IC como a coleta de informações sobre a concorrência de forma acionável para tomada de decisões.

Tradicionalmente ligada à gestão do conhecimento e à pesquisa de mercado, a IC tornou-se uma atividade vital e com valor na tomada de decisão no processo estratégico, com foco na coleta e análise de informações necessárias para o planejamento estratégico, tanto na fase de elaboração quanto na execução, quando mudanças de condições, novas ideias ou oportunidades podem demandar ajustes na estratégia (MARITZ & DU TOIT, 2018).

Entende-se por estratégia as ações das empresas numa perspectiva de longo prazo voltadas para observação do ambiente, orientação para o futuro e decisões para antecipação às ameaças e oportunidades, bem como a preparação sistemática para lidar com riscos e incertezas (PALOP & VICENTE, 1999).

O ponto de partida em qualquer programa de IC é a definição das questões chave para inteligência, um ponto crítico para o sucesso da função inteligência, evitando a coleta de dados irrelevantes. Em geral, as questões se enquadram nas categorias de decisões e ações estratégicas, para iniciativas e desenvolvimento do planejamento estratégico; de alerta precoce, sobre iniciativas de concorrentes, surpresas tecnológicas e ações governamentais; e principais atores do mercado, como concorrentes, fornecedores, reguladores e parceiros potenciais (ASPINALL, 2011; FRANCIS & HERRING, 1999; GILAD, 1992; PALOP & VICENTE, 1999).

Os termos vigilância e inteligência se confundem e ambos são encontrados na literatura dependendo da época e origem. O primeiro vem dando lugar ao segundo, pois este não se limita à mera obtenção de informação, dando ênfase à seleção, análise e apresentação na forma adequada para os tomadores de decisão. Assim, os conceitos

de vigilância e inteligência tecnológica podem ser tratados como equivalentes (HICANPIÉ & LLOVERAS, 2009).

A vigilância pode ser definida como o esforço sistemático e organizado para observação, captação, análise, difusão precisa e recuperação de informação relevante sobre o ambiente externo à empresa no que tange fatores econômicos, tecnológicos, sociais ou comerciais capazes de oferecer oportunidades ou ameaças (PALOP & VICENTE, 1999).

Para Jakobiak (1992), a Vigilância Tecnológica (VT) consiste na observação e análise do entorno científico e tecnológico assim como dos impactos econômicos presentes e futuros para identificar as ameaças e oportunidades de desenvolvimento. Tanto a VT como a IC são ferramentas complementares, úteis para antecipação às mudanças do ambiente externo, pela identificação de oportunidades que possam ser aproveitadas para melhorar a competitividade de uma organização (PALOP & VICENTE, 1999).

Escorsa et al. (2001), com base no modelo das cinco forças competitivas de Porter (1985), propuseram um sistema com base em quatro eixos: vigilância competitiva, que busca informações sobre a concorrência e potenciais novos concorrentes; vigilância comercial, que busca informações sobre necessidades de clientes, fornecedores, mão-de-obra no setor; vigilância tecnológica – busca de informações sobre tecnologias disponíveis ou emergentes, monitoramento de avanços no estado da arte e de tecnologias que podem gerar ameaças ou oportunidades; e vigilância do entorno, que busca informações e fatos externos à organização que podem afetar o seu futuro, dentre eles sociais, legais, ambientais e culturais (MARTINET & RIBAULT, 1989; PALOP & VICENTE, 1999).

Para Palop & Vicente (1999) a vigilância deve ser: focalizada, ou seja, centrada em prioridades; sistemática, sendo um exercício contínuo ao longo do tempo; competitiva, pois não se restringe aos aspectos científicos ou tecnológicos, mas acompanha também as dimensões de mercado, de potenciais negócios e de marcos legais e sociais; e prospectiva, ao avaliar fatos e permitir resposta antecipada aos impactos futuros previstos para a estratégia da empresa.

Portanto, a VT consiste em um sistema capaz de detectar, analisar e utilizar informações sobre eventos técnicos, tendências, atividades ou aspectos chave para a competitividade da empresa com o propósito de se obter uma melhor utilização da tecnologia, e, principalmente processar no tempo oportuno e disseminar informações sobre oportunidades, ameaças e sinais de rupturas, nos campos científicos e

tecnológicos, que podem afetar a competitividade da organização. O processo de monitoramento, observação, verificação e atualização de desenvolvimentos em áreas de interesse geralmente bem definidas e através de questões chave, também chamados de fatores críticos de vigilância, que atendam uma finalidade específica, como por exemplo informações sobre o estado atual e perspectivas futuras de uma tecnologia específica (ASHTON & KLAVANS, 1997; TRINDADE & REBELO, 2005).

A função de inteligência em uma organização tem o papel de fornecer informação relevante e acessível para os dirigentes a tempo nas diferentes fases da tomada de decisão, com base no monitoramento das informações. Comumente é utilizada nos processos decisórios finais, entretanto, é recomendável que o acesso às informações seja facilitado para que se estenda a outros níveis de decisão, englobando o tripé: estratégico, visando o futuro; tático, com foco no presente; e operacional, apoiando as dimensões táticas e estratégicas.

De acordo com Campos et al. (2014), a inteligência estratégica é usada como um alerta precoce sobre riscos identificados no ambiente externo a serem gerenciados. É fundamental analisar tendências que podem afetar de alguma maneira o negócio, aproveitando descontinuidades e antecipando padrões de mudança (TRIGO et al., 2017).

Para a gestão eficiente de projetos de P&D é fundamental se diminuir os riscos associados a novos projetos em organizações inovadoras, que realizam pesquisa, desenvolvimento experimental e inovação em um contexto em que há aumento dos custos de liderança tecnológica. A possibilidade de gerenciamento dos riscos, pela avaliação adequada de oportunidades de investimento em tecnologias, está aumentando globalmente o interesse em técnicas e métodos de captura e análise do progresso tecnológico (MUÑOZ et al, 2006; PALOP & VICENTE, 1999; SĂVESCU, 2014).

2.11. MONITORAMENTO TECNOLÓGICO EM SAÚDE

A informação desempenha um papel estratégico no crescimento e na capacidade organizacional, quando a empresa se torna capaz de criar, organizar e processar a informação de modo a gerar novos conhecimentos por meio do aprendizado; buscar e avaliar a informação de modo a identificar alternativas, resultados

possíveis e o impacto na organização e; quando a utiliza para entender as mudanças do ambiente externo adaptando-se mais rapidamente (CHOO, 2003).

Lichtenthaler (2007) concluiu que em situações de mudanças tecnológicas radicais, a qualidade das decisões vai além das competências individuais dos gestores e depende não somente de decisões em momentos específicos, mas também da capacidade de reavaliar regularmente decisões tomadas anteriormente, a partir de um monitoramento amplo e participativo da mudança tecnológica, com rotinas de comunicação para a alta gerência, dos processos de avaliação e dos processos de alocação de recursos para tendências e inovações radicais.

Segundo Courtial et al (1993), mais de 80% do conhecimento técnico atual concentra-se na documentação de patentes, sendo uma fonte para a vigilância tecnológica de informação estruturada e com conteúdo exclusivo (apud MUÑOZ et al, 2006). Para o setor farmacêutico, que tem como característica uma forte propensão a proteção por patentes (BARBOSA, 2003), as bases de dados de patentes são uma importante fonte de informação tecnológica, pois constituem uma fonte única e detalhada de informações sobre atividade inventiva e dimensões do processo inventivo, dentre eles localização geográfica de inventores e titulares, origem técnica e institucional, indivíduos e redes. Também permite identificar as ligações entre uma nova patente e o conhecimento em publicações anteriores e científicas através das citações de patentes, bem como os mercados cobertos pela proteção e mudanças do estado da técnica (OECD, 2009).

A patente confere um título de propriedade ao seu titular, com direitos de exclusividade temporária concedidos pelo Estado para exploração de uma determinada tecnologia, no seu território, desde que a invenção preencha os requisitos de patenteabilidade, ou seja, novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. A contrapartida é que após o período de sigilo a invenção seja divulgada e, após a expiração da patente, a matéria protegida caia em domínio público. Além disso, a descrição da tecnologia no pedido de patente deve ser suficiente para que um técnico no assunto seja capaz de reproduzi-la (BARBOSA, 2003; CHAVES & OLIVEIRA, 2007).

A seleção da base de patentes utilizada com fonte deve considerar os dados desejados. Sejam dados bibliográficos, como título e resumo, ou consulta ao documento de patente integral na forma digitalizada obtido nas bases online gratuitas, dos escritórios de patente de diversos países, ou nas bases comerciais. A recuperação de documentos nas bases de dados comerciais é mais precisa devido às ferramentas de

busca mais aprimoradas, porém, exigem treinamento e podem apresentar cobrança por tempo de acesso e volume de informação recuperada (SOARES & CORREA, 2010).

O monitoramento do ambiente tecnológico forma uma base de conhecimento para o desenvolvimento de estratégias, como a parceria entre laboratórios de pesquisa, indústria e governo. Nas organizações que não dispõe de tempo e capital para investir em pesquisa básica, o uso das patentes para apropriação do conhecimento e identificação de janelas de oportunidades no seu campo tecnológico. Já nas instituições que fazem pesquisa básica, contribuem para o aumento da produção (DOU, 2008).

Nos estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos há um significativo desgaste e poucos fármacos chegam aos estágios clínicos de fase III, o último obstáculo a ser superado para que um medicamento chegue ao mercado. Ainda assim, cerca de metade dos medicamentos experimentais que entram na fase clínica falham por não cumprirem critérios de segurança e/ou eficácia e acabam não tendo os resultados publicados em revisas especializadas (HWANG et. al, 2016).

Estudos de monitoramento do horizonte podem ser utilizados para identificar e planejar a necessidade de reposição, substituição ou abandono de tecnologias em uso, tendo em vista a entrada de novas tecnologias no mercado, utilizando fontes de informação não patentária. O horizonte de tempo para início da prospecção depende da fase do ciclo de vida em que a tecnologia se encontra, de acordo com o tempo e a intensidade do seu uso, representados na Figura 9 (BRASIL, 2018).

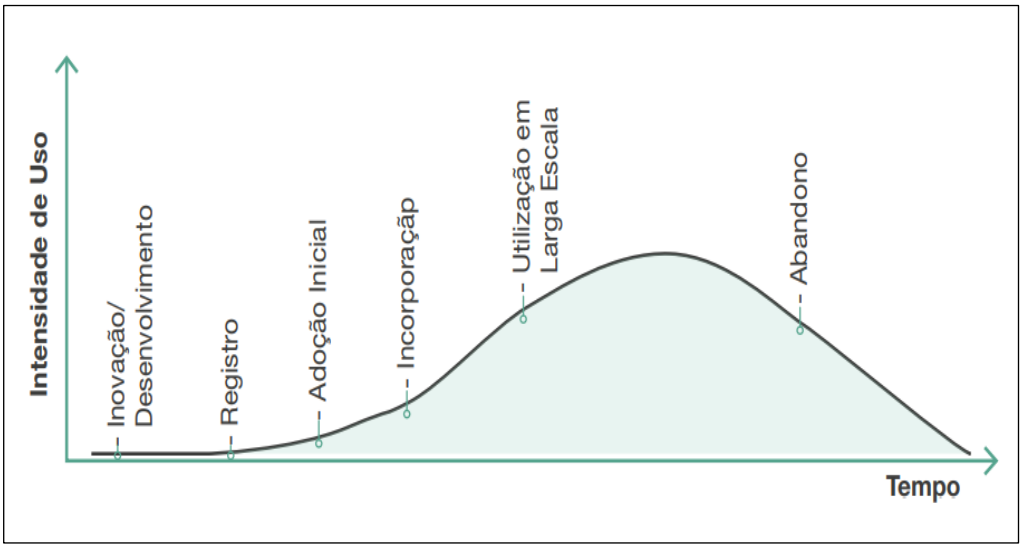


Figura 9 – Ciclo de vida da tecnologia em saúde.
Fonte: BRASIL, 2018.

Logo, as patentes são ativos intangíveis que demonstram esforço em inovar, mas não necessariamente indicam sucesso inovativo, pois representam estágios iniciais do desenvolvimento tecnológico. O ciclo de vida da tecnologia em saúde se inicia na fase de inovação e desenvolvimento, seguindo para a difusão inicial, incorporação, utilização em larga escala e posterior abandono (Figura 9).

Para definir prioridades e alocar recursos, países da OCDE vem buscando de forma ativa tecnologias em saúde que ainda não estão no mercado por meio de monitoramento com foco nas suas prioridades imediatas, considerando o horizonte de dois a três anos e as dimensões benefícios ao paciente, regulatórias e financeira, dentre outras. A previsão de mudanças tecnológicas e do seu potencial impacto nos sistemas de saúde são tarefas desafiadoras, mas a identificação de necessidades médicas não atendidas e de falhas de mercado ou de inovação, podem por exemplo, incentivar a pesquisa em áreas negligenciadas (OECD, 2017).

Na área da saúde, o interesse é nas tecnologias emergentes ou novas. Especificamente para medicamentos, as tecnologias emergentes ainda estão em fase de desenvolvimento de pesquisa clínica, anteriores ao registro para comercialização. Já as tecnologias novas estão em fase de lançamento ou difusão inicial no mercado, com registro recente no órgão regulador (BRASIL, 2018; EUROSCAN INTERNATIONAL NETWORK, 2014).

A finalidade do estudo direciona a escolha do horizonte de tempo. Para questões relacionadas ao fomento de pesquisa, as fases pré clinicas e iniciais da pesquisa clínica são importantes, porém, para informar os gestores sobre tecnologias, o período próximo à autorização para comercialização é o mais apropriado (BRASIL, 2018).

3. JUSTIFICATIVA

A escolha da hepatite C para o presente estudo deveu-se ao fato de a a doença representar um grave problema de saúde pública. As hepatites virais foram identificadas pela OMS como de relevância global na Assembleia Mundial da Saúde de 2010, mas somente em 2016, após a aprovação de medicamentos capazes de curar os pacientes, foram pactuadas metas para diagnóstico, tratamento e eliminação mundial da hepatite C, como um dos Objetivos para o Desenvolvimento Sustentável no setor saúde para a Agenda 2030.

Pela emergência global e desafio para cumprimento das metas nacionais para o controle e erradicação, a doença é um exemplo representativo do atual contexto farmacêutico, no qual novos medicamentos são rapidamente introduzidos no mercado a altos preços e sob monopólio devido às patentes. Primeira linha para tratamento da hepatite C, os AAD anti-HCV foram rapidamente incorporados nos sistemas de saúde dos países, entretanto, o elevado custo do tratamento limitou o acesso dos pacientes a essas tecnologias nos países de baixa e média renda, pois tornou proibitiva a prescrição desses medicamentos.

No Brasil, como componentes estratégicos da assistência farmacêutica, os medicamentos com base nos AAD anti-HCV integraram, em 2017, a lista de produtos do MS elegíveis para PDP ou outras formas de transferência de tecnologias. Ademais, em decorrência das mudanças de diretrizes para tratamento pela OMS houve atualizações no PCDT e a incorporação e desincorporação de medicamentos no país desde a introdução dos primeiros AAD anti-HCV no mercado brasileiro, em 2011.

O presente estudo aborda práticas de inteligência competitiva para a identificação de oportunidades e ameaças tecnológicas. O monitoramento de medicamentos que estão sendo introduzidos no mercado e em estágios finais de desenvolvimento torna-se uma importante estratégia para empresas farmacêuticas. Por outro lado, a vigilância do ambiente tecnológico permite tomar conhecimento antecipado, antes que ocorra na prática, as mudanças tecnológicas e as alterações de protocolos de tratamento que irão impactar na demanda futura de produtos, seja pelo abandono do uso de medicamentos ou pela substituição por novas opções terapêuticas.

Buscou-se identificar as tendências de regimes de medicamentos AAD para hepatite C mirando o horizonte de curto a médio prazo, que possam impactar o mercado

nacional e o SUS. Especialmente os LFO com competências instaladas para pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos, os quais são diretamente impactados pelas políticas públicas e necessitam de subsídios para tomada de decisão sobre investimento em novos projetos de desenvolvimento tecnológico e para formação de parcerias com empresas ou instituições de pesquisa.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Elaborar o panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) para tratamento da hepatite C e identificar os agentes desta classe de interesse para vigilância tecnológica e políticas públicas que possibilitem a produção nacional.

4.1.1. Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral deste trabalho, os seguintes objetivos específicos foram realizados:

- Identificação dos agentes AAD anti-HCV lançados no mercado e empresas desenvolvedoras dos medicamentos;
- Identificação dos agentes AAD anti-HCV em estágios avançados do desenvolvimento e novos entrantes no mercado;
- Correlação entre os medicamentos incorporados no SUS e os regimes de AAD incluídos na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS;
- Elaboração da relação dos agentes AAD anti-HCV para futuro estudo de situação patentária e vigilância tecnológica, como apoio às estratégias para produção local por laboratórios farmacêuticos nacionais.

5. METODOLOGIA

Para a realização do presente estudo a metodologia foi dividida em 4 (quatro) etapas. Na primeira etapa (item 5.1), realizou-se a pesquisa bibliográfica e documental, de modo a identificar o contexto no qual a pesquisa está inserida e embasar a discussão. Na segunda etapa (item 5.2), efetuou-se o levantamento dos agentes AAD anti-HCV já introduzidos no mercado e em estágios avançados do desenvolvimento de medicamentos. Na terceira etapa (item 5.3), foram identificados os regimes de AAD com eficácia comprovada ou potencial recomendação pela OMS para adoção pelos sistemas de saúde, correlacionando-os com a disponibilidade no território brasileiro e oferta pelo SUS, além da EMA e da FDA. Por fim, na quarta etapa (5.4), foram elencados os agentes AAD para vigilância tecnológica visando ações que possibilitem a produção nacional.

5.1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA E DOCUMENTAL

Para pesquisa bibliográfica foi utilizado o Portal Periódicos da Capes usando busca avançada em assunto com as palavras chave *"hepatitis C"* ou *"HCV", "therapy"* ou *"treatment"* e *"direct antiviral agents"* com os operadores booleanos *OR* ou *AND* para uso dos termos isolados ou em combinação. Inicialmente a pesquisa incluiu publicações a partir de 2011, ano de lançamento dos primeiros AAD, posteriormente, restringiu-se ao período de janeiro de 2016 a setembro de 2019. A restrição do período buscou incluir as publicações de maior relevância, pretendendo abranger as estratégias das empresas e dos países para incorporação dessas tecnologias no cumprimento das metas estabelecidas pela OMS na Agenda 2030 para eliminação das hepatites virais, a fim de obter uma visão global, eficácia dos regimes e a evolução de terapias pangenotípicas promissoras para tratamento da hepatite C viral. Foram excluídas as publicações que tratavam sobre diagnóstico e uso dos AAD em populações especiais.

Na base PubMed[9], foi realizada busca simples pelo nome do fármaco de interesse, selecionando-se publicações do tipo *clinical trials, review e guideline* visando obter publicações sobre eficácia e resultados de ensaios clínicos de medicamentos.

[9] Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Acesso em setembro de 2019.

