



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Carla Cristina de Freitas da Silveira

**Saúde pública, direitos de propriedade intelectual e políticas para o
acesso a medicamentos: um estudo do antirretroviral atazanavir**

Rio de Janeiro

2016

Carla Cristina de Freitas da Silveira

**Saúde pública, direitos de propriedade intelectual e políticas para o
acesso a medicamentos: um estudo do antirretroviral atazanavir**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Ciências Humanas e Saúde.

Orientadora: Prof.^aDra.Marilena Cordeiro Dias Villela Côrrea

Coorientadora: Prof.^aDra.Wanise Borges Gouvea Barroso

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS BIBLIOTECA CB/C

S587 Silveira, Carla Cristina de Freitas da.
Saúde pública, direitos de propriedade intelectual e políticas para o acesso a medicamentos: um estudo do antirretroviral atazanavir / Carla Cristina de Freitas da Silveira - 2016.
218f.

Orientadora: Marilena Cordeiro Dias Villela Côrrea.
Coorientadora: Wanise Borges Gouvea Barroso.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Patentes de medicamentos – Teses. 2. Antirretrovirais – Teses. 3. Registro de produtos – Teses. 4. Saúde pública – Tendências – Teses. I. Côrrea, Marilena Cordeiro Dias Villela. II. Barroso, Wanise Borges Gouvea. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 615.012(088.83)

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

Assinatura

Data

Carla Cristina de Freitas da Silveira

Saúde pública, direitos de propriedade intelectual e políticas para o acesso a medicamentos: um estudo do antirretroviral atazanavir

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Ciências Humanas e Saúde.

Aprovada em 30 de abril de 2016.

Coorientadora:

Prof.^a Dra. Wanise Borges Gouvea Barroso
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Marilena Cordeiro Dias Villela Côrrea (Orientadora)
Instituto de Medicina Social – IMS/UERJ

Prof. Dr. André Rangel Rios
Instituto de Medicina Social – IMS/UERJ

Dra. Denise Maria Menezes de Lima
Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA

Dra. Jaqueline Mendes Soares
Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Prof. Dr. Jorge Lima de Magalhães
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais que me ensinaram que o bem mais valioso que podemos adquirir ao longo da vida é o conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não teria sido possível sem a contribuição e, principalmente, o apoio de algumas pessoas.

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha gratidão às minhas orientadoras, Dra. Marilena Cordeiro Dias Villela Côrrea e Dra. Wanise Borges Gouvea Barroso. A Marilena, cuja orientação contribuiu para o amadurecimento e conclusão desse estudo e, sobretudo, pela confiança e pelas palavras de incentivo nos momentos difíceis. A Wanise, pela contribuição com valorosas sugestões, pelo carinho, amizade e incentivo na vida acadêmica e na área de Propriedade Industrial.

À Dra. Tatiana Figueiredo Aragão pela oportunidade de partilhar ideias e pelas valiosas sugestões e contribuições.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. André Rios, Dra Jaqueline Soares e Dr. Jorge Lima, sou grata pela leitura atenta e sugestões que contribuíram para melhor delinear os caminhos dessa Tese.

Agradeço ao Hayne Felipe, Diretor de Farmanguinhos, por possibilitar a minha qualificação em paralelo as atividades desenvolvidas por mim em Farmanguinhos.

Agradeço aos vários profissionais de Farmanguinhos com os quais mantive contato ao longo da elaboração desse trabalho, que generosamente se dispuseram a me auxiliar.

Aos colegas e amigos do Núcleo de Inovação Tecnológica de Farmanguinhos, alguns não mais integrantes, mas cujo apoio não posso deixar de agradecer: Carlos Eduardo Collazo Pontes, Jorge Lima de Magalhães, Larissa Vasconcelos Dutra, Marco Túlio de Barros e Castro, Natasha Oliveira Cerqueira, Tatiana Figueiredo Aragão e Wanise Borges Gouvea Barroso, que não mediram esforços para auxiliar-me sempre que precisei, com incentivo e compreensão acima de tudo.

Às colegas da Coordenação de Desenvolvimento Tecnológico de Farmanguinhos: Alessandra Esteves, Alessandra Minard, Bárbara Ferreira, Daniela Moulin, Gisele Moreira, Luciana Pitta, Lucyenne Barbosa, Marcia Pietroluongo e Maristela Rezende, pela trocas de informações sobre os projetos de PDP.

Aos colegas do IMS, Jaqueline, Koichi e Pedro Villardi.

À Simone, Sílvia e Eliete, da Secretaria do IMS, pela atenção.

Às amigas de sempre, que carrego no coração, pelo carinho e constante incentivo ao longo da caminhada: Alessandra Bernardo, Denise Lima, Denize Maranhão, Jaqueline Soares e Mylena Braga.

Aos meus pais Antonio Chaves da Silveira e Terezinha de F. Chaves da Silveira por todo amor e apoio incondicional que me dedicam.

Aos meus irmãos Gloria e Júnior e sobrinhos Sophia, Alice e Arthur, por todo amor e compreensão nos momentos de ausência.

Ao Gil pelo amor, companheirismo, por dividir comigo as dificuldades e alegrias cotidianas, por fazer parte da minha vida e pelo apoio incondicional nas inúmeras vezes que eu disse: Quando eu terminar o Doutorado...

*“Você não sabe o quanto eu caminhei
Pra chegar até aqui
Percorri milhas e milhas antes de dormir
Eu nem cochilei
Os mais belos montes escalei
Nas noites escuras de frio chorei, ei, ei, ei
Ei, ei, ei, ei, ei, ei, ei
A vida ensina e o tempo traz o tom
Pra nascer uma canção
Com a fé do dia-a-dia encontro a solução
Encontro a solução
Quando bate a saudade eu vou pro mar
Fecho os meus olhos e sinto você chegar
Você chegar...”*

A estrada – Cidade Negra

“Possuímos em nós mesmos, pelo pensamento e a vontade, um poder de ação que se estende muito além dos limites de nossa esfera corpórea.”

Allan Kardec

RESUMO

SILVEIRA, Carla Cristina de Freitas da. *Saúde pública, direitos de propriedade intelectual e políticas para o acesso a medicamentos: um estudo do antirretroviral atazanavir*. 2016. 218f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

O preço abusivo dos antirretrovirais vem suscitando, no cenário internacional, o debate de temas relativos à propriedade intelectual, mais precisamente sobre as patentes farmacêuticas e a sustentabilidade das políticas de acesso a estes medicamentos. O presente estudo descreve dispositivos institucionais, jurídicos e mesmo políticos no que tange à propriedade intelectual e suas repercussões no acesso aos medicamentos no Brasil. O objetivo geral do trabalho consiste em analisar os documentos de patente e as políticas públicas propostas para o medicamento atazanavir, levando-se em conta a propriedade industrial bem como a relação entre registro sanitário, incorporação tecnológica e seleção como medicamento estratégico, para a produção nacional e o estabelecimento da parceria de desenvolvimento produtivo (PDP). O levantamento bibliográfico foi realizado em artigos e patentes através de fontes de indexação bibliográfica, como: Publicações do Programa Nacional de DST e Aids, do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e do Ministério da Saúde (MS); legislações e normas relacionadas aos produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e a projetos de inovação e transferência de tecnologia, disponíveis no portal eletrônico do MS e bases de dados como: *European Patent Office* (esp@cenet), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA). Assim, foram redigidos três artigos onde o primeiro analisa a estratégia de patenteamento do medicamento antirretroviral atazanavir no Brasil e no mundo, com a finalidade de apresentar o mercado, a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a comercialização para esse medicamento. Para traçar o perfil de patenteamento do atazanavir foi realizado um estudo na base de dados Thomson Reuters Integrity e foram identificados 49 documentos de patentes total envolvendo a tecnologia. O segundo artigo mostra a implementação da PDP do medicamento atazanavir e verifica de que forma os resultados obtidos através desse dispositivo, viabilizam os objetivos da PDP de modo a abastecer o MS brasileiro. Foi realizada uma análise do panorama geral das PDPs no Brasil e um estudo exploratório para identificar as PDPs que se encontram em desenvolvimento em Farmanguinhos/Fiocruz. O trabalho prosseguiu com o estudo de caso da PDP do atazanavir no Brasil, através da análise dos termos da parceria firmada entre o ente público, laboratório farmacêutico Farmanguinhos/Fiocruz, o parceiro privado Bristol-Myers Squibb (BMS) e o laboratório nacional Nortec envolvidos no processo. A PDP do atazanavir foi formalizada no final de 2011 e o acordo incluiu a transferência da tecnologia, a fabricação e a distribuição do medicamento pelo período de cinco anos. Finalmente, o terceiro artigo, descreve a análise do ciclo do atazanavir

incluindo o registro sanitário, a incorporação tecnológica, a seleção como medicamento estratégico para a produção nacional. Considerando o sistema de patentes, o processo de condução da PDP e os reflexos no acesso aos medicamentos antirretrovirais, pode-se concluir que a incorporação de tecnologia do medicamento, ou seja, o desenvolvimento tecnológico, a troca de conhecimento e o fortalecimento da cadeia produtiva nacional, não devem ocorrer de forma isolada, para que seja alcançada a desejada sustentabilidade nas políticas de acesso a medicamentos.

Palavras-chave: Patentes. Atazanavir. Antirretrovirais. Acesso a medicamentos. Registro. Incorporação Tecnológica. Parceria de desenvolvimento produtivo. PDP. Saúde pública.

ABSTRACT

SILVEIRA, Carla Cristina de Freitas da. *Public health, intellectual property rights and policies to access to drugs: a study of the atazanavir antiretroviral*. 2016. 218p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Abusive prices of antiretroviral drugs has evoked discussions in the international scenario, about issues relating to intellectual property, particularly on pharmaceutical patents and sustainability of access policies to these drugs. The present study describes institutional, juridical and political devices in relation to intellectual property and its impact on access to medicines in Brazil. The overall objective of the study is to analyze patent documents and public policies proposals for atazanavir drug, taking into account the industrial property as well as the relationship between drug registration, selection and adoption as a strategic product for the domestic production and the establishment of productive development partnership (PDP). The bibliographic survey was carried out in articles and patents through bibliographic indexing sources, such as National DST/AIDS Program publications, the Institute of Applied Economic Research (IPEA) and the Brazilian Ministry of Health (MS); laws and regulations related to strategic products for the Unified Health System (SUS) and to projects of innovation and technology transfer, available at the electronic portal of the MS and databases as European Patent Office (esp@cenet), National Institute of Industrial Property (INPI), National Health Surveillance Agency (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA) and European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Thus, three articles have been drawn up where the first analyzes patenting strategy of the atazanavir antiretroviral in Brazil and in the world with the purpose of presenting the market, research, development, production and marketing for the product. To trace the patenting profile of the atazanavir was realized a study in the database Thomson Reuters Integrity and were identified 49 total patent documents involving the technology. The second article shows the implementation of the PDP of the atazanavir drug and checks how the results obtained through this instrument, fulfill the PDP objectives in order to supply the Brazilian MS. Was held an analysis of the overview of the PDPs in Brazil and one exploratory study to identify the PDPs that are in development at Farmanguinhos/Fiocruz. The work continued with the case study of atazanavir PDP in Brazil, by analyzing the terms of the partnership between the public entity, the pharmaceutical laboratory Farmanguinhos/Fiocruz, the private partner Bristol-Myers Squibb (BMS) and the national laboratory Nortec involved in the process. The PDP of atazanavir was formalized in late 2011 and the agreement included the transfer of technology, manufacturing and distribution of the drug for a period of five years. Finally, the third article describes the analysis of atazanavir cycle life including sanitary registration, adoption and selection as a strategic product for the domestic productions. Considering the patent system, the process of conducting the PDP and reflections on access to antiretroviral drugs, it can be concluded that the adoption of technology of

the drug, i.e. technology development, the knowledge exchange and the strengthening of the productive chain national, should not occur in isolation, in order to reach the desired sustainability for drugs access policies.

Keywords: Patents. Atazanavir. Antiretrovirals. Drugs access. Registration. Adoption Technology. Productive Development Partnership. PDP. Public Health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 -	Reduções de Preços de ARVs com a Produção Interna ou por Negociações.....	31
Figura 1 –	Busca Rápida A.....	51
Figura 2 –	Busca Rápida B.....	52
Figura 3 –	Busca Rápida C.....	53
Figura 4 –	Campos do Arquivo Excel Exportado.....	54
Figura 5 –	Perfil dos depósitos dos pedidos de patente.....	62
Figura 6 –	Perfil das formas de proteção.....	63
Figura 7 –	Documentos de Patente por País.....	65
Figura 8 –	Número de documentos de patente por depositantes.....	66
Figura 9 –	Formas de proteção da Bristol e Novartis.....	69
Figura 10 –	Linha do tempo do arcabouço regulatório das PDPs.....	84
Figura 11 –	Fluxograma do Processo de PDPs.....	92
Figura 12 –	Fluxograma do Processo de PDP do Atazanavir A...	101
Figura 13 –	Fluxograma do Processo de PDP do Atazanavir B...	102
Figura 14 –	Fluxograma do Processo de PDP do Atazanavir C...	103
Figura 15 –	Embalagem da BMS e de Farmanguinhos.....	110
Figura 16 –	Material de Divulgação para Pacientes.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Empresas e formas farmacêuticas do atazanavir registradas na ANVISA.....	55
Tabela 2 -	Solicitações de registro do Atazanavir no FDA.....	57
Tabela 3 -	Patentes do Atazanavir listadas no Orange Book e correspondentes brasileiras.....	59
Tabela 4 -	Lista de Pedidos de Patentes Depositados no Brasil..	71
Tabela 5 -	Doença/Classe Terapêutica Compreendidas nas Propostas de Projetos de PDPs.....	87
Tabela 6 -	Projetos de PDP, PDP P,D&I Extintos.....	88
Tabela 7 -	Projetos de PDP de Farmanguinhos Fase II.....	93
Tabela 8 -	Projetos de PDP de Farmanguinhos Fase III.....	95
Tabela 9 -	Evolução das Fases I e II da PDP do Atazanavir.....	108
Tabela 10 -	Evolução das Fases III e IV da PDP do Atazanavir.....	109
Tabela 11 -	Dados de registro do medicamento atazanavir na ANVISA.....	110
Tabela 12 -	Quantidade x Custo, por ano de Atazanavir.....	118
Tabela 13 -	Preços do atazanavir a serem pagos por Farmanguinhos à BMS.....	119
Tabela 14 -	Data de concessão do registro do atazanavir na ANVISA, FDA e EMA.....	137

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADIPIIC	Acordo sobre Aspectos de Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
ARVs	Antirretrovirais
ATS	Avaliação Tecnológica em Saúde
ATV/r	Atazanavir potencializado com ritonavir
BMS	Bristol-Myers-Squibb
BNDES	Banco Nacional do Desenvolvimento Social
CD	Comitê Deliberativo das PDPs
CEIS	Complexo Econômico e Industrial da Saúde
CEME	Central de Medicamentos
CIS	Complexo Industrial da Saúde
CODETEC	Companhia de Desenvolvimento Tecnológico
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CQ	Controle de Qualidade
CTA	Comissão Técnica de Avaliação
CTR	Comitês Técnico Regulatórios
CUP	Convenção da União de Paris
DECIIS	Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EMA	Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos
EP	Escritório de Patentes Europeu
ESP@CENET	<i>Sítio eletrônico do Escritório Patentes Europeu</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos do Brasil
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GATT	Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio

GECIS	Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde
GTPI	Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFAs	Insumos Farmacêuticos Ativos
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IP	Inibidor de Protease
IP/r	Inibidores de Protease potencializados com ritonavir
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LAQFA	Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica
LFO	Laboratórios Farmacêuticos Oficiais
LPI	Lei da Propriedade Industrial
MPP	<i>Medicines Patent Pool</i>
MS	Ministério da Saúde
MSF	Médicos Sem Fronteira
NCM	Nomenclatura Comum do Mercosul
NHS	<i>National Health System</i>
OMC	Organização Mundial do Comércio
ONGs	Organizações não Governamentais
PA	Princípio Ativo
PBS	<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCT	Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (WO)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDPs	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
PD&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PN-DST/AIDS	Programa Nacional de DST/AIDS
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PVHA	Pessoas que vivem com HIV/Aids
RECIIS	Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
USPTO	<i>Unites States Patent and Trademark Office</i>

SUMÁRIO

	PANORAMA DA LITERATURA	17
1	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	38
2	OBJETIVOS	40
2.1	Objetivo Geral	40
2.2	Objetivos Específicos	40
3	METODOLOGIA	41
4	ESTRATÉGIA DE PROTEÇÃO DE PATENTES FARMACÊUTICAS: O CASO DO ATAZANAVIR (ARTIGO CIENTÍFICO)	42
5	PARCERIA DE DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) – ESTUDO DE CASO DO ANTIRRETROVIRAL ATAZANAVIR (ARTIGO CIENTÍFICO)	77
6	REGISTRO, INCORPORAÇÃO TECNOLÓGICA E PRODUÇÃO PÚBLICA DE MEDICAMENTO: ESTUDO SOBRE O ATAZANAVIR (ARTIGO CIENTÍFICO)	131
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	152
	REFERÊNCIAS	156
	APÊNDICE A – Estratégia de Proteção de Patentes Farmacêuticas: O Caso do Atazanavir (Artigo Científico)	162
	APÊNDICE B – Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) – Estudo de Caso do Antirretroviral Atazanavir	191
	APÊNDICE C – Registro, Incorporação Tecnológica e Produção Pública de Medicamento: Estudo sobre o Atazanavir	194
	ANEXO A – Documentos de Patente identificados na base Thomson Reuters Integrity	196

PANORAMA DA LITERATURA

Saúde Pública e Acesso a Medicamentos de Combate à Aids

No Brasil, a Constituição Federal em seu artigo 6º, assegura que o direito à saúde é um direito fundamental e no artigo 196 que é um dever do Estado (BRASIL, 1998). No mesmo sentido o artigo 2º da Lei nº 8.080 de 1990 (BRASIL, 1990) estabelece que o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde compreendem um dever do Estado. Entretanto, embora a saúde se encontre assegurada pela Constituição como “dever do Estado e direito de todos”, muito ainda precisa ser feito para sua plena efetividade. No sentido de garantir a universalidade do direito no contexto brasileiro, políticas públicas na área da saúde são adotadas para ampliar o acesso da população a medicamentos (LOYOLA, 2008).

A política de combate à aids (síndrome da imunodeficiência adquirida)¹ ocupa destaque na agenda principal do Ministério da Saúde (MS). A primeira evidência das ações adotadas se configura com o caráter expansivo da política na maior parte da década de 1990, período no qual se inicia no país, a distribuição universal aos portadores de HIV (vírus da imunodeficiência humana) do primeiro antirretroviral (ARV) (zidovudina ou AZT), com eficácia reconhecida no tratamento da aids, abrindo espaço para a progressiva expansão da estratégia nacional de distribuição de antirretrovirais (ARVs) nos anos seguintes, em consequência da pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos eficazes (MACHADO, 2005).

No que tange à produção local de medicamentos, foi implementada a política industrial caracterizada pela aprovação da Lei de Genéricos, Lei nº 9.787/99, (BRASIL, 1999) e pelo investimento no segmento dos laboratórios farmacêuticos oficiais (LFO), com ações que visavam assegurar a eliminação da dependência e modernização dos sistemas de produção com o alcance de níveis de eficiência,

¹ Aids - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. É o estágio mais avançado da doença que ataca o sistema imunológico. É causada pelo HIV. Como esse vírus ataca as células de defesa do corpo, o organismo fica mais vulnerável a diversas doenças, de um simples resfriado a infecções mais graves como tuberculose ou câncer. O próprio tratamento dessas doenças fica prejudicado. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/links-de-interesse/286-aids/9049-o-que-e-aids>>. Acesso em: 20 dez. 2015.

competitividade, e redução de preço dos produtos (CASCIANO e BARROSO, 2013; MAGALHÃES; ANTUNES; BOECHAT, 2011).

A introdução de medicamentos genéricos² no Brasil se deu concomitantemente ao desenvolvimento de uma política pública de combate à aids. Nesse contexto, a produção pública de medicamentos foi considerada uma dupla alternativas para resolver a questão do orçamento para compra de ARVs: primeiro, pela produção dos ARVs não patenteados e, segundo, pelo desenvolvimento do produto final daqueles ARVs patenteados com base na importação do insumo farmacêutico ativo (IFA) ou pelo desenvolvimento do IFA por empresas nacionais (LOYOLA, 2010; CHAVES, 2016).

Como país pioneiro na adoção de políticas de saúde para garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs, o Brasil, por meio do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, desde 1996, vem empreendendo esforços para conjugar estratégias de prevenção e tratamento. O aumento do número de casos de aids e a progressiva incorporação de novos medicamentos ao programa do governo resultam em crescente aumento dos gastos com medicamentos para o tratamento dessa doença. Neste contexto, a concessão de patentes farmacêuticas a laboratórios estrangeiros leva a inúmeros debates focados no acesso a medicamentos e no direito à saúde (MARQUES, 2000).

Diante do comprometimento da sustentabilidade dos programas nacionais públicos de saúde para a terapia com ARVs, entidades da sociedade civil, especialmente as organizações não governamentais (ONGs), iniciaram campanhas na defesa do acesso ao tratamento antirretroviral como medida de justiça social e de proteção dos direitos humanos (LOYOLA, 2008). Neste contexto, destaca-se a maior organização internacional de ajuda humanitária na área de saúde no mundo, a organização Médicos Sem Fronteira (MSF) que atua no Brasil desde 1993 (VILLELA, 2010).

A trajetória pelo mundo do HIV e da aids atravessou as últimas três décadas, mas apenas recentemente o fim da epidemia se colocou no horizonte de

² Medicamentos genéricos - Definidos como: "medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB, ou na sua ausência pela DCI", nos termos do Art. 3, inciso XXI, da Lei n. 6.360/73, com a redação dada pela Lei n. 9.787/99.

pesquisadores, governos, setores da sociedade civil organizada e organismos internacionais como proposta de meta global factível para o ano de 2030, como preconiza o UNAIDS³. Em maio de 2014, durante a realização do “I Fórum Latino-americano e do Caribe sobre o contínuo de atenção ao HIV”, realizado na Cidade do México, o Brasil e demais países da região estabeleceram as chamadas metas “90/90/90”, a saber: 90% das pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) conhecendo seu *status* sorológico; 90% das PVHA seguindo terapia antirretroviral (TARV); e 90% das pessoas em TARV atingindo supressão viral, até o ano de 2020 (BENZAKEN e CHUSTER, 2015).

Saúde Pública e Propriedade Intelectual

O preço abusivo dos antirretrovirais vem suscitando, no cenário internacional, o debate de temas relativos à propriedade intelectual, mais precisamente sobre as patentes farmacêuticas⁴ e a sustentabilidade das políticas de acesso a estes medicamentos. No caso brasileiro, a tensão gerada pelas patentes é potencializada em função das características da política de assistência farmacêutica. Tal política tem evoluído no sentido de propiciar atendimento de melhor qualidade aos usuários, o que inclui a garantia de acesso a medicamentos novos e mais eficazes, leia-se: inovadores e patenteados, o que representa uma pressão sobre os gastos públicos com medicamentos (SOARES, 2011). Estudos realizados por Castro (2013) mostram uma forte participação dos medicamentos utilizados no tratamento do HIV/Aids (42,8%) na amostra dos principais medicamentos patenteados dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica entre 1999 e

³ UNAIDS – É o programa das Nações Unidas criado em 1996 e que tem a função de criar soluções e ajudar nações no combate à AIDS. Tem como objectivo prevenir o avanço do HIV, prestar tratamento e assistência aos afectados pela doença e reduzir o impacto socioeconómico da epidemia. Disponível em: < <http://www.unaids.org.br>>. Acesso em: 20 dez. 2015.

⁴ Patente farmacêutica: É uma patente de invenção que garante um monopólio temporário às empresas farmacêuticas, de forma a permitir o retorno dos investimentos realizados em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), em troca de disponibilização do conhecimento por ela protegido. Essa exceção à livre concorrência possibilita que o titular da patente determine livremente os preços dos medicamentos durante o período de exclusividade (CHAVES, 2006).

2012, refletindo a relevância do montante gasto com medicamentos no âmbito do Programa DST/AIDS.

Na interface entre o acesso a medicamentos e os direitos de propriedade intelectual surge uma multiplicidade de interesses e fatores conflitantes, tais como a ausência de substitutos viáveis nos mercados e versões genéricas de determinados medicamentos, o que compromete o abastecimento de sistemas públicos de saúde, em particular pelos preços elevados de aquisição normalmente praticados pelas empresas titulares e fabricantes (BASSO *et al*, 2007).

As patentes farmacêuticas conferem direitos de exclusividade aos seus titulares de exploração das invenções, o que facilita a ocorrência de abusos, tais como, imposição de preços excessivos aos medicamentos patenteados, imposição de condições abusivas para o licenciamento dos mesmos, dentre outros, restringindo o acesso desses produtos essenciais pela maioria da população dos países em desenvolvimento e menos desenvolvidos (LILLA, 2004; CHAVES, 2006).

É importante esclarecer que a viabilidade de produção local de um fármaco ou de seus intermediários patenteados, por terceiros, implica a obtenção de licença voluntária a ser concedida pelo proprietário da patente, ou declaração de licenciamento compulsório⁵, adotado pelo Governo, de todas as patentes envolvidas com o produto, o que inclui as do fármaco, intermediários, processo (ou processos) de obtenção das substâncias, composições contendo o fármaco patenteados ou composições patenteadas, mesmo que o fármaco não esteja mais patenteados (PINHEIRO, 2010).

Como alternativas para viabilizar uma melhor estratégia a ser aplicada entre os dois setores, encontra-se justamente a possibilidade de criação de diretrizes pautadas na discussão dos problemas relacionados aos preços de aquisição dos medicamentos praticados pela indústria farmacêutica e demais custos sociais relacionados, possibilitando uma revisão da política industrial e patentária na área farmacêutica e a observância das obrigações internacionais assumidas pelos

⁵ Licenciamento Compulsório: Incorporado pela Lei 9.279/96, em seus arts 68 a 74. Concedido nos casos em que o titular exerça os direitos decorrentes da patente de forma abusiva, ou por meio dela praticar abuso de poder econômico. Pode ser decretado de ofício, quando da ocorrência de emergência nacional e interesse público, onde se insere, a título de exemplo, a garantia e preservação da política de acesso a medicamentos essenciais. (BRASIL, 1996).

Estados, em particular, no contexto da proteção dos direitos humanos e do acesso à saúde.

Um fator de fundamental importância na implementação da política de acesso universal do Brasil foi a capacidade de produzir medicamentos ARVs localmente. Empresas públicas nacionais e as empresas farmacêuticas privadas foram capazes de produzir estes medicamentos a custos muito inferiores aos cobrados por empresas transnacionais. A produção desses medicamentos começou no início de 1990, uma vez que o direito de propriedade intelectual em vigor na época (Lei 5.772/71) (BRASIL, 1971) não incluía o reconhecimento de patentes para produtos e processos farmacêuticos (CORRÊA e CASSIER, 2010).