A pesquisa documental foi realizada entre janeiro e outubro de 2019 nos seguintes sítios eletrônicos:

- OMS - para atualização sobre recomendações de tratamento e dados globais sobre hepatite C (*https://www.who.int*);
- *Drug for Neglected Diseases Initiative* (*DNDi)* - para monitoramento de projetos para hepatite C em andamento (*https://www.dndi.org*);
- Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais - para atualização sobre compras e ações do MS *(http://www.aids.gov.br/pt-br/)*;
- Conitec - para monitoramento dos medicamentos incorporados ou excluídos da lista de produtos do SUS, assim como das atualizações do PCDT *(http://conitec.gov.br/).*

No período entre janeiro de 2018 a outubro de 2019, foram monitoradas comunicações de imprensa sobre desenvolvimento, lançamentos ou descontinuidade de produtos nos sítios eletrônicos das empresas e em publicações específicas da área, tais como reportagens, informações de mercado e atualizações do setor farmacêutico para hepatite C.

5.2. LEVANTAMENTO DOS AAD DISPONÍVEIS E EM ESTÁGIOS AVANÇADOS DE DESENVOLVIMENTO

O primeiro passo foi a definição das bases de dados a serem utilizadas para coletar as informações. A escolha se baseou na disponibilidade, conteúdo e campos de busca de bases de dados gratuitas e comerciais, bem como os resultados disponibilizados pelas bases.

A metodologia para identificar os fármacos e combinações de fármacos AAD anti-HCV dos medicamentos já disponíveis no mercado e em estágios avançados do desenvolvimento, foi composta por 2 (duas) etapas: primeiro a busca na base *Integrity*[10] da *Clarivate Analytics* e em seguida a busca no portal *ClinicalTrials.gov*[11]*.*

[10] Disponível em *https://integrity-clarivate.ez68.periodicos.capes.gov.br/*. Acesso em novembro de 2019.
[11] Disponível em *https://clinicaltrials.gov/*. Acesso em novembro de 2019.

5.2.1. Busca na base *Integrity*

A base *Integrity* está disponível para acesso aos usuários do Portal de Periódicos da Capes a partir do domínio da Fundação Oswaldo Cruz, mediante cadastro. Com o objetivo de otimizar pesquisas nas áreas de ciências da saúde e no desenvolvimento de fármacos, é estruturada a partir de informações tecnológicas contidas nos documentos de patentes, artigos apresentados em congressos, comunicações de empresas e publicações de revistas científicas, com atualização diária. Apesar da limitação de não cobrir dados do Brasil, contém informações dos principais mercados farmacêuticos mundiais: Estados Unidos, Japão, China, Coréia, Índia além das patentes depositadas no Escritório Europeu e através do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT).

A busca na base Integrity se dá através de diferentes áreas do conhecimento (medicamentos e produtos biológicos, alvos terapêuticos e vias metabólicas, genômica, biomarcadores, síntese orgânica, farmacologia experimental, modelos experimentais, farmacocinética e metabolismo, estudos clínicos, informações sobre doenças, empresas e instituições de pesquisa, literatura e patentes) para informações relativas a produtos farmacêuticos. O campo de pesquisa rápida na página inicial recupera os registros nas diferentes áreas de conhecimento, que são os pontos de partida para busca avançada com parâmentos específicos.

Em 20 de outubro de 2019, realizou-se pesquisa na base *Integrity* usando o campo de busca *"Gateways to Development Status"* com o termo *"hepatitis C".* Em seguida, foram selecionadas as formas aguda e crônica da doença como situação clínica de interesse. Essa estratégia permite uma pesquisa com critérios de busca avançada pré-definidos, direcionada para compostos lançados ou em desenvolvimento ativo a partir da seleção de uma condição clínica específica ou vários grupos e subgrupos de doenças ("*condition")*, resultando no *pipeline* para a(s) doença(s) desejada(s). Assim, a estratégia resultou em 116 registros dentre compostos sintéticos e biológicos nos diferentes estágios do desenvolvimento de um medicamento, desde a fase pré-clínica até o lançamento no mercado, tendo a doença hepatite C como indicação principal.

Os documentos encontrados na busca foram exportados para o *software Microsoft Office Excel* e os dados tratados tanto para a eliminação de duplicidade, bem como de fármacos que não correspondem ao escopo da pesquisa por serem de origem biológica ou por terem como alvo o hospedeiro. Foram então selecionados os fármacos já disponíveis em medicamentos aprovados e em estágios avançados de desenvolvimento, a saber: fases clínicas II e III, pré-registro e lançados a partir de 2011, ano de surgimento no mercado dos primeiros AAD. Os compostos foram então categorizados segundo a proteína alvo do HCV e o estágio mais avançado do desenvolvimento, para elaboração de listagem para servir de base a análises posteriores.

5.2.2. Busca no portal *ClinicalTrials*

Para complementar as informações sobre os genótipos do HCV e identificação dos potenciais regimes pangenotípicos e os estágios de aprovação regulatória para introdução no mercado, bem como atualização sobre estudos descontinuados e resultados encontrados, foi realizada busca no portal de registro de estudos clínicos *ClinicalTrials.gov.*

A base é mantida pela *National Library of Medicine* e pelo *National Institute of Health* dos EUA. Contém registro de ensaios clínicos autorizados pelo FDA e reúne informações de registros de ensaios clínicos de 209 países, financiados por empresas privadas e públicas realizados em todo o mundo. Embora esteja integrada à base *Integrity,* foi selecionada por ter acesso gratuito e possibilidade de utilização de critérios refinados de busca, assim como interface direta com as publicações de resultados dos ensaios registrados, indexadas na base PubMed.

Para recuperação dos registros de estudos clínicos relacionados com os medicamentos de interesse, foram usados os campos de busca simples e avançada. Na ferramenta *advanced search* foram usados os campos de busca: "*condition or disease"* (situação clínica em estudo), *"study type"* (natureza do estudo clínico); *"intervention/treatment"* (intervenção que é o foco do estudo incluindo medicamentos que estão sob investigação ou que já estão disponíveis); *"outcome measure"* (medida planejada para determinar o efeito de uma intervenção em um ensaio clínico). Como

critérios adicionais foram usados os filtros "*Phase"* (fase do ensaio clínico) e *"study start date"* (data em que o primeiro participante foi inscrito em um estudo clínico).

Nessa estratégia de busca foi selecionado *"Interventional Studies (Clinical Trials)"* em *"study type"*, e usados os termos *Medical Subject Headings*[12] (MeSH) "*hepatitis C" e* "*SVR"* nos campos *"condition" e "outcome measure"*, respectivamente. O parâmetro *SVR - Sustained Virologic Response,* em inglês, ou RVS[13], Resposta Virológica Sustentada, em português, é a principal medida de resultado usada para avaliação de eficácia no tratamento da hepatite C. Adicionalmente, para refinamento dos resultados, foram usados os filtros de fase II e fase III, assim como o início do estudo compreendido entre o período de 01/01/2016 a 01/10/2019. A data de corte visou a exclusão de ensaios clínicos sem relevância para o presente estudo, por conter tecnologias já obsoletas ou incorporados nos tratamentos atuais.

Os 76 registros encontrados foram avaliados quanto a pertinência, por meio da leitura do título e dos medicamentos usados na intervenção e exportados para tratamento no *software Microsoft Office Excel*. Foram excluídos da análise 18 estudos, que usavam interferona como medicamento comparador (tratamento padrão); tinham como condição principal outras patologias relacionadas ao tratamento para hepatite C, dentre elas crioglobulinemia, hepatocarcinoma celular e síndrome metabólica; ou populações específicas, como pacientes transplantados, pediátricos, coinfectados com HIV e usuários de drogas. Os dados extraídos da base referente aos 56 estudos considerados relevantes foram apresentados em forma de tabela.

A ferramenta de busca simples foi utilizada a partir dos campos "*condition or disease"*, com o termo *hepatitis C,* e *"other terms",* com entrada do código ou nome químico do fármaco, para recuperação de todos os estudos referentes a esses ADD anti-HCV, incluindo ensaios clínicos fase II/fase III interrompidos, sem resultados ou ainda não divulgados em publicações científicas.

Os dados coletados nas bases *Integrity e Clinical Trials* foram concatenados e apresentados na forma de quadros e tabelas para discussão. A confrontação dos resultados obtidos nas duas fontes mostrou que não houve perda significativa, pois os resultados foram semelhantes.

[12] Vocabulário controlado e hierarquicamente organizado, utilizado para indexação, catalogação e pesquisa de informações biomédicas e relacionadas à saúde, com atualização periódica e incluindo os títulos dos assuntos na base *PubMed*, mantida pela *National Library Medicine Classification* sob tutela do *National Institutes of Heath* (NIH, 2019).
[13] Vide nota 2.

5.3. CORRELAÇÃO ENTRE OS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS E OS AAD ANTI-HCV RECOMENDADOS PELA OMS

Para identificação dos ADD anti-HCV disponíveis no Brasil, foi realizada pesquisa dos medicamentos para tratamento da hepatite C aprovados nacionalmente, no sítio eletrônico da Anvisa (*https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos*).

O registro sanitário dos produtos na Anvisa é um pré-requisito para a solicitação de incorporação de tecnologias no SUS. Portanto, foram consultados os relatórios de recomendação e as portarias de incorporação e exclusão do SUS dos referidos AAD anti-HCV no sítio eletrônico da Conitec (*http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes*).

Em seguida, para identificar os regimes de AAD com eficácia comprovada e recomendação da OMS para adoção pelos sistemas nacionais de saúde, foram consultados a Lista de Medicamentos Essenciais (LME) e os relatórios do seu Comitê de Especialistas para Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais, no sítio eletrônico da OMS (*https://who.int/topics/essential_medicines/en/).*

Os medicamentos essenciais são aqueles que atendem às necessidades prioritárias de saúde da população e são selecionados repeitando a prevalência de doenças, evidências de eficácia e de segurança, e custo-benefício comparativo, para recomendação das opções terapêuticas mais eficazes. Assim, a LME da OMS é um documento para orientação de políticas e priorização de produtos que, por consenso, devam estar amplamente disponíveis e acessíveis nos sistemas de saúde dos países.

Os dados coletados em ambas as fontes foram dispostos na forma de tabelas para comparação e discussão.

5.4. RELAÇÃO DE AAD ANTI-HCV PARA MONITORAMENTO COM FOCO NA PRODUÇÃO NACIONAL

Para indicação dos AAD anti-HCV para monitoramento visando abordagens estratégicas para produção pelos LFO ou em parceria com laboratórios nacionais, foram confrontados os resultados obtidos em 5.2 e 5.3.

Dos AAD anti-HCV já lançados, foi feita correlação entre a disponibilidade no mercado internacional e no SUS e a orientação de adoção pelos sistemas de saúde pela OMS, por meio da sua LME. Então selecionou-se aqueles de interesse para monitoramento da situação patentária visando ações estratégicas para viabilização da produção local, a partir dos pedidos de patente em território brasileiro.

Dentre os AAD anti-HCV em estágios avançados do desenvolvimento clínico e em aprovação regulatória, foram selecionados como prioritários para acompanhamento aqueles identificados como promissores por atenderem às diretrizes atuais da OMS e necessidades da população brasileira e do SUS.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para elaborar o panorama dos Antivirais de Ação Direta (AAD) específicos para o tratamento da hepatite C, os quais passam a ser denominados como AAD anti HCV, realizou-se busca na base de dados *Integrity,* uma vez que apresenta como resultados os medicamentos e suas respectivas fases de pesquisa, desenvolvimento e comercialização.

Foram selecionados os AAD anti-HCV que já foram lançados e que se encontram em estágios avançados do desenvolvimento, ou seja, em fase de pré-registro ou nas fases clínicas II e III. Esse recorte visou priorizar as tecnologias que possam vir a ter impacto significativo no sistema de saúde brasileiro num horizonte de curto a médio prazo.

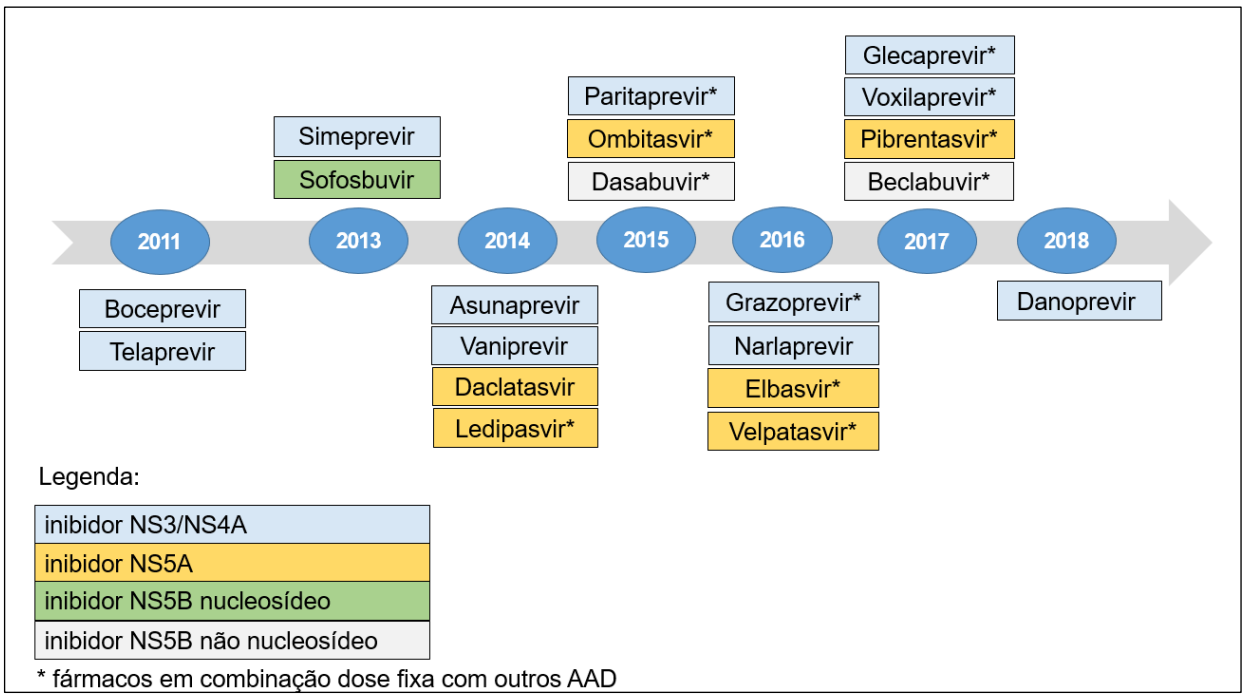
Com base nessas informações foi elaborada uma lista com os agentes AAD anti-HCV, que se encontram no ANEXO A.

6.1. IDENTIFICAÇÃO DOS AAD PARA TRATAMENTO DA HEPATITE C DISPONÍVEIS E EMPRESAS INOVADORAS

Considerando-se as informações apresentadas no ANEXO A elaborou-se o Quadro 1, que representa numa linha de tempo a evolução do tratamento para hepatite C compreendendo os alvos virais das diferentes gerações de AAD anti-HCV lançados no mercado mundial no período entre 2011 a 2018.

Até 2011, o imunomodulador interferona, não representado no Quadro 1, era o único medicamento utilizado no tratamento da hepatite C. Naquele ano foram lançados no mercado o Boceprevir e o Telaprevir que são os representantes da primeira geração dos AAD anti-HCV, pertencentes à classe dos inibidores da protease NS3/NS4A, uma enzima crítica para a replicação do HCV.

O Boceprevir (Victrelis®, da Merck) e o Telaprevir (Incivek®, da Vertex), ambos com ação específica sobre o genótipo 1, foram usados em terapia combinada com o imunomodulador Interferona e o antiviral inespecífico Ribavirina, um análogo sintético do nucleotídeo guanosina. Porém, a combinação ainda apresentava baixa eficácia, de até 70% de RVS, além de elevada resistência viral associada a variantes com substituições no sítio catalítico da NS3 protease.



Quadro 1 – Evolução dos fármacos AAD para tratamento da hepatite C entre 2011 e 2018.
Fonte: elaboração própria, 2019.

O Boceprevir e o Telaprevir foram substituídos no tratamento do HCV pelos novos AAD anti-HCV aprovados a partir de 2013, usados em regimes livres de Interferona com altas taxas de cura, chegando a quase 100% de RVS (FDA, 2013; GOMES, 2018).

À medida que os conhecimentos sobre os mecanismos para infecção, resistência viral e ciclo replicativo foram sendo aprofundados, assim como novos genótipos e subtipos do HCV foram sendo identificados, os AAD anti-HCV passaram a ter indicação segundo a eficácia evidenciada nos ensaios clínicos sobre os principais genótipos presentes na população mundial.

Em 2013 foi lançado o inibidor NS3/NS4 Simeprevir (Olysio®, da Janssen-Cilag), indicado em regime de combinação com outras classes de AAD anti-HCV – Sofosbuvir ou Daclatasvir, para os genótipos 1 e 4, respectivamente – antes de ter seu uso em declínio após o lançamento de novas gerações de inibidores NS3/NS4A, que apresentam maior potência antiviral intrínseca, cobertura mais ampla dos genótipos virais, alta barreira à resistência viral e melhor farmacocinética.

O lançamento do inibidor da polimerase NS5B Sofosbuvir (Sovaldi®, da Gilead) em 2013, contudo, foi o divisor de águas na terapia para hepatite C. O pró-fármaco análogo do nucleosídeo uridina é o único do tipo inibidor análogo nucleosídeo disponível até o momento. Pioneiro no tratamento totalmente oral e livre de interferona, com boa tolerabilidade e barreira à resistência viral, mudou o padrão do tratamento em termos de eficácia, toxicidade e taxas de cura.

Desde então, várias organizações, beneficiando-se dos mecanismos de aceleração de registro das agências de medicamentos para terapias inovadoras, lançaram produtos do seu *pipeline* de desenvolvimento ainda nos ensaios clínicos II e III. Verificou-se a tendência de que, ao passo que as aprovações regulatórias iam sendo alcançadas, eram submetidas novas aplicações de combinações de AAD e de apresentações em Associação Dose Fixa (ADF) de AAD tendo como alvo diferentes proteínas do HCV, a fim de uma cobertura maior de genótipos e de impedimento da resistência viral. Ademais, fomentada pelas metas globais da OMS e pelos planos nacionais de eliminação da hepatite C com a Agenda 2030, houve uma corrida para atender essa demanda do mercado, principalmente nos países de alta renda.

O Sovaldi® obteve aprovação inicial pelo FDA para os genótipos 1 a 4 do HCV, em monoterapia para administração com outros antivirais (ribavirina, simeprevir, daclatasvir). Em 2014, a Associação Dose Fixa de Sofosbuvir em combinação com o inibidor da fosfoproteína NS5A Ledipasvir (Harvoni®, da Gilead) foi inicialmente aprovada para tratamento do genótipo 1 e, posteriormente, aprovada também para infectados com os genótipos 4, 5 e 6, incluindo pacientes pediátricos a partir de 12 (doze) anos (FDA, 2014; 2019b).

Introduzido no mercado a partir de 2014, o inibidor da fosfoproteína NS5A Daclatasvir (Daklinza®, da Bristol-Myers Squibb) foi o primeiro tratamento livre de interferon com eficácia e segurança demonstrada para tratamento do genótipo 3, além de cobertura para infecção pelos genótipos 1 a 4. A aprovação da combinação do Daclatasvir (Daklinza®) com o inibidor de NS3/NS4A Asunaprevir (Sunvepra®), ambos da Bristol-Myers Squibb, também foi obtida em 2014 no Japão, para tratamento de infectados com o genótipo 1 não tratados, inclusive com cirrose compensada (POOLE, 2014).

No mesmo ano, o inibidor de protease NS3/NS4A Vaniprevir (Vanihep®, da Merck) foi aprovado no Japão, com indicação para o genótipo 1.

Em 2015 foi aprovada a Associação Dose Fixa do inibidor NS5A Ombitasvir com o inibidor NS3/NS4 Paritaprevir (também denominado Veruprevir) mais o antiviral Ritonavir, sob as marcas Technivie® nos EUA ou Viekirax® na UE, da empresa AbbVie. Foi o primeiro regime indicado para o genótipo 4, para pacientes com ou sem cirrose (KEATING, 2016). No ano seguinte, a combinação Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir foi lançada em ADF com o inibidor NS5B não nucleosídeo Dasabuvir (Exviera®, AbbVie) em duas apresentações: o Viekira XR® ou Cokiera®, nos EUA e na UE, respectivamente, e o ViekiraPak®, em uma formulação de liberação prolongada, para tratamento de pacientes adultos com infecção pelo genótipo 1.

Em 2016, foi aprovado pelo FDA um Associação Dose Fixa do Sofosbuvir com o inibidor NS3/NS4A Velpatasvir (Epclusa®, da Gilead) com indicação pangenotípica, ou seja, para os genótipos 1 a 6 (FDA, 2016). O Narlaprevir (Arlansa®, da R-pharm), foi lançado na Rússia para tratamento do genótipo 1, após licenciamento pela Merck ainda na fase de ensaios clínicos para a Comunidade dos Estados Independentes. Assim, tornou-se o primeiro AAD anti-HCV disponibilizado para a população russa produzido localmente (R-PHARM, 2016).

Ainda em 2016, a Associação Dose Fixa do inibidor NS3/NS4A Grazoprevir com o inibidor NS5A Elbasvir (Zepatier®, da Merck) foi aprovada pelo FDA para tratamento dos genótipos 1 e 4, em pacientes não tratados ou com falha de terapia prévia com outros AAD (NIH et al, 2017).

Em 2017, a ADF de Sofosbuvir com o inibidor NS3/NS4A Velpatasvir e com o inibidor NS5A Voxilaprevir (Vosevi®, da Gilead) foi aprovada pelo FDA com indicação pangenotípica em pacientes refratários a tratamento anterior com outros inibidores NS5A (FDA 2017a; 2019a). Também foi aprovada, a Associação Dose Fixa do inibidor alostérico não nucleosídeo da polimerase NS5B Beclabuvir com o inibidor NS5A Daclatasvir e com o inibidor NS3/NS4 Asunaprevir (Ximency®, da Bristol Meyers Squibb), no Japão, eficaz contra o genótipo 1 em pacientes crônicos e com cirrose.

Em agosto de 2017, após aprovação pela EMA, o FDA aprovou a Associação Dose Fixa do inibidor NS3/NS4A Glecaprevir com o inibidor NS5A Pibrentasvir (Maviret®, da AbbVie), com a indicação para tratamento pangenotípico e em adultos infectados com o genótipo 1 refratários ao tratamento prévio com regimes de AAD. Posteriormente foi aprovada também a indicação para pacientes com doença renal

moderada a grave e para pacientes pediátricos, a partir de 12 (doze) anos de idade (FDA, 2019c; LAMB, 2017).

O mais recente AAD anti-HCV lançado, o inibidor NS3/NS4A Danoprevir (Ganovo®, Ascletis Pharma) foi aprovado pela agência de medicamentos da China em 2018. Tem indicação aprovada para o genótipo 1, o mais abundante na China, em combinação com ribavirina e com peginterferona alfa.

Na Tabela 1 relacionou-se os medicamentos AAD anti-HCV de acordo com o ano de lançamento, compreendendo as informações dos respectivos laboratórios que realizaram o lançamento no mercado e o país sede dos mesmos. Também foi incluída na Tabela 1 a informação daqueles que são comercializados como monoterapia ou em Associação Dose Fixa (ADF) e se foram ou não aprovados em 2 (dois) dos principais mercados globais, ou seja, nos EUA e na União Europeia (UE).

Tabela 1 – Medicamentos AAD anti-HCV lançados em monofármaco ou combinação por empresa e situação de aprovação na FDA e EMA.

AAD e medicamento inovador	Ano	Empresa	Sede	ADF	Aprovação FDA e EMA
Boceprevir (Victrelis®)	2011	Merck	EUA	Não	Sim
Telaprevir (Incivek®)	2011	Vertex	EUA	Não	Sim
Simeprevir (Sovriad®, Olysio®)	2013	Janssen	EUA	Não	Sim
Sofosbuvir (Sovaldi®)	2013	Gilead	EUA	Não	Sim
Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)	2014	Gilead	EUA	Sim	Sim
Asunaprevir (Sunvepra®)	2014	BMS	EUA	Não	Não
Daclatasvir (Daklinza®)	2014	BMS	EUA	Não	Sim
Vaniprevir (Vanihep®)	2014	Merck	EUA	Não	Não
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®, Technivie®)	2015	AbbVie	EUA	Sim	Sim
Dasabuvir (Exviera®)	2015	AbbVie	EUA	Não	Sim
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/ dasabuvir (Viekira Pak® ou Viekirax® + Exviera®)	2015	AbbVie	EUA	Sim	Sim
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	2016	Merck	EUA	Sim	Sim
Narlaprevir (Arlansa®)	2016	R-Pharm	Rússia	Não	Não
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)	2016	Gilead	EUA	Sim	Sim
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®)	2017	Gilead	EUA	Sim	Sim
Glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret®)	2017	AbbVie	EUA	Sim	Sim
Daclatasvir/asunaprevir/ beclabuvir (Ximency®)	2017	BMS	EUA	Sim	Não
Danoprevir (Ganovo®)	2018	Ascletis	China	Não	Não

* Fonte: Elaboração própria, 2019.

Os 18 (dezoito) medicamentos inovadores foram lançados por 8 (oito) empresas. São elas: AbbVie, Ascletis, Bristol-Meyers Squibb (BMS), Gilead, Janssen-Cilag, Merck, R-Pharm e Vertex. Dessas, 6 (seis) possuem sede nos EUA, 1 (uma) na Rússia e 1 (uma) na China.

Do total de 20 (vinte) AAD anti-HCV, 12 (doze) foram lançados em monoterapia e 8 (oito) em ADF. Foram lançados como monofármacos: Boceprevir (Victrelis®), Telaprevir (Incivek®), Simeprevir (Sovriad®, Olysio®), Sofosbuvir (Sovaldi®), Asunaprevir (Sunvepra®), Daclatasvir (Daklinza®), Vaniprevir (Vanihep®), Dasabuvir (Exviera®), Narlaprevir (Arlansa®) e Danoprevir (Ganovo®). Foram lançados em ADF: Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®, Technivie®), Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir (Viekira Pak®, EUA e Viekirax® + Exviera®, na UE), Elbasvir/ Grazoprevir (Zepatier®), Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®), Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi®), Glecaprevir/Pibrentasvir (Mavyret®), Daclatasvir/Asunaprevir/ Beclabuvir (Ximency®).

Dentre os AAD anti-HCV relacionados, 5 (cinco) não tiveram lançamento global, pois os medicamentos que os continham não seguiram para aprovação pela FDA, nos EUA e nem pela EMA, na União Europeia, ficando restrito a apenas alguns países específicos. São eles: **Vaniprevir** (Vanihep®), **Narlaprevir** (Arlansa®), **Asunaprevir** (Sunvepra®), **Daclatasvir/Asunaprevir/Beclabuvir** (Ximency®) e **Danoprevir** (Ganovo®). A decisão foi baseada também no alcance de mercado e concorrência no nível global.

O **Vaniprevir** (Vanihep®), lançado no Japão, não chegou a ser lançado globalmente pela Merck, que possuía no seu portfólio de desenvolvimento além do **Narlaprevir**, licenciado para a russa R-Pharm, outros medicamentos AAD anti-HCV mais promissores que pudessem fazer frente às vendas maciças de Sofosbuvir, como a associação Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®).

O **Asunaprevir** (Sunvepra®) obteve aprovação fora dos EUA e da UE, primeiro no Japão e, posteriormente, em outras regiões, como Canadá, Suíça e China. A aplicação na FDA para aceleração de registro da combinação de **Beclabuvir com Daclatasvir e Asunaprevir** (Ximency®) como terapia inovadora foi abandonada pela Bristol-Meyers Squib, devido aos novos medicamentos em desenvolvimento e em fase de aprovação regulatória nos EUA.

O **Danoprevir** (Ganovo®), produto do licenciamento da Roche para codensenvolvimento e comercialização pela empresa Ascletis, teve aprovação restrita à China. No entanto, ensaios clínicos para uso em combinação com outros AAD vêm sendo conduzidos pela *big pharma* chinesa.

Também a ADF Ombitasvir/Paritaprevir/Dasabuvir/Ritonavir (Viekira Pak® ou Viekira XR®) não foi submetida na UE, onde a ADF Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir e o monofármaco Dasabuvir (Exviera®) encontram-se disponíveis para utilização.

Na Tabela 2 relacionou-se os medicamentos AAD anti-HCV e respectivos laboratórios, compreendendo as informações do ano de lançamento e do ano de descontinuação, para aqueles medicamentos que se encontram em situação de suspensão de comercialização global.

Tabela 2 – Medicamentos AAD anti-HCV lançados por empresa, ano de lançamento e ano de descontinuação global.

AAD e medicamento inovador	Empresa	Ano de lançamento	Ano de descontinuação
Boceprevir (Victrelis®)	Merck	2011	2014
Telaprevir (Incivek®)	Vertex	2011	2015
Simeprevir (Sovriad®, Olysio®)	Janssen	2013	2018
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Gilead	2013	Não
Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)	Gilead	2014	Não
Asunaprevir (Sunvepra®)	BMS	2014	2017
Daclatasvir (Daklinza®)	BMS	2014	2018
Vaniprevir (Vanihep®)	Merck	2014	Não
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®, Technivie®)	AbbVie	2015	2019
Dasabuvir (Exviera®)	AbbVie	2015	Não
Ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir/ ritonavir(Viekira Pak®)	AbbVie	2015	Não
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	Merck	2016	Não
Narlaprevir (Arlansa®)	R-Pharm	2016	Não
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)	Gilead	2016	Não
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®)	Gilead	2016	Não
Glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret®)	AbbVie	2017	Não
Daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir (Ximency®)	BMS	2017	Não
Danoprevir (Ganovo®)	Ascletis	2018	Não

Fonte: Elaboração própria, 2019.

Foram descontinuados ou encontram-se em processo de descontinuação 6 (seis) medicamentos: **Boceprevir** (Victrelis®), **Telaprevir** (Incivek®), **Simeprevir** (Sovriad®, Olysio®), **Asunaprevir** (Sunvepra®), **Daclatasvir** (Daklinza®), **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir** (Technivie® ou Viekirax®). Todos os demais encontram-se em linha de produção pelas empresas ou não houve comunicação de descontinuação.

O **Boceprevir** (Victrelis®) e o **Telaprevir** (Incivek®) foram descontinuados em 2014 e 2015, respectivamente, logo após a introdução de **Sofosbuvir** no mercado. À exceção de **Boceprevir** (Victrelis®) e **Telaprevir** (Incivek®), que entraram em declínio pela indiscutível inferioridade aos novos tratamentos estabelecidos que os substituíram, a descontinuação aqui abordada é voluntária, ou seja, não está relacionada às questões de eficácia e segurança de produtos, mas às decisões estratégicas da organização.

Logo, cabe destacar que a descontinuação da produção para comercialização em nível global pelas empresas não necessariamente refere-se a uma condição de desabastecimento de produtos, visto que a decisão pode estar atrelada ao licenciamento para produção de versões genéricas em algumas regiões, como no caso do **Daclatasvir**, ou se dar por razões comerciais, resultante da menor demanda pela concorrência com alternativas terapêuticas mais utilizadas na prática clínica.

Em 2017, o **Asunaprevir** (Sunvepra®) foi descontinuado no Canadá. No início de 2018, o **Simeprevir** (Olysio®) que já apresentava baixos volumes de vendas, foi definitivamente descontinuado (JANSSEN, 2018).

Em dezembro de 2018, a Bristol-Myers Squibb comunicou a decisão de descontinuação global voluntária do **Daclatasvir** (Daklinza®). O medicamento foi descontinuado nos EUA e, também no Canadá, onde era usado em combinação com os AAD **Sofosbuvir** (Sovaldi®) e **Asunaprevir** (Sunvepra®), pois a empresa considerou que o impacto clínico é limitado, assim como na UE, onde não é prescrito rotineiramente, dada a disponibilidade de alternativas terapêuticas. A empresa assegura que no período entre a vigência da autorização do produto e a expiração da proteção patentária nesses mercados, admitirá o aprimoramento da tecnologia com o uso da informação em domínio público (BMS, 2018a, 2018b).

Igualmente, em janeiro de 2019, o medicamento **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir** (Technivie® ou Viekirax®) foi descontinuado voluntariamente, por estratégia comercial da AbbVie, que informou também que deixará

de promover o **Ombitasvir/Paritaprevir/Dasabuvir/Ritonavir** (Viekira Pak® ou Viekira XR®), apesar do mesmo ainda continuar disponível devido à dependência em alguns países (ABBVIE, 2019). A empresa decidiu investir no seu mais recente lançamento, a ADF pangenotípica **Glecaprevir/Pibrentasvir** (Mavyret®).

Nos anos seguintes ao lançamento do **Sofosbuvir** (Sovaldi®), a Gilead o lançou com outras classes de AAD de nova geração, nas ADF **Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa®) e **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** (Vosevi®), assegurando o seu protagonismo no mercado da hepatite C.

O sofosbuvir ainda é hoje a base do tratamento da hepatite C, especialmente em países de baixa e média renda nos quais não há situação de monopólio, por haver licenciamento ou não concessão de patente à Gilead, permitindo a produção e a aquisição de apresentações genéricas localmente.

Os regimes de tratamento utilizados na prática clínica e atualmente recomendados se baseiam na combinação de dois ou mais AAD anti-HCV, combinando as três classes disponíveis, de inibidores NS3/NS4A, NS5A e NS5B análogo ou não de nucleosídeo. Estes inibidores podem estar disponíveis para administração em monofármacos ou em ADF, quando uma única empresa detém os direitos de ambos os fármacos e da terapia combinada. Porém, observa-se que as empresas estão em busca de seus próprios regimes de combinação de fármacos, em detrimento de oferecer a melhor opção terapêutica aos pacientes infectados.

6.2. IDENTIFICAÇÃO DOS AAD ANTI-HCV EM ESTÁGIOS AVANÇADOS DO DESENVOLVIMENTO E NOVOS ENTRANTES NO MERCADO

Outros fármacos e/ou combinações de AAD para tratamento para HCV encontram-se em desenvolvimento. Para identificar os AAD anti-HCV na fase de ensaios clínicos de fases II e III, realizou-se uma busca na base de estudos clínicos gratuita *Clinical Trials,* da FDA, objetivando-se complementação das informações obtidas na base comercial *Integrity.*

Com base nas informações do *Clinical Trials* foi elaborada uma lista de medicamentos com os respectivos ensaios clínicos considerados de relevância, que se encontra no ANEXO B.

Considerando-se o conjunto de dados apresentados no ANEXO B elaborou-se o Gráfico 1, que representa a distribuição em número absoluto e percentual do total de ensaios clínicos de fases II e III, categorizados de acordo com a natureza dos seus patrocinadores, ou seja, e esses foram classificados em três tipos, ou seja, 1) indústrias farmacêuticas, 2) outras instituições não empresariais e 3) colaboração entre ambas, no período de janeiro de 2016 a outubro de 2019.

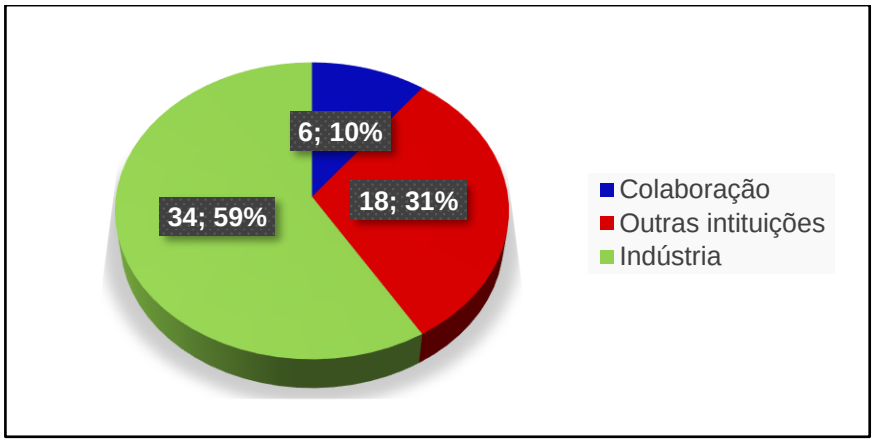


Gráfico 1 – Distribuição dos ensaios clínicos de fase II/III com AAD anti-HCV no período de janeiro de 2016 a outubro de 2019, em números absolutos e percentuais, por natureza dos patrocinadores.
Fonte: elaboração própria, 2019.

No Gráfico 1 é possível observar que 59% dos ensaios clínicos, correspondendo a 34 ensaios, são patrocinados por indústrias farmacêuticas. Em seguida, com 31%, referente a 18 ensaios, aparecem outras instituições, nas quais se incluem os demais patrocinadores não privados e empresas não caracterizadas como indústria, tais como: clínicas e hospitais de referência ou universitários, instituições de governo e outras organizações públicas ou sem fins lucrativos, que atuam em colaboração com os órgãos nacionais de saúde. Apenas 10% (6 ensaios) são realizados em colaboração, tendo indústria e outras instituições como parceiros na execução dos estudos.

Os estudos realizados por patrocinadores categorizados como outras instituições não pertencentes ao segmento industrial, geralmente são multicêntricos e envolvem várias organizações. Destacam-se a *Drug for Neglected Diseases Initiative* e os órgãos nacionais de saúde, como o Ministério da Saúde da Malásia, o *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA, e instituições de ciência e tecnologia vinculadas a estes, como o *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (*Inserm*)* da França.

O Gráfico 2 apresenta as empresas pertencentes ao segmento indústria farmacêutica patrocinadoras de estudos de fases II e III com os respectivos números de ensaios clínicos com AAD anti-HCV patrocinados entre janeiro de 2016 e outubro de 2019. As barras hachuradas indicam empresas que patrocinaram estudos realizados em colaboração com outras instituições não pertencentes ao segmento indústria.