No Brasil, até os anos de 1996, a cópia de medicamentos era lícita já que, em nosso país, não se concedia patentes para produtos farmacêuticos. A partir da Lei da Propriedade Industrial (LPI), Lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996 (BRASIL, 1996a), este cenário foi modificado tendo em vista a obrigatoriedade de se conceder patentes para o setor farmacêutico (GUIMARÃES; CORREA, 2007).

A cópia de medicamentos por meio da engenharia reversa, no Brasil, especialmente no caso dos ARVs, foi importante para a continuidade do Programa PN-DST/Aids. Assim, a partir de 1997, para os medicamentos que não estavam protegidos por patentes, o país adotou uma política de incentivar a produção interna dos mesmos (LOYOLA, 2008).

Anteriormente, durante os anos de 1980 havia sido criada a Companhia de Desenvolvimento Tecnológico (CODETEC), uma firma de serviços tecnológicos que respondia ao mesmo tipo de política do Ministério da Saúde, na época representada pelas ações da CEME. A CODETEC tinha o objetivo de integrar pesquisadores universitários e empresários para desenvolver matérias-primas farmacêuticas de interesse para a saúde pública no Brasil. Assim, a CODETEC se dedicou ao desenvolvimento, por meio de engenharia reversa, de processos de produção fármacos e medicamentos essenciais para o Ministério da Saúde (CASSIER; CORREA, 2008). Foram construídas plantas-piloto integradas e versáteis, para produção também de produtos de química fina, e vários laboratórios de apoio. A CODETEC chegou a empregar cerca de 300 funcionários, desenvolveu 80 processos, dos quais 20 chegaram a ser comercializados por empresas nacionais (LEITE, 2008).

A interação entre os LFO e as empresas privadas nacionais gerou um processo de aprendizado tecnológico oriundo da cópia de medicamentos. A título de exemplo, tem-se a parceria entre um laboratório de genéricos de Campinas e Farmanguinhos para aperfeiçoar os processos de síntese de zidovudina, estavudina e didanosina. No caso da didanosina, o domínio completo da sua tecnologia permitiu o controle do mercado frente aos fabricantes indianos. Esta mesma parceria foi estabelecida para a cópia da molécula da nevirapina onde a Farmanguinhos coube a pesquisa bibliográfica e a síntese em escala laboratorial, já o aumento de escala ficou sob responsabilidade da empresa privada (CASSIER; CORREA, 2010).

Outra empresa que merece destaque nesse processo é a Microbiológica Química e Farmacêutica que estabeleceu uma base estruturada para o desenvolvimento de processos sintéticos para nucleosídeos antivirais em escala laboratorial e, posteriormente, em escala industrial. Nesta empresa foram produzidos os antivirais: zidovudina, estavudina e lamivudina (3TC) com um nível de sofisticação bastante elevado no que concerne à síntese química. No caso do 3TC, cuja síntese é de grande complexidade, a empresa atingiu uma competência incontestável na síntese industrial de nucleosídeos, o que permitiu um maior investimento em pesquisa e desenvolvimento para a criação de novos agentes antivirais, além da capacidade de inovar na área de fármacos (RABI, 2007).

É indiscutível que a promoção da autonomia nacional que perpassa esses programas industriais de cópia de ARV representa não só o fortalecimento do aprendizado tecnológico, como também uma alternativa para redução do preço destes medicamentos, além do esforço às iniciativas industriais. Dito de outra forma, a estratégia adotada pelo governo, em investir na infra-estrutura e capacitação dos LFO visando à fabricação local de ARV auxiliou na promoção do acesso aos medicamentos. Contudo, para a cópia de medicamentos é necessário se ajustar às limitações do escopo da proteção patentária. O ponto de partida no processo da cópia por engenharia reversa é a pesquisa bibliográfica que inclui a coleta e a leitura de artigos científicos, documentos de patentes, entre outros.

Em 1994, com a assinatura do Acordo de Marraqueche, é criada a Organização Mundial do Comércio (OMC), que substituiu o antigo Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT), e passa a ser a responsável pela administração e acompanhamento da execução de uma série de acordos relacionados ao comércio, entre eles o Acordo sobre Aspectos dos Direitos da Propriedade Intelectual

relacionados ao Comércio – ADPIC (TRIPS - Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) (BRASIL, 1994).

As principais modificações introduzidas pelo Acordo TRIPS são a obrigatoriedade de proteção para todos os setores tecnológicos e a previsão de sanções comerciais para os países que infringissem o Acordo (BRASIL, 1994). A sistemática de implementação e aplicação do TRIPS trouxe sérias implicações para o estabelecimento de políticas nacionais de saúde pública. Ao contrário dos períodos anteriores, nos quais prevalecia a liberdade dos países para o estabelecimento de suas normas internas relacionadas à propriedade intelectual, o TRIPS buscou, fundamentalmente, fixar padrões mínimos de proteção que devem ser seguidos compulsoriamente pelos Estados membros (CASTRO, 2013).

Por outro lado, o Acordo TRIPS também admite exclusões de patenteabilidade por motivo de ordem pública, moral, inclusive para proteger a vida e a saúde humana, ou mesmo a fim de evitar prejuízos ao meio ambiente. Também se aceita a exclusão de proteção a métodos terapêuticos, cirúrgicos ou de diagnósticos, de plantas e animais, salvo microorganismos, bem como de processos essencialmente biológicos (BRASIL, 1994).

Com a criação da OMC em 1994 e com a assinatura do Acordo TRIPS, todos os países membros da Organização foram obrigados a alterar suas legislações nacionais e reconhecer um padrão mínimo de proteção à propriedade intelectual em todos os campos tecnológicos, inclusive o farmacêutico. Imediatamente após a aprovação do TRIPS os países desenvolvidos deram início a um movimento para garantir que a implementação de suas obrigações em cada sistema jurídico nacional fosse a mais plena possível. A partir de então, se instalou uma significativa pressão internacional oriunda dos países desenvolvidos para que os demais países antecipassem a implementação do TRIPS, adotassem padrões de proteção além do mínimo exigido pelo TRIPS, bem como limitassem o uso das flexibilidades e salvaguardas nele contidas (DEERE, 2008).

As flexibilidades previstas no Acordo TRIPS de interesse para o setor saúde compreendem a importação paralela⁶, uso experimental⁷, exceção bolar⁸ e licença

⁶ Importação paralela: O mecanismo de importação paralela refere-se à exaustão internacional de direitos. Permite que o país importe um produto protegido por patentes de um outro país, onde esse

compulsória, as quais favorecem, em diferentes níveis, a entrada de medicamentos genéricos no mercado. Com a competição ocorre a redução dos preços dos medicamentos, favorecendo o acesso mediante o aumento da capacidade aquisitiva das pessoas e dos governos. Adicionalmente, é importante ressaltar que a incorporação dessas flexibilidades na legislação nacional pode minimizar os potenciais efeitos negativos dos direitos conferidos pela patente na implementação de políticas de desenvolvimento econômico e social (CHAVES, 2005).

O Acordo previa um prazo para que os países em desenvolvimento e países de menor desenvolvimento sócio-econômico, científico e tecnológico relativo que não reconheçam patentes para alguns campos tecnológicos – como produtos e processos farmacêuticos – passassem a fazê-lo. Os países em desenvolvimento teriam até 2005 para incorporar o padrão mínimo de proteção patentária em suas legislações internas e os países menos desenvolvidos teriam até 2016, conforme previsto na Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública, assinada em 2001. A Declaração de Doha reconhece a gravidade dos problemas de saúde pública, especialmente aqueles resultantes da AIDS, tuberculose, malária e outras epidemias, que afetam os países em desenvolvimento e os menos desenvolvidos (CORREA, 2005). A Declaração reafirma o direito dos membros da OMC de utilizarem, em toda sua extensão, as disposições do acordo TRIPS que fornecem as flexibilidades necessárias à proteção da saúde pública (BERMUDEZ; OLIVEIRA; ESHER, 2004). Mas, a capacidade dos países em desenvolvimento de resistir às pressões mostrou-se extremamente limitada em termos práticos, seja em função da sua dependência econômica dos mercados norte-americano e europeu, seja por função do compreensível desejo de manter boas relações políticas e comerciais com as nações dotadas de maior poderio em termos globais. As indústrias

mesmo produto foi colocado no mercado pelo detentor da patente ou por terceiros por ele autorizados. Prevista no art. 6 do TRIPS (CHAVES, 2005).

⁷ Uso experimental: Refere-se à possibilidade de exploração do objeto patentado para fins de investigação científica. Trata-se, na realidade, de uma flexibilidade que garante a possibilidade de aproveitamento da informação disponibilizada pelo detentor da patente para fins de pesquisa. Prevista no art. 30 do TRIPS (CHAVES, 2005).

⁸ Exceção bolar: Permite o uso da invenção para a realização de testes para fins de aprovação do registro de comercialização em agência reguladora, antes da expiração da patente. Isso possibilita a entrada de medicamento genérico imediatamente após a expiração da patente. Prevista no art. 30 do TRIPS (CHAVES, 2005).

multinacionais, principalmente as norte-americanas e europeias dos setores químico-farmacêutico e de tecnologia da informação, estavam fortemente engajadas na assinatura do TRIPS, pressionando seus respectivos governos, por meio de lobbies, no desejo de obter um texto final que garantisse amplos direitos de propriedade via patentes para seus inventos (DRAHOS, 1999; CORREA, 2005; DEERE, 2008; GUIMARÃES, 2010).

O Brasil não aproveitou o período de transição de 10 anos que foi dado pela OMC para passar a reconhecer patentes na área de medicamentos, tal como havia sido oferecido aos países em desenvolvimento. E foi no contexto internacional de forte pressão dos países industrializados que se deu o processo político legislativo que resultou na aprovação e promulgação da nova Lei da Propriedade Industrial (LPI), Lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996 (BRASIL, 1996a), em grande medida para atender aos interesses das empresas farmacêuticas norte-americanas. Essa lei chegou num momento em que crescia enormemente a pressão por medicamentos no âmbito do Judiciário e o período de pressão internacional coincidiu também com o aprofundamento da política setorial adotada pelo Brasil para o desenvolvimento da indústria químico farmacêutica (LOYOLA, 2010; REIS; VIEIRA; CHAVES, 2011; CASTRO, 2013).

Uma das principais vantagens de aproveitar o período de transição seria favorecer o fortalecimento dos laboratórios nacionais para enfrentar a concorrência com as empresas transnacionais de medicamentos, intensivas em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D). O Brasil utilizou o período de transição por menos de dois anos, tendo alterado sua lei já em 1996, com aplicação a partir de maio de 1997. Além disso, a legislação brasileira deixou de adotar algumas das flexibilidades permitidas pelo TRIPS e, em alguns aspectos, foi além do requerido pelo Acordo (REIS; VIEIRA; CHAVES, 2011).

A aprovação no país da nova LPI modificaria amplamente o cenário que se tinha construído até então, com a viabilização do acesso a medicamentos por meio da produção local a preços acessíveis. A obrigatoriedade de se conceder patentes para o setor farmacêutico – imposta por TRIPS – mudaria completamente este cenário, com influencia direta na política de acesso universal vigente no Brasil, uma vez que os medicamentos protegidos por patentes não poderiam ser produzidos sem autorização de seu titular.

Contraditoriamente, no mesmo ano de 1996, em ambiente de forte mobilização social e demanda da Coordenação Nacional de AIDS, foi aprovada a Lei nº 9.313/96 – também conhecida como Lei Sarney – fortalecendo o marco legal já existente para a garantia do acesso a ARVs. A aprovação desta lei foi determinante para a melhor estruturação do Programa Nacional de AIDS no que se refere à compra de medicamentos. Os recursos orçamentários para a compra de ARVs e as normas para sua aquisição e distribuição foram assegurados, e os critérios para o tratamento estabelecidos pelo MS (LOYOLA, 2010).

Posteriormente, em 2001, com o instituto da Anuência Prévia, outorgada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a atuação do setor de saúde no processo de concessão de patentes farmacêuticas foi incorporada pela Lei 10.196/2001, que incluiu o artigo 229C⁹ na legislação brasileira da propriedade industrial. Este dispositivo determinou que a concessão de patentes na área farmacêutica somente poderia ser concedida com a anuência prévia da ANVISA, órgão responsável pela segurança sanitária e pela garantia da qualidade dos medicamentos no país. Devido à importância do tema e a essencialidade dos produtos farmacêuticos, o legislador brasileiro entendeu que matéria de tal importância mereceria o exame mais cuidadoso e tecnicamente competente possível que o Estado brasileiro pudesse dispor. O papel da ANVISA na anuência prévia não é, assim, o de simples interferência no processo de concessão de patentes, atribuído ao INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), trata de uma medida para proteção dos pacientes, evitando-se que seja concedida uma patente imerecida para medicamento (GUIMARÃES, 2008; REIS; VIEIRA; CHAVES, 2011; SOARES, 2011).

Saúde Pública e Subsídio ao Exame a Pedidos de Patente

A LPI, redigida de modo a cumprir as diretrizes mínimas do acordo TRIPS, inclui no seu escopo, também, disposições que visam minimizar as imposições

⁹ Art. 229C da Lei nº 9.279/96: A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. (Incluído pela Lei nº 10.196, de 2001).

trazidas pelo Acordo, onde uma delas é o subsídio ao exame (oposição) de pedido de patente estabelecido no art. 31 da lei¹⁰, o qual pode ser apresentado até o final de exame. Através do subsídio ao exame, terceiros podem apresentar esclarecimentos fundamentados e documentos de modo a auxiliar o examinador durante o exame do pedido de patente, para impedir que patentes sejam concedidas indevidamente. Esses documentos e esclarecimentos devem comprovar que os critérios de patenteabilidade, necessários à concessão das patentes, não foram atendidos. O dispositivo de subsídio ao exame é utilizado com a finalidade de evitar o patenteamento da tecnologia que: (i) encontra-se em domínio público, (ii) não apresenta os requisitos de patenteabilidade; (iii) não foi suficientemente descrita, (iv) não trata de invenção e; (v) não consiste de matéria patenteável (BARROSO, 2010).

No Brasil essa salvaguarda foi aplicada ao pedido de patente do ARV Tenofovir, incluído no consenso terapêutico brasileiro e amplamente utilizado no tratamento da HIV/Aids. Ao pedido de patente do tenofovir foram apresentados três subsídios: pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, em 2005; pela Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (Abia), em 2006 e pela Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, em 2007. Diferentemente da licença compulsória que é decretada após a patente já ter sido concedida, ocasionando a suspensão temporária do direito de propriedade atribuído pela carta patente ao seu detentor, o procedimento de subsídio ao exame acarreta menos danos técnicos e políticos para o governo por ocorrer, antes da concessão da carta patente, ao longo do processo de exame do pedido de patente. O subsídio ao exame apresentado para o ARV tenofovir foi de grande relevância para o país, uma vez que, face ao seu indeferimento, o tenofovir pode ser produzido e comercializado por qualquer laboratório interessado no país, não havendo impedimento legal e nem a necessidade de pagamento de *royalties* para o depositante do pedido. (BARROSO e QUEYRAS, 2011; BARROSO, 2013).

¹⁰ Art. 31 da Lei nº 9.279/96: Publicado o pedido de patente e até o final do exame, será facultada a apresentação, pelos interessados, de documentos e informações para subsidiarem o exame. Parágrafo único. O exame não será iniciado antes de decorridos 60 (sessenta) dias da publicação do pedido.

Outro exemplo de subsídio ao exame, apresentado pela ABIA em conjunto com outras Associações junto ao INPI, em dezembro de 2006, foi o do medicamento Kaletra®, que compreende os compostos conhecidos como ritonavir e lopinavir. O referido subsídio apresentou como objetivo o oferecimento de argumentos técnicos para que o pedido de patente do medicamento ARV não fosse concedido. No caso da composição lopinavir/ritonavir, a empresa, Abbott Laboratories, fez um pedido de segunda patente (pedido de patente dividido)¹¹ para o produto. A primeira patente já havia sido concedida pelo mecanismo pipeline¹² – dispositivo da lei brasileira considerado por muitos juristas como sendo inconstitucional e que permitiu a concessão de patentes sem avaliação dos requisitos de patenteabilidade previstos em lei. Ocorre que, de acordo com os argumentos apresentados, não havia qualquer previsão legal para o requerimento de divisão de pedidos de patentes pipeline. Assim, estes pedidos de patente não poderiam ser concedidos pelo INPI por não atenderem os requisitos de patenteabilidade previstos na legislação brasileira. Segundo as alegações das Associações, com o constante crescimento do número de pacientes que manifestam intolerância à primeira linha de tratamento, cada vez mais pessoas teriam o Kaletra® incluído em seu tratamento fornecido pelo Ministério da Saúde. E com isso, os gastos do Programa Nacional DST/AIDS com este medicamento seriam cada vez mais altos, aumentando o risco de insustentabilidade da política de acesso universal e gratuito ao tratamento da AIDS no Brasil (GTPI,

¹¹ Pedido de Patente Dividido: O pedido de patente pode ser dividido em dois ou mais, de ofício ou a requerimento do usuário, até o final do exame, desde que faça referência específica ao pedido original e não exceda à matéria revelada constante do pedido original (Art. 26 da LPI). Os pedidos divididos terão a data de depósito do pedido original e o benefício de prioridade deste, se for o caso, e estarão sujeitos a pagamento das retribuições correspondentes (Art. 27 e Art. 28 da LPI, respectivamente). Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/arquivos/manual-para-o-depositante-de-patentes.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2015.

¹² Patente Pipeline: As patentes pipeline estão previstas nos artigos 230 e 231 da LPI – os quais possibilitaram depósitos de patentes em campos tecnológicos para os quais o Brasil não concedia patentes até então (principalmente medicamentos e alimentos). As patentes pipeline (ou patentes de revalidação) tiveram um mecanismo de processamento diferente das demais patentes solicitadas no Brasil. O depósito de pedido de patente pelo mecanismo pipeline foi aceito pelo período de um ano, entre maio de 1996 e maio de 1997 e “revalidariam” nacionalmente patentes de medicamentos, alimentos e produtos e processos químico-farmacêuticos concedidos em outros países. Estes pedidos passaram apenas por uma análise formal e seguiram os termos da patente concedida no exterior, não sendo submetidos a uma análise técnica dos requisitos de patenteabilidade pelo escritório de patentes brasileiro, o INPI. Disponível em: <http://www.abiaids.org.br/_img/media/PergResp_PIPELINE_PT.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2015.

2006). Após decisão recursal na esfera administrativa o pedido de patente foi negado em 12/04/2016 no INPI (INPI, 2016).

É mister destacar que essa flexibilidade deve ser utilizada antes de qualquer outra quando se deseja a comercialização e/ou produção de determinado produto para o qual haja um depósito de pedido de patente. Isso porque o uso de outras salvaguardas, como principalmente o licenciamento compulsório, tendem a gerar grande desgaste técnico e político para os governos e integrantes de comissões responsáveis pela efetivação do licenciamento. Além do tempo reduzido para finalizar o processo nos casos que contam com subsídio se comparado ao tempo gasto em processo de licenciamento compulsório. É um procedimento muito utilizado pelas empresas farmacêuticas e deve também ser considerado um instrumento importante dos LFO que atuam no mesmo mercado e desejem influenciar a concorrência para a redução de preços.

Licenciamento Compulsório

Diante do papel que a indústria farmacêutica tem desempenhado em influenciar a formulação de políticas do Acordo TRIPS e a política comercial norte-americana, é também importante mencionar que o período durante o qual o Brasil deliberou o licenciamento compulsório, uma mudança estava ocorrendo nas ambições de algumas das multinacionais farmacêuticas, que atuaram naquele momento com o objetivo de aumentar a receita em regiões recentemente industrializadas que estavam crescendo. Naquele período, segundo dados apresentados por Rosenberg (2010), por exemplo, os Estados Unidos (EUA) contribuíram com cerca de 36% do crescimento total em vendas de produtos farmacêuticos em 2007, valor que diminuiu 18% em cinco anos. As vendas da Abbott nos EUA caíram 7,5 por cento no ano de 2006, enquanto o crescimento das vendas internacionais aumentou 10,9 por cento (ROSENBERG, 2010).

No que diz respeito às flexibilidades ou salvaguardas previstas no sistema mundial de patentes, a licença compulsória, que é uma autorização para que terceiros explorem um produto ou processo patenteado, sem o consentimento do titular da patente, é considerada um elemento crucial para o manejo de políticas de

saúde dos países membros da OMC, já que serve para limitar os direitos do detentor da patente quando prevalecer o interesse coletivo (CHAVES, 2005).

Diante da proliferação da aids, a discussão sobre o licenciamento compulsório ficou mais evidente, tendo em vista o custo elevado dos medicamentos ARVs e, conseqüentemente, a ameaça de limitação de acesso, em um contexto social de forte luta de ativistas, ONGs e ONG/Aids para garantia de seus direitos fundamentais. Com o efetivo cumprimento da Lei nº 9.313/96 (BRASIL, 1996b), de acesso universal ao tratamento anti-HIV/Aids, o Programa PN-DST/Aids passou a ser considerado um modelo de referência na distribuição de medicamentos ARVs, sendo prioridade da política de saúde governamental a redução de preços dos ARVs protegidos por patentes, junto às indústrias farmacêuticas (BERMUDEZ; OLIVEIRA; ESHER, 2004).

No período entre 2001 e 2005, a licença compulsória representou para o Brasil um instrumento essencial na negociação de preços de alguns medicamentos ARVs protegidos por patente, como os fármacos efavirenz, nelfinavir e kaletra. Diante da iminência de serem licenciados compulsoriamente, tiveram seus preços reduzidos nas sucessivas negociações realizadas pelo governo de forma a atender o Programa PN-DST/Aids (LOYOLA; GUIMARÃES; VILLELA, 2010).

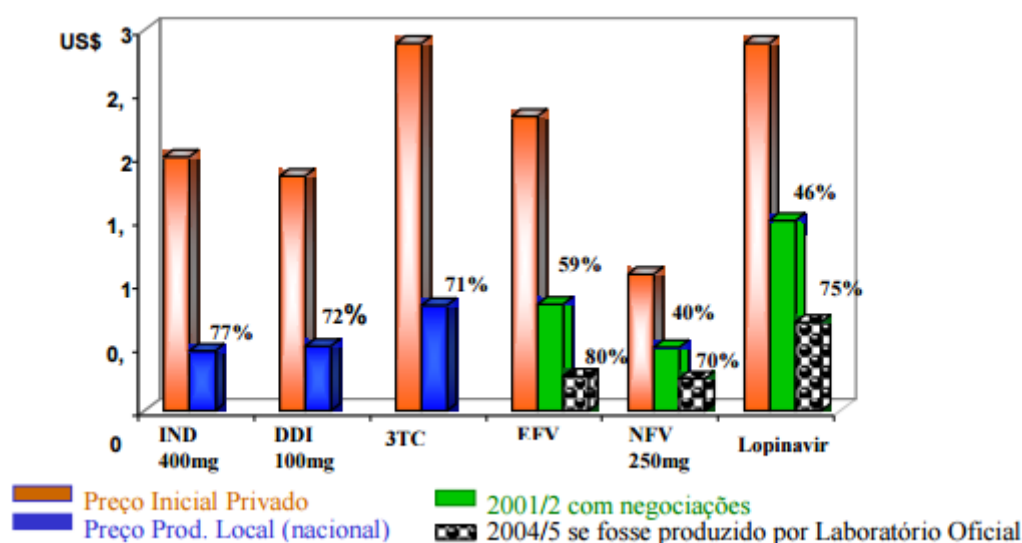
No ano de 2005 (Gráfico 1), somente com a divulgação pelo MS de que os laboratórios farmacêuticos oficiais teriam capacidade tecnológica para a produção de Efavirenz (EFV), Nelfinavir (NFV) e Lopinavir, os preços caíram 59%, 40% 46% respectivamente. Caso fosse concretizada a licença compulsória, a produção pelos laboratórios oficiais ainda seriam 80%, 70% e 75% mais baratos (MAGALHÃES, J. L.; BOECHAT, N., 2008).

Em 2007, diante da não redução significativa de preço do ARV efavirenz, a salvaguarda da licença compulsória, acabou vindo a ser utilizada pelo Brasil. O governo fez valer o disposto no artigo 31¹³ do Acordo TRIPS, bem como o previsto

¹³ Art. 31 do TRIPS: Outro uso sem autorização do titular - Quando a legislação de um Membro permite outro uso do objeto da patente sem a autorização de seu titular, inclusive o uso pelo Governo ou por terceiros autorizados pelo governo. Disponível em: <http://www2.cultura.gov.br/site/wp-content/uploads/2008/02/ac_trips.pdf>. Acesso em: 05 maio. 2014.

no artigo 71¹⁴ da lei nº 9.279/96, com base no interesse público existente. Assim, por meio do Decreto nº 6.108/07¹⁵, de 04 de maio de 2007 (BRASIL, 2007), o Presidente da República assinou o licenciamento compulsório do efavirenz, medida apoiada no interesse público, para fins de uso não comercial pelo MS (LOYOLA; GUIMARÃES; VILLELA, 2010).

Gráfico 1: Reduções de Preços de ARVs com a Produção Interna ou por Negociações



Legenda: IND=indinavir; DDI=didanosina; 3TC=lamivudina; EFV=efavirenz; NFV=nelfinavir
 Fonte: Coordenação DST/AIDS do Ministério da Saúde, 2005.

Durante o período inicial do licenciamento, para atender ao PN-DST/Aids, a versão genérica do efavirenz foi importada da Índia enquanto a produção local estava sendo preparada em LFO como o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) (CASSIER; CORREA, 2008). Posteriormente, o medicamento efavirenz passou a ser produzido no Brasil por meio de um consórcio coordenado por

¹⁴ Art. 71 da Lei no 9.279/96: Nos casos de emergência nacional ou interesse público, declarados em ato do Poder Executivo Federal, desde que o titular da patente ou seu licenciado não atenda a essa necessidade, poderá ser concedida, de ofício, licença compulsória, temporária e não exclusiva, para a exploração da patente, sem prejuízo dos direitos do respectivo titular. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm>. Acesso em: 05 maio. 2014.

¹⁵ Segundo o Art. 1º do Decreto nº 6.108/07: “Fica concedido, de ofício, licenciamento compulsório por interesse público das Patentes nos 1100250-6 e 9608839-7”. O PI1100250-6 protege a molécula do efavirenz e o PI9608839-7 refere-se a um processo de síntese assimétrica para preparar este princípio ativo. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Decreto/D6108.htm>. Acesso em: 10 ago. 2014.