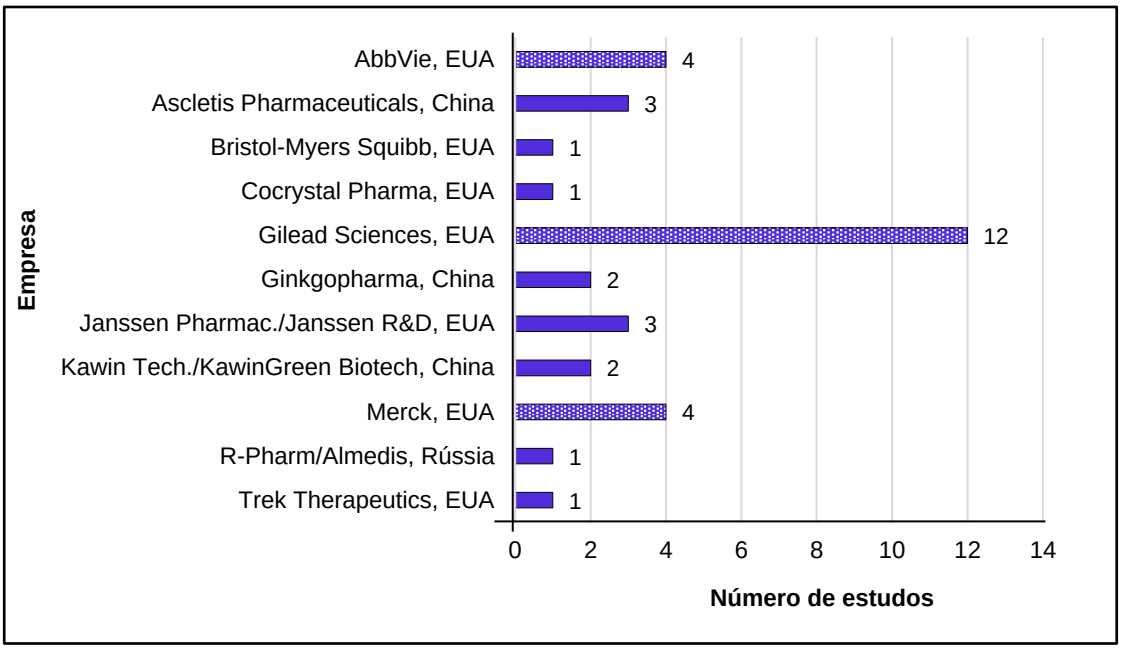


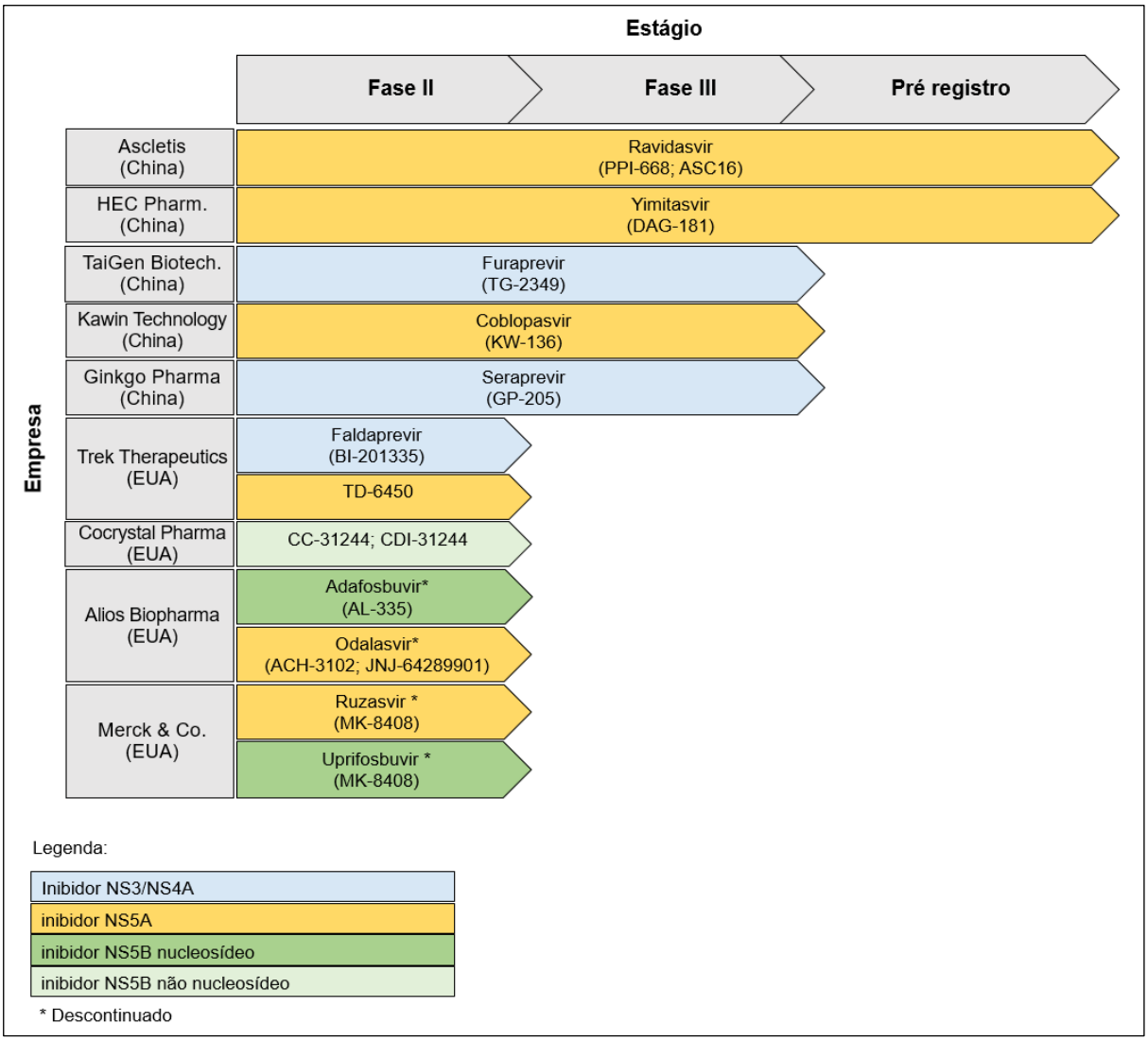
Gráfico 2 – Empresas do segmento indústria patrocinadoras e número de estudos clínicos de fase II/III com AAD anti-HCV no período de janeiro de 2016 a outubro de 2019.
Fonte: elaboração própria, 2019.

A Gilead, dos EUA, aparece em primeiro lugar com 12 (doze) estudos, seguida por: Merck e AbbVie, ambas dos EUA, com 4 (quatro) estudos cada uma; grupo Janssen da Johnson & Jonhson, dos EUA, e Ascletis, da China, com 3 (três) estudos cada um; grupo Ginkgopharma e Kawin, da China, com 2 (dois) cada; Bristol-Meyers Squibb, Cocrystal e Trek, dos EUA e R-Pharm, da China, cada uma delas com 1 (um) estudo.

Analisando-se o Gráfico 2, observa-se que dentre os patrocinadores do segmento indústria figuram os titulares dos medicamentos ou detentores das tecnologias em desenvolvimento. Isto é explicável pelo fato de a fase clínica ser a etapa mais dispendiosa para a obtenção de um novo medicamento, na qual devem ser cumprido requisitos regulatórios para confiabilidade, rastreabilidade e qualidade dos estudos. Na fase clínica III, em especial, são recrutados, tratados e acompanhados centenas de pacientes em estudos multicêntricos realizados em vários países ou territórios. Nesse caso, a

aproximação das indústrias com os prescritores e pacientes por meio de programas de acesso aos medicamentos em avaliação é vital. Portanto, antes de iniciar ou prosseguir com os estudos, as empresas avaliam os riscos financeiros relacionados ao insucesso das novas terapias e à aceitação dos produtos no mercado.

Reunindo-se as informações obtidas nas bases *Integrity* e *Clinical Trials*, elaborou-se o Quadro 2, que representa os novos AAD anti-HCV em desenvolvimento por empresa e país sede, compreendendo as respectivas fases do estágio de desenvolvimento clínico.



Quadro 2 – Novos AAD anti-HCV em desenvolvimento por empresa e estágio clínico.
Fonte: elaboração própria, 2019.

Na parte superior estão representados os AAD anti-HCV em fase de Pré-registro, ou seja, de aprovação pelas agências reguladoras para comercialização, a seguir encontram-se os medicamentos em Fase III e na parte inferior os da Fase II. Os AAD foram identificados pelo nome químico e pelos códigos de identificação, adotados pelas empresas para durante o desenvolvimento dos medicamentos.

Nos estágios finais do desenvolvimento, observa-se a entrada de novas indústrias na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos AAD anti-HCV, com escalada das farmacêuticas chinesas Ascletis, HEC Pharm, Kawin Technology e Ginkgo Pharma, com Ravidasvir, Yimitasvir e Furaprevir, Coblopasvir, e Seraprevir, respectivamente.

Em revisão pela agência reguladora de medicamentos da China, encontram-se 2 (dois) novos AAD anti-HCV: **Ravidasvir** e **Yimitasvir**.

O **Ravidasvir** é um inibidor NS5A em pré-registro na China em ADF com o inibidor NS3/NS4A **Danoprevir**, recém aprovado no país para tratamento de infectados com o genótipo 1 pela Ascletis Pharma (XU et al., 2019). Originalmente desenvolvido pela Presidio Pharmaceuticals, empresa dos EUA que atua no desenvolvimento clínico de antivirais, foi licenciado para desenvolvimento e comercialização na China pela Ascletis Pharma e no Egito pela Pharco Pharmaceutical. A chinesa Ascletis, vem investindo também na pesquisa de outros fármacos anti HCV, ainda em estágio pré-clínico e, portanto, não contemplados nesse trabalho.

Ensaios clínicos para avaliação da combinação de **Ravidasvir** com **Sofosbuvir** também vem sendo conduzidos com patrocínio do *DNDi* em colaboração com o ministério da saúde da Malásia em infectados crônicos com os genótipos 1, 2, 3 e 6 do HCV na Tailândia e Malásia (NCT02961426), e pela Pharco Pharmaceutical no Egito, em indivíduos infectados com o genótipo 4 (ANDRIEUX-MEYER et al., 2018; ESMAT et al, 2018).

O **Yimitasvir**, um inibidor NS5A desenvolvido pela empresa chinesa HEC Pharm, aguarda aprovação com indicação para pacientes sem cirrose infectados com o genótipo 1. Também se encontra em andamento o estudo para avaliação da eficácia e segurança da combinação **Yimitasvir** com **Sofosbuvir** em infectados com o genótipo 1 (NCT03487107).

Em fase clínica III, na qual são realizados estudos maiores e mais complexos para comparar a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do medicamento em investigação, encontram-se **Furaprevir**, **Coblopasvir** e **Seraprevir**.

Ainda em recrutamento de pacientes, um estudo pretende avaliar a combinação de **Furaprevir**, um inibidor NS3/NS4A em desenvolvimento por uma subsidiária do grupo HEC, a TaiGen Biopharmaceuticals Co. com **Yimitasvir**, da HEC Pharm, em infectados com o genótipo 1 (NCT04155515).

O **Coblopasvir**, um inibidor NS5A, da Kawin Technology, está em avaliação em combinação com **Sofosbuvir**, para tratamento de pacientes com infecções pelos genótipos 1, 2, 3 e 6, incluindo aqueles com cirrose compensada (NCT03995485; NCT03416491; RAO et. al, 2019).

O **Seraprevir**, um inibidor NS3/NS4A da Ginkgo Pharma avalia a combinação com **Sofosbuvir**, em pacientes crônicos infectados com os genótipos 1, 2, 3, 4 e 6 (NCT04001608; NCT04111367).

E fase II, encontram-se os AAD **Faldaprevir** e TD-6450, da Trek Therapeutics; CDI-31244 ou CC-31244, da Cocrystal Pharma; e os descontinuados **Adafosbuvir** e **Odalasvir**, da Janssen; e **Ruzasvir** e **Uprifosbuvir**, da Merck.

O **Faldaprevir** é um inibidor NS3/NS4A que está em avaliação em combinação com TD-6450, um inibidor NS5A para o tratamento de pacientes infectados com os genótipos 1 e 4 (NCT02716428; NCT02593162). A Trek Therapeutics adquiriu os direitos de desenvolvimento e comercialização de **Faldaprevir** da multinacional alemã Boehringer Ingelheim e do **TD-6450** da norte americana Theravance Biopharma, assim como obteve licenciamento de outros fármacos anti-HCV em estágios menos avançados, com a proposta de desenvolver e comercializar medicamentos para doenças infecciosas em populações globais e a preços acessíveis (TREK, c2015).

O **CDI-31244** ou **CC-31244**, é um inibidor NS5B não nucleosídeo, com potencial atividade pangenotípica, da Cocrystal Pharma, sediada nos EUA. O AAD anti-HCV é o único inibidor da polímerase **NS5B** em fase clínica atualmente. A empresa vem investindo em um regime ultracurto, de 2 (duas) semanas em uso de **CDI-31244** em combinação com outros AAD já em comercialização, totalizando 6 (seis) semanas de tratamento.

Em ensaio clínico de fase II patrocinado e conduzido pela Cocrystal Pharma foi avaliado um regime de 6 semanas em combinação com **Sofosbuvir/Velpatasvir** (NCT03501550). Em outro estudo, sob condução do centro médico privado *Humanity & Health Research Centre* em Honk Kong, é avaliada a segurança e a eficácia preliminar do regime ultracurto de **CDI-31244** em combinação com **Sofosbuvir** e **Daclatasvir** associados ou não ao **Asunaprevir**, em pacientes com genótipo 1 (NCT03794258). Portanto, este último estudo traz uma abordagem mais complexa, avaliando um regime ultracurto com a opção de um inibidor **NS3/NS4A** (Asunaprevir) associado à combinação dos inibidores NS5B não nucleosídeo (**CDI-31244**) e nucleosídeo (**Sofosbuvir**) com um inibidor NS5A (**Daclatasvir** ou **Velpatasvir**).

Foram descontinuados pela Alios BioPharma, empresa subsidiária na área de doenças infecciosas da Janssen, integrante do grupo Johnson & Johnson no segmento farmacêutico, o **Odalasvir**, um inibidor NS5A e o **Adafosbuvir**, um inibidor NS5B análogo nucleosídeo baseado em uridina, similar ao **Sofosbuvir** e com potencial atividade pangenotípica. Por decisão estratégica, a empresa encerrou o desenvolvimento de candidatos para o tratamento da hepatite C. Em virtude da competição e da oferta de alternativas terapêuticas, um estudo clínico para seguimento de pacientes tratados experimentalmente com a combinação dos AAD **Adafosbuvir**, **Odalasvir** e **Simeprevir** em indivíduos infectados com genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 sem cirrose, foi encerrado ainda na fase de recrutamento (NCT03099135; ZEUZEM et. al, 2019).

Do mesmo modo, **Ruzasvir**, um inibidor NS5A, e **Uprifosbuvir**, um inibidor NS5B análogo da uridina foram descontinuados nos estudos clínicos de fase II pela Merck. A empresa, que comercializa globalmente a ADF de **Elbasvir** com **Grazoprevir** (Zepatier®) e buscava competir com os regimes baseados em **Sofosbuvir**, decidiu descontinuar novos desenvolvimentos nessa linha após a revisão dos dados de eficácia obtidos para uso em regimes pangenotípicos e considerando a evolução do mercado com novas opções de tratamento disponíveis para pacientes com infecção crônica pelo HCV, (LAWITZ et. al, 2017; 2019; MERCK, 2017; 2019).

Analisando os medicamentos descontinuados na Tabela 2 e os AAD anti-HCV em estágios avançados do desenvolvimento do Quadro 2, verifica-se que as grandes farmacêuticas multinacionais deixaram de investir na P&D de medicamentos para tratamento da hepatite C.

Os principais *players* no mercado da hepatite C, AbbVie, Bristol-Meyers Squibb, Gilead, Janssen e Merck, não possuem no seu potfólio novos fármacos para tratamento da hepatite C. Entretanto, é interessante ressaltar que a Gilead possui medicamentos em desenvolvimento para outras doenças do fígado e para infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e a Janssen, seguindo a mesma trajetória, vem pesquisando moléculas para tratamento da hepatite B (GILEAD, 2019; JANSSEN, 2019).

A hepatite B emerge com uma nova demanda de mercado, pois apesar de existir vacina para prevenção da doença, não há tratamento para a infecção crônica pelo HBV. A situação é inversa à da hepatite C, doença para a qual há tratamento, mas não há vacina para prevenção. Recentes revisões sistemáticas e meta-análises evidenciaram a abrupta replicação viral com reativação do vírus da hepatite B em indivíduos tratados com os AAD anti-HCV. Portanto, é necessário que esse evento adverso de importância clínica seja monitorado e manejado concomitantemente à terapia para hepatite C (BERSOFF-MATCHA et al., 2018; CHEN et al., 2017; MÜCKE et al., 2018).

6.3. REGIMES DE AAD RECOMENDADOS PELA OMS E DISPONIBILIDADE NO BRASIL

Para correlação entre os regimes recomendados pela OMS e a situação de disponibilidade dos ADD anti-HCV no Brasil, foi feito levantamento dos medicamentos registrados na Anvisa e incorporados no SUS, e consulta à Lista de Medicamentos Essenciais (LME) da OMS.

A Tabela 3 apresenta os medicamentos AAD anti-HCV que foram registrados no Brasil e respectivas empresas detentoras, por data de incorporação no SUS. Também foram compreendidas as datas de exclusão do SUS das tecnologias em abandono.

Todos os AAD anti-HCV relacionados na Tabela 3 tiveram solicitação de inclusão no SUS demandada pelas empresas logo após a aprovação do registro na Anvisa e, com base nas evidências clínicas e considerando a relação custo-benefício à época da avaliação, tiveram parecer favorável à decisão de incorporação. À medida que foram sendo introduzidos no mercado novos AAD anti-HCV mais eficazes sobre os

diferentes genótipos e em tratamentos com regimes de combinação mais simples, houve a desincorporação das tecnologias em fase de abandono.

Tabela 3 – Situação dos AAD anti-HCV registrados no Brasil e situação de incorporação no SUS e de inclusão na LME da OMS.

AAD/Nome comercial	Empresa titular do registro	Incorporação no SUS	Exclusão do SUS
Boceprevir (Victrelis®)	Merck	Julho/2012	Maio/2016
Telaprevir (Incivo®)	Janssen-Cilag	Julho/2012	Maio/2016
Simeprevir (Olysio®)	Janssen-Cilag	Junho/2015	Fevereiro/2019
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Gilead Blanver* Farmanguinhos*	Junho/2015	Não
Daclatasvir (Daklinza®)	Bristol-Meyers Squibb	Junho/2015	Não
Veruprevir**/ombitasvir/ritonavir/ dasabuvir (Viekira Pak®)	AbbVie	Dezembro/2016	Setembro/2019
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	Merck	Março/2018	Não
Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®)	Gilead	Março/2018	Não
Glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®)	AbbVie	Agosto/2018	Não
Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®)	Gilead	Outubro/2018	Não

* Registro de medicamento oriundo de PDP em andamento.
** Nome químico do Paritaprevir adotado no Brasil.

Fonte: Elaboração própria, 2019.

Boceprevir e **Telaprevir** foram incorporados em julho de 2012 e tiveram decisão de exclusão do SUS em maio de 2016, cerca de um ano após a incorporação do **Simeprevir**, **Sofosbuvir** e **Daclatasvir**, em junho de 2015.

No Brasil, a combinação **Sofosbuvir** e **Daclatasvir** passou a ser adotada como tratamento padrão logo após da incorporação ao SUS dos mesmos em 2015. Ambos os medicamentos são objeto de PDP firmadas em 2017, a fim de atender a demanda de 50.000 tratamentos anuais previstos pelo MS. A parceria para obtenção de **Sofosbuvir** entre o laboratório público Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz e os laboratórios privados Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A., para desenvolvimento do produto, e Microbiológica Química e Farmacêutica Ltda., para produção do IFA, se encontra na fase de transferência de tecnologia.

Como indicado na Tabela 3 o registro sanitário do medicamento genérico do **Sofosbuvir**, fruto de PDP foi deferido aos titulares Farmanguinhos e Blanver, em 2018 e 2019 respectivamente, portanto, há capacidade produtiva nacional. Todavia, a PDP

encontra-se suspensa (BRASIL, 2019a) por decisão judicial após representação do laboratório Gilead, que é titular do registro do produto inovador e detentor da tecnologia, questionando a legalidade do processo de constituição da parceria, sob a alegação de que a formação do consórcio não seguiu os critérios estabelecidos para as PDP.

O **Simeprevir** foi definitivamente excluído no SUS em fevereiro de 2019, pois a oferta no SUS de outros 4 (quatro) medicamentos registrados entre 2017 e 2018 **Elbasvir/Grazoprevir**, **Sofosbuvir/Ledipasvir**, **Glecaprevir/Pibrentasvir** e **Sofosbuvir/Velpatasvir**, ocasionou diminuição de mercado e levou à descontinuação de produção no Brasil pela Janssen Cilag, a única empresa que disponibilizava o medicamento no mercado brasileiro.

O **Veruprevir/Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir** teve decisão inicial de não incorporação em novembro de 2015, devido à falta de segurança no uso em pacientes com cirrose avançada, alvo do programa brasileiro. À época, justificou-se que resultaria em maior custo e complexidade, num contexto de rápida obsolescência de tecnologias para tratamento da hepatite C. Em dezembro de 2016, entretanto, nova avaliação recomendou a inclusão em pacientes crônicos infectados com o genótipo 1 com fibrose avançada e cirrose. Porém, a ADF foi excluída em fevereiro de 2019, devido às restrições de uso, necessidade de mais de uma dose diária e perfil de interações medicamentosas.

Portanto, como apresentado na Tabela 3, os AAD anti-HCV **Sofosbuvir**, **Daclatasvir**, **Sofosbuvir/Ledipasvir**, **Elbasvir/Grazoprevir**, **Sofosbuvir/Velpatasvir** e **Glecaprevir/Pibrentasvir** são as opções incorporadas no SUS e preconizada no atual PCDT para hepatite C e coinfecções.

Para comparação dos AAD anti-HCV disponíveis no SUS com a LME da OMS foi elaborada a Tabela 4. Nela foram relacionados os AAD com respectiva indicação genotípica e se estão ou não incorporados no SUS além da situação de inclusão como medicamentos essenciais na LME da OMS, revisada em abril de 2019.

Na Tabela 4, observa-se que dentre as tecnologias atualmente incorporadas no SUS, as ADF não pangenotípicas **Grazoprevir/Elbasvir** e **Sofosbuvir/Ledipasvir**, não fazem parte da LME da OMS recém revisada. Por outro lado, a combinação não pangenotípica **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir**, excluída do SUS, consta na LMS da OMS.

A referida lista faz uma clara distinção entre os regimes não pangenotípicos, representado por **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir**, e os regimes pangenotípicos, representados por **Sofosbuvir + Daclatasvir**, **Sofosbuvir/Velpatasvir** e **Glecaprevir/Pibrentasvir**.

Tabela 4 – AAD anti-HCV por indicação genotípica e situação de incorporação no SUS e inclusão na LME da OMS.

AAD	Indicação genótipica	Incorporação no SUS	LME/ OMS
Boceprevir (Victrelis®)	1	Não	Não
Telaprevir (Incivo®)	1	Não	Não
Simeprevir (Olysio®)	1	Não	Não
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Pangenotípico(+ daclatasvir)	Sim	Sim
Daclatasvir (Daklinza®)	Pangenotípico (+ sofosbuvir)	Sim	Sim
Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir Dasabuvir (Viekira Pak®,)	1	Não	Sim
Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)	1, 4	Sim	Não
Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®)	1,4, 5, 6	Sim	Não
Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)	Pangenotípico	Sim	Sim
Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)	Pangenotípico	Sim	Sim

Fonte: Elaboração própria, 2019.

Como discutido anteriormente, tão logo iam sendo introduzidos os primeiros regimes livres de interferona em 2013, se seguiram as combinações desses novos agentes a partir de 2014, até que em 2016, os regimes com medicamentos pangenotípicos começaram a ser adotados na prática clínica, obtendo-se mais elevadas taxas de cura além da redução de falhas no tratamento e dos eventos adversos.

O primeiro regime pangenotípico recomendado pela OMS foi o **Daclatasvir** (Daklinza®, da Bristol-Meyers Squibb) combinado ao **Sofosbuvir** (Sovaldi®, da Gilead). Apesar de inicialmente reconhecido pela “Associação Europeia para o Estudo do Fígado”, *EASL* na sigla em inglês, por apresentar atividade *in vitro* sobre os genótipos 1 a 6 do HCV, as diretrizes da OMS somente foram alteradas em meados de 2018 após esforços da organização humanitária internacional “Médicos Sem Fronteiras” (MSF) para demonstrar evidência clínica de eficácia do regime também nos genótipos 5 e 6, menos pesquisados que os demais (MSF, 2017).

A combinação pangenotípica em ADF **Sofosbuvir/Velpatasvir** (Epclusa®, da Gilead) foi aprovada pela FDA e pela EMA em 2016, com taxas de RVS superiores a

97% sobre os genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 e 95% sobre o genótipo 3, inclusive em indivíduos com cirrose descompensada (GREIG, 2016).

Apresentada na Tabela 1, a ADF **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** (Vosevi®, da Gilead) aprovada em 2017, mostrou ser uma opção pangenotípica efetiva em pacientes com ou sem cirrose, especialmente em indivíduos infectados com os genótipos 3 e 4 e com falha em tratamento prévio com **Sofosbuvir** ou inibidor NS5A. Portanto, a recomendação é de que fique reservada a esses casos, não sendo indicado como primeira linha de tratamento (CHILDS-KEAN et. al, 2019; HEO & DEEKS, 2019). O medicamento não possui registro na Anvisa e apesar de constar nas diretrizes da OMS, a combinação não foi incluída na sua LME.

O mais recente regime pangenotípico, aprovado em 2017, a ADF **Glecaprevir/Pibrentasvir** (Maviret®, da Bristol Meyers-Squibb), demonstrou taxas de RVS superiores a 98% com apenas 8 (oito) semanas de tratamento, em pacientes com cirrose descompensada e previamente tratados com inibidores NS3/4A e NS5A (BROWN JR et. al, 2019). Além de ser o primeiro regime pangenotípico aprovado sem necessidade de associação ao **Sofosbuvir**, permitido para pacientes com falência renal, trouxe o diferencial de duração do tratamento inferior aos demais regimes baseados em **Sofosbuvir**, para os quais são necessárias no mínimo 12 (doze) semanas (LAMB, 2017).

O Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS propôs em abril de 2019 a inclusão da ADF **Glecaprevir/Pibrentasvir** (Maviret®, da AbbVie) e a exclusão do **Simeprevir**, o que foi acatado na última revisão da LME. Além disso, sugeriu que futuramente devam ser excluídos LME outros tratamentos não pangenotípicos.

Portanto, há consenso de que as 3 (três) opções de tratamentos para a hepatite C pangenotípicos hoje disponíveis: **Sofosbuvir/Daclatasvir**, **Sofosbuvir/Velpatasvir**; e **Glecaprevir/Pibrentasvir**, sejam considerados como terapeuticamente equivalentes. Esta recomendação facilita a seleção e a aquisição dos medicamentos em nível nacional.

No Brasil, ao adotar uma abordagem baseada em custo-minimização para garantir a cobertura de tratamento a um maior número de pacientes, a aquisição dos AAD anti-HCV passou a ser pautada pelo menor custo total de tratamento, com estímulo à concorrência entre os fornecedores a partir da premissa de comparabilidade dos

resultados de eficácia entre as opções terapêuticas disponíveis, de acordo com a recomendação da OMS. Assim, a genotipagem do HCV será necessária dependendo da alternativa terapêutica a ser ofertada (BRASIL, 2019c; 2019d).

Todavia, os regimes disponíveis na primeira licitação após a adoção dessa estratégia, em janeiro de 2019, não contemplaram as necessidades de todos os pacientes e não incluíram o regime pangenotípico **Sofosbuvir/Daclatasvir**, até então o tratamento padrão no programa brasileiro e em desenvolvimento para produção local por parceria público-privada.

Após o início da vigência das PDP para **Sofosbuvir** e **Daclatasvir** foram concedidas patentes relacionadas aos medicamentos e, com a interrupção da oferta do genérico produzido por Blanver-Farmanguinhos, não foi possível garantir preços sustentáveis nos processos de aquisição da combinação **Sofosbuvir/Daclatasvir**. O relatório consolidado das pesquisas do Grupo Direito e Pobreza da USP (2019) revelou que após a suspensão da PDP, o preço do medicamento **Sofosbuvir** (Sovaldi®) aumentou em 1.421,55%, enquanto no período em que houve a concorrência com a Gilead do genérico fabricado pela PDP Farmanguinhos-Blanver-Microbiológica, o preço médio unitário passou de R$ 639,29 para R$ 64,84, numa redução próxima a 90% por unidade farmacêutica.

Tal situação traz a reflexão de que são necessárias estratégias que viabilizem a produção local, não somente para garantir o acesso às tecnologias essenciais para os problemas de saúde da população, mas fundamentalmente, para sustentabilidade do SUS pela regulação de preços no mercado, um dos compromissos dos LFO.

6.4. RELAÇÃO DOS AAD ANTI-HCV PARA MONITORAMENTO COM FOCO NA PRODUÇÃO LOCAL

Com base no estudo realizado, onde foram identificados os agentes AAD anti-HCV lançados no mercado, em estágios avançados do desenvolvimento, incorporados no SUS, e incluídos na LME da OMS, conforme exposto nos itens anteriores, foi possível relacionar aqueles de interesse para monitoramento na perspectiva do mercado brasileiro.

Os AAD anti-HCV já aprovados e em comercialização e em estágios avançados do desenvolvimento foram divididos em dois grupos: com indicação para acompanhamento da situação patentária no Brasil; e com indicação para acompanhamento do avanço nos estágios de desenvolvimento clínico, apresentados a seguir.

6.4.1. AAD Anti-HCV com Indicação para Monitoramento da Situação Patentária

A seleção de medicamentos para monitoramento da situação patentária no Brasil focou nas tecnologias em amplo uso e em fase de lançamento, com potencial incorporação no SUS.

Dos medicamentos listados na Tabela 1, onde constam todos os AAD anti-HCV atualmente disponíveis de acordo com as fontes consultadas, eliminou-se aqueles que não foram registrados no FDA e na EMA, Asunaprevir, Vaniprevir, Narlaprevir, Beclabuvir e Danoprevir, pois não tiveram indicação aprovada para uso em regimes de tratamento pangenotípicos.

Correlacionando os medicamentos restantes com a Tabela 2 eliminou-se também os que tiveram produção global descontinuada, ou seja, Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, Ombitavir, Paritaprevir, além do Dasabuvir que é usado em combinação com ADF que se encontra em descontinuação. Portanto, foram avaliados como tecnologias em abandono.

Comparando-se com a Tabela 3 e com a Tabela 4, verificou-se que apesar do Daclatasvir ter tido produção descontinuada em alguns mercados, consta na LME da OMS como uma opção de regime pangenotípico e é objeto de PDP vigente no Brasil. Por isso, foi mantido dentre os AAD anti-HCV selecionados para monitoramento.

Do mesmo modo, eliminou-se Elbasvir, Grazoprevir e Ledipasvir, pois, embora incorporados no SUS, não foram incluídos na LME da OMS por não figurarem em regimes pangenotípicos. Por fim, eliminou-se Voxilaprevir, por não ter sido registrado no Brasil e, apesar de ser uma opção pangenotípica em ADF com outros AAD anti-HCV também não consta na LME da OMS.

Dentre os medicamentos em desenvolvimento incluiu-se o **Ravidasvir.** A eficácia em curtos períodos, atividade pangenotípica e inibição da replicação de variantes virais mutantes resistentes a outros AAD, diferentemente dos demais

inibidores NS5A, para os quais se observa expressiva mutação de resistência (GAO, 2013) foram características que fizeram com que fosse identificado pela *DNDi* como uma possibilidade de tratamento pangenotípico, simples e a preços acessíveis.

Para viabilizar uma abordagem de saúde pública, a *DNDi* (2016) assinou com a Presidio contrato de licenciamento não exclusivo para países de baixa e média renda, dentre eles o Brasil, e opcionalmente para países de alta renda no período de dois anos, com direitos de desenvolvimento, registro, fabricação e distribuição nos territórios abrangidos. Por meio de contrato de licença e transferência de tecnologia, a *DND*i fez parcerias com duas empresas argentinas, a *Insud Pharma* e o Laboratorio *Elea Phoenix* para registro do **Ravidasvir** e produção de apresentações genéricas de **Ravidasvir** e de **Sofosbuvir** a ser distribuído na região da América Latina, possivelmente em 2020.

Paralelamente, a egípcia Pharco sublicenciou os direitos sobre o **Ravidasvir** para o *Medicines Pantent Pool*[14] *(MPP),* possibilitando a entrada de genéricos em países não incluídos na licença da *DNDi.* A promessa é de que, sem os custos de P&D na composição do preço, o tratamento alcance baixo custo, que pode ser ainda mais reduzido à medida que se aumente o volume de vendas. O propósito é que o AAD seja incorporado com a combinação com **Sofosbuvir** em países onde há produção de versões genéricas do medicamento Sovaldi®.

As patentes básicas internacionais solicitadas via PCT do **Sofosbuvir** são WO2005003147 e WO2008121634. A primeira revela o derivado nucleosídico que apresenta atividade após metabolização e que é o composto base do sofosbuvir, enquanto a segunda reivindica a molécula do pró-fármaco, ou seja, o composto específico que irá gerar o metabólito ativo, referindo-se ao IFA sofosbuvir. Ambas restringem o lançamento de genéricos nos países e territórios onde as patentes foram concedidas. (WHO, 2016a).

No site do INPI, foram encontrados os pedidos brasileiros correspondentes para o Sofosbuvir. No Brasil, os pedidos BRPI0809654 e BRPI0823519 referentes ao pró-fármaco foram indeferidos. A patente concedida no país foi a BRPI0410846, que protege o composto até janeiro de 2029.

[14] *Medicines Patent Pool* é uma organização de saúde pública apoiada pelas Nações Unidas que trabalha para aumentar o acesso e facilitar o desenvolvimento de tecnologias de saúde eficazes e acessíveis em países de baixa e média renda.

Para o **Daclatasvir**, foi concedida a patente BRPI0716483 (correspondente nacional da patente WO2008021927) que protege o composto base e tem data de expiração de novembro de 2028, porém, houve interposição de pedido de nulidade administrativa por falta de suficiência descritiva e o processo está em tramitação. Para o **Ledipasvir**, foi concedida a patente BRPI1010795 (correspondente nacional de WO2010132601), referente ao composto base, que expira em maio de 2030. Os pedidos relativos aos medicamentos Sofosbuvir, Daclatasvir e Ledipasvir foram submetidos ao exame prioritário pelo INPI por solicitação do MS, que em 2016 os considerou de interesse para as políticas de saúde pública (WHO, 2016a, 2016b, 2016c).

O pedido BR112013012091 (correspondente nacional de WO2012068234 e WO2013075029), que reivindica proteção do composto base do **Velpatasvir**, com expectativa de proteção até novembro de 2032, encontra-se em exame tendo sido apresentado subsídio para oposição à sua concessão por falta de novidade, atividade inventiva e insuficiência descritiva (WHO, 2017a). Para os demais compostos, os pedidos ainda se encontram em anuência prévia pela Anvisa ou aguardando exame técnico pelo INPI

Logo, para avaliação da viabilidade de PDP ou outras formas de transferência de tecnologia para produção nacional, sugere-se o levantamento das patentes concedidas e dos pedidos depositados que possam impactar na consecução de políticas ou programas para eliminação da hepatite C no país, dos seguintes AAD anti-HCV:

- **Sofosbuvir;**
- **Daclatasvir;**
- **Glecaprevir;**
- **Pibrentasvir;**
- **Velpatasvir;**
- **Ravidasvir.**

6.4.2. AAD anti-HCV com indicação para acompanhamento dos estágios de desenvolvimento clínico e de aprovação regulatória

Dos medicamentos retratados no Quadro 2, que se encontram em estágios avançados do desenvolvimento, eliminou-se Adafosbuvir, Odalasvir, Ruzasvir e Uprifosbuvir, que foram descontinuados na linha de novos produtos para hepatite C das suas respecivas empresas.

Portanto, é desejável que todos os demais AAD anti-HCV, Ravidasvir, Yimitasvir, e Furaprevir, Coblopasvir, Seraprevir, Faldaprevir, TD-6450 e CDI-31244, sejam monitorados, assim como novas entidades que cheguem aos estágios de fase II/III, visando a detecção precoce de medicamentos que surjam como oportunidades ou venham a entrar no mercado em substituição às tecnologias em uso e incorporadas no SUS. Eliminou-se o Ravidasvir, que foi indicado junto aos medicamentos do grupo anterior para imediata avaliação patentária e da viabilidade de transferência de tecnologia, caso se deseje incorporá-lo ao SUS.

Contudo, atenção especial deve ser dada àqueles atualmente com potencial indicação em regimes pangenotípicos e simplificados de tratamento em um horizonte de médio prazo. Assim, selecionou-se para monitoramento prioritário dos estágios clínicos e regulatórios os seguintes AAD anti-HCV:

- **Coblopasvir;**
- **Seraprevir;**
- **CDI-31244.**

7. CONCLUSÃO

Através do presente estudo foi possível elaborar um panorama dos AAD anti-HCV, primeira linha no tratamento da hepatite C crônica, através da identificação dos medicamentos inovadores introduzidos no mercado e dos que foram abandonados ao longo do tempo, além dos agentes desta classe que estão em estágios avançados do desenvolvimento. A partir desse cenário analisou-se a disponibilidade no SUS, em comparação com as diretrizes internacionais, da OMS e indentificou-se os medicamentos de interesse para o sistema de saúde brasileiro.

Verificou-se que nem todas as opções terapêuticas incoporadas no SUS estão efetivamente disponíveis, pois as aquisições governamentais baseiam-se na sustentabilidade financeira do sistema para oferta dos tratamentos anuais pactuados para eliminação da hepatite C, em consonância com a Agenda 2030. Como as compras são precedidas de negociação de preços junto aos laboratórios produtores, detentores das patentes, e escolhida a opção de menor custo por tratamento total, a continuidade dos tratamentos é constantemente desafiada devido aos atrasos e ao potencial desabastecimento de medicamentos.

Também se verificou que empresas farmacêuticas que hoje são os principais *players* de mercado descontinuaram medicamentos AAD anti-HCV no seu portifólio tanto em linha de produção quanto em desenvolvimento. Isso pôde ser atribuído ao aumento da concorrência pela diversificação de produtos e de empresas, às novas diretrizes clínicas para uso de regimes pangenotípicos, e à redução do volume de vendas, devido ao amadurecimento de grandes mercados para hepatite C como EUA e Europa, além da concorrência com genéricos em países de baixa e média renda.