Farmanguinhos, compreendendo uma parceria entre os LFO (Farmanguinhos e LAFEPE) e as empresas: Globe Química (SP), Cristália (SP) e Nortec (RJ). A produção do princípio ativo coube às três empresas privadas formadoras do consórcio, enquanto que o desenvolvimento da tecnologia e a produção final do medicamento passou a ser realizada pelos LFO (SOARES, 2011). O licenciamento do efavirenz resultou numa economia de mais de cem milhões de dólares com a compra do medicamento nos anos de 2007 a 2011, bem como no aumento do número de pacientes em tratamento com o Efavirenz, que saltou de 75 mil em 2007 para 105 mil em 2011 (NOGUEIRA, 2013).

No caso da iminência de uma licença compulsória, a cópia do medicamento patenteado em escala laboratorial começa pelo estudo em bases de dados de patentes com vistas a identificar quais os documentos de patentes relevantes, poderiam vir a ser objeto do licenciamento. Depois de selecioná-los, a reprodução em escala de laboratório é iniciada, tarefa que requer um conhecimento prévio de propriedade industrial e; também, de bases bibliográficas sobre o objeto em questão e problemas em torno. Muitas vezes, aqueles que publicam são também os inventores ou membros de seu grupo, publicando muitas informações importantes para a cópia, mas nunca a tecnologia visada na patente. A própria preparação de licenças compulsórias constitui uma fase da aquisição de conhecimentos e de aprendizado tecnológico, por meio da análise de documentos de patentes, engenharia reversa em laboratórios, trocas de informações entre laboratórios públicos e privados, e visitas de químicos a produtores de genéricos indianos e chineses. Logo, a produção local por meio da cópia se baseia na compilação de patentes e bibliografia aliados aos trabalhos laboratoriais de reprodução das rotas de síntese, na tentativa de reconstituir o *know-how* ausente dos documentos de patentes. Convém destacar que mesmo sem revelar todos os parâmetros dos processos de obtenção de um fármaco, os documentos de patentes representam um vetor importante de transferência de tecnologia no ato da cópia (CASSIER; CORRÊA, 2007, 2008; CORRÊA; CASSIER, 2013, 2013a).

Interessante observar que, na tentativa de diminuir o hiato entre o que está descrito no documento de patente e o que é reivindicado - ou por questões de ausência de informações no relatório descritivo que fundamentem as reivindicações (falta de suficiência descritiva) ou porque estas são amplas demais, cabe ao examinador de patentes exigir do depositante que o escopo da proteção esteja

limitado à matéria fundamentada no relatório descritivo ou que ele defina de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção (Art. 25 da LPI). A condição de suficiência descritiva é comumente citada no exame de patentes na área farmacêutica no Brasil já que um técnico no assunto ao ler um documento de patente deverá ser capaz de reproduzir o objeto a ser patenteado.

Particularizando para o caso do efavirenz, Farmanguinhos, em 2002, já havia avançado no estudo sobre a molécula (síntese, padrão para o controle de qualidade e formulação), porém encontrava dificuldades em uma etapa intermediária de síntese, considerada muito complexa e de difícil reprodutibilidade a partir do documento de patente que protege o efavirenz. Tal fato demonstra as dificuldades encontradas pelos profissionais em reproduzir os protocolos de síntese de fármacos descritos nos documentos de patentes (CORRÊA; CASSIER, 2010, 2013, 2013a).

Para os profissionais que trabalharam na reprodução do efavirenz, foi necessário somar as informações contidas nos documentos de patentes aos conhecimentos baseados na experiência prática para obter este fármaco com o mesmo nível de qualidade daquele protegido por patente; o que de certa forma vem a corroborar a assertiva de que, comumente, os documentos de patente não revelam o *knowhow* técnico relacionado à fabricação de um fármaco. A parceria entre Farmanguinhos e o consórcio formado pelas três empresas farmoquímicas nacionais (Cristália, Nortec e Globe Química) para o desenvolvimento e produção do efavirenz foi também essencial no processo de implementação da licença compulsória (CASSIER; CORRÊA, 2003, 2007; CORRÊA; CASSIER, 2013, 2013a).

O licenciamento compulsório do efavirenz permitiu ao governo reduzir o custo do fármaco de US\$ 576 para US\$190 por paciente por ano. Inicialmente a versão genérica foi importada da Índia, por um terço do preço oferecido pela Merck e, até 2008, estimou-se que o governo já havia economizado cerca de 75 milhões de dólares. O primeiro lote da versão de produção local foi disponibilizado em janeiro de 2009 a um preço que era de 45 por cento do preço proposto pela Merck antes da licença compulsória. Este resultado não só ajudou o país a resistir à ameaça para a sustentabilidade do PN-DST/AIDS, mas, também reforçou a credibilidade do Brasil para negociações futuras. Além disso, revigorou a produção industrial farmacêutica nacional e permitiu a transferência de tecnologia (ROSENBERG, 2010).

Tendo em vista os indicativos positivos de sucesso da aplicação da medida do licenciamento compulsório às patentes do Efavirenz, era de se esperar o

crescimento da expectativa sobre a possibilidade de emissão de novas licenças compulsórias, especialmente para produtos com maior impacto financeiro no PN-DST/AIDS. Entretanto, após o referido licenciamento do Efavirenz, não foi levada cabo outras iniciativas governamentais em relação a quaisquer outros medicamentos dispensados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Parcerias de Desenvolvimento Produtivo

Em virtude da vulnerabilidade externa (importação de fármacos e intermediários) em relação à produção de medicamentos ARVs para atendimento da demanda dos usuários, uma nova estratégia foi, então, adotada pelo governo. Esta nova estratégia se consolidou com a edição da Portaria do MS nº 374, em 28 de fevereiro de 2008, que instituiu, no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008) e do Decreto Presidencial de 12 de maio de 2008, que criou, no âmbito do Ministério da Saúde, o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS) (BRASIL, 2008; MOREIRA NETO e GARCIA, 2013).

Foi então, instituída uma política pública que englobava concomitantemente a saúde, a indústria, a ciência e a tecnologia e que apresentava como um dos pilares o fortalecimento dos LFO, com vistas à promoção do patamar competitivo, redução da defasagem tecnológica do país, e promoção do desenvolvimento econômico, científico e tecnológico do país. Grande também era a preocupação com a balança comercial, bastante desfavorável ao Brasil, na época e por muito tempo na história recente (NOGUEIRA, 2012; MOREIRA NETO e GARCIA, 2013).

Através da Portaria do Ministério da Saúde nº 374/2008 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008) foram estabelecidas as principais diretrizes de celebração de parcerias do setor público com o setor privado, para a transferência de tecnologia de produção de medicamentos. No segmento farmacêutico os objetivos específicos do programa compreendem modernizar os LFO em termos tecnológicos e organizacionais e capacitá-los para estabelecer parcerias com o setor produtivo privado. A celebração de parcerias realizada inicialmente entre o MS e os LFO seria o mecanismo utilizado para a promoção da transferência de tecnologia, com vistas ao desenvolvimento tecnológico e capacitação do complexo produtivo nacional. Ao

longo do processo caberia aos LFO firmar parcerias com empresas privadas dispostas a desenvolver projetos programados de recíproco interesse, com vistas a alcançar a redução da dependência tecnológica em relação aos laboratórios estrangeiros.

Para a concretização da nova política foram criadas as chamadas Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs), que configuram, portanto, alianças entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do SUS em longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para a saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; MOREIRA NETO e GARCIA, 2013).

O surgimento das PDPs¹⁶, a partir de 2009, como parte de uma política única que articula saúde e desenvolvimento voltados para o bem estar da população e do desafio de consolidar a produção nacional de tecnologias estratégicas para o SUS, representa uma ação do MS para auxiliar o desenvolvimento do Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS) no âmbito da política de acesso a medicamentos de qualidade aliada à produção de medicamentos estratégicos e aqueles de alto custo. Esta iniciativa visa contribuir para o desenvolvimento e inovação do parque fabril nacional de medicamentos, insumos farmoquímicos e biológicos, assim como favorecer a balança comercial do País através da disponibilização de medicamentos produzidos nacionalmente (REZENDE, 2013; CASTRO, 2013).

As PDPs envolvem parcerias que possibilitam aos LFO receberem a tecnologia transferida das empresas farmacêuticas privadas, produtoras de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos (IFAs). As parcerias implicam no aumento de repasse de recursos aos laboratórios, bem como no incremento da

¹⁶ As PDPs configuram-se como modalidade de encomenda tecnológica realizada pelo Estado na presença de risco tecnológico, nos termos do artigo 20 da Lei 10.973/2004 (“Lei da Inovação”) e à luz da Portaria Interministerial Nº 128, de 29 de maio de 2008. Não devem ser confundidas com as Parcerias Público-Privadas (PPPs) clássicas uma vez que estas são estabelecidas em consonância com a Lei 11.079/2004 que as define como contratos administrativos de concessão, na modalidade patrocinada ou administrativa, daí a nomenclatura de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) para as parcerias incentivadas pelo Ministério da Saúde, como um novo tipo de parceria ou colaboração público-privada.

capacidade tecnológica decorrente da absorção das diferentes tecnologias que estão sendo transferidas, como meio de indução ao desenvolvimento produtivo e tecnológico nacional (REZENDE, 2013; CASTRO, 2013).

Como advento da Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), a política de aplicação das flexibilidades de TRIPS, como o licenciamento compulsório, é substituída por uma estratégia de parcerias, envolvendo as detentoras das patentes para transferência de tecnologia com a garantia de compra pelo governo dos medicamentos produzidos ao longo da vigência da parceria. Para o Governo a parceria compreende também a redução da dependência externa de produtos estratégicos do SUS, promoção da capacitação tecnológica nacional e manutenção, simultânea, dos preços em patamares aceitáveis. A transferência de tecnologia compreende uma forma de evitar o licenciamento compulsório do medicamento pelo governo brasileiro (GRANGEIRO *et al*, 2006).

Entre as PDPs aprovadas pelo Ministério da Saúde, podemos citar o caso do medicamento ARV atazanavir (Reyataz), no qual a transferência de tecnologia e a integração gradativa do processo produtivo do medicamento e seu IFA compreende a base de sustentação para que seja firmado um compromisso de compra pelo MS. A viabilização da parceria, assinada em 2011, se deu por meio da associação do laboratório público Farmanguinhos com o laboratório parceiro privado, Bristol-Myers-Squibb (BMS) que realiza o desenvolvimento e transferência de tecnologia de produção para o primeiro (PORTAL FIOCRUZ, 2014).

De acordo com o Governo, a produção de ARV por um órgão público pode ser capaz de regular os preços de mercado e garantir seu abastecimento trazendo vantagens para os cofres públicos e para os portadores do vírus HIV que terão a segurança de tratamento continuado. São muitos os desafios para se manter políticas de acesso universal a medicamentos em conformidade com as regras de propriedade intelectual. Estes desafios compreendem a procura por alternativas dentro do atual sistema de patentes, forçando a implementação das flexibilidades ao TRIPS.

Neste sentido, é importante o constante monitoramento de novos medicamentos, concomitantemente ao fortalecimento da cooperação entre países em desenvolvimento, uma vez que eles provavelmente enfrentarão os mesmos problemas para os mesmos medicamentos e também a busca por alternativas

conjuntas contra os impactos negativos causados pelas patentes no acesso à saúde.

1 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A manutenção do programa DST/Aids bem como a compra de medicamentos de dispensação excepcional vem enfrentando diversos problemas, uma vez que os medicamentos são comercializados com preços cada vez mais elevados. Por outro lado, a quantidade de pessoas que necessitam de tratamento tem aumentado. Diante dessa realidade, é eminente cada vez mais iminente a necessidade de políticas públicas que possibilitem o acesso da população a medicamentos.

Os medicamentos são comercializados a preços elevados uma vez que devido ao acordo TRIPS os mesmos encontram-se protegidos por patentes.

Assim, estudos compreendendo temas relativos às patentes farmacêuticas, são de extrema relevância de modo a garantir à sustentabilidade das políticas de acesso a medicamentos e de produção pública e por isso, tem sido de grande interesse nos últimos anos. Portanto, a pesquisa sobre acesso a medicamentos antirretrovirais (ARVs) no Brasil tem sido uma área de grande interesse da Saúde Pública, o que torna relevante o estudo das estratégias de proteção de patentes para estes medicamentos associado à análise do ciclo dos medicamentos para a produção nacional no contexto das políticas públicas atuais, como as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs).

Em função do elevado custo dos medicamentos protegidos por patente, é essencial que as políticas de saúde considerem diretamente questões referentes à propriedade intelectual em toda a sua extensão, sobretudo, o uso lícito de dispositivos – salvaguardas ou “flexibilidades” previstas na lei brasileira de Propriedade Industrial. Um dos desafios da saúde pública no Brasil compreende a introdução de novas políticas públicas e estratégias que possam contribuir para o desenvolvimento do setor farmacêutico no país.

Portanto, o presente estudo visa analisar os documentos de patente e as políticas públicas propostas para o medicamento atazanavir, levando-se em conta a propriedade industrial bem como a relação entre registro sanitário, incorporação tecnológica, seleção de produto como medicamento estratégico.

Assim, a partir da dinâmica do caso citado, esta tese propõe-se a responder às seguintes perguntas:

1) Qual o perfil de patenteamento do antirretroviral atazanavir no Brasil e no mundo e a relação com a sua transferência de tecnologia?;

2) De que forma ocorreu a implementação da PDP do antirretroviral atazanavir no Brasil?;

3) Como a relação entre registro sanitário, incorporação tecnológica, seleção como medicamento estratégico para a produção nacional e o estabelecimento da PDP estão interligados e podem influenciar na produção pública atual do atazanavir?

O presente trabalho é constituído por três análises distintas e complementares que buscam responder a estas questões, justificando-se em função da importância do estudo das questões que norteiam as patentes dos medicamentos e a política de desenvolvimento produtivo, que configura uma contribuição tanto para a continuidade da política de acesso universal aos medicamentos antirretrovirais quanto para as políticas públicas em saúde em nosso país, onde o direito à saúde é preconizado na Constituição Federal como um direito fundamental do indivíduo. Assim, trata-se do primeiro estudo do atazanavir a aplicar e relacionar os resultados provenientes dos estudos de estratégia de patenteamento, registro sanitário, incorporação tecnológica e produção pública.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho consiste em analisar os documentos de patente e as políticas públicas propostas para o medicamento atazanavir, levando-se em conta a propriedade industrial bem como a relação entre registro sanitário, incorporação tecnológica, seleção como medicamento estratégico.

2.2 Objetivos Específicos

Verificar a estratégia de patenteamento do medicamento ARV atazanavir no Brasil e no mundo, com a finalidade de apresentar o mercado, a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a comercialização para esse medicamento.

Realizar levantamento do panorama atual dos depósitos de patentes relativas ao atazanavir, a fim de comparar as empresas depositantes, os países, os inventores e perfis das tecnologias desenvolvidas, bem como o impacto dessa proteção por patente na produção do medicamento e no equilíbrio entre os interesses dos titulares das patentes e o interesse público.

Analisar a implementação da PDP do medicamento antirretroviral atazanavir e verificar de que forma os resultados obtidos por meio desse dispositivo, podem viabilizar os objetivos da PDP que compreendem abastecer o MS brasileiro, nacionalizar a produção do medicamento, diminuir a dependência da importação, garantir a regulação de preço das vendas ao MS e facilitar o acesso ao medicamento, na perspectiva do desenvolvimento econômico e industrial.

Analisar o impacto da política de PDPs através do estudo de caso do atazanavir.

Analisar o ciclo do atazanavir que inclui o registro sanitário, a incorporação, a seleção como medicamento estratégico para a produção nacional e o estabelecimento da PDP.

3 METODOLOGIA

Para atingir a apresentação e discussão dos objetivos, a tese está organizada segundo o seguinte plano:

São apresentados três artigos, distribuídos nos Capítulos I, II e III. E cada capítulo apresenta a metodologia utilizada para desenvolver o estudo.

No capítulo I são apresentados os pontos mais importantes que servem de base à compreensão da estratégia de proteção do antirretroviral atazanavir. A matéria compreendida neste capítulo foi publicada como artigo científico no Periódico **RECIIS - Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde**. 2016 jan.-mar.; 10(1) [www.reciis.icict.fiocruz.br] e-ISSN 1981-6278, sob o título: Estratégia de proteção de patentes farmacêuticas: o caso do atazanavir (Apêndice 1).

O capítulo II apresenta a evolução da PDP do atazanavir no Brasil, com avaliação dos fatores de ordem social, técnica e econômica. A matéria compreendida neste capítulo foi submetida como artigo científico em 15/03/2016 ao Periódico **Physis Revista de Saúde Coletiva**, sob o título: Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) – Estudo de Caso do Antirretroviral Atazanavir, e encontra-se aguardando avaliação (Apêndice 2).

O capítulo III destaca o procedimento da incorporação tecnológica e produção pública do atazanavir. A matéria compreendida neste capítulo foi submetida como artigo científico em 03/03/2016 ao Periódico **Visa em Debate - Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, sob o título: Registro, Incorporação Tecnológica e Produção Pública do Atazanavir, e encontra-se na fase de avaliação, com revisão apresentada em 25/04/2016 (Apêndice 3).

4 ESTRATÉGIA DE PROTEÇÃO DE PATENTES FARMACÊUTICAS: O CASO DO ATAZANAVIR (ARTIGO CIENTÍFICO)

4.1 Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida - Aids é uma doença pandêmica e, de acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2014, afeta 36,9 milhões de pessoas no mundo. Atualmente, vivem com o vírus HIV cerca de 2,6 milhões de crianças (menores de 15 anos), 17,4 milhões de incluem as mulheres e 34,3 milhões de adultos (OMS, 2014a).

No Brasil, desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2013, foram registrados aproximadamente 680 mil casos de aids. A epidemia continua estável com a taxa de incidência oscilando em torno de 20,2 casos de aids por 100 mil habitantes. Em 2012 foram notificados 39.185 novos casos da doença no país, o que, por consequência, propicia uma parcela de mercado extremamente atrativa para a indústria farmacêutica, e, portanto, um dos campos de maior investimento em P&D e de proteção através de patentes dos medicamentos antirretrovirais (MS/DEPARTAMENTO DE DST/AIDS, 2013).

O acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs no Brasil consiste em uma política pública prioritária do Departamento de DST¹⁷, Aids e Hepatites Virais¹⁸ desde 1996. De acordo com dados de dezembro de 2012, 313 mil pacientes recebia regularmente os medicamentos para tratar aids, que atualmente são divididos em cinco classes¹⁹ e distribuídos pelo SUS (MS/DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E

¹⁷ DST – Doença sexualmente transmissível.

¹⁸ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: foi criado no Brasil em 1986 e tornou-se referência mundial no tratamento e atenção à aids e a outras doenças sexualmente transmissíveis. Ligado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o Departamento trabalha para reduzir a transmissão do HIV/aids e das hepatites virais e promover a qualidade de vida dos pacientes. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-faz-o-departamento>. Acesso em: 20 set. 2014.

¹⁹ Classes de medicamentos antirretrovirais: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, Inibidores de Protease, Inibidores de Fusão e Inibidores da Integrase. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>. Acesso em: 10 out. 2014.

HEPATITES VIRAIS, 2014). Aproximadamente 1 bilhão e 200 mil reais ano são investidos pelo governo federal para o combate às DST/Aids. Desse montante, 780 milhões destinam-se ao fornecimento de medicamentos para o tratamento da aids (MS/DEPARTAMENTO DE DST/AIDS, 2013).

Nas região das Américas, o número de pessoas em tratamento com ARVs no final de 2013 se aproximou de 800 mil, cerca de 60.000 a mais que em 2012. Como possui cerca de 44% [34-50%] das pessoas que vivem com HIV e recebem ARVs, a região das Américas continua a ser a região com a maior cobertura de ARVs entre os países de baixa e média renda (OMS, 2014b).

O Brasil é um país pioneiro na adoção de políticas de saúde para garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs. A análise integrada do tema patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos é tarefa extremamente complexa e sob a ótica da política de saúde, verifica-se que, “apesar dos progressos alcançados no Brasil, nas últimas décadas, o compromisso de assegurar a acessibilidade universal aos remédios ainda está bastante distante” (MARQUES, 2000). No que diz respeito às políticas públicas na área da saúde, a concessão de patentes farmacêuticas passou a provocar inúmeros debates focados no acesso a medicamentos e no direito à saúde.

O medicamento que tem como princípio ativo o composto atazanavir, da classe de inibidor de protease (IP), produzido pelo laboratório Bristol Myers Squibb, sob a marca Reyataz, amplamente utilizado no tratamento dos portadores de HIV, com registro aprovado em 2003 pelo órgão de registro US Food and Drug Administration (FDA), é considerado um medicamento de 2ª geração, e sua distribuição gratuita é feita pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, do Ministério da Saúde (THOMSON REUTERS, 2011). Em 2012, o Reyataz encontrava-se entre os três antirretrovirais líderes de vendas globais, dividindo 48% das vendas no mercado mundial de antirretrovirais com os medicamentos Atripla e Truvada, ambos da Gilead (IMS HEALTH, 2013).

Para que determinado produto possa ser produzido ou comercializado em um país torna-se necessário identificar se determinada tecnologia está protegida por patentes. Caso não esteja, deve ser verificado se existem pedidos de patente depositados, e analisar o seu status, de modo a não infringir as patentes, bem como os pedidos de patente com expectativa de proteção.

A realização de estudo que analisa o cenário patentário possibilita acompanhar a evolução da pesquisa e o desenvolvimento do medicamento, analisar a extensão da proteção, identificar a data de expiração, bem como, auxiliar na elaboração de estratégia de compra ou produção do IFA e/ou do medicamento, além de estabelecer a política pública de modo a manter o acesso da população a medicamentos para o tratamento do HIV/Aids.

O preço elevado dos medicamentos ARVs vem suscitando, no cenário internacional, o debate de temas relativos à propriedade intelectual, mais precisamente sobre as patentes farmacêuticas e a sustentabilidade da política de acesso a esses medicamentos. Entre os fatores que contribuem para os elevados preços dos ARVs encontra-se a proteção patentária, uma vez que a patente garante o direito de exclusividade de exploração. As indústrias farmacêuticas alegam que estabelecem preços altos para os medicamentos como forma de obter retorno do investimento feito em P&D de produtos e processos farmacêuticos, e ameaçam interromper novas pesquisas, caso não vejam seus investimentos em P&D remunerados da forma como defendem (SOARES, 2011).

O Brasil reformulou a sua legislação de propriedade industrial de modo que fossem previstos na lei os requisitos mínimos dos dispositivos do Acordo TRIPS²⁰ e assim passou a reconhecer patentes para todos os campos tecnológicos, inclusive o farmacêutico. Em 14 de maio de 1996 foi promulgada a Lei nº 9.279, ou seja, a nova Lei da Propriedade Industrial (LPI), que, entre outras mudanças, autorizou o patenteamento de produtos e processos químico-farmacêuticos, anteriormente excluídos de patenteabilidade, além de ampliar o prazo de proteção para 20 anos (NOGUEIRA, 2013).

O sistema de patentes no Brasil atende às diretrizes gerais da Convenção da União de Paris (CUP), que estabelecem como regras principais a “independência das patentes”, o “tratamento igual para nacionais e estrangeiros” e o “direito de prioridade”. Entretanto, apesar da patente se configurar como um importante instrumento de desenvolvimento econômico a ser adotado pelos países com o

²⁰ TRIPS (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) - Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio): “É um tratado internacional, integrante do conjunto de acordos assinados em 1994 que encerrou a Rodada Uruguai e criou a Organização Mundial do Comércio” (OMC; WTO, na sigla em inglês World Trade Organization). Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Acordo_TRIPs e em: http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/t_agm0_e.htm. Acesso em: 10 out. 2014.

objetivo de promover o desenvolvimento tecnológico-científico, o seu reconhecimento pode ou não levar a resultados positivos, dependendo dos contextos político e econômico de um determinado país (GUIMARÃES, 2008).

Diversas estratégias de patenteamento de medicamento têm sido colocadas em prática pela indústria farmacêutica para que a proteção do mesmo se estenda por mais alguns anos após a expiração da patente básica do composto. Essa estratégia, denominada *evergreening*, tem sido verificada quando a indústria se utiliza do depósito de pedidos de patentes sequenciais de invenções incrementais, visando prolongar o prazo de exclusão dos concorrentes que pretendam comercializar e produzir medicamentos genéricos. A adoção desta estratégia pelos laboratórios prejudica as políticas públicas do país, uma vez que nos referidos casos não há de fato uma inovação, mas um novo pedido de patente com objetivo de estender por mais tempo o domínio sobre o mercado para aquela molécula inicialmente protegida. Assim, o medicamento de referência²¹ passa a ser a única opção de compra, sendo vendido a preços elevados, impedindo que a população de menor poder aquisitivo adquira os mesmos, bem como, inviabilizando a compra pelo governo ou reduzindo o montante adquirido, devido às limitações de orçamento para os programas de saúde (SILVEIRA; CORRÊA; BARROSO, 2014; ZALFA; REIS; GEMAL, 2010; LIMA; SILVEIRA, 2011).

Como o acesso da população a medicamentos está intimamente ligado aos direitos de propriedade intelectual, identifica-se no mercado a ausência de medicamentos com a mesma aplicação terapêutica, bem como as suas respectivas versões genéricas, devido à proteção patentária dos medicamentos requerida pelos laboratórios produtores do medicamento de referência. O que acarreta, algumas vezes, a falta de abastecimento de medicamentos pelo sistema público de saúde, em decorrência dos preços elevados de aquisição, normalmente praticados pelas empresas titulares e fabricantes do medicamento.

²¹ “Medicamento de Referência é um produto inovador, registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente por ocasião do registro, conforme a definição do inciso XXII, artigo 3º, da Lei n. 6.360, de 1976 (com redação dada pela Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999).” Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>. Acesso em: 30 nov. 2015.

Os documentos de patente podem ser utilizados como indicadores no estudo da evolução das tendências tecnológicas relacionadas a um medicamento, bem como possibilitam uma visão dos diversos atores (depositantes e inventores) responsáveis pelo desenvolvimento de determinada tecnologia. A informação descrita nesses documentos é de suma importância, pois permite: a avaliação do estado da técnica de determinada tecnologia; o subsídio à tomada de decisões; a identificação de tecnologias emergentes, as tendências de mercado e a identificação de novos produtos, além de definição de potenciais rotas para aperfeiçoamentos em produtos e processos existentes (SOARES; CORRÊA, 2010).

O monitoramento da estratégia de patenteamento de medicamentos realizado pelas empresas, a partir de bases de dados de patentes e de informações contidas nas bases de registro de medicamentos, possibilita traçar estratégias e realizar ajustes de políticas públicas na área da saúde.

A identificação das patentes que protegem determinado medicamento consiste em tarefa complexa, pois as bases de patentes não informam de forma clara quais as patentes que protegem determinado medicamento. Para isso, deve-se buscar o IFA ou a marca do medicamento de referência no Orange Book²², publicação da agência reguladora de medicamentos dos EUA (FDA), que lista os números das patentes americanas que protegem a tecnologia dos mesmos. A identificação dos números das patentes é possível, uma vez que a lei reguladora americana exige que sejam listados no Orange Book as patentes que protegem os medicamentos aprovados para a comercialização nos Estados Unidos.