Por outro lado, produtos descontinuados foram adquiridos para desenvolvimento por empresas visando opções terapêuticas eficazes e a preços competitivos, em abordagens de saúde pública. Empresas chinesas vêm desenvolvendo AAD anti-HCV para atendimento das necessidades locais e, possivelmente, com alcance global. Para contornar as menores chances de sucesso dos novos produtos no mercado, aposta-se em esquemas de tratamento mais curtos que as 8 (oito) semanas necessárias para a ADF **Glecaprevir/Pibrentasvir** e as 12 (doze) semanas, no mínimo, para combinações com **Sofosbuvir**. Observou-se,

contudo, que os regimes ultracurtos e pangenotípicos promissores ainda são baseados em combinações com **Sofosbuvir**.

Os AAD anti-HCV em vias de produção no Brasil, **Sofosbuvir** e **Daclatasvir**, são oriundos de parcerias público-privadas, baseadas em transferência de tecnologias já dominadas e em ampla utilização no mercado. Todavia, a manutenção das PDP em curso é fundamental, em especial para o **Sofosbuvir**, pois o medicamento é a base do tratamento ofertado no país e de novas combinações em estudos internacionais. Não foram encontradas tecnologias brasileiras em desenvolvimento.

Sugere-se, portanto, que novos medicamentos de interesse para SUS sejam objeto de parcerias ou outras formas de absorção de tecnologia. Para tanto, é necessário que sejam usadas as prerrogativas e flexibilidades previstas no sistema de patentes para que, junto às políticas governamentais, seja viabilizada a produção local e a concorrência no mercado nacional para os AAD anti-HCV indicados no presente trabalho: **Sofosbuvir**, **Daclatasvir**, **Glecaprevir**, **Pibrentasvir**, **Velpatasvir** e **Ravidasvir**.

Verificou-se que o acompanhamento do lançamento de medicamentos e das tendências de mercado é uma prática importante para a tomada de decisão estratégica das organizações farmacêuticas. Sugere-se que se adote sistemática para o monitoramento dos AAD anti-HCV em estágios clínicos avaçandos e da evolução dos tratamentos para hepatite C, com atenção especial ao **Coblopasvir**, **Seraprevir** e **CDI-31244**, seguindo o modelo aplicado nesse trabalho, servindo como potencial suporte aos processos decisórios na estratégia dos LFO.

Como reflexão, cabe apontar que no Brasil os dados epidemiológicos são incompletos ou inconsistentes e há subnotificação de casos de HCV. Portanto, o número real de indivíduos infectados é maior do que o estimado. Apesar de nos países de alta renda as metas de eliminação já estarem próximas de serem alcançadas, nos países de baixa e média renda a situação não está totalmente controlada. Por ser uma doença crônica, com sintomas clínicos apresentados décadas após a infecção inicial, nem sempre a hepatite C é detectada precocemente, e modelos matemáticos prevêem um pico de detecção de novos casos próximo a 2050.

Para os principais genótipos do HCV (1 a 6), há evidências clínicas de eficácia dos AAD. Entretanto, a incidência global de alguns genótipos ainda é desconhecida e novos genótipos do HCV já foram identificados em regiões de baixa renda e com

descontrole da infecção, seja por questões de saúde pública ou pela falta de acesso aos novos AAD anti-HCV. Assim, infere-se que sem o investimento no desenvolvimento de novas gerações de AAD anti-HCV eficazes sobre variantes resistentes ou avanços na pesquisa de novos alvos terapêuticos, a hepatite C torne-se uma doença negligenciada.

Dentre os AAD anti-HCV em desenvolvimento abordados nesse estudo, merece destaque o **Ravidasvir**, pois evidências robustas comprovam a sua eficácia em regimes pangenotípicos e o medicamento possivelmente estará disponível no mercardo já em 2020. Além disso, o *DNDi* e o MSF vêm trabalhando para o seu reconhecimento junto à OMS.

Conclui-se finalmente, que a curto e médio prazo é provável que ocorram alterações nas diretrizes da OMS e nos protocolos para tratamento da hepatite C, após a introdução de novas tecnologias no mercado. Entende-se que, no Brasil, deve ser dado seguimento às PDP em curso e que se tornem elegíveis novos AAD anti-HCV para produção por laboratórios públicos e privados nacionais, tornando possível reduzir a dependência tecnológica, fortalecer a indústria local, regular preços para racionalização do poder de compra do Estado, e consequentemente ampliar o acesso da população a esses medicamentos com sustentabilidade financeira ao SUS.

7.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS E RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

O presente estudo apresenta limitações metodológicas relacionadas ao horizonte de tempo definido para análise, às bases selecionadas e às estratégias utilizadas para coleta dos dados.

Como buscou-se uma previsão de médio prazo, abrangendo um período aproximado de 3 (três) anos, não foram contemplados nesse trabalho os medicamentos em estágios iniciais do desenvolvimento clínico ou na fase pré-clínica.

Com relação às bases selecionadas, apesar de serem atualizadas diariamente por especialistas que avaliam as informações indexadas, a base *Integrity,* não é uma fonte primária e apresenta informações incompletas, portanto, foi necessário buscar as referências citadas e outras fontes para complementação. Porém, a principal limitação

encontrada foi a falta dos dados relacionados ao Brasil e outros mercados da América Latina.

A despeito disso, a base *Integrity* abrange os países e regiões mais relevantes, como EUA, UE e China, que servem de parâmetro para o cenário global. Além disso, tem interface amigável e gratuita, se acessada pelo portal Periódicos da Capes, tornando-se uma interessante plataforma para pesquisas por alvo terapêutico, fármaco ou doença específica, a partir das suas áreas de conhecimento disponíveis.

O portal *Clinical Trials* foi utilizado para dirimir as limitações e os vieses encontrados no uso da base *Integrity.* Entretanto, somente constam na base os estudos clínicos registrados no FDA. Os resultados recuperados restringiram-se aos estudos iniciados nos últimos 3 (três) anos, considerando que os medicamentos de interesse para o presente estudo estariam inseridos nesse período, mas ainda assim, foi necessária busca adicional pelo nome químico ou código do fármaco para resultados mais consistentes.

Para trabalhos futuros, sugere-se que sejam realizados estudos prospectivos para levantamento de novos inibidores por alvo do HCV ainda em estágio iniciais de desenvolvimento, assim como para identificação de novas classes e alvos terapêuticos, no vírus ou no hospedeiro.

Recomenda-se que, para as tecnologias elencadas nessa dissertação, sejam realizados estudos de liberdade de operação[15] e para elaboração de subsídios ao exame de pedidos de patentes com oposição à concessão das mesmas, para que não sejam concedidas patentes a tecnologias essenciais para o Brasil que não apresentem os requisitos patenteabilidade, e que possam estar em domínio público.

Sugere-se ainda que a metodologia aplicada neste estudo seja reproduzida para outras doenças, pois mostrou-se um bom instrumento para monitoramento face aos resultados alcançados.

[15] Do inglês *Freedom To Operate (FTO)*, é uma pesquisa de patentes em vigor ou pedidos de patente publicados, identificando riscos de violação ou infração e barreiras para comercialização de tecnologia ou produtos alvo (BURRONE, 2005).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBVIE. AbbVie Receives FDA Approval of MAVYRET® (glecaprevir/pibrentasvir) to Shorten Treatment Duration to Eight Weeks for Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C and Compensated Cirrhosis Across All Genotypes. ***Press release.*** 26 set. 2019. Disponível em: <https://news.abbvie.com/news>. Acesso em: 18 out. 2019.

ACHILLADELIS, Basil; ANTONAKIS, Nicholas. The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry. **Research policy**, v. 30, n. 4, p. 535-588, 2001.

AITKEN, M. et al. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch. **IQVIA Institute, NC, USA**, 2019.

ALBUQUERQUE, Eduardo da Motta. Patentes segundo a abordagem neo-schumpeteriana: uma discussão introdutória. **Revista de Economia Política**, v. 18, n. 4, p. 65-81, 1998.

ALEXANDRE, Rodrigo Fernandes et al. Acesso aos medicamentos incorporados no SUS: estratégias para garantia da sustentabilidade econômica. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, n. 4, p. 3338-3353, 2015. Disponível em: <http://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/3342>. Acesso em: 10 out. 2018.

AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES (AASLD) & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA). HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2018. Disponível em: http://www.hcvguidelines.org. Acesso em: 26/09/2019.

ANDRIEUX-MEYER, I. et al. Safety and efficacy of ravidasvir plus sofosbuvir 12 weeks in non-cirrhotic and 24 weeks in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3 and 6: the STORM-C-1 phase II/III trial. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 1, p. S123-S124, 2018.

ASHRAF, Muhammad Usman et al. Evolution of efficacious pangenotypic hepatitis C virus therapies. **Medicinal research reviews**, v. 39, n. 3, p. 1091-1136, 2019.

ASHTON, W. Bradford et al. **Keeping abreast of science and technology**. Battelle Press, 1997.

ASPINALL, Yulia. Competitive intelligence in the biopharmaceutical industry: The key elements. **Business Information Review**, v. 28, n. 2, p. 101-104, 2011.

ASSOCIAÇÃO, DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). Guia Interfarma 2019. **São Paulo: INTERFARMA**, 2015.

BARBOSA, Denis Borges. Uma introdução à propriedade intelectual. Rio de Janeiro: Lumen Júris. 2003.

BARROSO, Wanise Borges Gouvea. Procedimento de oposição: o caso Tenofovir. **Propriedade intelectual e políticas públicas para o acesso aos antirretrovirais nos países do Sul**, p. 97, 2013.

BERMUDEZ, Jorge A.Z.; OLIVEIRA, Maria Auxiladora (Ed.). Intellectual Property in the Context of the WHO TRIPS Agreement: Challenges for Public Health. ENSP, 2004.

BERSOFF-MATCHA, Susan J. et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. **Annals of internal medicine**, v. 166, n. 11, p. 792-798, 2017.

BORGIA, Sergio M. et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. **The Journal of infectious diseases**, v. 218, n. 11, p. 1722-1729, 2018.

BOSELEY, S. Hepatitis C drug delayed by NHS due to high cost. **The guardian**. 20 jan. 2015. Disponível em: <http://www.theguardian.com/society/2015/jan/16/ sofosbuvir hepatitis-c-drug-nhs>. Acessado em: 25 out.2018.

BRASIL. SENADO FEDERAL. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: DF. Centro Gráfico, 1988, 292 p.

_____. CASA CIVIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, v. 128, n. 182, 1990.

_____. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da União**, 1996.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nova indicação de Medicamentos – Maviret (Glecaprevir + Pibrentasvir). 2019. Disponível em: <https://bit.ly/2QAiTel>. Acesso em: 10 dez. 2019.

_____. Resolução–RDC. n. 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e de outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, v. 18.

_____. Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa Brasil. Brasília: Anvisa, 2010, 20 p.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria n˚ 374, de 28 de fevereiro de 2008. Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde. **Diário Oficial da União**, 2008a.

_____. Portaria n˚ 375, de 28 de fevereiro de 2008. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Programa Nacional para Qualificação, Produção e Inovação em Equipamentos e Materiais de Uso em Saúde no Complexo Industrial da Saúde. **Diário Oficial da União**, 2008b.

_____. Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). **Diário Oficial da União**, 2012.

_____. Portaria n° 2.531, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS e o estabelecimento das PDP e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. **Diário Oficial da União**, 2014.

_____. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, 2017a.

_____. Portaria Nº 704, de 8 de março de 2017. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, 2017b.

_____. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil: avanços e desafios. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2018. 71 p.

_____.DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. SECTIE. Informes Técnicos Institucionais. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Revista de Saúde Pública, v. 45, n. 5, p. 993-996, 2011.

_____. COORDENAÇÃO GERAL DO COMPLEXO INDUSTRIAL DE SAÚDE. **Parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDP).** Out. 2019a. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/parcerias-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>. Acesso em: 30 out. 2019.

_____. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. V.49, n° 31. 2018a. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/ images/pdf/2018/julho/05Boletim-hepatites-2018.pdf>. Acesso em: 01 out. 2018.

_____. DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais**. V.50, n° 16. 2019b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2019>. Acessado em: 26 set. 2019.

_____. COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA DAS IST, AIDAS E HEPATITES VIRAIS – COVIG. 2019c. Nota informativa nº 13/2019.

_____. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. CONITEC. **Relatório de Recomendação – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: DF. 2018b. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorio/2018/Relatorio_PCDT_ HepatiteC.pdf>. Acesso em: 01 out. 2018.

_____. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES VIRAIS. **Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil.** Brasília: DF. 2018c. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/plano-para-eliminacao-da-hepatite-c-no-brasil>. Acesso em: 19 jan. 2019.

_____. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E CONTROLE DAS IST, DO HIV/AIDS E DAS HEPATITES VIRAIS. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Brasília: DF. 2019d. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>. Acesso em: 01 abr.2019.

BRISTOL-MEYERS SQUIB – BMS. Letter to healthcare professionals. **Press release.** Disponível em: <https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/DaklinzaHCPletter20sept2018EN.pdf>. Acesso em: 09 out. 2019.

BRISTOL-MEYERS SQUIB – BMS. Important information about the discontinuation of Daklinza in Europe. **Press release.** Disponível em: <https://www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines/daklinza-in-europe.html>. Acesso em: 09 out. 2019.

BROWN JR, Robert S. et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. **Journal of hepatology**, 2019.

BURRONE, E. New Product Launch: Evaluating Your Freedom to Operate. **The World Intellectual Property Organization,** September, v. 13, 2005. Disponível em: http://www.wipo.int/sme/en/documents/freedom_to_operate_fulltext. html>. Acesso em: 02 dez. 2019.

COURTIAL, Jean-Pierre; CALLON, Michel; PENAN, Hervé. La scientométrie. **Paris, PUF**, 1993.

CALOF, Jonathan L.; WRIGHT, Sheila. Competitive intelligence: A practitioner, academic and inter-disciplinary perspective. **European Journal of marketing**, v. 42, n. 7/8, p. 717-730, 2008.

CAMPOS, Héctor Montiel; RUBIO, Alejandro Magos; QUINTERO, Madet Ruiseñor. A competitive intelligence model where strategic planning is not usual: surety sector in Mexico. **International Business Research**, v. 7, n. 1, p. 1, 2014.

CANONGIA, Claudia et al. Gestão da informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos. **Perspectivas em ciência da informação**, v. 7, n. 2, 2002.

CASSIER, Maurice; CORREA, Marilena. A Consortium in times of crisis: producing brazilian sofosbuvir?(2014–2017). In: **Health Innovation and Social Justice in Brazil. Palgrave Macmillan**, Cham, 2019. p. 135-150.

CATANHEIDE, Izamara Damasceno; LISBOA, Erick Soares; SOUZA, Luis Eugenio Portela Fernandes de. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 26, p. 1335-1356, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-7331201600040 1335&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 19 out.2018.

CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS (CGEE). Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira. Brasília: DF, 126p, 2017. Disponível em https://www.cgee.org.br/documents/10182/734063/Ind_ farmaceutica.pdf. Acesso em 19 mar. 2019.

CHAHAL, Harinder S. et al. Cost-effectiveness of early treatment of hepatitis C virus genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US treatment-naive population. **JAMA internal medicine**, v. 176, n. 1, p. 65-73, 2016.

CHAUDHURI, Shuvam; SYMONS, Julian A.; DEVAL, Jerome. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987–2017 and beyond. **Antiviral research**, v. 155, p. 76-88, 2018.

CHAVES, Gabriela Costa; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora. Direitos de propriedade intelectual e acesso a medicamentos. **R. Reis, V. Terto Jr, C. Pimenta, & F. Mello (Org.). Propriedade Intelectual: Interfaces e Desafios**, p. 13-55, 2007.

CHAVES, Gabriela Costa; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora. Compras públicas de medicamentos para hepatite C no Brasil no período de 2005 a 2015. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2527-2538, 2017.

CHAVES, Gabriela Costa; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora. Estratégias governamentais para redução de preços de medicamentos em situação de monopólio: produção locale enfrentamento da barreira patentária. *In:* HASENCLEVER, L. et al. (org.) **Vulnerabilidades do Complexo Industrial da Saúde: reflexos das políticas industrial e tecnológica na produção local e assistência farmacêutica**. Rio de Janeiro: E-papers, 2018. p.181-211.

CHAVES, Gabriela C. (orgs.). Estudo da produção pública de medicamentos no Brasil: capacitação tecnológica e acesso a medicamentos. **Rio de Janeiro: E-papers**. 188p., 2018.

CHEN, Stephen L.; MORGAN, Timothy R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. **International journal of medical sciences**, v. 3, n. 2, p. 47, 2006.

CHEN, Guofeng et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfected patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. **Hepatology**, v. 66, n. 1, p. 13-26, 2017.

CHEVALIEZ, Stéphane; PAWLOTSKY, Jean-Michel. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management ofantiviral therapy. **World Journal of Gastroenterology**, n. 17, p. 11, 2007.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension. **Philadelphia: Saunders**, p. 50-64, 1964.

CHILDS-KEAN, Lindsey M.; BRUMWELL, Natalie A.; LODL, Emma F. Profile of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in the treatment of hepatitis C. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 2259, 2019.

CHOO, C. A organização do conhecimento. São Paulo: Editora Senac, 425p., 2003.

CLARIVATE ANALYTICS. Facts about Hepatitis C. Virus Structure and Life Cycle. 2019.

CLARIVATE ANALYTICS. Clarivate analytics integrity: userguide overview. NI. Disponível em: <https://integrity-clarivate.ez68.periodicos.capes.gov.br/igrcontent /getting started/UserGuide.pdf>. Acesso em: 09/04/2019.

CORREA, Marilena; CASSIER, Maurice; LOYOLA, Maria Andrea. Regulating the Copy Drug Market in Brazil: Testing Generics and Similar Medicines (1999–2015). In: **Health Innovation and Social Justice in Brazil**. Palgrave Macmillan, Cham, 2019. p. 241-275.

DA FONSECA, Elize M.; SHADLEN, Kenneth C.; INÁCIO BASTOS, Francisco. Brazil's fight against Hepatitis C: universalism, local production, and patents. **New England Journal of Medicine**, 2019.

DRUG FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE (DNDi). **An alternative research and development strategy to deliver affordable treatments for hepatitis C patients**. 2016. Disponível em: <https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2016/04/AlternativeRDStrategyHepC.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2019.

DOU, Henri. Recent progress in competitive intelligence, competitive technical intelligence and knowledge management. **Revista Ibero-americana de Ciência da Informação (RICI)**, v. 1, n. 1, p. 89-113, 2008.

ELLIS, S. Ascletis. Chinese approval for Ascletis' HCV drug is first homegrown success. **Nature biotechnology**, v. 36, n. 8, p. 675, 2018.

ESCORSA, Pere; MASPONS, Ramón; LLIBRE, Joan. **De la vigilancia tecnológica a la inteligencia competitiva**. Madrid: Prentice hall, 2001.

ESMAT, Gamal et al. Effectiveness of ravidasvir plus sofosbuvir in interferon-naïve and treated patients with chronic hepatitis C genotype-4. **Journal of hepatology**, v. 68, n. 1, p. 53-62, 2018.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. **Journal of hepatology**, v. 66, n. 1, p. 153, 2017.