A informação do número das patentes que protegem os medicamentos não é exigida pela agência reguladora de medicamentos brasileira, ou seja, pela ANVISA²³, conforme o faz a FDA. Assim, de modo a se identificar os pedidos de patente ou patentes brasileiros devem-se buscar os documentos correspondentes às patentes americanas listados no Orange Book.

Entretanto, para a identificação da estratégia de proteção patentária de determinada tecnologia deve-se realizar o mapeamento dos documentos de patente,

²² FDA – US Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Disponível em: <http://www.fda.gov/>. Acesso em: 04 jul. 2014.

²³ ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 04 jul. 2014.

através da realização de buscas em bases de dados de patente. Algumas bases de dados estão disponibilizadas de forma gratuita, principalmente aquelas elaboradas e mantidas por escritórios de patente, tais como: INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)²⁴, USPTO (United States Patent and Trademark Office)²⁵ e Espacenet (European Patent Office)²⁶. Entretanto, certas bases de dados comerciais disponibilizam campos de busca que possibilitam buscar informação mais precisa, bem como resultados de busca com informações estruturadas e mais completas, tais como: Questel Orbit²⁷, Scifinder²⁸ e Thomson Reuters Integrity²⁹.

Para a realização de busca, deve-se, inicialmente, selecionar a base de dados adequada ao estudo que será efetuado; identificar as palavras-chave com base no assunto a ser pesquisado; escolher a classificação internacional de patentes se for o caso; verificar a abrangência de cobertura da base, os mecanismos de busca adequados, o acesso ao conteúdo total do documento e facilidades de exportar, filtrar e analisar os resultados originados da busca, entre outras medidas.

A base de dados Thomson Reuters Integrity, apesar de ser comercial, encontra-se disponível nos Periódicos da Capes³⁰ de forma gratuita para universidades e centros de pesquisa brasileiros. Tem como objetivo fornecer informações relacionadas à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos de interesse. A base de dados integra informações de mais de 420.000 compostos biológicos, químicos e farmacêuticos com atividade biológica demonstrada e mais de 235.000 registros de famílias de patentes. Os dados de patentes, informações

²⁴ INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>. Acesso em: 07 jan. 2015.

²⁵ USPTO - United States Patent and Trademark Office. Disponível em: <http://www.uspto.gov/>. Acesso em: 05 jan. 2015.

²⁶ Espacenet - European Patent Office. Disponível em: <https://www.epo.org/searching/free/espacenet.html>. Acesso em: 05 jan. 2015.

²⁷ Questel Orbit. Base de Dados. Disponível em: <http://www.orbit.com/>. Acesso em: 05 jan. 2015.

²⁸ Scifinder. Base de Dados. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. . Acesso em: 05 jan. 2015.

²⁹ Thomson Reuters Integrity. Base de Dados. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>. Acesso em: 05 jan. 2015.

³⁰ Portal de Periódicos da CAPES. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. . Acesso em: 04 jul. 2014.

regulatórias e *press releases* disponibilizados nessa base são obtidos a partir de referências da literatura e de patentes dos seguintes escritórios: Escritório de Patentes Europeu (EP), PCT (WIPO) - Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (WO), Japão, Estados Unidos, China, Índia e Coréia, refletindo a atividade de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos em todo o mundo, e a respectiva proteção patentária. Não fazem parte dessa base de dados os documentos brasileiros de patentes.

A base de dados de patentes do INPI, disponível no sítio do INPI, pode ser consultada de forma gratuita e compreende patentes e pedidos de patentes depositados e publicados no Brasil a partir de 1982. Deve ser utilizada quando se deseja conhecer se determinada tecnologia encontra-se patenteada ou não no país e também para visualizar o andamento do processo do pedido de patente depositado.

Como a identificação da proteção dos ARVs por patentes no Brasil consiste em um importante instrumento de avaliação e de elaboração de estratégia para o fortalecimento da política nacional de acesso a medicamentos, realizou-se o presente estudo de modo a se identificar o perfil dos documentos de patente do ARV atazanavir, de modo a identificar-se a estratégia de proteção no Brasil, bem como analisar a possibilidade de sua produção em território nacional.

4.2 Objetivo

O objetivo do estudo consiste em verificar a estratégia de patenteamento do medicamento ARV atazanavir no Brasil e no mundo, com a finalidade de apresentar o mercado, a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a comercialização para esse medicamento. Assim, por meio desse estudo pretende-se realizar um levantamento do panorama atual dos depósitos de patentes relativas ao atazanavir, a fim de comparar as empresas depositantes, os países, os inventores e perfis das tecnologias desenvolvidas, bem como o impacto dessa proteção por patente na produção do medicamento e no equilíbrio entre os interesses dos titulares das patentes e o interesse público.

4.3 Metodologia

Inicialmente, realizou-se busca no sítio da ANVISA, de modo a verificar quais as formas farmacêuticas do medicamento atazanavir que possuem registro no Brasil.

Para identificá-las, bem como as patentes americanas que protegem esse medicamento, realizou-se busca pelo nome do insumo farmacêutico ativo no Orange Book, publicação disponível no site do FDA que, como mencionado anteriormente, lista as patentes concedidas nos EUA. Também foi consultada a 15ª edição do Merck Index de modo a identificar a primeira patente concedida para o fármaco (THE MERCK INDEX, 2013).

Para identificar os documentos de patente no Brasil relacionados ao atazanavir, realizou-se busca no Espacenet de modo a recuperar as patentes brasileiras correspondentes às patentes listadas no Orange Book. Após a identificação dos números dos documentos, realizou-se busca na base de dados do INPI para verificar o andamento dos mesmos.

Para estudar a proteção do atazanavir no Brasil, realizou-se busca na base de patentes do INPI no campo de pesquisa avançada, empregando-se as palavras-chave “atazanavir” ou “azapeptídeo” nos campos resumo e título. Também realizou-se busca no campo depositante empregando-se as palavras-chave “Novartis” ou “Bristol”, combinadas com as palavras-chave “HIV” ou “AZA” no campo resumo. Foram recuperados um total de sete documentos após purificação e eliminação de redundância.

Para a seleção da base de patentes a ser utilizada de modo a recuperar documentos necessários ao estudo de análise da estratégia de proteção patentária do atazanavir, realizou-se, em janeiro de 2015, busca preliminar dos documentos de patentes nas bases de dados Questel Orbit, Scifinder e Thomson Reuters Integrity, separadamente. A estratégia de busca não foi limitada a um período temporal. Utilizou-se como palavra-chave “atazanavir”.

Analisando-se os resultados da busca, através dos resumos e quadros reivindicatórios dos documentos de patente recuperados nas buscas nas três bases de dados, concluiu-se que no presente estudo deveriam ser utilizados apenas os resultados da busca na base de dados Thomson Reuters Integrity, uma vez que ela permite a recuperação de documentos de patente, cujo objeto de invenção

compreende essencialmente a pesquisa, desenvolvimento e produção do atazanavir. Os resultados das outras bases de dados (Questel Orbit e Scifinder) não foram considerados relevantes, pois, além de apresentarem os documentos encontrados na Thomson Reuters Integrity, também apresentam documentos que citam apenas o atazanavir, sem que a invenção esteja relacionada ao mesmo. Dessa forma, o estudo não representaria as invenções relacionadas somente ao atazanavir, nos resultados também estariam descritas invenções referentes a outros medicamentos.

Após a seleção da base de dados Thomson Reuters Integrity, com o objetivo de obter a maior quantidade de documentos relevantes, utilizou-se na estratégia de busca apenas o nome do princípio ativo “atazanavir”, sem qualquer restrição relativa ao período. A busca compreendeu o emprego da palavra-chave “atazanavir” no campo de busca rápida, “Quick Access to Key Drugs & Biologics Information” (Figura 1, 2 e 3), e selecionou-se apenas “patentes” como documentos. Após a realização da busca, foram recuperados 50 documentos depois da purificação e eliminação de redundância.

Figura 1 - Busca Rápida A

The screenshot displays the Thomson Reuters Integrity website interface. The top navigation bar includes 'Knowledge Areas' and 'Quick Search'. The main content area features a search bar with 'Drug Name Search' and 'Index' buttons. Below the search bar, there are sections for 'Highlights', 'Today's News', 'Today's Featured Patents', and 'Conferences'. A sidebar on the left lists various knowledge areas like 'Drugs & Biologics', 'Targets & Pathways', and 'Genomics'. A 'Getting Started' section is also present. On the right, there are promotional banners for 'WHAT'S NEW', 'NEW INTEGRITY LEARNING CENTER', and 'Weekly Insights'.

The second screenshot shows the search results for 'atazanavir'. The search criteria are 'Drug Name = atazanavir'. The results table is as follows:

Entry Number	Highest Phase	Code Name	Generic Name	Brand Name	Product Category	Therapeutic Group	Notes
25722*	Launched-2003	BMS-232632-05 GDP-73547 BMS-232632 (free base)	Atazanavir sulfate (Rec INWI; USAH)	Reyataz		Type 1 Diabetes, Agents for Anti-HIV Agents	Highly Potent Inhibitor
845715*	Pre-Registered		Atazanavir sulfate/cobicistat		Fixed-Dose Combination	Anti-HIV Agents	CYP2D6 Inhibitors; Glycoprotein (MDR-1); ABCB1; Inhibitors HIV; Protease Inhibitors; Breast-Cancer-Resistant Protein (BCRP); ABCG2; Inhibitors

Below the table, there are buttons for 'CHECK ALL THIS PAGE', 'RESET ALL THIS PAGE', 'CHECK ALL RESULTS', and 'RESET ALL RESULTS'. A 'Filter by Statistics' panel is visible on the right, allowing users to filter results by various criteria such as 'Development Status', 'Organization', and 'Major Therapeutic Groups'.

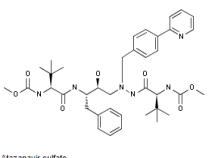
Fonte: Thomson Reuters Integrity. Base de Dados. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Figura 2 - Busca Rápida B

The screenshot displays the Thomson Reuters Integrity search results for Atazanavir sulfate. The interface includes a search bar at the top, navigation tabs for Knowledge Areas and Quick Search, and a main content area with a table of results and a sidebar for filtering by statistics.

Records Retrieved: 2 in Drugs & Biologics

Drugs & Biologics Search Results

Entry Number	257722	Chemical Structure	STRUCTURE FEATURES														
Record Creation Date	Jun 05, 2002																
Last Updated Date	Nov 06, 2014																
CAS Registry No.	229975-97-7																
Molecular Formula	C38 H52 N6 O7 · H2 O 5																
Molecular Weight	802.934																
Highest Phase	Launched - 2003	H ₂ O ₅															
Physical Properties	m.p. 207-9 °C																
Under Active Development																	
Chemical Name/Description	N-{[2-(S)-Hydroxy-3-(S)-[N-(methoxycarbonyl)-L-tert-leucylamino]-4-phenylbutyl]-Nalpa-(methoxycarbonyl)-N'-[4-(2-pyridyl)benzyl]-L-tert-leucylhydrazide sulfate salt (1:1)}																
Standard InChI	[ISIC38H52N6O7H2O45(1-37)2(3)1(41-35)4(5)7(3)4(4)4(49-29)22-25-14-10-9-11-15-25)30)45(24-44)43-34)47(32)38(4)5(6)42-36)49(51-8)23-26-17-19-27(20-18-26)28-16-12-13-21-38-28)1-5(2)3)4(9)21)29-32)45H)22-24H2)1-8H3(H)4)46(H)41)48(H)42)49(H)43)47(H)2)1,2,3,4)H29-30-31-32)·mO]51																
Standard InChIKey	DQSGVVGOPRWTKI-QVFAVCHISA-N																
Code Name	Generic Name	Brand Name	SALES														
BMS-232632-05	Atazanavir sulfate (Rec INNM; USAN)	Reyataz															
CGP-73547																	
BMS-232632 (free base)																	
Molecular Mechanism	Cellular Mechanism																
HIV Protease Inhibitors																	
Product Category	Therapeutic Group	Prescription/ Indication Type															
	Type 1 Diabetes, Agents for Anti-HIV Agents Type 2 Diabetes, Agents for	Pediatric															
Organization	Novartis (Originator) Brigham and Women's Hospital Concord Pharmaceuticals (Originator) Radboud Universiteit Nijmegen Mylan Bristol-Myers Squibb																
Product Summary	<p>Atazanavir sulfate is an azapeptide HIV-1 protease inhibitor that was developed and launched by Bristol-Myers Squibb in 2003 under license from Novartis for the oral treatment of HIV-1 infection in combination with other antiretroviral agents. In 2008 and 2010, the compound was registered in the U.S. and the E.U., respectively, for the treatment of HIV infection in pediatric patients.</p> <p>Atazanavir sulfate is the first protease inhibitor to be approved for once-daily dosing. A 300 mg capsule was launched in 2006 to be used in combination with zidovudine for the treatment of adult patients with HIV-1 infection. Furthermore, in 2014, an oral powder formulation was approved in the U.S. Phase II had been ongoing at Radboud University Nijmegen for the treatment of endothelial dysfunction; however, no recent development has been reported for this research. Brigham and Women's Hospital is conducting phase 1 clinical studies for the treatment of type 1 diabetes.</p> <p>Like other protease inhibitors, atazanavir selectively inhibits the virus-specific processing of viral Gag and Gag-Pol polyproteins in HIV-1 infected cells, thus preventing formation of mature virions. The drug appears to be less likely to cause lipodystrophy and elevated cholesterol as side effects, and may also lack cross-resistance to other protease inhibitors. In August 2005, atazanavir received orphan drug designation in Japan for the treatment of HIV-1 infection.</p>																
Development Status Summary	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Phase</th> <th>Organization</th> <th>Condition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Launched - 2003</td> <td>Bristol-Myers Squibb</td> <td>Infection, HIV</td> </tr> <tr> <td>Phase 1</td> <td>Brigham and Women's Hospital</td> <td>Diabetes type 1</td> </tr> </tbody> </table>			Phase	Organization	Condition	Launched - 2003	Bristol-Myers Squibb	Infection, HIV	Phase 1	Brigham and Women's Hospital	Diabetes type 1					
Phase	Organization	Condition															
Launched - 2003	Bristol-Myers Squibb	Infection, HIV															
Phase 1	Brigham and Women's Hospital	Diabetes type 1															
Related Information	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drugs & Biologics</th> <th>Biomarkers</th> <th>Literature</th> <th>Patents</th> <th>Organic Synthesis</th> <th>Experimental Pharmacology</th> <th>Pharmacokinetics/ Metabolism</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7</td> <td>7</td> <td>1147</td> <td>50</td> <td></td> <td>208</td> <td>2646</td> </tr> </tbody> </table>			Drugs & Biologics	Biomarkers	Literature	Patents	Organic Synthesis	Experimental Pharmacology	Pharmacokinetics/ Metabolism	7	7	1147	50		208	2646
Drugs & Biologics	Biomarkers	Literature	Patents	Organic Synthesis	Experimental Pharmacology	Pharmacokinetics/ Metabolism											
7	7	1147	50		208	2646											
Clinical Studies	Companies & Research Institutions	Disease Briefings															
446	6	2															

Filter by Statistics

- Development Status
- Organization
- Major Therapeutic Groups
- Therapeutic Group
- Major Condition Groups
- Condition
- Mechanistic Scope
 - Molecular Mechanisms
 - Cellular Mechanisms
- Major Product Categories
- Product Category
- Launch Year
- Target
- Under Active Development / No Development Reported
- Filter Only Lead Compounds
- Natural Source Categories
- Natural Source Scientific Name
- Prescription/ Indication Type
- Administration Route

Fonte: Thomson Reuters Integrity. Base de Dados. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Figura 3 - Busca Rápida C

The screenshot displays the Thomson Reuters Integrity Patents search results page. The browser address bar shows the URL: https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmls/pk_pat_list.xml?pk_pat_list_cards_pr?p_session_id=2245100&p_tsearch=#1. The page header includes the Thomson Reuters Integrity Patents logo and navigation options like 'Knowledge Areas' and 'Quick Search'. The main content area shows search results for 60 patents. Two results are visible:

Patent Number	Publication Date	Legal Status Links	Priority Date
CN 103664753 *	Mar 26, 2014	INPADOC	2012 CN 10324747
CN 102690526 *	Apr 2, 2014	INPADOC	2013 CN 10662749

The page also includes a 'Filter by Statistics' sidebar with options like 'Applicant/Assignee', 'Inventor', 'Priority Date', 'Applicant Country', 'Applicant State or Province (U.S. + Canada)', 'Basic Patent Publication Year', 'Expiration Date', 'Subject Matter', 'Condition', and 'Compound Mechanism of Action'. The bottom of the page shows the Windows taskbar with the date 29/10/2014 and time 19:33.

Fonte: Thomson Reuters Integrity. Base de Dados. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Os resultados encontrados foram exportados da base Thomson Reuters Integrity para um arquivo do Excel, no formato .xlsx (Figura 4). O arquivo exportado compreende vários dados como título, depositante, inventor, número do pedido, data de publicação, data de prioridade, data de expiração da patente, assunto, resumo original e resumo elaborado por especialistas da base Thomson Reuters Integrity, o qual apresenta também a novidade, as vantagens e a aplicação da invenção.

Os 50 documentos de patentes envolvendo a tecnologia do atazanavir foram tabulados manualmente e submetidos à leitura e análise de cada item. Esta etapa foi necessária para realizar a depuração dos documentos, a partir da exclusão daqueles não atinentes à matéria objeto do presente estudo. A exclusão foi realizada a partir da leitura do título, resumo original e resumo gerado pela base de dados Thomson Reuters Integrity. Foi excluído um documento, em virtude do seu objeto de invenção não compreender tecnologia relacionada ao atazanavir. Após a referida exclusão, foram analisados os 49 documentos de patente (Anexo A), de forma a compreender melhor a estratégia de proteção dos laboratórios.

Figura 4– Campos do Arquivo Excel Exportado



Fonte: Thomson Reuters Integrity. Base de Dados. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Como a base de dados Thomson Reuters Integrity não inclui documentos brasileiros, foi utilizada a base de dados Espacenet para identificar os documentos BR correspondentes aos 49 documentos em estudo.

4.4 Resultados e Discussão

Inicialmente, após a busca no site da ANVISA e no Orange Book do FDA, foram identificadas as formas farmacêuticas do medicamento atazanavir que receberam registro no Brasil. A seguir, analisaram-se os documentos de patente recuperados nas buscas, os quais protegem as inovações relacionadas ao medicamento atazanavir, apresentados a seguir.

4.4.1 Formas farmacêuticas registradas no Brasil pela ANVISA

De acordo com a busca realizada no site da ANVISA, apenas a Bristol-Myers Squibb e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) possuem registro válido para o Sulfato de Atazanavir em cinco apresentações diferentes. A Bristol possui registro para cápsulas gelatinosas duras com 100, 150, 200 e 300 mg e pó para preparações extemporâneas³¹ de 50 mg/1,5g, e a Fiocruz possui registro para cápsulas gelatinosas duras de 150, 200, e 300 mg, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1- Empresas e formas farmacêuticas do atazanavir registradas na ANVISA*

Empresa	Nome comercial	Forma de dosagem e apresentação
Bristol-Myers Squibb	Reyataz	100, 150, 200 e 300mg; cápsula gelatinosa dura 50mg/1,5 g; pó para preparações extemporâneas
Fundação Oswaldo Cruz	Sulfato de atazanavir	150, 200 e 300mg; cápsula gelatinosa dura

*Elaboração a partir de dados extraídos do sítio da ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.

Fonte: A autora, 2015.

A concessão do registro do medicamento Sulfato de atazanavir para a Fundação Oswaldo Cruz foi obtida em 13 de janeiro de 2014 e compreende uma das etapas do processo de PDP³², firmada em novembro de 2011, de cooperação técnico-científica entre a Fiocruz, representada pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos – e a sociedade Bristol-Myers Squibb Company visando

³¹ Preparação extemporânea: toda preparação para uso em até 48 h após sua manipulação, sob prescrição médica, com formulação individualizada. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/juridico-sp-42924454/legislacao/2597-resolucao-rdc-no-67-de-08-de-outubro-de-2007-anexos-iv-v-e-vi.html>. Acesso em 12 set. 2014.

³² Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP): Parcerias que envolvem a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS - Art. 2º da Portaria do Ministério da Saúde – MS nº 2.531/2014.

à transferência de tecnologia do atazanavir, nas dosagens 150, 200 e 300 mg, bem como a produção do respectivo IFA em território nacional. O acordo inclui a transferência da tecnologia, a fabricação e a distribuição do medicamento pelo período de cinco anos (PORTAL FIOCRUZ, 2014).

4.4.2 Formas farmacêuticas registradas e patentes listadas no FDA

Cinco empresas apresentaram solicitação de registro ao FDA para o sulfato de atazanavir e suas associações, conforme listado na Tabela 2. Apenas o laboratório Bristol-Myers Squibb e a Teva Pharms USA possuem registro aprovado no FDA. As demais empresas – Emcure, Matrix e Aurobindo – possuem aprovação provisória e só poderão comercializar o medicamento após o registro final e a expiração da patente nos EUA.

O medicamento com a substância ativa atazanavir (Reyataz) possui registro no FDA e o laboratório Bristol-Myers Squibb tem autorização para comercializá-lo, em cápsulas de 100, 150, 200 e 300 mg e em pó de 50 mg/pacote, bem como para o medicamento Evotaz, que consiste em uma associação de atazanavir (300 mg) com cobicistat (150 mg).

A empresa israelense Teva Pharms USA obteve aprovação do registro para o sulfato de atazanavir em cápsulas de 100, 150, 200 e 300mg em 22 de abril de 2014. Entretanto, em virtude de acordo estabelecido em esfera judicial, a Teva não lançará o seu genérico pelo menos até julho 2017 (LAW360, 2014; PATENT DOCS, 2014)), ou seja, até que a patente expire.

A empresa indiana Emcure Pharma solicitou inicialmente registro para cápsulas de sulfato de atazanavir em cápsulas de 100, 150 e 200mg e sua aprovação provisória foi concedida em 04 de fevereiro de 2008. Posteriormente foi solicitado registro também para cápsulas de 300mg, com aprovação provisória concedida em 19 de agosto de 2010.

Após a solicitação de registro para cápsulas de sulfato de atazanavir de 150 mg, com aprovação provisória concedida em 15 de setembro de 2010, o laboratório indiano Matrix Labs Ltd solicitou registro para a associação de atazanavir (300mg)

com ritonavir (100mg) em comprimido, com aprovação provisória concedida em 18 de novembro de 2011.

Tabela 2- Solicitações de registro do Atazanavir no FDA*

Nº do Pedido	Ingrediente Ativo	Forma de Dosagem	Apresentação	Nome Comercial	Requerente
078785	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200mg	–	EMCURE PHARMA (Índia)
200196	Sulfato de atazanavir	Cápsula	300mg	–	EMCURE PHARMA (Índia)
091611	Sulfato de atazanavir	Cápsula	150mg	–	MATRIX LABS LTD (Índia)
022282	Sulfato de atazanavir; Ritonavir	Comprimido	300mg/100mg	–	MATRIX LABS LTD (Índia)
091673	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200, 300mg	–	TEVA PHARMS USA (Israel)
204806	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200, 300mg	–	AUROBINDO PHARMA LTD
021567	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200, 300mg	Reyataz	BRISTOL- MYERS SQUIBB
206352	Sulfato de atazanavir	Pó	50mg/pacote	Reyataz	BRISTOL- MYERS SQUIBB
206353	Sulfato de atazanavir; Cobicistat	Comprimido	300mg/150mg	Evotaz	BRISTOL- MYERS SQUIBB

*Elaboração a partir de dados extraídos do site do FDA. Disponível em: <http://www.fda.gov/>.

Fonte: A autora, 2015.

A empresa Aurobindo Pharma Ltd solicitou registro para cápsulas de sulfato de atazanavir em cápsulas de 100, 150, 200 e 300mg, com aprovação provisória concedida em 31 de janeiro de 2014.

O Reyataz foi aprovado pelo FDA em 20 de junho de 2003 para o laboratório Bristol, sendo o primeiro antirretroviral aprovado para administração uma vez ao dia. Estudos revelam que o seu uso não apresenta elevação de colesterol e lipodistrofia como efeito colateral; além de não causar resistência cruzada com outros antirretrovirais. Quando administrado com ritonavir apresenta potencial equivalente ao lopinavir para uso em terapia de resgate em pacientes com um grau de resistência aos medicamentos, embora o uso de ritonavir reduza as suas vantagens metabólicas.

Em 20 de outubro de 2006, o FDA aprovou uma nova formulação de atazanavir (300mg cápsulas) para ser tomado como parte da terapia de combinação de drogas. Esta formulação reduz a carga de comprimidos, pois uma cápsula de 300 mg pode substituir duas cápsulas de 150 mg.

Para o presente estudo foram consideradas apenas as patentes que protegem o sulfato de atazanavir (o medicamento da monodroga). As patentes que envolvem as demais formulações farmacêuticas (formas combinadas) (sulfato de atazanavir + ritonavir e sulfato de atazanavir + cobicistat) não serão discutidas, pois deverão ser objeto de outro estudo.

A Tabela 3 mostra as patentes que protegem o medicamento atazanavir encontradas através do Orange Book e suas correspondentes³³ depositadas no Brasil. As mesmas foram informadas pelo próprio titular da tecnologia por ocasião do registro do medicamento no FDA, órgão de vigilância sanitária norte-americano.

A patente US5849911, intitulada “Antivirally Active Heterocyclic Azahezone Derivatives”, teve o seu pedido depositado em 09 de abril de 1997 e foi concedida em 15 de dezembro de 1998. Os compostos reivindicados na patente compreendem inibidores de aspartato-protease retroviral, suas propriedades farmacodinâmicas são excelentes e podem ser utilizados, por exemplo, no tratamento da aids. Apesar da titularidade da patente US5849911 ser da Novartis, o desenvolvimento do atazanavir foi licenciado para a Bristol-Myers Squibb (WHITERLL, 2001; BRISTOL-MYERS

³³ Patente Correspondente: É uma patente correspondente a uma patente originalmente depositada em determinado país. Com base na Convenção da União de Paris (CUP) ou no Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT), o interessado pode depositar, em outros países um pedido de patente correspondente a um pedido originalmente depositado em determinado país, designando um procurador para representá-lo em cada um dos países escolhidos. Disponível em: <file:///C:/Users/carlasilveira/Downloads/ManualparaoDepositantedePatentes23setembro2015_versaoC_set_15.pdf>. Acesso em: 12 dez.. 2015.

SQUIBB, 2014a). A patente US5849911 é correspondente a três outras patentes, as US6110946, US6166004 e US6300519, uma vez que reivindicam o mesmo pedido prioritário, em que essas reivindicam composto, composição e processo, respectivamente.