EUROSCAN INTERNATIONAL NETWORK. **A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies**. Birmingham, 2014. Disponível em: <https://www.euroscan.org/index.php/en/methods/methods-toolkit>. Acesso em: 13 jan. 2020.

FERREIRA, Ademir Antônio et al. Patente como instrumento competitivo e como fonte de informação tecnológica. **Gest. Prod., São Carlos**, v. 16, n. 2, p. 209-221, 2009.

FLEISHER, Craig S.; BENSOUSSAN, Babette E. **Strategic and competitive analysis: methods and techniques for analyzing business competition**. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2003.

FRANCIS, David B.; HERRING, Jan P. Key intelligence topics: A window on the corporate competitive psyche. **Competitive Intelligence Review: Published in Cooperation with the Society of Competitive Intelligence Professionals**, v. 10, n. 4, p. 10-19, 1999.

GANE, Edward J. et al. Safety and efficacy of an 8-week regimen of grazoprevir plus ruzasvir plus uprifosbuvir compared with grazoprevir plus elbasvir plus uprifosbuvir in participants without cirrhosis infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2, or 3 (C-

CREST-1 and C-CREST-2, part A): two randomised, phase 2, open-label trials. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 11, p. 805-813, 2017.

GAO, Min. Antiviral activity and resistance of HCV NS5A replication complex inhibitors. **Current opinion in virology**, v. 3, n. 5, p. 514-520, 2013.

GAYAM, Vijay et al. Sofosbuvir Based Regimens in the Treatment of Chronic Hepatitis C with Compensated Liver Cirrhosis in Community Care Setting. **International journal of hepatology**, v. 2018, 2018.

GILAD, Benjamin. What you don't know, can hurt you: formalising competitive intelligence activities. **Journal of AGSI**, p. 107-116, 1992.

GILEAD. **Pipeline.** 2019. Disponível em: <https://www.gilead.com/science-and-medicine/pipeline>. Acesso em: 14 nov. 2019.

GOMES, Renata de Pinho et al. O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. 2014.

GOWER, Erin et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of hepatology**, v. 61, n. 1, p. S45-S57, 2014.

GREIG, Sarah L. Sofosbuvir/velpatasvir: a review in chronic hepatitis C. **Drugs**, v. 76, n. 16, p. 1567-1578, 2016.

HAMMEL, Gary; PRAHALAD, Coimbatore K. **Competindo Pelo Futuro: estratégias inovadoras para obter o controle do seu setor e criar os mercados de amanhã**. Rio de Janeiro: Campus, 1995. 377p.

HASENCLEVER, Lia et al. O instituto de patentes pipeline e o acesso a medicamentos: aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. **Revista de direito sanitário**, v. 11, n. 2, p. 164-188, 2010.

HEFFERNAN, Alastair et al. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. **The Lancet**, v. 393, n. 10178, p. 1319-1329, 2019.

HEO, Young-A.; DEEKS, Emma D. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: a review in chronic Hepatitis C. **Drugs**, v. 78, n. 5, p. 577-587, 2018.

HWANG, Thomas J. et al. Failure of investigational drugs in late-stage clinical development and publication of trial results. **JAMA internal medicine**, v. 176, n. 12, p. 1826-1833, 2016.

JAKOBIAK, François. Exemples commentés de veille technologique. Paris: Les Editions d´Organisation, 1992.

JANSSEN. **Doenças infecciosas e vacinas.** c2019. Disponível em: <https://www.janssen.com/pt/infectious-diseases-and-vaccines/viral-hepatitis>. Acesso em: 14 nov. 2019.

JANSSEN-CILAG. **Medicamentos**. 2018. Disponível em: <https://www.janssen.com/brasil/comunicado-olysio>. Acessado em: 26 nov. 2019.

KEATING, Gillian M. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir: a review in chronic HCV genotype 4 infection. **Drugs**, v. 76, n. 12, p. 1203-1211, 2016.

KOHLI, Anita et al. Treatment of hepatitis C: a systematic review. Jama, v. 312, n. 6, p. 631-640, 2014.

LAMB, Yvette N. Glecaprevir/pibrentasvir: first global approval. **Drugs**, v. 77, n. 16, p. 1797-1804, 2017.

LAUER, Georg M.; WALKER, Bruce D. Hepatitis C virus infection. **New England journal of medicine**, v. 345, n. 1, p. 41-52, 2001.

LAWITZ, Eric et al. Safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen of grazoprevir, ruzasvir, and uprifosbuvir with or without ribavirin in participants with and without cirrhosis with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, or 3 infection (C-CREST-1 and C-CREST-2, part B): two randomised, phase 2, open-label trials. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 11, p. 814-823, 2017.

LICHTENTHALER, Eckhard. Managing technology intelligence processes in situations of radical technological change. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 74, n. 8, p. 1109-1136, 2007.

LINDENBACH, Brett D. et al. Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. **Science**, v. 309, n. 5734, p. 623-626, 2005.

LONDEIX, Pauline. New treatments for hepatitis C virus: strategies for achieving universal access. **Paris: Médecins Du Monde**, 2014.

LONG, Clarisa. Patents and cumulative innovation. **Wash. UJL & Pol'y**, v. 2, p. 229, 2000.

MAGALHÃES, Jorge L.; ANTUNES, Adelaide; BOECHAT, Nubia. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 5, n. 1, p.85-99, 2011.

MARKHAM, Anthony; KEAM, Susan J. Danoprevir: First Global Approval. **Drugs**, v. 78, n. 12, p. 1271-1276, 2018.

MARCIAL, Elaine C. et al. Brasil 2035: Cenários para o desenvolvimento. Brasília: IPEA Assecor, 320 p., 2017.

MARITZ, Rachel; DU TOIT, Adeline. The practice turn within strategy: Competitive intelligence as integrating practice. **South African Journal of Economic and Management Sciences**, v. 21, n. 1, p. 1-14, 2018.

MARTINET, Bruno; RIBAULT, Jean-Michel. La veille technologique concurrentielle et commerciale(sources, méthodologie, organisation). **Collection hommes et techniques**, 1989.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS (MSF). **Hep C, ainda falta muito.** Disponível em: <https://www.msf.org.br/sites/default/files/issuebrief_hep_c_6_pt.pdf>. Acesso em: 23 set.2019.

_____. **China anula patente de medicamento para hepatite C e abre precedente para o Brasil. 2018.** Disponível em: <https://www.msf.org.br/noticias/china-anula-patente-de-medicamento-para-hepatite-c-e-abre-precedente-para-o-brasil>. Acesso em: 19 nov. 2019.

MENDONÇA, J. Importância de laboratórios oficiais para a sustentabilidade de políticas públicas e o desenvolvimento tecnológico no país. **Revista Facto Abifina**, on line, v. 57, jul-set, 2018. Disponível: <http://www.abifina.org.br/flippage/facto57/html5>. Acesso em: 11 nov. 2019.

MERCK. Merck Discontinues MK-3682B and MK-3682C Development Programs. ***Press Release.*** 29 set. 2017. Disponível em: <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2017/Merck-Discontinues-MK-3682B-and-MK-3682C-Development-Programs/ default.aspx>. Acesso em: 17 out. 2019.

_____. **MSD Pipeline.** 2019. Disponível em: <http://www.msd.com/research/pipeline/Pipeline.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.

MESSINA, Jane P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p. 77-87, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Economia em aquisições no âmbito das Parcerias para o Deenvolvimento Produtivo (PDP).** Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/11/Economia-e aturamento -PDP-09-05-2017.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2019.

_____.Departamento de Logística em Saúde. **Relato reunião para reavaliação do PCDT para hepatite C**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/noticia/2018/65918/relato_da_reuniao_para_reavaliacao_do_pcdt_de_hepatite_c_003.pdf>. Acesso em: 27 dez. 2019.

_____.Resultado de Julgamento. Pregão nº 105/2018. **Diário Oficial da União:** seção 3, Brasília, DF, ano 157, n.45, p.47, 7 mar. 2019.

_____.Extrato de Inexigibilidade de Licitação nº 38/2019 (UASG 250005). **Diário Oficial da União:** seção 3, Brasília, DF, ano 157, n. 190, p.112, 1 out. 2019.

MONTES HINCAPIÉ, Juan Manuel; LLOVERAS MACIÀ, Joaquín. La vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva como proceso sistemático para la gestión de la información y la innovación en los centros de innovación y tecnología españoles. In: **Semana Iberoamericana-Mediterranea del Desarrollo basado en el Conocimiento DBC**. 2009. p. 1-20.

MOROZOV, Vladimir Alexei; LAGAYE, Sylvie. Hepatitis C virus: morphogenesis, infection and therapy. **World journal of hepatology**, v. 10, n. 2, p. 186, 2018.

MÜCKE, Marcus M. et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 3, p. 172-180, 2018.

MUÑOZ, J. et al. La vigilancia tecnológica en la gestión de proyectos de I+D+i:recursos y herramientas. **El profesional de la información**. v. 15, n. 5, p. 411-419, 2006.

MURPHY, Donald G. et al. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 3, p. 967-972, 2015.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Medical Subject Headings. **Introduction to MeSH. 2019**. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/ meshhome.html>. Acesso em: 05 nov. 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH et al. Livertox: clinical and research information on drug-induced liver injury. **Bethesda, MD.: US National Library of Medicine**, 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852. Acesso em: 11 nov. 2019.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Patent Statistics Manual, 2009.

_____.
New Health Technologies Managing Access, Value and Sustainability, 2017. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en. Acesso em: 10 dez. 2019.

PALOP, Fernando; VICENTE, José M. **Vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva: su potencial para la empresa española**. Madrid: Cotec, 1999. Disponível em: <http://informecotec.es/media/15_Est15_Vig_Tec_Intelg_Competiti.pdf>. Acesso em: 23 set. 2018.

PARANHOS, Julia. Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro. Rio de Janeiro: Ed. UERJ, 2012.

PELLISSIER, Rene; NENZHELELE, Tshilidzi E. Towards a universal competitive intelligence process model. **South African Journal of Information Management**, v. 15, n. 2, p. 1-7, 2013.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA (PHRMA). Biopharmaceutical Research & Development: **The Process Behind New Medicines.** 2015. Disponível em: <http://www.phrma.org/sites/default/ files/pdf/rd_brochure.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2019.

POLARIS – OBSERVATORY HCV COLLABORATORS. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 161-176, 2017.

POOLE, Raewyn M. Daclatasvir+ asunaprevir: first global approval. **Drugs**, v. 74, n. 13, p. 1559-1571, 2014.

PORTER, Michael E. Competitive advantage, New York, EUA, Free Press. 1985.

PORTER, Michael E. Competitive strategy: techniques for analyzing industries and competitors. New York, EUA, Free Press. 1998.

GIBBONS, Patrick T.; PRESCOTT, John E. (Ed.). **Global perspectives on competitive intelligence**. Society of Competitive Intelligence Professionals, 1993.

PUCHADES RENAU, L.; BERENGUER, M. Introduction to hepatitis C vírus infection: Overview and history of hepatitis C virus therapies. **Hemodialysis International**, v. 22, p. S8-S21, 2018.

PUGH, R.N.H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

RABELO, Roberta Buarque et al. A comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS: um balanço dos primeiros anos de atuação. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, n. 4, p. 3225-3240, 2015.

RAO, Huiying et al. Safety and efficacy of coblopasvir and sofosbuvir in patients with genotypes 1, 2, 3 and 6 HCV infections without or with compensated cirrhosis. **Journal of viral hepatitis**, 2019.

REIS, A. L. A. Novos produtos no mercado farmacêutico: padrão de difusão e preços. **Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz**, 2004.

R-PHARM. R-pharm group rolls out a new drug - arlansa (narlaprevir). ***Press Release*.** 3 nov. 2016. Disponível em: http://www.r-pharm.com/en/press-center/news/290. Acesso em: 14 out. 2019.

SANTOS, Pereira S. S. **Monitoramento e identificação de medicamentos ARV com possibilidade de desenvolvimento e produção por laboratórios farmacêuticos brasileiros**. 2017. 171 f. Dissertação (mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos. Fiocruz, Rio de Janeiro, 2017.

SĂVESCU, Dan. Some aspects regarding on technological vigilance. **Proceedings of the Annual Session of Scientific Papers IMT Oradea**, v. 13, p. 261-268, 2014.

SCHUMPETER, Joseph A. Teoria do desenvolvimento econômico. Trad. Maria Silvia Possas, Ed. Nova Cultural, São Paulo, Edição: 1997.

SELL, Susan. TRIPS was never enough: vertical forum shifting, FTAS, ACTA, and TPP. **Journal of Intellectual Property Law**, 18: 447-478; 2011.

SILVA, Hudson P. et al. Avanços e desafios da política nacional de gestão de tecnologias em saúde. Revista de Saúde Pública, v. 46, p. 83-90, 2012.

SILVA, Maria de Fátima et al. Inovação e a Teoria Institucional. **Revista Gestão. Org**, v. 14, n. 1, 2016. p. 106-114.

SILVEIRA, Carla Cristina de F. et al. Estratégia de proteção de patentes farmacêuticas: o caso do atazanavir. 2016. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1047>. Acesso em: 07 jan. 2018.

SMITH, Donald B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, v. 59, n. 1, p. 318-327, 2014.

SOARES, Jaqueline Mendes; CORREA, Marilena Cordeiro Dias Villela. How to determine the patent profile of a drug: a case study of Efavirenz. **Química Nova**, v. 33, n. 5, p. 1216-1219, 2010.

SOUZA, Mônica Vinhas de et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. Ciência & saúde coletiva, v. 15, p. 3443-3454, 2010.

THOMAS, Emmanuel; LIANG, T. Jake. Experimental models of hepatitis B and C—new insights and progress. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 13, n. 6, p. 362, 2016.

TREK THERAPEUTICS. **Home.** c2015. Disponível em: <https://trektx.com>. Acesso em: 18 nov. 2019.

TRIGO, M.R. et al. Inteligência Competitiva e Inovação Estratégica: A IC Acompanhando a Evolução Mundial. In: STAREC, Claudio (Org.). **Gestão da Informação, Inovação e Inteligência Competitiva**. Editora Saraiva, 2017.

TRINDADE, A.B.; REBELO, L.M.B. **Minimizando riscos na gestão estratégica: proposta de uso de inteligência competitiva em instituições de ensino e pesquisa**. In: ABRAIC. Prêmio de inovação em Inteligência competitiva. Brasília: ABRAIC / FINEP, p.47-67. 2005.

UNITAID. **Ensuring access to the Hepatitis C (HCV) treatment revolution for HCV/HIV co-infected patients in LMICs**. Final Report. Disponível em: https://unitaid.org/assets/Ensuring-access-to-the-Hepatitis-C-HCV-treatment-revolution-for-HCV-HIV-co-infected-patients-in-LMICs.pdf. Acesso em: 14 out. 2019.

UNITED NATIONS (UN). General Assembly Resolution A/RES/70/1. 2015. Disponível em: <http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E>. Acessado em: 23 fev. 2019.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP. Faculdade de Direito. Departamento de Direito Comercial. Grupo Direito e Pobreza. **Relatório Abuso de Direito Patentário e Prática de Preços Abusivos no Caso Hepatite C e Sofosbuvir**. São Paulo, 2019. 37 p.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Drugs@FDA: **FDA approved drug products: Sovaldi**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204671>. Acesso em: 22 nov. 2019.

_____. **Highlights of prescribing information: Harvoni**. 2014. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208341s007lbl.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

_____. **Highlights of prescribing information: Epclusa**. 2016. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208341s000lbl.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

_____. **Investigational New Drug (IND) Application**. 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. **Highlights of prescribing information: Vosevi.** 2017b. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209195s000lbl.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

_____. **Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review**. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>. Acesso em: 08 abr. 2019.

_____. **Highlights of prescribing information: Vosevi**. 2019a. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209195s000lbl.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

_____. **Highlights of prescribing information: Harvoni**. 2019b. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205834s028,212477s002lbl.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

_____. **Highlights of prescribing information: Glecaprevir and pibrentasvir**. 2019c. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209394s008lbl.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2019.

VARGAS, M. A. et al. **Parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPS-MS): Contexto atual, impactos no sistema de saúde e perspectivas para a política industrial e tecnológica na área da saúde**. Saúde Amanhã. In: Fiocruz. Micro-oficina sobre parcerias para o desenvolvimento produtivo. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2017. p. 5-100.

VIANNA, C.M.M. et al. Diretrizes metodológicas: Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2009.

VIEIRA, Fabiola S. **Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 a 2016**. Texto para Discussão, 2018.

WEBSTER, D.P.; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G.M. Hepatitis C. Lancet, 385(9973): 1124, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Commission on Intellectual Property Rights, Innovation and Public Health. **Public health: innovation and intellectual property**

rights. Geneva; 2006. Disponível em: <http://www.who.int/intellectualproperty/documents/thereport/CIPIH23032006.pdf>. Acesso em: 06 out. 2018.

_____. Viral hepatitis: Report by the Secretariat. **Sixty-Third World Health Assembly A**, v. 63, 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/2383>. Acesso em: 23 dez. 2019.

_____. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection**. Genebra: WHO; 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/l/9789241548755_eng.pdf42>. Acesso em: 06 out. 2018.

_____. **WHO moves to improve access to lifesaving medicines for hepatitis C, drug-resistant TB and cancers**. v. 12, p. 2016, 2015a. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/newessential-medicines-list/en/>. Acesso em: 01 out. 2018.

_____. **WHO updates patent information on treatments for Hepatitis C**; 2015b. Disponível em: <http://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/ip_patent_landscapes/en/>. Acesso em: 01 out. 2018.

_____. **Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis**. 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. Acesso em: 01 out. 2018.

_____. **Patent situation of key products for treatment of Hepatitis C sofosbuvir working paper**. 2016a. Disponível em: <https://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/sofosbuvir_report.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2019.

_____. **Patent situation of key products for treatment of Hepatitis C daclatasvir working paper**. 2016b. Disponível em: <https://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/daclatasvir_report.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2019.

_____. **Patent situation of key products for treatment of Hepatitis C ledipasvir working paper**. 2016c. Disponível em: <https://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/ledipasvir_report.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2019.

_____. **Hepatitis C**. 2017. Disponível em:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Acesso em: 01 out. 2018.

_____. **Review of the velpatasvir patente landscape: a scoping report**. 2017a. Disponível em: <http://unitaid.org/assets/Velpatasvir_patent-landscape_update_March2017.pdf >. Acesso em: 02 dez. 2019.

_____. **Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection**. World Health Organization, 2018. Disponível em:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 30 mar. 2019.

_____.**Executive summary: the selection and use of essential medicines 2019: report of the 22nd WHO Expert Committee on the selection and use of essential medicines: WHO Headquarters, Geneva, 1-5 April 2019**. World Health Organization, 2019a. . Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325773>. Acesso em: 05 nov. 2019.

_____. **World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019**. World Health Organization, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>. Acessado em: 05 nov. 2019.

XU, Xiaoyuan et al. Efficacy and Safety of All-oral, 12-week Ravidasvir Plus Ritonavir-boosted Danoprevir and Ribavirin in Treatment-naïve Noncirrhotic HCV Genotype 1 Patients: Results from a Phase 2/3 Clinical Trial in China. **Journal of clinical and translational hepatology**, v. 7, n. 3, p. 213, 2019.

YOUNOSSI, Z.M. et. al. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 41, n. 6, p. 544-563, 2015.