Tabela 3 - Patentes do Atazanavir listadas no Orange Book e correspondentes brasileiras*

Número da Patente	Data de Expiração	Reivindicação de IFA	Reivindicação de Produto	Depositante
US5849911 (BR9701877)	Jun 20, 2017	X	X	Novartis AG
US6087383 (BR9814736)	Dec 21, 2018	X	X	Bristol Myers Squibb

*Elaboração a partir de dados extraídos do site do FDA. Disponível em: <http://www.fda.gov/>.

Fonte: A autora, 2015.

A segunda patente US6087383, concedida em 11 de julho de 2000, foi depositada em 21 de dezembro de 1998, sob o título: “Bisulfate salt of HIV protease inhibitor”, e a matéria reivindicada compreende o sal cristalino de bissulfato de atazanavir, o qual apresenta elevada taxa de solubilidade/dissolução e biodisponibilidade oral quando comparado à forma de base livre deste composto HIV azapeptídeo inibidor de protease de HIV.

Comentários referentes às patentes BR9701877 e BR9814736, correspondentes às patentes US5849911 e US6087383, respectivamente, serão discutidos posteriormente.

4.4.3 Patentes citadas pelo Merck Index

Identificaram-se, através do Merck Index, o pedido de patente WO9740029 e a patente americana correspondente US5849911, que foi a primeira concedida e

que protege o composto e o medicamento atazanavir; tais documentos são de titularidade da Novartis, informação que coincide com a do Orange Book do FDA.

O bissulfato de atazanavir foi reivindicado no pedido de patente WO9936404, que corresponde à patente americana US6087383, ambos de titularidade da Bristol-Myers Squibb, a qual também foi informada ao FDA.

A análise do primeiro pedido depositado é de grande relevância no estudo do cenário de patentes, uma vez que possibilita indicar quem e quando a tecnologia foi inicialmente desenvolvida.

4.4.4 Patentes correspondentes no Brasil

A patente brasileira BR9701877, concedida em 28 de setembro de 2004, é correspondente à patente US5849911. A matéria protegida no Brasil consiste de compostos, processo para a sua preparação, composições farmacêuticas e uso no tratamento para uma doença retroviral. Como a patente BR9701877 possui validade até 22 de abril de 2017, de modo a não infringir os direitos patentários, a produção e comercialização do atazanavir no Brasil por terceiros só poderá ocorrer após essa data.

O pedido de patente brasileiro BR9814736 é correspondente à patente US6087383 e reivindicava proteção para o sal bissulfato de atazanavir. O mesmo foi indeferido em 31 de março de 2009. Em 28 de fevereiro de 2012 foi mantido o seu indeferimento uma vez que não foi apresentado recurso dentro do prazo legal.

Dessa forma, em virtude do indeferimento do pedido brasileiro BR9814736 e expiração do prazo para interpor recurso, o referido sal de bissulfato cristalino do atazanavir encontra-se em domínio público no Brasil enquanto o atazanavir base livre está protegido pela BR9701877.

4.4.5 Panorama global

Após a realização da busca e recuperação dos documentos de patente referentes ao medicamento atazanavir na base de dados Thomson Reuters Integrity, analisou-se o cenário do desenvolvimento tecnológico no nível mundial.

4.4.5.1 Depósitos por ano de prioridade

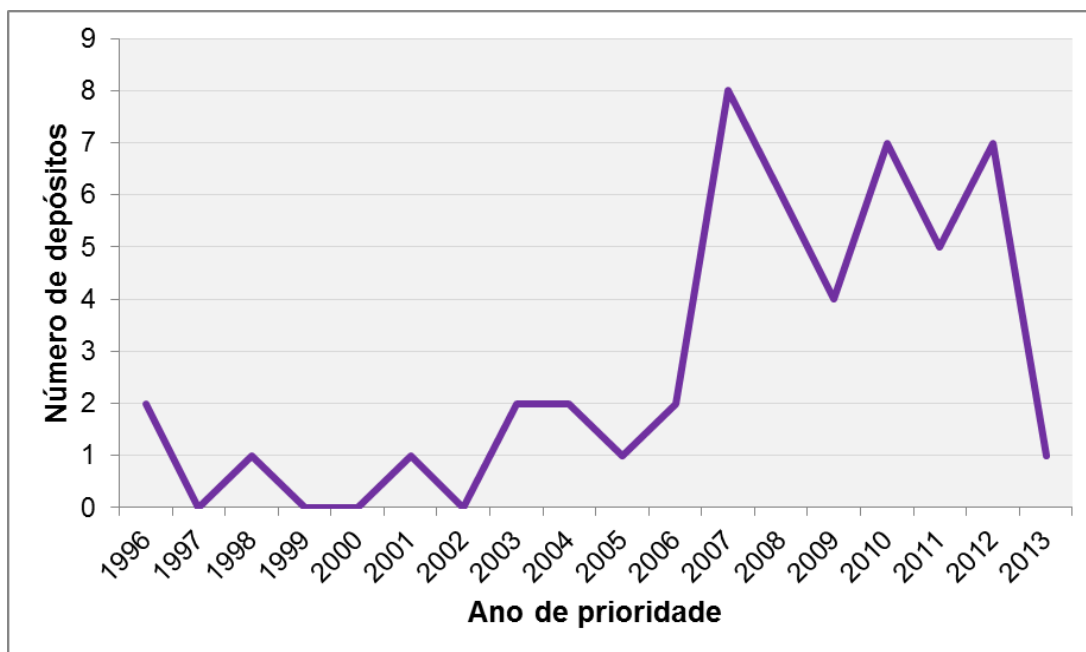
A Figura 5 apresenta o perfil dos depósitos dos pedidos de patente do atazanavir recuperados na base Thomson Reuters Integrity. A proteção das tecnologias relacionadas ao atazanavir se inicia em 1996 com a solicitação de proteção do composto pela Novartis e perdura até 2013 com diversas outras formas de proteção, como processos, formulações, polimorfos e associações requeridas por depositantes distintos.

Observa-se um crescimento expressivo no número de depósitos de pedidos de patente a partir do ano de 2007, o qual ocorre praticamente no período de 10 anos após o depósito da patente que originou o medicamento. O longo intervalo de tempo para o surgimento de novos depósitos provavelmente é decorrente da exclusividade temporal no mercado do titular da tecnologia originária, bem como da espera dos concorrentes pela comprovação de custo-efetividade do medicamento, atreladas ao início da pesquisa e desenvolvimento de novas formas de proteção para a referida molécula.

Cabe destacar que, entre os pedidos depositados em 2007, metade é de titularidade da própria Bristol-Myers Squibb e reivindicam formas de dosagem e composição. Os demais pedidos de patente no período foram depositados pelas empresas Gilead, Mylan, Cipla e Concert Pharmaceuticals, os quais reivindicam proteção para combinação, composição e derivados de azapeptídeo.

É importante ressaltar que os pedidos de patente permanecem em sigilo por um período de 18 meses. Portanto, quaisquer documentos de patente depositados nos últimos 18 meses encontram-se em sigilo, não tendo sido possível a sua recuperação no levantamento realizado.

Figura 5 - Perfil dos depósitos dos pedidos de patente*



*Elaboração a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

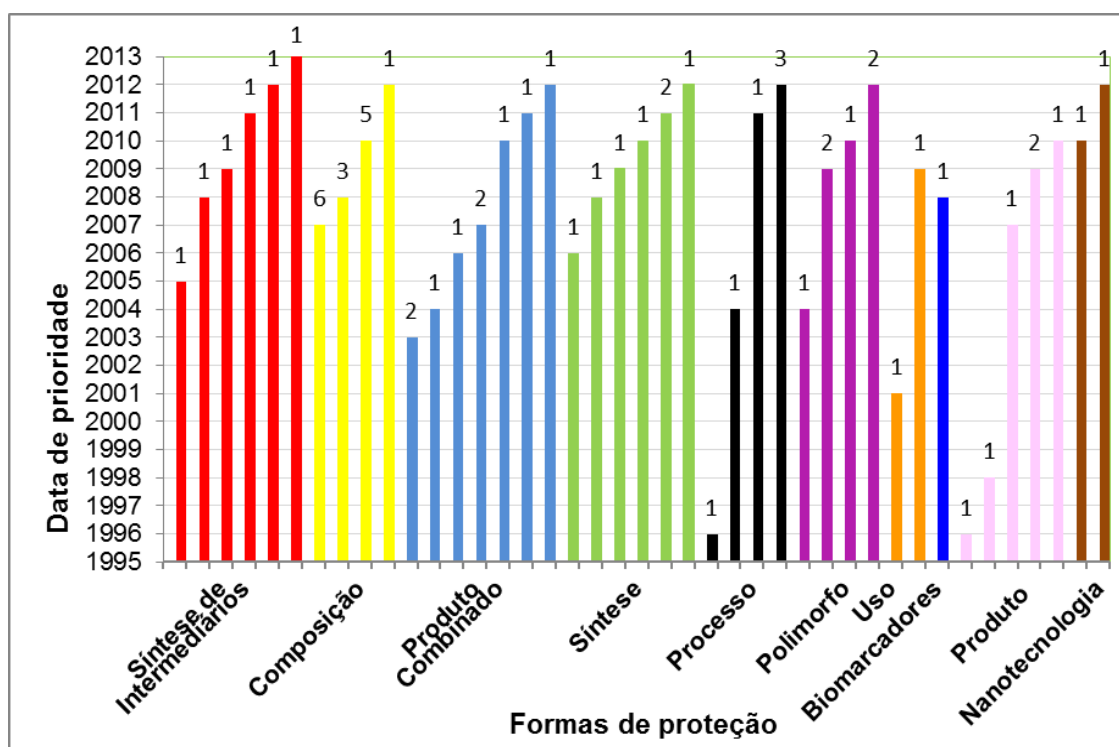
Fonte: A autora, 2015.

4.4.5.2 Formas de proteção

A Figura 6 apresenta as formas de proteção reivindicadas através da linha do tempo. Após a leitura do conjunto de reivindicações dos documentos de patentes coletados, observa-se que o portfólio de patentes do atazanavir possui proteção diversificada, com cobertura em 10 áreas de especialização, como síntese, processos, produto, composições, combinações, polimorfos, uso, biomarcadores e nanotecnologia.

Em 1996 foi reivindicada proteção para a molécula e processo de preparação do atazanavir e dois anos mais tarde, em 1998, um novo pedido reivindica o bissulfato de atazanavir, garantindo a estratégia de proteção e o monopólio sobre a tecnologia.

Figura 6 - Perfil das formas de proteção*



*Elaboração a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Fonte: A autora, 2015.

Quando se analisam as diversas formas de proteção das patentes, observa-se uma maior incidência de pedidos para composição, com 15 pedidos (25%) reivindicados entre os anos de 2007 e 2012. Destacam-se também, no período entre 2003 e 2012, nove pedidos de patente (15%) associados à combinação do atazanavir com outros agentes antirretrovirais protegidos, como apricitabina, maraviroque, ritonavir, elvitegravir, amprenavir, nelfinavir e compostos antimaláricos quinolínicos, de forma de melhorar o efeito anti-HIV.

Nos anos de 2004, 2009, 2010 e 2012 foram depositados seis pedidos (10%) de inovações farmacêuticas incrementais, que reivindicam novas formas polimórficas para o sulfato e bissulfato de atazanavir com propriedades de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade melhoradas.

Os pedidos de patente mais recentes depositados em 2012 e 2013 também são inovações farmacêuticas incrementais e reivindicam método de preparação de novos cristais de bissulfato de atazanavir e método de preparação biológica de intermediários de atazanavir.

Os pedidos de patente que envolvem nanotecnologia, depositados em 2010 e 2012, compreendem composições e métodos de liberação na célula, através dos quais o ingrediente farmacêutico ativo é incorporado no interior dos canais de nanoporos das partículas.

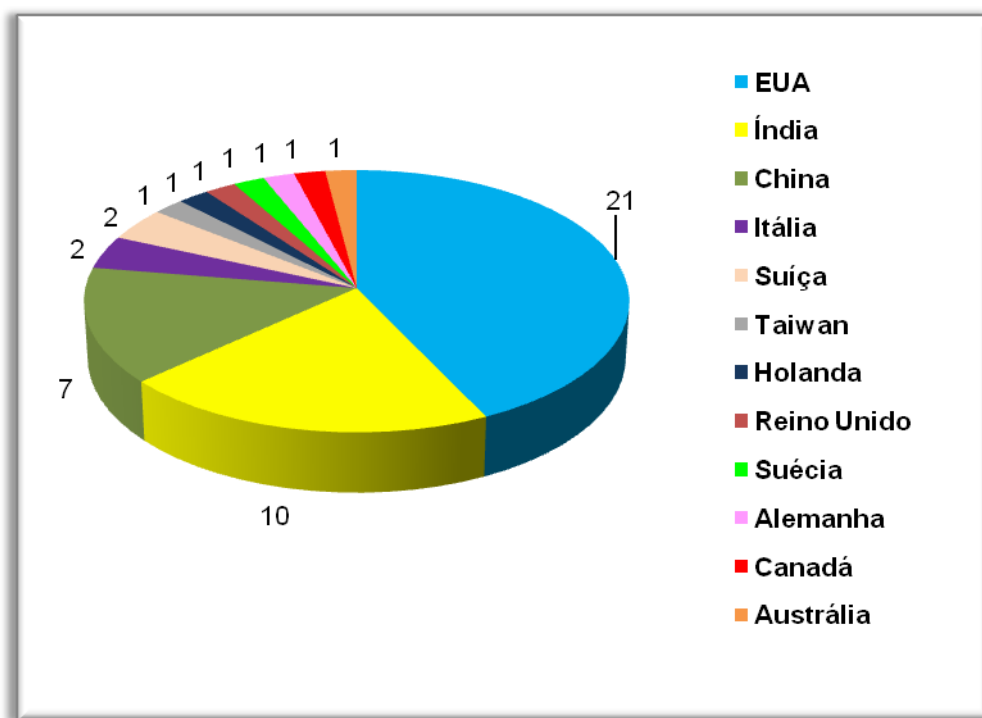
O pedido de patente de 2008 referente a biomarcadores reivindica proteção para sistemas e kits úteis na estratificação dos indivíduos submetidos à terapia com o medicamento atazanavir e predição de segurança, toxicidade e/ou eficácia do medicamento.

4.4.5.3 Pedidos depositados por país

A análise dos documentos de patente por país (Figura 7), que compreende o somatório de todos os depósitos, revela que os Estados Unidos figuram como o país com o maior número de depósitos, com 21 documentos de patente. O que significa dizer que, do total de 49 documentos recuperados na busca, 42,8% de depósitos são provenientes dos Estados Unidos, seguidos pela Índia e China, com 10 depósitos (20,4%) e 7 depósitos (14,2%), respectivamente. É importante destacar que os pedidos de patente depositados no Brasil não foram contabilizados nesta análise, uma vez que a base Thomson Reuters Integrity não disponibiliza os pedidos brasileiros.

O crescimento do número de depósitos de patentes em países como China e Índia pode ser explicado pela introdução tardia do regime de patenteamento de produto farmacêutico nesses países; além disso, políticas de incentivo pautadas na melhoria de processos e produtos, com a utilização do aperfeiçoamento incremental que partem para criar variações de produtos existentes, intensivos em alta tecnologia, para se adaptar a cenários locais, melhorar a qualidade e reduzir custos também contribuem para tal crescimento.

Figura 7 - Documentos de patente por país*



*Elaboração a partir de dados extraídos da base de dados Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Fonte: A autora, 2015.

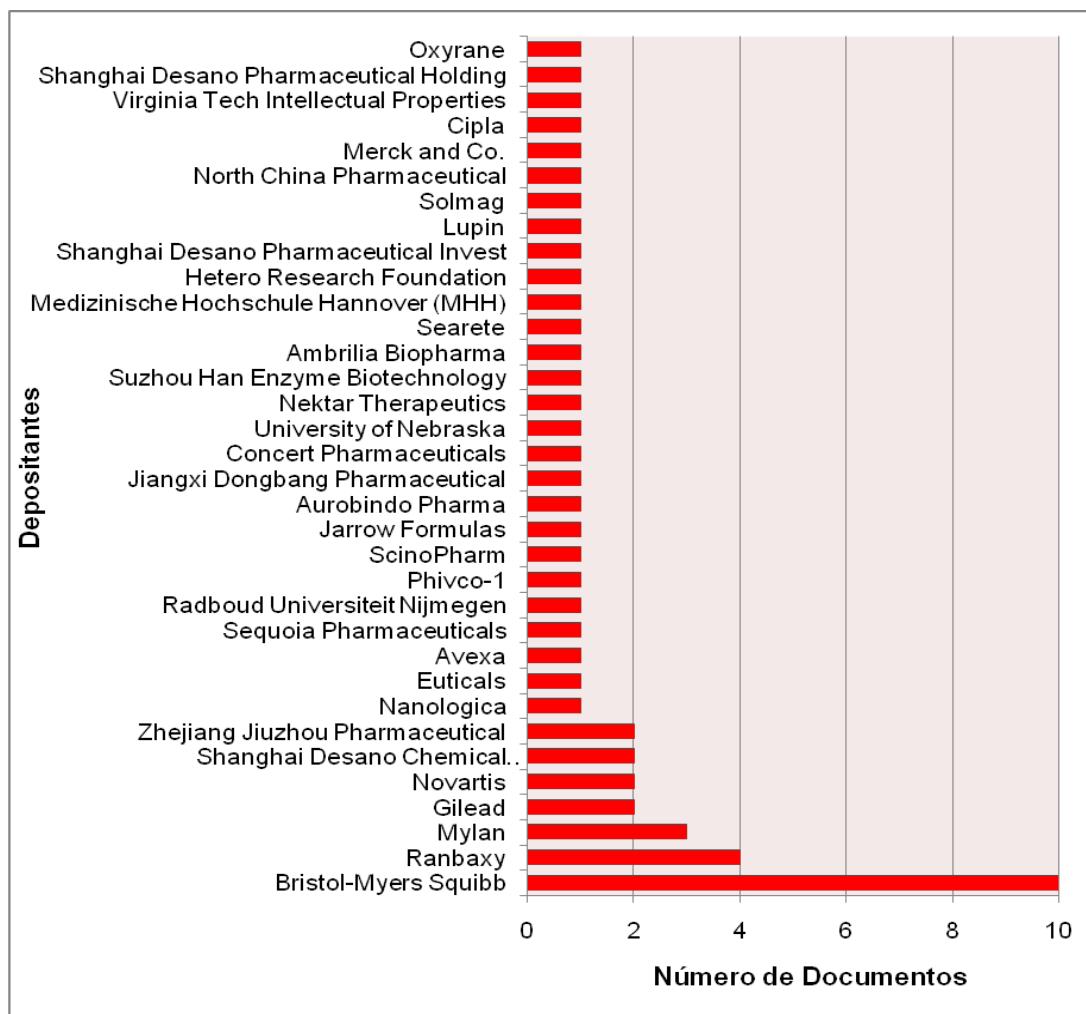
4.4.5.4 Depositantes

A Figura 8 apresenta o número de documentos de patente por empresas. A análise das empresas depositantes possibilita a identificação dos concorrentes e possíveis parceiros com interesse comum no desenvolvimento da tecnologia. Observa-se que a titularidade das patentes é diferenciada ao longo do ciclo de patenteamento do medicamento, com diferentes participantes no desenvolvimento da droga, começando com o titular, Novartis e seu licenciado Bristol-Myers Squibb, que originou a composição, totalizando 12 documentos de patentes.

Entre os demais depositantes e licenciados, destaca-se a empresa Ranbaxy, com quatro documentos que protegem polimorfos, processos de obtenção, intermediários e formulação. Não foram observados inventores isolados como

depositante; todos os documentos apresentam inventores ligados às empresas, universidades ou centros de pesquisa.

Figura 8 - Número de documentos de patente por depositantes*



*Elaboração a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Fonte: A autora, 2015.

A leitura dos documentos também permitiu identificar que os principais pesquisadores-inventores, O.M.Y.Koo, F. Nikfar, e S. Diaz, atuantes no desenvolvimento das tecnologias relacionadas ao atazanavir estão diretamente ligados à Bristol-Myers Squibb.

Entre os demais requerentes de patentes do atazanavir, há uma maior incidência de pedidos depositados por instituições da China e Índia, países que buscam disputar o mercado mundial com medicamentos mais baratos e possibilitar o acesso ao tratamento de doenças como o câncer e a aids. Os documentos de

patentes foram depositados principalmente após 2010 e reivindicam proteção para novos processos de preparação, terapias combinadas, novas formas polimórficas e composições farmacêuticas.

O destaque das instituições chinesas e indianas como novos atores em potencial, assim como as ameaças da entrada dos genéricos em mercados emergentes como uma oportunidade importante para a saúde pública são informações que podem ter contribuído com o posicionamento, por parte da Bristol-Myers Squibb, de adotar a iniciativa de estratégias de preços que permitam versões de baixo custo do atazanavir nos países em desenvolvimento com alto índice de HIV.

4.4.5.5 Licenciamento do Atazanavir

Em fevereiro de 2006, a Bristol-Myers Squibb licenciou voluntariamente para duas empresas de medicamentos genéricos, Emcure Pharmaceuticals Ltd da Índia, e Aspen Pharma Care, da África do Sul, a produção do medicamento atazanavir (AVERT.ORG, 2014). Foi permitido às empresas definir seu próprio preço para a droga, o que deve torná-la muito mais acessível para países em desenvolvimento. Um passo positivo no sentido de tornar mais barato o tratamento de 2ª geração, além de contribuir para uma maior responsabilidade corporativa de grandes empresas farmacêuticas. Entretanto, como o acordo prevê restrição de mercado, o produto produzido não poderá ser disponibilizado para outros países.

Como consequência do licenciamento voluntário da Bristol-Myers Squibb, em fevereiro de 2008, foi concedida “aprovação provisória” no FDA para a versão genérica do atazanavir produzida pela Emcure para uso na África subsaariana e na Índia. Em março de 2014, a Emcure recebeu “aprovação provisória” do FDA para a sua coformulação de atazanavir e um agente potenciador (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2014b).

Em 2010, as farmacêuticas Bristol-Myers Squibb Co e Novartis Corp. estabeleceram uma disputa de patentes com a Teva Pharmaceuticals Inc sob alegação de infração patentária. De acordo com o relato, a empresa Teva tentou introduzir uma versão genérica do medicamento Reyataz antes de patentes do

medicamento expirarem, em junho de 2017. A disputa resultou em acordo, em circunstâncias não reveladas, no qual a Teva concordou em não lançar o seu genérico, pelo menos até julho 2017 (LAW360, 2014; PATENT DOCS, 2014).

Em 12 de dezembro de 2013, o Medicines Patent Pool (MPP), organização apoiada pelas Nações Unidas, fundada em 2010 pela Unitaid para aumentar o acesso ao tratamento do HIV e estimular a inovação no mundo inteiro, e a Bristol-Myers Squibb assinaram um acordo de licenciamento para o atazanavir. Este foi o primeiro acordo do MPP para a cobertura de uma terapia de 2ª geração preferida pela OMS. Sob os termos do acordo, um pacote de transferência de tecnologia será fornecido para as sublicenciadas de forma a facilitar a produção do atazanavir. Assim, os royalties não serão aplicáveis na maioria dos países e não serão cobrados para os produtos pediátricos. Qualquer *royalty* que for recolhido no âmbito do referido acordo de licença será reinvestido em grupos locais de HIV/Aids nesses países (MÉDICOS SEM FRONTEIRAS, 2014).

Observa-se que as iniciativas e estratégias mencionadas, adotadas pela Bristol-Myers Squibb nos últimos anos, foram realizadas considerando-se a evolução dos pedidos de patentes na Índia e China. Em termos práticos, a entrada de novos atores no perfil de patenteamento do medicamento referência pode resultar na adoção de medidas positivas para as políticas de acesso aos medicamentos.

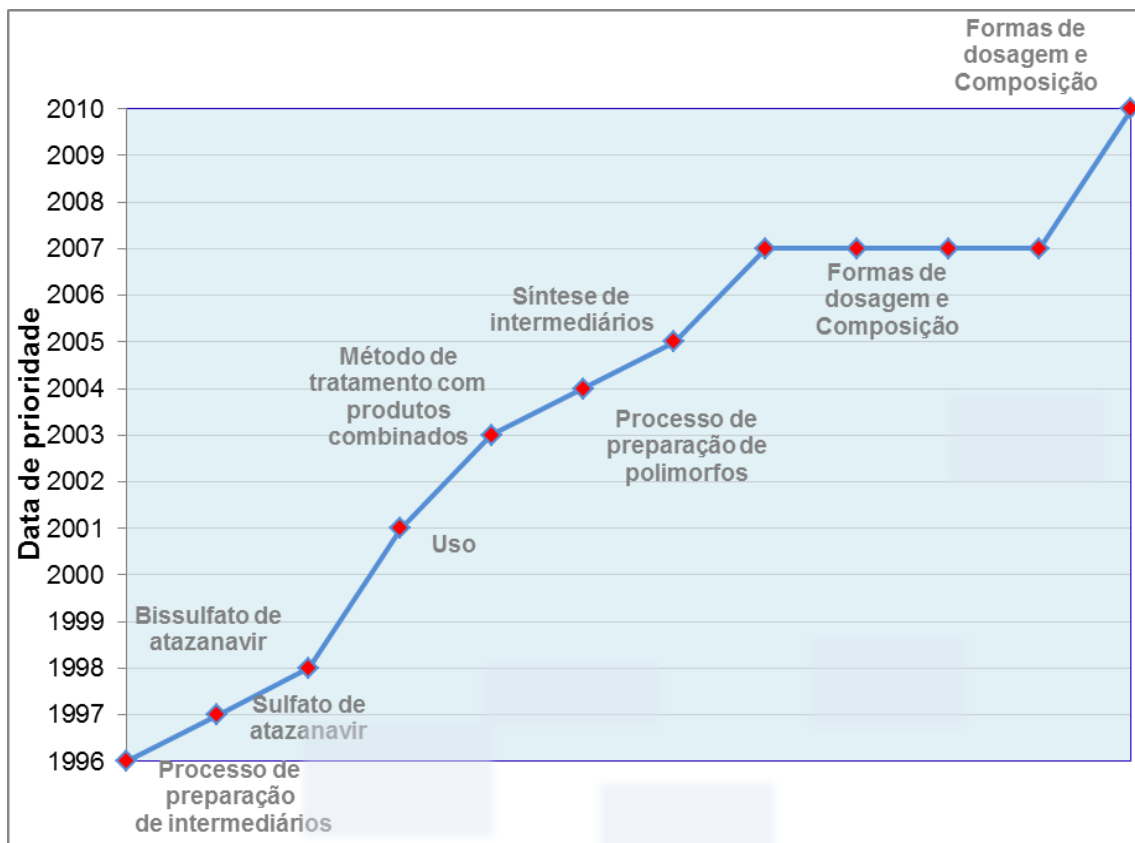
4.4.5.6 Evergreening

Na Figura 9 observa-se o tipo de proteção requerida nas patentes pela empresa Bristol e aquelas licenciadas pela Novartis. Os pedidos prioritários que compreendem o início da proteção da tecnologia do atazanavir foram depositados em 1996 e 1997 e são de titularidade da Novartis AG. A Bristol-Myers Squibb dá continuidade à estratégia de proteção a partir de 1998, com a patente do bissulfato de atazanavir.

Na sequência, entre 2001 e 2005 são depositados pedidos de patente de uso, método de tratamento, processo e síntese de intermediários. Os pedidos de patentes depositados em 2007 reivindicam proteção para composições que compreendem o atazanavir e os ARVs abacavir, raltegravir e ritonavir. O último

pedido depositado em 2010 reivindica comprimidos contendo sulfato de atazanavir e um agente acidificante, opcionalmente com outro agente ativo, por exemplo, agentes anti-HIV e, opcionalmente, com agentes retardadores de precipitação.

Figura 9 - Formas de proteção da Bristol e Novartis*



*Elaboração a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Fonte: A autora, 2015.

A análise do perfil patentário da Bristol-Myers Squibb possibilita identificar os indícios da prática de *evergreening* e visualizar como as empresas trabalham no desenvolvimento incremental das tecnologias existentes e utilizam esse artifício como barreira de entrada aos concorrentes. A atuação ocorre mediante proteção de mercados, estendendo direitos de monopólio, impedindo a entrada de concorrentes em determinados campos e, como consequência, causa a inibição da inovação.

Somente após a publicação dos pedidos de patentes da Bristol-Myers Squibb, que compreende o pedido do medicamento referência, no qual se baseia o desenvolvimento subsequente, é que as demais empresas iniciam suas pesquisas.

Dessa forma, enquanto o pedido se encontra em sigilo, a empresa possui uma vantagem competitiva frente às demais atuantes no mercado.

4.4.5.7 Documentos de patente no Brasil

No Brasil, de acordo com a base do INPI, foram depositados sete pedidos por laboratórios estrangeiros, envolvendo a tecnologia do atazanavir (Tabela 4).

A única patente concedida, BR9701877-5, é de titularidade da Novartis e compreende derivados de aza-hexano heterocíclicos antiviralmente ativos, bem como sua composição farmacêutica, que inclui o sulfato de atazanavir.

O pedido de patente BR9814736-6 que solicitava proteção para o bissulfato de atazanavir foi indeferido e, portanto, encontra-se em domínio público no Brasil.

Os pedidos BR0211544-1 e BR0518741-9 foram arquivados e, portanto, também encontram-se em domínio público no Brasil.

Os demais pedidos, BR0509595-6, BR0813911-3 e BR0823520-1 estão aguardando exame no INPI.

Entre os pedidos que aguardam exame no INPI, o BR0509595-6 apresenta como reivindicação o processo para preparar uma nova forma polimórfica do atazanavir e os pedidos BR0813911-3 e BR0823520-1 (Pedido Dividido do BR0813911-3) reivindicam novos compostos de azapeptídeos que são derivados de sulfato de atazanavir, bem como suas composições. Os três pedidos também configuram inovações incrementais que compreendem aperfeiçoamentos ou melhoramentos em tecnologias existentes e já estabelecidas para o atazanavir. O patenteamento dessas inovações possibilitaria uma extensão dos direitos conferidos pela patente de referência e poderia causar impacto no mercado de medicamentos genéricos e no interesse público de acesso a medicamentos.

Tabela 4 - Lista de pedidos de patente depositados no Brasil*

Processo	Depositante	Data de Depósito/ Andamento	Título
BR9701877-5	Novartis AG (Novartis SA) (Novartis Inc.)	22/04/1997 CONCEDIDO	Derivados de aza-hexano heterocíclicos antiviralmente ativos, bem como composição farmacêutica compreendendo os mesmos.
BR9814736-6	Bristol-Myers Squibb Company	22/12/1998 INDEFERIDO	Sal de bissulfato, e, forma de dosagem farmacêutica.
BR0211544-1	Bristol-Myers Squibb Company	21/08/2002 ARQUIVADO	Emprego de atazanavir na terapia de HIV.
BR0509595-6	Bristol-Myers Squibb Company	03/05/2005 PUBLICADO	Processo para a preparação de bissulfato de atazanavir, composto, formulação farmacêutica compreendendo os mesmos e uso.
BR0518741-9	Merck Sharp & Dohme Corp.	02/12/2005 ARQUIVADO	Uso de uma combinação de uma droga diretamente metabolizada por UGT1A1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e atazanavir ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.
BR0813911-3	Concert Pharmaceuticals Inc.	12/06/2008 PUBLICADO	Composto derivado de azapeptídeos e composição farmacêutica contendo o mesmo.
BR0823520-1 (Pedido Dividido ³⁴ do BR0813911-3)	Concert Pharmaceuticals Inc.	12/06/2008 PUBLICADO	Composto derivado de azapeptídeos e composição farmacêutica contendo o mesmo.

*Elaboração a partir de dados extraídos do site do INPI. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>.

Fonte: A autora, 2015.

³⁴ Pedido Dividido: A LPI dispõe em seu Art. 26 que: "O Pedido de patente poderá ser dividido em dois ou mais, de ofício ou a requerimento do depositante, até o final do exame". Cada Pedido conservará a data do Pedido inicial. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.html>. Acesso em: 12 dez. 2015.

4.5 Conclusões

O FDA só concede o registro para o laboratório que possui a patente do medicamento ou para as empresas que possuem acordo de transferência de tecnologia com a empresa detentora da patente,. Para os laboratórios que não possuem a patente, é concedida aprovação de registro provisória e o genérico só poderá ser produzido e comercializado após expiração da patente.

O atazanavir foi registrado no Brasil pela Bristol, detentora da patente e pela Fundação Oswaldo Cruz em virtude do processo de PDP.

O atazanavir está protegido no Brasil até 22 de abril de 2017, data na qual a patente BR9701877 expira. Somente após essa data, a produção e comercialização do atazanavir poderão ser realizadas por terceiros.

O pedido de patente brasileiro BR9814736 foi indeferido e, portanto, o sal de bissulfato cristalino do atazanavir encontra-se em domínio público no Brasil.

Deve ser estudada a validade da patente em cada país, pois a data de expiração pode ser diferente de um para o outro, dependendo da análise realizada. Ainda que haja patente, é possível o licenciamento voluntário, que levará à redução de preços, em data próxima à de expiração da patente.

O sistema de patentes, criado para promover a inovação, possibilita diversos tipos de proteção, permitindo que uma mesma molécula obtenha outros tipos de proteção por patente através de melhorias desenvolvidas por pesquisas posteriores.

As patentes são ricas fontes de informação tecnológica e neste estudo revelaram-se como importante instrumento norteador do desenvolvimento e produção do atazanavir. Entretanto, a sua utilização como indicador tecnológico deve ser usada com muita cautela devido à diferença na legislação dos diferentes países.

Para certificar-se de que os documentos de patentes identificados na busca realizada nas bases de dados incluem documentos relacionados com a droga em estudo, deve-se considerar a leitura do resumo e quadro reivindicatório desses documentos, uma vez que em alguns casos podem ocorrer erros de tradução ou erros de indexação nas bases de dados.

De acordo com o perfil de evolução dos depósitos de patentes, a proteção do atazanavir se inicia a partir de 1996 e se mantém até 2013, com expressiva

participação da China e Índia nos últimos anos. O que reflete uma busca da disputa pelo mercado mundial, com medicamentos mais baratos e facilidade do acesso ao tratamento de aids com custos reduzidos. Os últimos pedidos depositados pelas empresas chinesas reivindicam método de preparação de novos polimorfos do bissulfato de atazanavir.

No que se refere aos países nos quais se originam a tecnologia patenteada, o estudo revela que a proteção não ocorre apenas no país de prioridade, mas também em outros países, onde se espera requerer a proteção para o produto ou se deseja produzi-lo ou comercializá-lo. Pelo resultado obtido, não foi observado o domínio de uma única empresa.

Observa-se um crescimento expressivo no número de depósitos de pedidos de patente a partir do ano de 2007, com reivindicação de proteção para formas de dosagem, composição, combinação e derivados de azapeptídeo, que são patentes incrementais.

O portfólio de documentos de patente da Bristol-Myers Squibb, titular da primeira patente do bissulfato de atazanavir, compreende pedidos que reivindicam proteção para processos de obtenção de intermediários e novas formulações, indicativo de que o propósito direto é aumentar o escopo de proteção e garantir que terceiros não sejam concorrentes para sua tecnologia.

A metodologia adotada no presente estudo pode ser empregada para avaliar o perfil patentário de outros medicamentos. Estudo semelhante deve ser realizado quando se deseja produzir ou realizar a transferência de tecnologia dos medicamentos protegidos por patente.

As formas de proteção incrementais identificadas no perfil dos documentos depositados no Brasil apresentam um custo para sociedade e para as políticas de acesso a medicamentos, fatos que poderão ser revertidos no futuro, com a evolução tecnológica nacional, mas o que no momento ainda não é uma realidade.

4.6 Referências

AVERT.ORG. Bristol-Myers Squibb gives voluntary license to generic firms. Disponível em: <<http://www.avert.org/news/bristol-myers-squibb-gives-voluntary-license-generic-firms>>. Acesso em: 10 mar. 2014.

BRISTOL-MYERS SQUIBB. As Fronteiras da Ciência. 2014a. Disponível em: <<http://www.bristol.com.br/Files/Com.%20Corp.%20-%20Brochura%20Instituc.%20Intranet.pdf>>. Acesso em: 05 set. 2014.

_____. Patents, Licensing and Technology Transfer: Working with Generic Companies and other Partners. 2014b. Disponível em: <<http://www.bms.com/responsibility/access-to-medicines/Pages/patents-licensing-technology.aspx>>. Acesso em: 10 mar. 2014.

GUIMARÃES, E. R. D. B. Direito à saúde e propriedade intelectual de medicamentos no Brasil: a anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2008.

IMS HEALTH. HIV Antivirals Worldwide. 2013. Disponível em: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/EMEA/Germany_Austria/Press%20Room/TOP%20Line%20Market%20Data/Infografiken/Infografiken%202013%20pdf%20und%20ppt/2013_12_IMS_Infograph_World%20AIDS-Day.pdf>. Acesso em: 25 out. 2014.

LIMA, D. M. M; SILVEIRA, C. C. F. O patenteamento de polimorfos na indústria farmacêutica e o acesso a medicamentos. *Physis Rev de Saúde Coletiva* 2011; 21 (4): 1515-1536.

LAW360. Bristol-Myers, Novartis Settle with Teva Over HIV Drug IP. Disponível em: <<http://www.law360.com/articles/155163/bms-novartis-sue-teva-over-hiv-drug-reyataz>>. Acesso em: 04 jun. 2014.

MARQUES, M. B. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos* 7 (1): 07-21, mar-jun; 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702000000200001&lng=en&tlng=pt.10.1590/S0104-59702000000200001>. Acesso em: 10 fev. 2015.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. Conditions of Offer. Disponível em: <http://www.msfacecess.org/sites/default/files/UTW_17_ConditionsOfOffer.pdf>. Acesso em: 04 maio 2014.

MS/DEPARTAMENTO DE DST/AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS-DST. 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p__51315.pdf>. Acesso em: 20 out. 2014.

MS/DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Medicamentos Antirretrovirais. 2014. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>>. Acesso em: 20 set. 2014.

NOGUEIRA, T. S. Licenciamento compulsório e acesso ao tratamento do HIV/AIDS no Brasil. [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2013.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Global Summary of the HIV/AIDS epidemic. 2014a. WHO; December 2014. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1>. Acesso em: 28 jul. 2015.

_____. Organização Mundial da Saúde. Global Update on the Health Sector Response to HIV. 2014b. WHO; July 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/pub/global-update.pdf>>. Acesso em: 02 dez. 2014.

PATENT DOCS - Biotech & Pharma Patent Law & News Blog. Court Report. Disponível em: <<http://www.patentdocs.org/2010/03/cou.html>>. Acesso em: 04 jun. 2014.

PORTAL FIOCRUZ. HIV/Aids: Fiocruz dá novo passo para a produção do antirretroviral Atazanavir. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/instituto-de-tecnologia-em-farmacos-produzira-sulfato-de-atazanavir>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

SILVEIRA, C. C. F.; CORRÊA, M. C. D. V.; BARROSO, W. B. G. Estudo do perfil patentário do Atazanavir. In: Anais do 8º Encontro Nacional de Inovação em Fármacos e Medicamentos – ENIFarMed; Sessão de Pôsteres; 2014 set 8-9; São Paulo, Brasil. São Paulo: Editora Teatral; 2014. p. 15.

SOARES, J. M. Direitos de propriedade intelectual e saúde pública: das normas de regulação às práticas de exame de patentes na área farmacêutica no Brasil. [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2011.

SOARES, J. M.; CORRÊA, M. C. D. V. Como pesquisar o perfil patentário de um fármaco: o caso Efavirenz. *Quím Nova* 2010; 33 (5): 1216-1219.

THE MERCK INDEX. 15 ed. New Jersey: Royal Society of Chemistry; 2013.

THOMSON REUTERS. IP Solutions. IP Consulting Group. Patent Landscape Report Project on Atazanavir. WIPO, nov; 2011.

WITHERELL, G. PubMed. BMS-232632 (Novartis/Bristol-Myers Squibb). *Curr Opin Investig Drugs*. 2001 Mar; 2(3):340-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11575702>>. Acesso em: 04 set. 2014.

ZALFA, V. M. A.; REIS, A. L. A.; GEMAL, A. L. Análise dos pedidos de patentes

depositados no Brasil para comprimidos de liberação modificada. Prolongamento da proteção patentária. Rev Bras Farm 2010; 91 (1): 46-57.

5 PARCERIA DE DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) - ESTUDO DE CASO DO ATAZANAVIR (ARTIGO CIENTÍFICO)

5.1 Introdução

Um dos desafios da saúde pública no Brasil compreende a introdução de novas políticas e estratégias que incentivem à inovação e ao desenvolvimento do setor farmacêutico no País. O Brasil foi pioneiro na adoção de políticas para garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos contra a aids, importante instrumento para o fortalecimento da política nacional de acesso a medicamentos.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - Aids é uma doença pandêmica e de acordo com o panorama de estatística global apresentado pela UNAIDS, em 2014, 36,9 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV e destas apenas 15 milhões possuíam acesso a terapia antirretroviral. Em todo o mundo, houve 2 milhões de novas infecções diagnosticadas pelo HIV em 2014, um quantitativo reduzido quando comparado aos 3,1 milhões registrados em 2000; entretanto, 1,2 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas com a aids (UNAIDS, 2015).

Nas Américas, o número de pessoas em tratamento com antirretrovirais (ARVs) no final de 2013 se aproximou de 800 mil, cerca de 60.000 a mais que em 2012. Com 44% [34-50%] de casos que recebem ARVs, a região das Américas continua a ser a região com a maior cobertura de tratamento entre os países de baixa e média renda (OMS, 2014).

No Brasil, desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2015, foram registrados 798.366 casos de aids. Nos últimos cinco anos, os registros anuais apontam uma média de 40,6 mil casos. A taxa de detecção de aids no Brasil se apresenta estável nos últimos dez anos, com uma média de 20,5 casos para cada 100 mil habitantes (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2015).

Em dezembro de 2013, o Brasil publicou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” (PCDT), dando mais um passo de vanguarda para a resposta à epidemia, ao se tornar o primeiro país em desenvolvimento e o terceiro do mundo a recomendar o início imediato da terapia antirretroviral (TARV) para todas as pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA),

independentemente da contagem de CD4. Com 23.729 novos casos da doença notificados em 2014 no país, este mercado se torna extremamente atrativo para a indústria farmacêutica, e, portanto, um dos campos de maior investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e proteção através de patentes dos medicamentos ARVs (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2015; DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2013).

Até 31 de outubro de 2015, aproximadamente 450 mil pacientes estavam em tratamento através do programa que conta com 22 medicamentos, divididos em cinco classes terapêuticas³⁵ de ARVs, distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2015). Aproximadamente, 1 bilhão e 200 mil reais são investidos pelo governo federal para o combate às DST/aids. Desse montante, 780 milhões destinam-se ao fornecimento de medicamentos para o tratamento da aids (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2015).

A análise integrada do alto custo dos medicamentos, saúde pública e acessibilidade aos medicamentos é tarefa extremamente complexa e sob a ótica das políticas de saúde, verifica-se que, apesar dos progressos alcançados no Brasil nas últimas décadas, o compromisso de assegurar a acessibilidade universal aos medicamentos e o direito à saúde ainda está distante. O gasto governamental brasileiro com medicamentos ARV ainda é muito elevado, e a parte das empresas multinacionais representava cerca de 71,9% dos gastos, em 2010 (POSSAS *et al*, 2013).

Para garantir a viabilidade da política de distribuição dos medicamentos ARVs, o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais³⁶ tem trabalhado para fortalecer a produção nacional e aproveitado o seu poder de negociação na compra de medicamentos importados. O Brasil produz medicamentos ARVs desde 1993.

35 Classes Terapêuticas de medicamentos antirretrovirais: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa Inibidores de Protease, Inibidores de fusão e Inibidores da Integrase. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>>. Acesso em: 10 out. 2014.

36 Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Foi criado no Brasil em 1986 e tornou-se referência mundial no tratamento e atenção a aids e outras doenças sexualmente transmissíveis. Ligado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o Departamento trabalha para reduzir a transmissão do HIV/aids e das hepatites virais e promove a qualidade de vida dos pacientes. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-faz-o-departamento>>. Acesso em: 20 set. 2014..

Começou com a produção de zidovudina, também chamada de AZT. O MS é responsável pela aquisição centralizada dos antirretrovirais e atualmente o Brasil tem condições de produzir dez antirretrovirais: zidovudina (cápsula de 100mg, soluções oral e injetável), didanosina (pó para preparação extemporânea); associação zidovudina e lamivudina (comprimido de 300mg + 150mg), lamivudina (comprimido de 150mg e solução oral); estavudina (cápsula de 30mg e pó para solução oral); indinavir (cápsula de 400mg); nevirapina (comprimido de 200mg); ritonavir (cápsula de 100mg); efavirenz (comprimido de 600mg); e tenofovir (comprimido de 300mg) (DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2015).

Apesar de produzir alguns princípios ativos e medicamentos ARVs, o Brasil não possui volume de produção suficiente para atender a demanda do país, havendo necessidade de importação complementar, além da aquisição de fármacos e medicamentos que não possuem produção nacional (ANTUNES *et al*, 2013). A capacidade restrita dos LFO e a dependência de importações de intermediários farmacêuticos e princípios ativos, principalmente da China e Índia para a produção local de ARVs, bem como o aumento do peso orçamentário de medicamentos patenteados, associado à vulnerabilidade externa em relação à produção dos medicamentos ARVs para atendimento da demanda da população nacional estimularam e contribuíram para a busca de estratégias para viabilizar uma política sustentável para o programa de DST/Aids.

Para reverter este quadro, uma nova estratégia envolvendo LFO e empresas nacionais foi adotada pelo governo brasileiro, que se consolidou com a edição da Portaria do MS nº 374, em 28 de fevereiro de 2008, que instituiu, no âmbito do SUS, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a) e do Decreto Presidencial DNN 11.578 de 12 de maio de 2008, que criou, no âmbito do Ministério da Saúde (MS), o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), na perspectiva de consolidação do chamado complexo industrial da saúde (CIS) (BRASIL, 2008a).

Foi então, instituída uma política pública que englobava concomitantemente a saúde, a indústria, a ciência e tecnologia, e que apresentava como um dos pilares o fortalecimento dos LFO, com vistas à promoção do patamar competitivo, redução da defasagem tecnológica do país, e promoção do desenvolvimento econômico, científico e tecnológico do país (CASSIER E CORRÊA, 2013; 2013a).

A Portaria do MS nº 374 lançou as principais diretrizes de celebração de parcerias com o setor privado, estabelecendo que no segmento farmacêutico os objetivos específicos do programa compreendem modernizar os LFO em termos tecnológicos e organizacionais e capacitá-los para estabelecer parcerias com o setor produtivo privado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008a). Assim, o Programa Nacional de Fomento à Produção Pública e Inovação no Complexo Industrial da Saúde promoveu a articulação entre produtores públicos e indústria privada com vistas a ações complementares e sinérgicas em benefício do mercado público de saúde.

A celebração de parcerias realizadas inicialmente entre o MS e os LFO seria o mecanismo utilizado para a promoção da transferência de tecnologia, com vistas ao desenvolvimento tecnológico e capacitação do complexo produtivo nacional, pelo estabelecimento de parcerias com empresas privadas. A parceria visava alcançar a redução da dependência tecnológica em relação aos laboratórios estrangeiros e um menor custo dos produtos para o consumidor final.

A tratativa jurídica das parcerias, sob a responsabilidade do MS, se concretiza com a política das chamadas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) - contratos entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do país em produtos estratégicos para o SUS. Constituem produtos estratégicos para o SUS e prioritários para as PDPs: fármacos; medicamentos; adjuvantes; hemoderivados e hemocomponentes; vacinas; soros; produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana, animal ou recombinante; produtos para a saúde (equipamentos e materiais de uso em saúde); produtos para diagnóstico de uso "in vitro" e "software" embarcado no dispositivo médico ou utilizado na transmissão de dados em saúde, na recuperação, reconstrução e processamento de sinais e imagens ou na comunicação entre dispositivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O surgimento das PDPs representa uma ação estratégica do MS para auxiliar o desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) aliada à política de acesso a medicamentos de qualidade, contribuindo para o desenvolvimento e a inovação do parque fabril nacional de medicamentos, insumos farmoquímicos e biológicos, assim como favorecendo a balança comercial do país através da disponibilização de medicamentos produzidos nacionalmente (GADELHA e COSTA, 2012; MDIC, 2013; REZENDE, 2013).

A partir do ano de 2009, foram estabelecidas as primeiras PDPs, política que se manteve contínua nos anos subsequentes. A nacionalização da produção dos IFAs configura um dos objetivos primordiais da PDP e se dá por meio de: seleção da tecnologia pelo ente público e contrato entre o proprietário da tecnologia e a indústria farmoquímica nacional, selecionada em conjunto com o ente público.

5.2 Objetivo

O estudo consiste em analisar a implementação da PDP do medicamento antirretroviral atazanavir e verificar de que forma os resultados obtidos por meio desse dispositivo, podem viabilizar os objetivos da PDP que compreendem abastecer o MS brasileiro, nacionalizar a produção do medicamento, diminuir a dependência da importação, garantir a regulação de preço das vendas ao MS e facilitar o acesso ao medicamento, na perspectiva do desenvolvimento econômico e industrial aliada à lógica sanitária, para o bem estar social da população brasileira.

5.3 Metodologia

Inicialmente foi realizada uma análise do panorama geral das PDPs no Brasil vigentes até 2014 e um estudo exploratório para identificar as PDPs que se encontram em desenvolvimento em Farmanguinhos/Fiocruz. O trabalho prosseguiu com o estudo de caso da PDP do atazanavir, por meio de estudo aprofundado dos termos da parceria firmada entre o ente público Farmanguinhos/Fiocruz e o parceiro privado Bristol-Myers Squibb (BMS) envolvidos no processo. Em seguida foram analisados os ganhos obtidos, como garantia do acesso a medicamentos antirretrovirais pelos pacientes e as principais contribuições para continuidade e efetividade da política de desenvolvimento produtivo.

O levantamento bibliográfico foi realizado em artigos e documentos de patentes, utilizando-se as palavras-chave PDP, PDPs, parcerias de desenvolvimento produtivo e atazanavir, através de várias fontes de indexação bibliográfica, como

publicações do Programa Nacional de DST e Aids, do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e do Ministério da Saúde; legislações e normas relacionadas aos produtos estratégicos para o SUS e a projetos de inovação e transferência de tecnologia, disponíveis no portal eletrônico do Ministério da Saúde e Base de Dados das seguintes instituições: European Patent Office (esp@cenet), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Food and Drug Administration (FDA). Além das informações obtidas através das fontes de informação citadas, foram realizadas pesquisas aos documentos internos de Farmanguinhos/Fiocruz referentes às PDPs em desenvolvimento na Instituição e na cópia do Acordo da PDP do atazanavir, obtida através do sítio do Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI) (<http://www.deolhonaspateentes.org.br>) (GTPI, 2015).

5.4 Resultados e Discussões

5.4.1 Histórico e Panorama Geral das PDPs no Brasil

As PDPs configuram-se como modalidade de encomenda tecnológica realizada pelo Estado na presença de risco tecnológico, nos termos do artigo 20 da Lei de Inovação Tecnológica, Lei nº 10.973/2004 (BRASIL, 2004a), alterada em 2016, pela Lei nº 13.243/2016 (BRASIL, 2016) e à luz da Portaria Interministerial nº 128 de 29 de maio de 2008 (BRASIL, 2008b). Não devem ser confundidas com as Parcerias Público-Privadas (PPPs) clássicas, uma vez que estas são estabelecidas em consonância com a Lei nº 11.079 de 30 de dezembro de 2004 (BRASIL, 2004b) que as define como contratos administrativos de concessão, na modalidade patrocinada ou administrativa, daí a nomenclatura de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs) para as parcerias incentivadas pelo Ministério da Saúde, como um novo tipo de parceria ou colaboração público-privada.

Na PDP os LFO passam a receber a tecnologia transferida das empresas farmacêuticas, produtoras de medicamentos e IFAs, enquanto o governo garante a compra exclusiva do insumo internalizado, durante o período de desenvolvimento da

PDP, em preços e quantidades negociadas entre as partes. (DECIIS/SCTIE/MS, 2014a).

Destaca-se como requisito principal a transferência de tecnologia para a concretização dos objetivos de indução à melhoria da produção pública, absorção de expertise para promoção da capacitação para fabricação futura do medicamento, com fornecimento ao setor público nacional e estímulo à pesquisa, com consequente agregação de valor à cadeia produtiva e inovação ao parque produtivo nacional público e privado como forma de manter o fomento do desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos.

O desfecho desejado na PDP é a transferência da tecnologia por completo, ao laboratório público que fornecerá ao SUS o produto acabado, garantindo o abastecimento local do medicamento. Outra forma de ver a PDP é entendê-la como uma opção de compra de medicamentos patenteados durante o período de monopólio.

A política das PDPs configura uma alteração na orientação governamental quanto à negociação de preços e sua relação com as empresas farmacêuticas detentoras de patentes de medicamentos. A estratégia de parcerias com empresas detentoras de patentes para transferência de tecnologia tem, em contrapartida, a manutenção do absoluto monopólio da empresa sobre o medicamento, haja vista o comprometimento do governo em comprar os medicamentos produzidos pela empresa privada durante a vigência da PDP.