ZEUZEM, Stefan et al. JNJ-4178 (AL-335, Odalasvir, and Simeprevir) for 6 or 8 Weeks in Hepatitis C Virus-Infected Patients Without Cirrhosis: OMEGA-1. **Hepatology**, 2019.

ANEXO A

AAD INIBIDORES DE ENZIMAS VIRAIS DO HCV APROVADOS E EM FASES CLINICAS II E III, RECUPERADOS NA BASE INTEGRITY, LISTADOS POR ORDEM ALFABÉTICA E ESTÁGIO DE DESENVOLVIMENTO

Registro	Nome do Fármaco	Código ou Marca	Alvo viral	Empresa	Último estágio do desenvolvimento	Categoria
975996	Adafosbuvir	AL-335, JNJ-335	NS5B	Alios BioPharma*	Fase 2	Monofármaco
470344	Asunaprevir	Sunvepra®	NS3	Bristol-Myers Squibb	Lançado em 2014	Monofármaco
405424	Boceprevir	Victrelis®	NS3/NS4A	Merck Sharp & Dohme**	Lançado em 2011	Monofármaco
901622	CC-31244	CDI-31244	NS5B	Cocrystal Pharma	Fase 3	Monofármaco
1024221	Coblopasvir	KW-136	NS5A	Beijing Kawin Technology Share-Holding	Fase 3	Monofármaco
468969	Daclatasvir	Daklinza®	NS5A	Bristol-Myers Squibb	Lançado em 2014	Monofármaco
831349	Daclatasvir/asunaprevir beclabuvir	Ximency®	NS5A+NS3/NS4+ NS5B	Bristol-Myers Squibb	Lançado em 2017	ADF
404493	Danoprevir	Ganovo®	NS3/NS4A	Ascletis Pharma	Lançado em 2018	Monofármaco
634080	Dasabuvir	Exviera®	NS5B	AbbVie	Lançado em 2015	Monofármaco
822647	Elbasvir	Erelsa®	NS5A	Merck Sharp & Dohme	Lançado em 2016	Monofármaco
845855	Elbasvir/Grazoprevir	Zepatier®	NS5A+NS3/NS4A	Merck & Co**	Lançado em 2016	ADF
644871	Faldaprevir	BI-201335	NS3/NS4A	Trek Therapeutics	Fase 2	Monofármaco
856307	Furaprevir	TG-2349	NS3/NS4A	TaiGen Biotechnology	Fase 3	Monofármaco
915702	Glecaprevir/pibrentasvir	Mavyret®, Maviret®	NS3/NS4A+ NS5A	AbbVie	Lançado em 2017	ADF
679911	Grazoprevir	Grazyna®	NS3/NS4A	Merck Sharp & Dohme**	Lançado em 2016	Monofármaco
445764	Narlaprevir	Arlansa®	NS3/NS4A	R-Pharm	Lançado em 2016	Monofármaco
	Odalasvir		NS5A	Alios BioPharma*	Fase 2	Monofármaco
875405	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Viekirax®, Technivie®, Qurevo®	NS3/NS4A + NS5A	AbbVie	Lançado em 2015	ADF
831111	Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/ dasabuvir	Viekira Pak®, Viekira XR® Viekirax®/Exviera®; Holkira Pak®; Cokiera®	NS3/NS4A + NS5A+NS5B	AbbVie	Lançado em 2015	ADF
731303	Ravidasvir	ASC-16, BI-238630; PPI-668	NS5A	Ascletis Pharma	Pré-registro	ADF

ANEXO A
Continuação

Registro	Nome do Fármaco	Código ou Marca	Alvo viral	Empresa	Último estágio do desenvolvimento	Categoria
856627	Ruzasvir	MK-8408	NS5A	Merck & Co.**	Fase 2	Monofármaco
803370	Seraprevir	GP-205	NS3/NS4A	Ginkgo Pharma Suzhou	Fase 3	Monofármaco
445010	Simeprevir	Sovriad®, Olysio®, Galexos®	NS3/NS4A	Janssen-Cilag *	Lançado em 2013	Monofármaco
685161	Sofosbuvir	Sovaldi®	NS5B	Gilead Sciences	Lançado em 2013	Monofármaco
790195	Sofosbuvir/ledipasvir	Harvoni®	NS5B + NS5A	Gilead Sciences	Lançado em 2014	ADF
833184	Sofosbuvir/velpatasvir	Epclusa®	NS5B+NS3/NS4A	Gilead Sciences	Lançado em 2016	ADF
876187	Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Vosevi®	NS5B+NS3/NS4B +NS5A	Gilead Sciences	Lançado em 2017	ADF
834829	TD-6450	-	NS5A	Trek Therapeutics	Fase 2	Monofármaco
318445	Telaprevir	Incivek®, Incivo®, Telavik®	NS3/NS4A	Vertex Pharmaceuticals	Lançado em 2011	Monofármaco
902872	Uprifosbuvir/elbasvir/grazoprevir	MK-3682	NS5B	Merck & Co.**,	Fase 2	ADF
441129	Vaniprevir	Vanihep®	NS3/NS4A	Merck & Co.**	Lançado em 2014	Monofármaco
928176	Yimitasvir	DAG-181	NS5A	HEC Pharm	Pré-registro	Monofármaco

* Alios BioPharma e Janssen-Cilag são empresas subsidiárias do grupo Johnson &Johnson.

** Merck Sharp & Dohme Corp. é subsidiária de Merck & Co., Inc., como é chamada nos Estados Unidos e no Canadá.

Fonte: elaboração própria, 2019.

ANEXO B

AAD ANTI-HCV EM DESENVOLVIMENTO CLÍNICO NAS FASES II E III NO PERÍODO ENTRE JANEIRO DE 2016 E OUTUBRO DE 2019, RECUPERADOS NA BASE *CLINICAL TRIALS*

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT02822794	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF	Concluído	Gilead Sciences	3	25/07/2016
NCT02647632	A Study of Faldaprevir, TD-6450 and Other Antivirals in Participants With Genotype 1b Hepatitis C Virus Infection	Concluído	French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS)	2	01/01/2016
NCT02605304	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients	Encerrado	AIDS Clinical Trials Group | National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	2	17/02/2016
NCT02716428	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy	Concluído	Trek Therapeutics, PBC	2	01/05/2016
NCT02993250	Safety and Efficacy of Gratisovir (Sofosbuvir)- Ribavirin Therapy in Pediatric Patients	Concluído	Janssen Pharmaceutical K.K.	2	21/12/2016
NCT04111367	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Combination Treatment of AL-335, Odalasvir, and Simeprevir in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 2 Virus Infection, With or Without Compensated Cirrhosis Who Are Direct Acting Antiviral Treatment-naive	Recrutamento	Ginkgopharma CO., LTD	2	03/04/2019
NCT04001608	Study of Seraprevir in Combination With Sofosbuvir in Chronic Genotype 2,3,6 Hepatitis C Virus Infection Patients	Ativo	Ginkgopharma CO., LTD	3	17/10/2018
NCT03501550	Study of Seraprevir in Combination With Sofosbuvir in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection Patients	Ativo	Cocrystal Pharma, Inc.	2	26/06/2018
NCT02722837	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL)	Concluído	Gilead Sciences	3	04/04/2016
NCT03074331	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection	Concluído	Gilead Sciences	3	23/03/2017
NCT02336139	Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2): Grazoprevir/Elbasvir for Acute HCV	Concluído	Kirby Institute	2	16/03/2016
NCT02745535	Recurrence Rate of Hepatocellular Carcinoma After Treatment of Chronic Hepatits C Patients With Direct Acting Antivirals: Randomized Controlled Phase 3 Trial	Concluído	University of Maryland, Baltimore| Unity Health Care, Inc. |Gilead Sciences	2	01/05/2016

ANEXO B
Continuação

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT03118843	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	Concluído	Gilead Sciences	3	25/04/2017
NCT02671500	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use	Concluído	Gilead Sciences	3	19/04/2016
NCT02759315	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience	Encerrado	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	03/05/2016
NCT03995485	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant	Concluído	Kawin Technology Share-holding Co., Ltd. |KawinGreen Biotech Co., Ltd.	3	07/06/2017
NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation	Concluído	Gilead Sciences	2	22/03/2017
NCT03036839	Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study	Concluído	Gilead Sciences	2	27/06/2017
NCT02738333	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV	Concluído	Gilead Sciences	3	12/04/2016
NCT03416491	Efficacy and Safety of Uprifosbuvir (MK-3682) With Ruzasvir (MK-8408) in Adults With Chronic Hepatitis C Genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6 Infection (MK-3682-035)	Concluído	Kawin Technology Share-holding Co., Ltd. |KawinGreen Biotech Co., Ltd.	2	15/02/2017
NCT03540212	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF	Recrutamento	Ain Shams University	2/3	10/12/2017
NCT02996682	KW-136 With Sofosbuvir for Chinese Adults With Chronic Hepatitis C	Concluído	Gilead Sciences	3	26/12/2016
NCT02673489	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease	Concluído	Bristol-Myers Squibb	3	15/03/2016
NCT02723084	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease	Concluído	AbbVie	3	08/04/2016
NCT02886624	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection	Em andamento	Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée – Fondation Internationale Léon M'Ba | Merck Sharp & Dohme Corp. | Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	2	24/05/2017
NCT03578640	Pharmacokinetics of Ledipasvir/Sofosbuvir in Hepatitis C Virus-Infected Children With Hematological Malignancy	Em andamento	King Fahad Medical City	3	01/07/2018

ANEXO B
Continuação

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT02961426	Safety and Efficacy of KW-136 and Sofosbuvir for Treatment of Chronic Hepatitis C	Recrutamento	Drugs for Neglected Diseases|Ministry of Health, Malaysia	2/3	01/09/2016
NCT02601573	Clinical Pharmacokinetics of Daclatasvir/Sofosbuvir in Adolescents With Hepatitis C Virus	Concluído	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	05/01/2016
NCT03099135	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Â± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis	Encerrado	Janssen Research & Development, LLC	3	10/04/2017
NCT02956629	A Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With Ribavirin in Subjects With Cirrhosis and Genotype 3 Hepatitis C Infection	Encerrado	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	16/11/2016
NCT02785666	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection	Concluído	University of Zurich	3	01/06/2016
NCT02765490	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4	Concluído	Janssen Research & Development, LLC	2	09/11/2016
NCT02897596	Eight Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in the Treatment of HCV Genotype 4	Em andamento	Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica	3	28/04/2017
NCT02781558	Sofosbuvir Plus Ravidasvir for the Treatment of HCV Chronic Infection	Concluído	Gilead Sciences	2	29/07/2016
NCT03186313	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 (GT3) Infection (MK-5172-083)	Concluído	Egyptian Liver Hospital|Wadi El Nil Hospital	3	01/09/2016
NCT03222167	A Long Term Follow-up Study in Participants Treated in a Preceding Phase 2 or 3 Study With a Regimen Containing Odalasvir and AL-335 With or Without Simeprevir for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection	Desconhecido	Institute Of Cardiology & Internal Diseases, Kazakhstan |Merck Sharp & Dohme Corp.|Synergy Research Group	3	01/10/2017
NCT02994056	Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Heart Transplants From Hepatitis C-Positive Donors (HCV)	Concluído	Gilead Sciences	2	23/01/2017
NCT03820258	Efficacy and Safety of Uprifosbuvir (MK-3682) + Ruzasvir (MK-8408) in Treating Hepatitis C Virus Infection Genotypes 1-6 (MK-3682-041)	Em andamento	Gilead Sciences	2	28/01/2019
NCT03092375	Swiss HCVree Trial	Em andamento	University of Florida|University of North Carolina, Chapel Hill|AbbVie	3	20/04/2017
NCT03186365	Efficacy and Safety of Combinations of AL-335, Odalasvir (ODV) and Simeprevir (SMV) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection	Concluído	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital	3	12/06/2017
NCT02939989	Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors (HCV)	Recrutamento por convite	AbbVie	3	21/11/2016

ANEXO B
Continuação

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT02932293	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients	Retirado	Humanity and Health Research Centre|University of Maryland, College Park|Emory University|Beijing 302 Hospital	2	01/12/2016
NCT03379506	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection	Em andamento	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	25/01/2018
NCT03061032	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis	Desconhecido	Iran Hepatitis Network|Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases	3	01/03/2017
NCT03883698	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combined Single Dose of Dactavira Plus Or Dactavira in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection	Recrutamento	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences	3	15/03/2019
NCT03236506	Open-Label Efficacy and Safety Study of the Elbasvir/ Grazoprevir Fixed Dose Combination Patients With Chronic HCV GT1b	Recrutamento	University of Dundee	2	19/01/2018
NCT02707952	Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV Infection and Child-Pugh-Turcotte Class C Cirrhosis	Concluído	AbbVie	3	22/02/2016
NCT02732405	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	Desconhecido	Istituto Clinico Humanitas|CD Pharma Group S.r.l.	3	01/05/2016
NCT03485846	Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects	Concluído	R-Pharm|Almedis	2	27/11/2017
NCT03004625	8 Weeks Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in Treatment-naÃ¯ve CHC With Mild Fibrosis	Concluído	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital | Chang Gung Memorial Hospital|National Taiwan University Hospital | Taipei Veterans General Hospital, Taiwan | China Medical University Hospital | National Cheng-Kung University Hospital	3	01/11/2016
NCT02890719	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study	Retirado	Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica	3	02/05/2017

ANEXO B
Continuação

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT02806362	Triple Combination DAAs for Treating HCV GT1b Subjects	Retirado	AbbVie	3	01/09/2016
NCT02646111	Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079)	Desconhecido	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	3	01/01/2016
NCT03020004	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients	Concluído	Ascletis Pharmaceuticals Co., Ltd.	2	01/01/2016
NCT03362814	Safety of Sofosbuvir in People With Advanced Kidney Failure	Desconhecido	Ascletis Pharmaceuticals Co., Ltd.	2/3	01/07/2017
NCT03020082	A Direct obserVed therApy vs fortNightly CollEction Study for HCV Treatment - ADVANCE HCV Study	Concluído	Ascletis Pharmaceuticals Co., Ltd.	3	01/06/2016
NCT02634008	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection	Arrolamento	Kirby Institute|AbbVie	3	01/06/2016
NCT02973503	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection	Concluído	University Hospital, Clermont-Ferrand|Merck Sharp & Dohme Corp.|LC2 PHARMA	3	11/01/2017
NCT02601573	Clinical Pharmacokinetics of Daclatasvir/Sofosbuvir in Adolescents With Hepatitis C Virus	Concluído	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	05/01/2016
NCT03099135	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Â± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis	Encerrado	Janssen Research & Development, LLC	3	10/04/2017
NCT02956629	A Study of Daclatasvir and Sofosbuvir With Ribavirin in Subjects With Cirrhosis and Genotype 3 Hepatitis C Infection	Encerrado	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	16/11/2016
NCT02785666	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection	Concluído	University of Zurich	3	01/06/2016
NCT02765490	Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4	Concluído	Janssen Research & Development, LLC	2	09/11/2016
NCT02897596	Eight Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in the Treatment of HCV Genotype 4	Em andamento	Fundacion Clinic per a la Recerca BiomÃ©dica	3	28/04/2017
NCT02781558	Sofosbuvir Plus Ravidasvir for the Treatment of HCV Chronic Infection	Concluído	Gilead Sciences	2	29/07/2016
NCT03186313	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 (GT3) Infection (MK-5172-083)	Concluído	Egyptian Liver Hospital|Wadi El Nil Hospital	3	01/09/2016

ANEXO B
Continuação

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT03222167	A Long Term Follow-up Study in Participants Treated in a Preceding Phase 2 or 3 Study With a Regimen Containing Odalasvir and AL-335 With or Without Simeprevir for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection	Desconhecido	Institute Of Cardiology & Internal Diseases, Kazakhstan |Merck Sharp & Dohme Corp.|Synergy Research Group	3	01/10/2017
NCT02994056	Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Heart Transplants From Hepatitis C-Positive Donors (HCV)	Concluído	Gilead Sciences	2	23/01/2017
NCT03820258	Efficacy and Safety of Uprifosbuvir (MK-3682) + Ruzasvir (MK-8408) in Treating Hepatitis C Virus Infection Genotypes 1-6 (MK-3682-041)	Em andamento	Gilead Sciences	2	28/01/2019
NCT03092375	Swiss HCVree Trial	Em andamento	University of Florida|University of North Carolina, Chapel Hill|AbbVie	3	20/04/2017
NCT03186365	Efficacy and Safety of Combinations of AL-335, Odalasvir (ODV) and Simeprevir (SMV) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection	Concluído	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital	3	12/06/2017
NCT02939989	Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors (HCV)	Recrutamento por convite	AbbVie	3	21/11/2016
NCT02932293	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients	Retirado	Humanity and Health Research Centre|University of Maryland, College Park|Emory University|Beijing 302 Hospital	2	01/12/2016
NCT03379506	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection	Em andamento	Merck Sharp & Dohme Corp.	2	25/01/2018
NCT03061032	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis	Desconhecido	Iran Hepatitis Network|Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases	3	01/03/2017
NCT03883698	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combined Single Dose of Dactavira Plus Or Dactavira in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection	Recrutamento	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences	3	15/03/2019
NCT03236506	Open-Label Efficacy and Safety Study of the Elbasvir/ Grazoprevir Fixed Dose Combination Patients With Chronic HCV GT1b	Recrutamento	University of Dundee	2	19/01/2018
NCT02707952	Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV Infection and Child-Pugh-Turcotte Class C Cirrhosis	Concluído	AbbVie	3	22/02/2016

ANEXO B
Continuação

Número de registro	Título	*Status*	Patrocinadores/Colaboradores	Fase	Data de início
NCT02732405	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	Desconhecido	Istituto Clinico Humanitas|CD Pharma Group S.r.l.	3	01/05/2016
NCT03485846	Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects	Concluído	R-Pharm|Almedis	2	27/11/2017
NCT03004625	8 Weeks Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in Treatment-naÃ¯ve CHC With Mild Fibrosis	Concluído	Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital | Chang Gung Memorial Hospital|National Taiwan University Hospital | Taipei Veterans General Hospital, Taiwan | China Medical University Hospital | National Cheng-Kung University Hospital	3	01/11/2016
NCT02890719	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study	Retirado	Fundacion Clinic per a la Recerca BiomÃ©dica	3	02/05/2017
NCT02806362	Triple Combination DAAs for Treating HCV GT1b Subjects	Retirado	AbbVie	3	01/09/2016
NCT02646111	Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079)	Desconhecido	Tel-Aviv Sourasky Medical Center	3	01/01/2016
NCT03020004	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients	Concluído	Ascletis Pharmaceuticals Co., Ltd.	2	01/01/2016
NCT03362814	Safety of Sofosbuvir in People With Advanced Kidney Failure	Desconhecido	Ascletis Pharmaceuticals Co., Ltd.	2/3	01/07/2017
NCT03020082	A Direct obserVed therApy vs fortNightly CollEction Study for HCV Treatment - ADVANCE HCV Study	Concluído	Ascletis Pharmaceuticals Co., Ltd.	3	01/06/2016
NCT02634008	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection	Arrolamento	Kirby Institute|AbbVie	3	01/06/2016
NCT02973503	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection	Concluído	University Hospital, Clermont-Ferrand | Merck Sharp & Dohme Corp.|LC2 PHARMA	3	11/01/2017

Fonte: elaboração própria, 2019.