Aliadas a outras medidas que vêm sendo propostas no âmbito do sistema nacional de inovação, como o aprimoramento do sistema de compras públicas e do arcabouço legal, investimentos do governo federal com o objetivo de diminuir o déficit comercial e desenvolver tecnologia para a produção nacional de medicamentos e equipamentos de saúde as PDPs poderão contribuir no médio e no longo prazo para minimizar o impacto do quadro de elevada dependência externa, com equilíbrio competitivo e tecnológico do mercado.

O arcabouço regulatório das PDPs, com o estímulo à internalização da produção dos farmoquímicos e medicamentos da lista de produtos estratégicos para o SUS tem início na Portaria MS nº 978/2008 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008b), a qual se seguiram alterações do marco regulatório, com destaque para a Portaria MS nº 2.531/2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) (Figura 10).

Figura 10 - Linha do tempo do arcabouço regulatório das PDPs



Fonte: A autora, 2015.

A primeira lista de produtos estratégicos para o SUS foi estabelecida através da Portaria MS nº 978, de 16 de maio de 2008, sendo nova redação publicada através da Portaria MS nº 1.284, de 26 de maio de 2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), a qual foi revogada posteriormente pela Portaria MS nº 3.089, de 11 de dezembro de 2013 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). As listas foram utilizadas pelos órgãos de financiamento como o Banco Nacional do Desenvolvimento Social (BNDES), a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e por instituições públicas e entidades privadas do setor farmacêutico, farmoquímico e de produtos para a saúde, em ações específicas direcionadas para inovação, transferência de tecnologia e desenvolvimento da produção local, como o caso das PDPs, a partir de 2009.

Em 2012, foi publicada a primeira portaria específica para as PDPs, a Portaria MS nº 837, de 18 de abril de 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012) e também a Lei nº 12.715/2012, que altera o Artigo 24 da Lei 8666/93, no que se refere à dispensa de licitação nas contratações em que houver transferência de tecnologia de produtos estratégicos para o SUS (BRASIL, 2012a).

No ano de 2014, em busca da racionalização do poder de compra da saúde, economia nas aquisições e sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazo, o novo marco regulatório, a Portaria MS nº 2.531/2014, redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS e o estabelecimento das PDPs, além de disciplinar os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDPs e o respectivo monitoramento e avaliação.

As Portarias anteriores foram revogadas pela Portaria nº 2531 de 2014, após consulta pública aberta pelo SUS em 13 de agosto de 2014. O mecanismo de "Consulta Pública" utilizado pelo SUS possibilitou colher contribuições, tanto de setores especializados quanto da sociedade em geral, e abriu a possibilidade de uma ampla discussão sobre o tema em questão, com elaboração do documento de forma democrática e transparente para a sociedade (PORTAL DA SAÚDE, 2014a). Após a finalização da consulta pública, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do MS (SCTIE/MS) coordenou a avaliação das proposições apresentadas e a elaboração da versão final consolidada da minuta de Portaria, para fins de aprovação e publicação com vigência em todo o território nacional.

Para complementar o novo marco regulatório, em 2015, a Portaria MS nº 28/2015 constitui a Comissão Técnica de Avaliação (CTA) para análise e avaliação das PDPs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a), a Portaria MS nº 918/2015 constitui o Comitê Deliberativo (CD) para análise e avaliação das PDPs (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b) e a Portaria MS nº 1.656/2015 aprova o Regimento Interno das CTA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015c).

Com o novo marco regulatório, as PDPs: se tornam uma política de Estado com um marco institucional seguro e estável para: aumentar a segurança jurídica, econômica e tecnológica dos processos de PDP como política de Estado, com forte contribuição "proativa" dos órgãos de controle interno e externo; fortalecer e definir o processo de normatização, com clareza e transparência; consolidar todos os instrumentos normativos em um único marco da política; e fortalecer a saúde como parte da agenda da política nacional de desenvolvimento, com um processo deliberativo interministerial (DECIIS/SCTIE/MS, 2014b).

O novo marco regulatório possibilitou também maior clareza e definição para as fases de uma PDP. As fases I e II serão destinadas, respectivamente, à apresentação da proposta e implementação da mesma. A fase III compreende o início de aquisição do produto e a fase IV corresponde à finalização do processo de transferência de tecnologia (DECIIS/SCTIE/MS, 2014b).

O MS definirá anualmente a lista de produtos considerados estratégicos para o SUS e que nortearão as propostas de projetos de PDPs para o ano seguinte. Os produtos estratégicos para o SUS, que forem objeto de PDPs, serão adquiridos por meio do sistema de compras centralizadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Assim, espera-se que o novo marco regulatório seja capaz de garantir maior transparência

à escolha dos parceiros, conteúdo mínimo aos projetos de PDP apresentados e maior controle sobre as parcerias celebradas, com vistas ao alcance do interesse público maior, pautado na concretização do acesso às ações de saúde e no fomento ao desenvolvimento tecnológico nacional, que fundamenta a política pública.

Quando do novo marco institucional em 2015, houve a necessidade de adequação de PDPs vigentes em fase de desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia; das propostas de projeto de PDP que ainda não haviam sido avaliadas; dos acordos de desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia e produtos objeto de PDP entre as instituições públicas e as entidades privadas, assim como a readequação do padrão de negociação entre o MS e as instituições públicas para aquisição de produtos estratégicos.

O MS conta com 98 parcerias vigentes (89 PDPs e 09 PDPs de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I)), apresentadas até 2014, envolvendo 19 laboratórios públicos (LFO) e 50 laboratórios privados; prevendo-se economia de R\$ 5,3 bilhões ao final dos projetos. Os produtos esperados destas parcerias são 61 medicamentos, 6 vacinas, 19 produtos para saúde e 05 equipamentos. Do total, 33 produtos já possuem registro na ANVISA e 30 produtos foram adquiridos pelo MS via PDP. Estes produtos compreendem diversas classes terapêuticas (Tabela 5), com maior incidência dos oncológicos e antirretrovirais. Os produtos para a saúde e equipamentos englobam as áreas de cardiologia, cirurgia geral, oftalmologia, hemodiálise e transplante de órgãos. Entre os imunobiológicos, a vacina influenza já se encontra na fase de internalização da tecnologia, ou seja, na fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto da PDP em condições de produção no país e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública (DECIIS/SCTIE/MS, 2015a; DECIIS/SCTIE/MS, 2016a; DECIIS/SCTIE/MS, 2016b).

Tabela 5 - Doença/Classe Terapêutica Compreendidas nas Propostas de Projetos de PDPs*

DOENÇA/CLASSE TERAPÊUTICA	NÚMERO DE PDPs	DOENÇA/CLASSE TERAPÊUTICA	NÚMERO DE PDPs
Acromegalia	01	Esclerose Amiotrófica Lateral	01
Alzheimer	02	Esclerose Múltipla	02
Aneurisma	01	Hemofilia	02
Antiasmático	01	Hiperfosfatemia	01
Antiparkinsoniano	04	Hipertensão Arterial Pulmonar	01
Antipsicótico	05	Hormônio do Crescimento	01
Antirretroviral	11	Imunossupressor	05
Antirreumático	04	Imunobiológico	05
Aparelho Auditivo	01	Imunoterapia	02
Artrite Reumatóide	06	Inibidor da Prolactina	01
Contraceptivo	01	Malária	01
Diabetes	01	Oncológico	12
Deficiência de Biotinidase	01	Osteoporose	01
Distúrbio Hormonal	02	Tuberculostático	01
Doença de gaucher	01	Vacina HPV	01

*Elaboração a partir da lista de Propostas de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) aprovadas de 2009 a 2014 (DECIIS/SCTIE/MS, 2016a).

Fonte: A autora, 2016.

Ao longo de todo o processo, o monitoramento dos projetos das PDPs resultou na extinção de 18 projetos (Tabela 6). A decisão pela extinção ocorre em virtude da utilização dos projetos de PDP em desacordo com os objetivos previstos na Portaria nº 2531/2014 ou devido ao descumprimento de modo relevante e com risco de irreversibilidade do cronograma (DECIIS/SCTIE/MS, 2015b).

O Projeto de PDP do oncológico Docetaxel, envolvendo os parceiros Públicos Farmanguinhos e LAQFA (Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica) e os laboratórios privados Cristália e Quiral, foi reapresentado em 30/04/2015 e foi aprovado (DECIIS/SCTIE/MS, 2015c).

O Projeto de PDP do antiasmático Budesonida + Formoterol, Salbutamol, Budesonida, envolvendo os parceiros Públicos Farmanguinhos e os laboratórios privados Chron Epigen e Nortec, foi reapresentado em 30/04/2015 e encontra-se em análise pela CTA e CD (DECIIS/SCTIE/MS, 2015c).

Tabela 6 - Projetos de PDP, PDP P,D&I Extintos*

PRODUTO	CLASSE TERAPÊUTICA	ANO APROVAÇÃO	ANO EXTINÇÃO
Donepezila	Alzheimer	2010	2014
Toxina botulínica	Relaxante muscular	2010	2015
Micofenolato de mofetila	Imunossupressor	2011	2014
Raltegravir	Antirretroviral	2011	2015
Docetaxel	Oncológico	2012	2014
Budesonida + Formoterol, Salbutamol, Budesonida	Antiasmático	2012	2014
Ritonavir - Cáps Gel. Mole	Antirretroviral	2012	2015
L-asparaginase	Oncológico	2013	2014
Anfotericina B Lipossomal	Leishmaniose Visceral	2013	2015
Desoxicolato de Anfotericina B	Leishmaniose, coinfectado Leishmania	2013	2015
Micronutrientes	Anemia profunda em crianças	2013	2015
Certolizumabe	Artrite Reumatóide	2013	2015
Cetuximabe	Oncológico	2013	2015
Cola Fibrina Recombinante	Cicatrizante	2013	2015
Insulina Humana Recombinante	Diabetes	2013	2015
Somatropina	Hormônio do Crescimento	2013	2015
Sistema Stent Coronariano	Cardiologia	2013	2015
Plataforma Multiteste para Detecção de Sepse	Kit Diagnóstico	2013	2015

*Elaboração a partir da lista de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), PDP e PDP P,D&I extintos (DECIIS/SCTIE/MS, 2015b).

Fonte: A autora, 2016.

As parcerias existentes contribuem também para a produção de medicamentos biológicos, possibilitando a expansão do tratamento de algumas doenças no SUS. Ao todo, já são disponibilizados à população 26 biofármacos para tratamento de hepatites, artrite reumatoide, vacinas e doenças crônicas. Os biofármacos aumentam as possibilidades de sucesso no tratamento principalmente para doenças crônicas. Apesar dos medicamentos biológicos equivalerem a cerca de 5% dos medicamentos comprados pelo Ministério da Saúde, eles representam 49% dos gastos da pasta (PORTAL DA SAÚDE, 2014b).

De acordo com Departamento do Complexo Industrial de Inovação em Saúde (DECIIS), considerando os avanços e resultados alcançados ao longo dos processos de transferência de tecnologia realizados através das PDPs, a economia gerada entre 2011 e 2015 ficou em torno de R\$ 2,4 bilhões e o faturamento para as Instituições Públicas na ordem de R\$ 10,8 bilhões. Para o estabelecimento dos

preços de produtos adquiridos ao longo do processo de absorção da tecnologia objeto de PDP deverá ser considerado o aporte tecnológico associado à internalização da produção. Será objeto de avaliação, também, o status patentário, com as estimativas de valores de mercado para produtos que estejam próximos ao período de expiração da patente e a redução relevante de preços de mercado decorrente de estratégias de competição das empresas. Os preços deverão ser apresentados em escala decrescente dos valores em bases reais, e poderão sofrer variação em função da variação do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), da inflação e da taxa de câmbio (DECIIS/SCTIE/MS, 2015a).

O prazo de vigência da PDP será proposto de acordo com a complexidade tecnológica para a internalização da tecnologia no País, respeitado o limite máximo de 10 (dez) anos. Os registros do produto objeto da PDP pela instituição pública e entidade privada na ANVISA deverá constar no cronograma da PDP. Cada PDP será monitorada de forma contínua desde o projeto de PDP até a internalização da tecnologia para fins de verificação dos avanços esperados no processo produtivo, desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia (DECIIS/SCTIE/MS, 2014b; DECIIS/SCTIE/MS, 2015a).

A política das PDPs não visa à produção direta dos IFAs estratégicos para o SUS pelos LFO, mas a atuação dos mesmos como indutores da nacionalização da referida produção, com o objetivo de fomentar o setor farmoquímico privado nacional e, conseqüentemente, reduzir a vulnerabilidade e dependência do SUS.

É relevante ressaltar que a parceria pretendida, por meio de uma PDP, está inserida na política adotada pelo MS, que visa reduzir a dependência e vulnerabilidade externa do SUS por meio de mecanismos que têm por objetivo incentivar o desenvolvimento do CEIS (DECIIS/SCTIE/MS, 2014b).

5.4.2 PDPs em Desenvolvimento em Farmanguinhos

Atualmente, entre as 108 Propostas de Projetos de PDPs aprovadas pelo MS, 18 tem como parceiro público Farmanguinhos (DECIIS/SCTIE/MS, 2016a). Os laboratórios privados envolvidos no desenvolvimento das parcerias com Farmanguinhos são: Chemo, Lupin, Libbs, Bristol, Nortec, Cristália, Boehringer,

Quiral, Blanver/Globe, CYG, Chron Epigen, Alfa Rio, Apotex/NT Pharm/Pharmchem, ITF Chemical, Indar e Biomm.

Farmanguinhos como laboratório público participa desta política pública e busca ser autossustentável no setor farmacêutico com a absorção de tecnologia para o fornecimento de medicamentos considerados estratégicos para o SUS. Um dos desafios compreende a mudança do cenário que restringe o acesso a medicamentos pela população, em razão dos elevados custos e da dependência tecnológica do sistema de saúde nacional frente aos laboratórios multinacionais. A instrumentalização das PDPs é pautada na absorção da tecnologia que é transferida pelos entes privados, com vistas à aquisição de expertise que lhe assegure conhecimento e capacidade para, no futuro, fabricar e fornecer o medicamento para o MS.

O ano de 2009 marcou o início das PDPs formalizadas na Instituição, totalizando 03 parcerias para medicamentos da classe dos antiasmáticos, tuberculostáticos e imunossupressores. No ano seguinte, 2010, apenas uma parceria foi firmada para medicamento imunossupressor. Em 2011 e 2012 o número de PDPs volta a crescer, com 05 e 06 parcerias, respectivamente, englobando a classe dos antirretrovirais, inibidor da prolactina, antiparkinsoniano, hiperfosfatemia, antiasmático e oncológicos. Em 2013, além de mais uma PDP de antirretroviral, foram firmadas 02 parcerias na área de biotecnologia, para aplicação em diabetes (DECIIS/SCTIE/MS, 2016a).

Ao longo do processo de monitoramento das PDPs ocorreu a extinção de 04 projetos. Em 2014 foram extintos 03 projetos: o Micofenolato de mofetila (Farmanguinhos/Roche, Nortec), o Docetaxel (Farmanguinhos/Libbs, Quiral) e o Budesonida + Formoterol, Salbutamol, Budesonida (Farmanguinhos/Chron Epigen, Nortec). Em 2015 mais um projeto foi extinto, o da Insulina Humana Recombinante (Farmanguinhos/Indar) (DECIIS/SCTIE/MS, 2015b).

O Projeto de PDP do antiasmático Budesonida + Formoterol, Salbutamol, Budesonida foi extinto devido à falta de aprofundamento e detalhamento no projeto e não atendimento aos quesitos: "Preços de Venda e Demanda" por não apresentar informação com redução praticada nos preços dos medicamentos; "Documentação para Registro na ANVISA" e "Grau de Integração do IFAs" por falta de informações. Entretanto, o mesmo foi reapresentado e encontra-se em análise. O Projeto do oncológico Docetaxel foi reapresentado e aprovado (DECIIS/SCTIE/MS, 2015c).

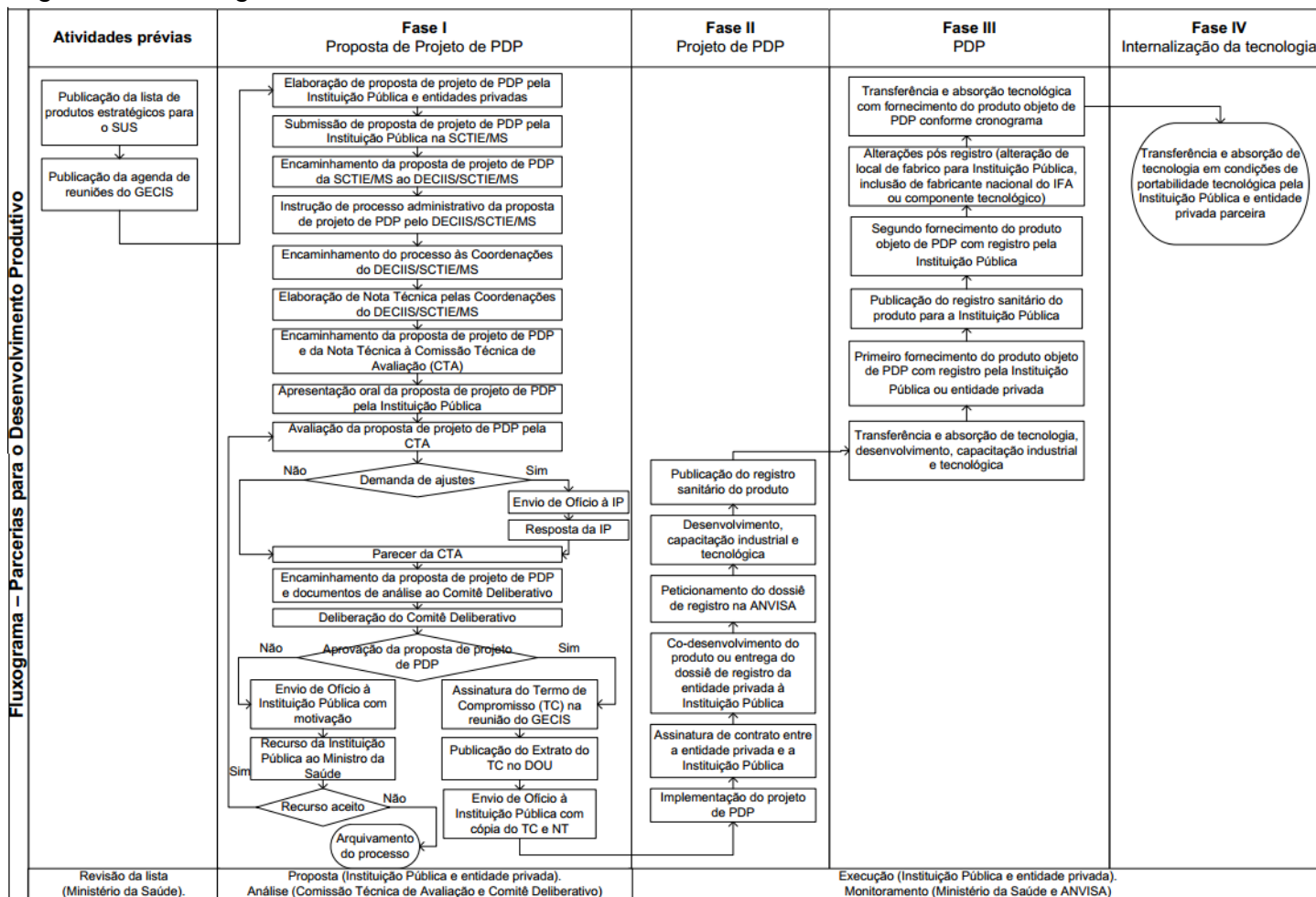
O projeto da Insulina Humana Recombinante objeto de parceria entre Farmanguinhos e a empresa Biommm, aprovado em 2013, foi enquadrado como PDP de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I) (DECIIS/SCTIE/MS, 2015d).

Para o alcance dos objetivos das PDPs em andamento, foi estabelecido um fluxo para o processo de desenvolvimento (Figura 11), de acordo com as diretrizes do MS (DECIIS/SCTIE/MS, 2014c).

Todas as propostas de projeto de PDPs de Farmanguinhos recebidas pelo MS foram avaliadas e aprovadas pelas CTA e pelo CD; formalizadas mediante termos de compromisso entre a Farmanguinhos e o MS, com a anuência dos parceiros privados envolvidos, e passaram para a fase II, dita Projeto de PDP.

Decorridos 06 anos desde o início do marco inicial das PDPs em Farmanguinhos, a instituição possui 05 Projetos de PDPs na Fase II (Tabela 7), na qual ocorre o início da fase de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso até que a parceria evolua para a Fase III.

Figura 11 - Fluxograma do Processo de PDPs



Fonte: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/13/Fluxograma-PDP-vers--o-final-13-11-2014.pdf>

Tabela 7 - Projetos de PDP de Farmanguinhos Fase II*

PRODUTO	CLASSE TERAPÊUTICA	LABORATÓRIO PÚBLICO/ LABORATÓRIO PRIVADO	SITUAÇÃO
Formoterol +Budesonida	Antiasmático	Farmanguinhos/Chemo	Contrato assinado: 2012 Pendências: concessão do registro.
Sirolimo	Imunossupressor	Farmanguinhos/Libbs	Aguardando desenvolvimento e registro do produto pelo parceiro para reabertura do projeto.
Lopinavir +Ritonavir	Antirretroviral	Farmanguinhos, FURP, Iquego/Cristália	Parado em virtude da não anuência de Cristália para produzir o produto. Produto com patente vigente de titularidade da Abott.
Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (3 em 1)	Antirretroviral	Farmanguinhos, Funed/Blanver, Globe, CYG, Nortec	Contrato assinado: 2013. Em desenvolvimento na Blanver (4ª bioequivalência)
Darunavir	Antirretroviral	Farmanguinhos/Apotex, NT Pharm, Pharmchem, Globe	Sem contrato assinado.

*Elaboração a partir da lista de Fase II: Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) (DECIIS/SCTIE/MS, 2016c) e de dados internos de Farmanguinhos.

Fonte: A autora, 2016.

Na Fase III, Farmanguinhos possui 08 Projetos de PDPs com início de aquisição do produto com a efetiva transferência de tecnologia do parceiro privado para o público e compras públicas em andamento (Tabela 8).

O monitoramento técnico da capacitação, das atividades tecnológicas e produtivas, do projeto executivo e seu cronograma, do processo técnico de transferência de tecnologia e do desenvolvimento das capacidades de Farmanguinhos para o novo patamar tecnológico, no âmbito da PDP, é realizado pelo MS com participação da ANVISA, mediante a atuação de comitês específicos, Comitês Técnico Regulatórios (CTR), com base nos relatórios de acompanhamento, enviados quadrimestralmente pela instituição e visitas técnicas anuais conjuntas nas unidades fabris, tanto públicas quanto privadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A ANVISA instituiu os Comitês Técnico Regulatórios, para cada Laboratório Oficial com o objetivo de acompanhar as atividades relativas ao desenvolvimento, produção, registro e pós-registro de medicamentos originários das PDPs aprovadas

pelo Ministério da Saúde. Cabe aos Comitês Técnico Regulatórios desenvolver as atividades sob sua atribuição até a finalização da parceria de desenvolvimento produtivo (PORTAL DA ANVISA, 2015).

Através da Portaria MS-ANVISA nº 366 de 26 de março de 2015 foi instituído o CTR para acompanhar as atividades relativas ao desenvolvimento, produção, registro e pós-registro de medicamentos originários de PDPs aprovadas pelo Ministério da Saúde envolvendo o Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz/MS (BRASIL, 2015).

O acompanhamento pelos Comitês Técnico Regulatórios estabelecidos pela Anvisa e acompanhamento do Ministério da Saúde são importantes instâncias colaboradoras para registro dos produtos nas diversas etapas de uma transferência tecnológica.

O projeto de revitalização da fábrica de Farmanguinhos teve início em 2012 e talvez não esteja completamente concluído, segundo previsto no cronograma inicial. As etapas da transferência de tecnologia que envolvem os aspectos produtivos demandam a aquisição de equipamentos e instrumentos e adequação da área fabril, em atenção às características da tecnologia bem como em função de obrigações de cunho regulatório. A conclusão de tais etapas excedeu a previsão original prevista no cronograma em função da própria complexidade do escopo dos serviços que serão contratados e, sobretudo, devido a restrições orçamentárias (DOCUMENTOS INTERNOS DE FARMANGUINHOS).

O longo período de tempo entre o termo de compromisso e o início da produção dos medicamentos, os entraves regulatórios e problemas nas negociações com os detentores da tecnologia interferem potencialmente no alcance da efetivação das PDPs e fortalecimento da cadeia produtiva nacional.

Farmanguinhos não possui PDP na fase IV, que compreende a internalização de tecnologia, através da fase de conclusão do desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia objeto da PDP em condições de produção do produto objeto de PDP no País e portabilidade tecnológica por parte da instituição pública.

As parcerias agregam participantes de setores diversos, com vista a maximizar seus recursos e habilidades para atender o fim de desenvolver e distribuir medicamentos e melhorar o acesso ao tratamento no país.

Tabela 8 - Projetos de PDP de Farmanguinhos Fase III* (Continua)

PRODUTO (ANO DO INÍCIO DA FASE PDP)	CLASSE TERAPÊUTICA	LABORATÓRIO PÚBLICO/ LABORATÓRIO PRIVADO	SITUAÇÃO
Tacrolimo (2011)	Imunossupressor	Farmanguinhos/Libbs	Contrato assinado: 2010. Registro concedido: 2011. Fornecido ao MS pela Libbs. Início da produção em Farmanguinhos: previsão para 2017.
Mesilato de imatinibe (2013)	Oncológico	Farmanguinhos, IVB, LAQFA/Cristália	Contrato assinado: 2012. Registro concedido: 2012. Fornecido ao MS pelo Cristália. Será produzido no LAQFA (previsão – 2017) e distribuído por Farmanguinhos e IVB.
Atazanavir (2014)	Antirretroviral	Farmanguinhos/Bristol, Nortec	Contrato assinado: 2011. Registro concedido: 2014. Fornecido ao MS pela Bristol. Início da produção em Farmanguinhos: previsão para 2017.
Pramipexol (2014)	Antiparkinsoniano	Farmanguinhos, Furp/Boehring, Nortec	Contrato assinado: 2011. Registro concedido: 2012. Fornecido ao MS pela Boehring. Início da produção em Farmanguinhos: previsão para 2017.
Tenofovir Lamivudina (2 em 1) (2014)	+Antirretroviral	Farmanguinhos, Funed/Cristália, Blanver, Globe, CYG, Nortec	Contrato assinado: 2013. Registro concedido: 2014. Fornecido ao MS pela Blanver. Início da transferência analítica: 2016. Previsão de produção do lote piloto em Farmanguinhos: 2017.
Cabergolina (2015)	Inibidor de Prolactina	Farmanguinhos, Bahiafarma/Cristália	Contrato assinado: 2011. Registro concedido: 2014. O produto distribuído pela Bahiafarma em 2015. Início da produção em Farmanguinhos: previsão para 2018.

Tabela 8 - Projetos de PDP de Farmanguinhos Fase III* (Conclusão)

PRODUTO (ANO DO INÍCIO DA FASE PDP)	CLASSE TERAPÊUTICA	LABORATÓRIO PÚBLICO/ LABORATÓRIO PRIVADO	SITUAÇÃO
Sevelamer (2015)	Hiperfosfatemia	Farmanguinhos, Bahiafarma/Cristália, ITF Chemical	Contrato assinado: 2011. Registro concedido: 2014. Fornecido ao MS pelo Cristália. O produto será distribuído pela ITF Chemical em 2016. Início da produção em Farmanguinhos: previsão para 2018.
Rifampicina + isoniazida + etambutol + pirazinamida (4 em 1) (2015)	Tuberculostático	Farmanguinhos/Lupin	Contrato assinado: 2010. Registro concedido: 2014. Fornecido ao MS pela Lupin. Início da produção em Farmanguinhos: previsão para 2017.

*Elaboração a partir da lista de Fase III: Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) (DECIIS/SCTIE/MS, 2016d) e de dados internos de Farmanguinhos.

Fonte: A autora, 2016.

5.4.3 Estudo de Caso: PDP do Atazanavir

A primeira PDP de antirretroviral aprovada pelo MS para ser formalizada por Farmanguinhos foi a do medicamento atazanavir, marca Reyataz, no qual a transferência de tecnologia e a integração gradativa do processo produtivo do medicamento e seu IFA consiste na base de sustentação para que seja firmado um compromisso de compra pelo MS (DECIIS/SCTIE/MS, 2016a; DOCUMENTOS INTERNOS DE FARMANGUINHOS).

O atazanavir é considerado um medicamento de 2ª geração no tratamento de HIV, e tem sua distribuição gratuita pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, do Ministério da Saúde. A viabilização da parceria, iniciada em 2011, se dá por meio da associação do laboratório público, Farmanguinhos com o laboratório parceiro privado, Bristol-Myers-Squibb (BMS) que realiza o desenvolvimento e transferência de tecnologia de produção para o primeiro. O atazanavir será o sétimo antirretroviral produzido por Farmanguinhos. Estima-se que a fabricação do

medicamento em solo nacional representará uma economia de cerca de R\$ 385 milhões durante os cinco anos da parceria (BRASIL, 2014).

O medicamento Reyataz, tem como princípio ativo o composto atazanavir, um azapeptídeo inibidor de protease (IP), utilizado para o tratamento de infecção pelo HIV. Teve seu registro aprovado em 20 de junho de 2003 pelo órgão de registro FDA para comercializá-lo em cápsulas de 100, 150, 200 e 300mg e pó de 50mg/pacote (FDA, 2014). No mesmo ano, já estava disponível nos EUA e vários outros países através de programas de acesso para portadores HIV (+) que não respondiam a seus regimes antiretrovirais anteriores, ou aqueles com altos níveis de triglicerídios ou colesterol, insensíveis a hipolipidêmicos (IMS HEALTH, 2013).

Foi o primeiro inibidor de protease dose única diária a receber aprovação do FDA para o tratamento do HIV em terapia combinada. Foi aprovado originalmente para uso em pacientes virgens de tratamento. Em 2004, foi lançado no Japão, Canadá e Reino Unido, sendo esse seu primeiro mercado europeu, para uso em combinação com ritonavir no tratamento de pacientes HIV já tratados. Quando administrado com ritonavir apresenta potencial equivalente ao lopinavir para uso em terapia de resgate em pacientes com um grau de resistência aos medicamentos, embora o uso de ritonavir reduza as suas vantagens metabólicas (IMS HEALTH, 2013).

De acordo com IMS Health, em 2007 o Reyataz ficou em 3º lugar no *rank* mundial dos antivirais, com uma fração no mercado de 9,6% e um crescimento fixo em dólar de 19%. Em 2012, o Reyataz encontrava-se entre os três antirretrovirais líderes de vendas globais, dividindo 48% das vendas no mercado mundial de antirretrovirais com os medicamentos Atripla e Truvada, ambos da Gilead. (IMS HEALTH, 2013).

O atazanavir encontra-se protegido nos Estados Unidos, patente US5849911, de titularidade da Novartis, depositada em 09/04/1997, concedida em 15/12/1998 e data de expiração 20/06/2017. O documento de patente US5849911 possui como correspondente brasileira, a patente BR9701877, concedida em 28/09/2004, cuja proteção engloba os derivados, processo para a preparação desses compostos e seus sais, composições farmacêuticas compreendendo esses compostos ou os seus sais e uso desses compostos ou dos seus sais no tratamento diagnóstico ou terapêutico para uma doença retroviral (NOVARTIS AG, 2004).

Apesar da titularidade da patente US5849911 ser da Novartis, o desenvolvimento do atazanavir foi licenciado para a BMS (WITHERELL, 2001; BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2013).

Nos Estados Unidos o bissulfato de atazanavir está protegido pela patente, US6087383, de titularidade da BMS, depositada em 21/12/1998, concedida em 11/07/2000 e data de expiração 21/12/2018. O pedido correspondente depositado no Brasil, BRPI9814736, foi indeferido em 31/03/2009 e, portanto, encontra-se em domínio público no Brasil (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2000; BRISTOL-MYERS SQUIBB, 1998).

De acordo com o Governo, a produção de antirretroviral por um órgão público pode ser capaz de regular os preços de mercado e garantir seu abastecimento trazendo vantagens para os cofres públicos e para os portadores do vírus HIV que terão a segurança de tratamento continuado, além de possibilitar também a ampliação do atendimento.

São muitos os desafios para se manter políticas de acesso universal a medicamentos acima das regras de propriedade intelectual. Estes desafios incluem tanto a procura por alternativas dentro do atual sistema de patentes, como também o constante monitoramento de novos medicamentos, concomitantemente ao fortalecimento do sistema de cooperação.

No caso da PDP do atazanavir é de suma importância que fique assegurado em favor da Fiocruz, a titularidade dos direitos de propriedade intelectual sobre melhorias desenvolvidas por Farmanguinhos durante o processo de transferência de tecnologia.

A PDP que compreende o Acordo de Cooperação Técnica da para o sublicenciamento de exploração de patente, transferência de tecnologia e fornecimento foi assinado em 11/11/2011, entre a Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, representada pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, e a sociedade Bristol-Myers Squibb Company visando a transferência de tecnologia do medicamento atazanavir, nas dosagens 200mg e 300mg, bem como a produção do respectivo IFA, em território nacional. A transferência de tecnologia do princípio ativo será realizada pela Bristol-Myers Squibb ao laboratório privado nacional, Nortec Química AS (GTPI, 2015).

O Acordo prevê que Farmanguinhos compromete-se a comprar da BMS a totalidade da demanda do MS pelo medicamento durante os primeiros 03 anos após

a concessão do registro sanitário do Reyataz. Durante o quarto e quinto ano após a obtenção do registro sanitário Farmanguinhos produzirá até o equivalente a 50% (cinquenta por cento) da demanda total do MS pelo medicamento nas instalações produtivas, utilizando o IFA nacional, ou caso seja necessário, usando o IFA da BMS, cujo preço será acordado com a BMS; os demais 50% (cinquenta por cento) será produzido pela BMS (GTPI, 2015).

Farmanguinhos pagará para a BMS *royalties*, trimestralmente, no valor correspondente a 4,5% (quatro e meio por cento) das vendas, pela sublicença da patente, a título de compensação por todos os investimentos na obtenção e manutenção da licença de exploração da patente, bem como pela aquisição, pesquisa e desenvolvimento da tecnologia relacionada à produção do sulfato de atazanavir e dos direitos de propriedade intelectual. O valor será calculado sobre o valor líquido de vendas do medicamento fabricado e vendido por Farmanguinhos ao MS, a partir da data da primeira venda do medicamento manufaturado por Farmanguinhos e até a expiração da patente (GTPI, 2015).

É importante destacar que o pagamento de *royalties* pela empresa farmacêutica brasileira, Nortec, relacionado à produção do IFA nacional no Brasil, não isentará Farmanguinhos de sua obrigação de pagar os *royalties* sobre o medicamento fabricado por Farmanguinhos, conforme descrito acima (GTPI, 2015).

De acordo com dados obtidos nos documentos internos de Farmanguinhos, em 2015 foi assinado o 1º Termo Aditivo ao Acordo de Cooperação Técnica da PDP do atazanavir, no qual foi estabelecido, excepcionalmente, para o ano de 2015 um novo preço para o fornecimento do medicamento na apresentação de 300mg durante a etapa de transferência de tecnologia, bem como um aumento do quantitativo do medicamento a ser fornecido pela BMS nesse período.

5.4.3.1 Evolução do Processo da PDP do Atazanavir

O processo de formalização da PDP do atazanavir foi precedido de algumas etapas iniciais. Como o atazanavir encontra-se no rol dos medicamentos estratégicos, um estudo prospectivo de mercado foi realizado por Farmanguinhos, e identificou-se que o medicamento atazanavir encontra-se sob proteção patentária no

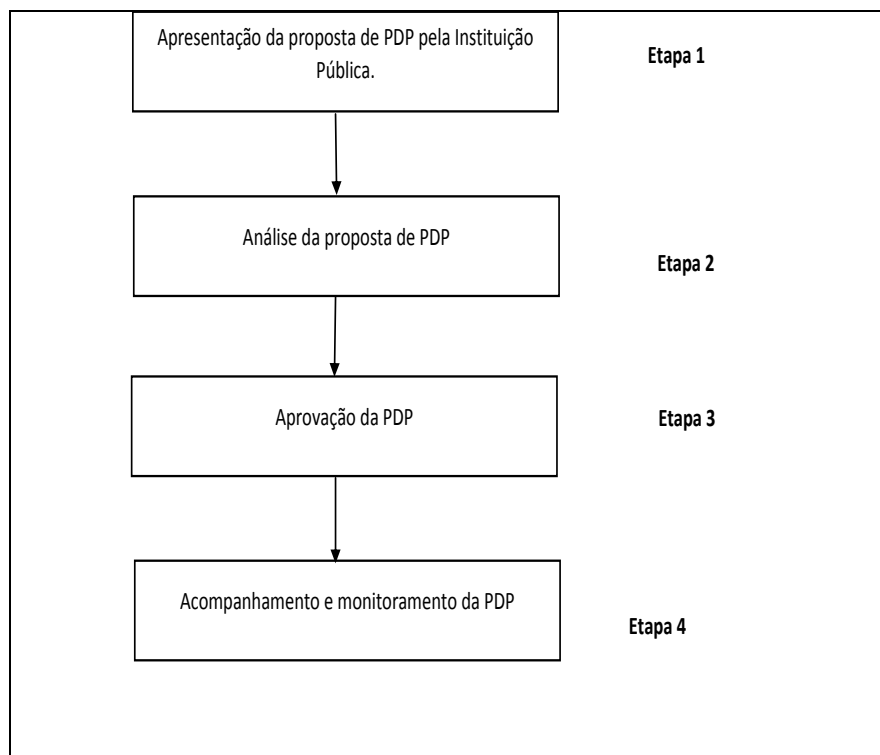
território brasileiro, BR 9701877-5, com vigência até 22/04/2017, sendo a BMS a licenciada exclusiva do titular da patente com poderes para comercializar o produto para o Brasil. Assim, por força do disposto no art. 42 da Lei de Propriedade Industrial, LPI nº. 9.279/96, o referido medicamento não poderia ser fornecido por terceiros e apenas a BMS seria capaz de preencher todos os requisitos estabelecidos pelo MS para a efetivação da PDP (DOCUMENTOS INTERNOS DE FARMANGUINHOS).

De acordo com Farmanguinhos, a cooperação deverá se refletir na redução de 41% dos gastos do Ministério da Saúde com o medicamento. Somente em 2011, o governo destinou R\$ 128,2 milhões para a compra de 25,38 milhões de cápsulas do atazanavir, a fim de atender os 43 mil pacientes que fazem uso da droga no Brasil. A parceria faz parte da Política de Desenvolvimento Produtivo PDP, do Governo Federal, para o fortalecimento da indústria farmoquímica nacional (BRASIL, 2014).

O desenvolvimento da PDP do atazanavir segue o fluxo das PDPs aprovadas pelo MS, conforme disposto nas Figuras 12, 13 e 14. Em 2010 foi realizada a submissão da proposta do projeto de PDP dentro do prazo estabelecido na Portaria.

Em 2011, diante da constatação da viabilidade de realizar a PDP do atazanavir, Farmanguinhos encaminhou para avaliação do MS documento intitulado “Projeto executivo do acordo de desenvolvimento do complexo industrial da saúde para o fornecimento de produtos constantes na Portaria MS nº 978/2008” que continha as informações básicas acerca do projeto.

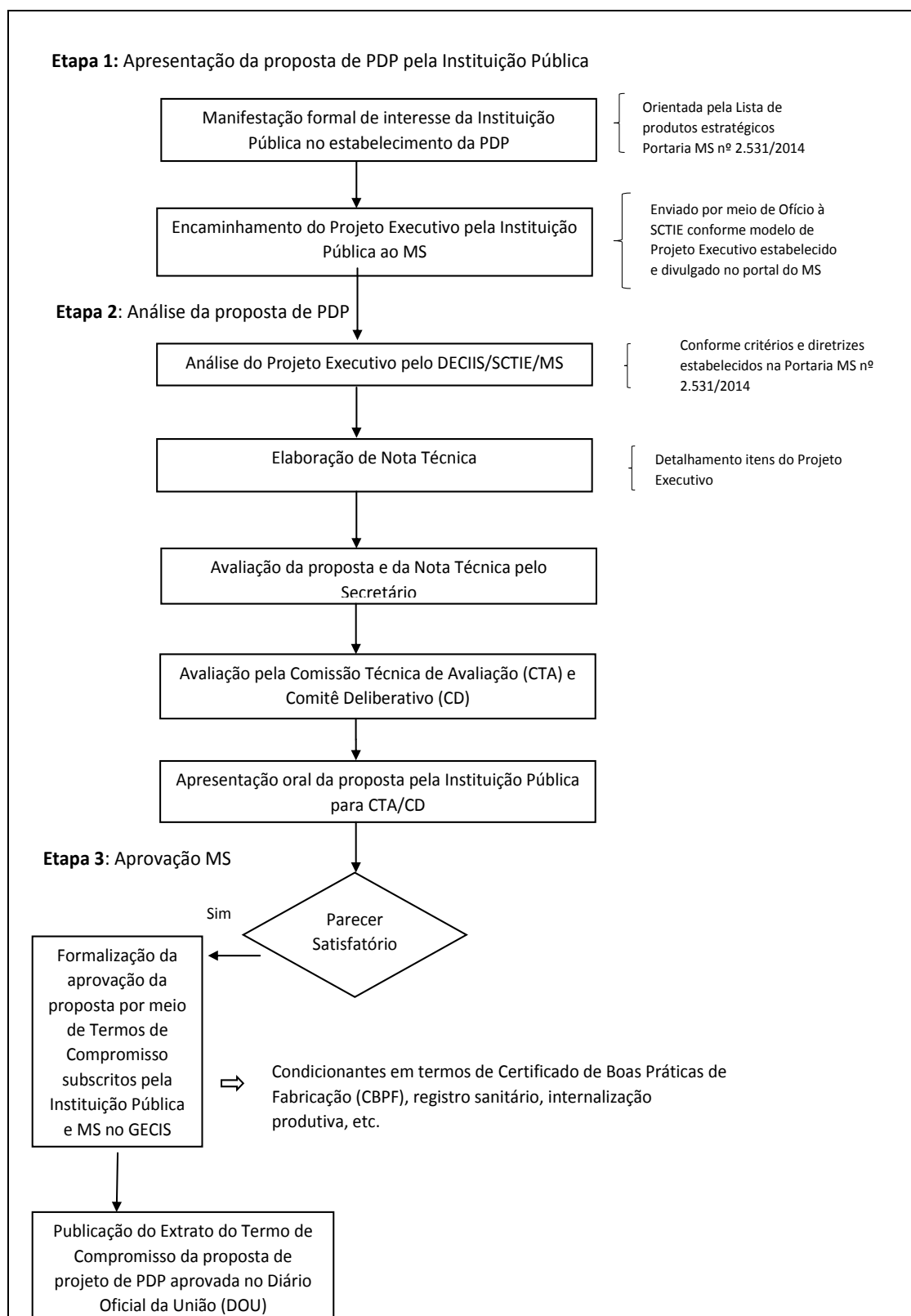
Figura 12 - Fluxograma do Processo de PDP do Atazanavir A*



*Elaboração a partir de dados do Portal da Saúde (DECIIS/SCTIE/MS, 2014c).

Fonte: A autora, 2015.

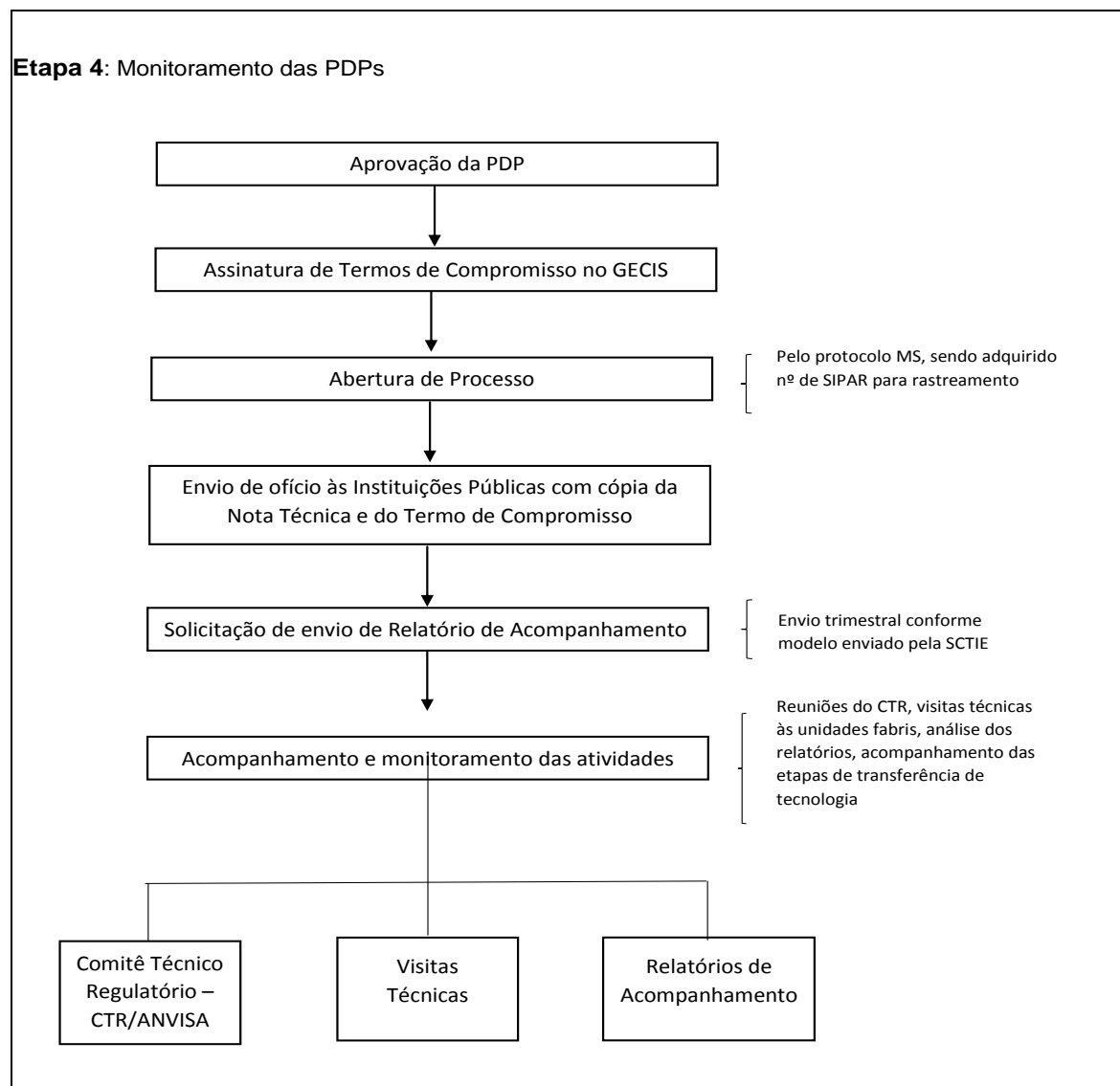
Figura 13 - Fluxograma do Processo de PDP do Atazanavir B



*Elaboração a partir de dados do Portal da Saúde (DECIIS/SCTIE/MS, 2014c).

Fonte: A autora, 2015.

Figura 14 - Fluxograma do Processo de PDP do Atazanavir C*



*Elaboração a partir de dados do Portal da Saúde (DECIIS/SCTIE/MS, 2014c).

Fonte: A autora, 2015.

Como resposta, o MS, por intermédio do DECIIS, emitiu a Nota Técnica nº 47/2011/DECIIS/SCTIE/MS, pela qual concluiu-se que o referido projeto executivo cumpria integralmente às adequações solicitadas pelo Ministério da Saúde.

Tendo em vista a aprovação do projeto pelo MS, foi firmado o Termo de Compromisso nº 02/2011 que estabeleceu certos parâmetros e condições para a produção e aquisição do medicamento que será objeto da transferência de tecnologia.

A formalização contratual entre Farmanguinhos e BMS ocorreu no final de 2011. O acordo inclui a transferência da tecnologia, a fabricação e a distribuição do

medicamento pelo período de cinco anos. Durante esse tempo, a BMS irá transferir a tecnologia do insumo ativo ao laboratório privado Nortec e do medicamento a Farmanguinhos, que passará a fabricá-lo. Como contrapartida, o governo garantirá exclusividade ao laboratório na compra do antirretroviral durante o processo da transferência. Nos dois primeiros anos da parceria, o laboratório americano se compromete a fornecer o medicamento com a embalagem de Farmanguinhos, o que vem acontecendo desde 2014 (PORTAL DA FIOCRUZ, 2014a).

Entretanto, para fins de cumprimento ao disposto na Portaria MS nº 2.531/2014, e adequação do seu projeto de PDP, em maio de 2015, Farmanguinhos reapresentou o Projeto Executivo conforme modelo disponibilizado no portal do MS (DECIIS/SCTIE/MS, 2015e). O Projeto Executivo e demais documentos relacionados às PDPs, conforme orientações da SCTIE/MS foram inicialmente classificados como sigilosos no grau reservado³⁷, não podendo ser divulgado (BRASIL, 2011, BRASIL, 2012b; BRASIL, 2012c, PORTAL DA FIOCRUZ, 2014b, PORTAL DA SAÚDE, 2014c).

Apesar da regra de publicidade para processo administrativo que trata da produção de medicamentos³⁸, as PDPs foram classificadas como exceção, no grau

³⁷ Documentos classificados como grau reservado: Lei nº 12.527/11 (Lei de Acesso à Informação) artigo 23, inciso VI (Art. 23. São consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado e, portanto, passíveis de classificação as informações cuja divulgação ou acesso irrestrito possam: ...VI - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional;...); Decreto nº 7.724/12 artigo 25, inciso VII (Art. 25. São passíveis de classificação as informações consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado, cuja divulgação ou acesso irrestrito possam: inciso VII - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional, observado o disposto no inciso II do caput do art. 6º) e Portaria GM/MS nº 1.583/12 artigo 9, inciso VII, (Art. 9. São passíveis de classificação as informações consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado, cuja divulgação ou acesso irrestrito possam: ...VII - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional, observado o disposto no § 1º do art. 4º).

³⁸ Lei 8.666/1993 - Art. 61. Todo contrato deve mencionar os nomes das partes e os de seus representantes, a finalidade, o ato que autorizou a sua lavratura, o número do processo da licitação, da dispensa ou da inexigibilidade, a sujeição dos contratantes às normas desta Lei e às cláusulas contratuais.

Parágrafo único. A publicação resumida do instrumento de contrato ou de seus aditamentos na imprensa oficial, que é condição indispensável para sua eficácia, será providenciada pela Administração até o quinto dia útil do mês seguinte ao de sua assinatura, para ocorrer no prazo de vinte dias daquela data, qualquer que seja o seu valor, ainda que sem ônus, ressalvado o disposto no art. 26 desta Lei. (Redação dada pela Lei nº 8.883, de 1994).

reservado (PORTAL DA SAÚDE, 2014c). Ou seja, ainda que as informações sejam públicas, o acesso a elas deve ser restringido por um período determinado. Os argumentos do MS para a classificação dos processos de PDPs no grau de sigilo reservado se baseiam no fato de que as PDPs são realizadas entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, para redução da vulnerabilidade do SUS a longo prazo, bem como para racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para saúde³⁹. Assim, consolidam um processo de internalização e desenvolvimento de novas tecnologias consideradas estratégicas e de valor agregado elevado (ALBUQUERQUE, 2015). Nesse contexto, os documentos envolvidos no processo da PDP, discriminam o método, o procedimento e a concretização de projeto científico e tecnológico e, por essa razão, fazem parte de um processo, que se tornado público pode prejudicar ou causar risco ao desenvolvimento científico e tecnológico, de interesse estratégico nacional, conforme disposto na Lei de Acesso à Informação^{40,41,42}.

³⁹ Portaria nº 837 de 2012 – Art. 2º As PDP são parcerias realizadas entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) a longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado.

⁴⁰ Lei nº 12.527/2011 – Lei de Acesso à Informação - Art. 7º O acesso à informação de que trata esta Lei compreende, entre outros, os direitos de obter:

...

§ 1º O acesso à informação previsto no caput não compreende as informações referentes a projetos de pesquisa e desenvolvimento científicos ou tecnológicos cujo sigilo seja imprescindível à segurança da sociedade e do Estado.

⁴¹ Lei nº 12.527/2011 – Lei de Acesso à Informação - Art. 23. São consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado e, portanto, passíveis de classificação as informações cuja divulgação ou acesso irrestrito possam:

...

VI - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional.

⁴² Lei nº 12.527/2011 – Lei de Acesso à Informação - Art. 25. São passíveis de classificação as informações consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado, cuja divulgação ou acesso irrestrito possam:

I - pôr em risco a defesa e a soberania nacionais ou a integridade do território nacional;

II - prejudicar ou pôr em risco a condução de negociações ou as relações internacionais do País;

III - prejudicar ou pôr em risco informações fornecidas em caráter sigiloso por outros Estados e organismos internacionais;

IV - pôr em risco a vida, a segurança ou a saúde da população;

V - oferecer elevado risco à estabilidade financeira, econômica ou monetária do País;

VI - prejudicar ou causar risco a planos ou operações estratégicos das Forças Armadas;

É importante destacar que o prazo de sigilo é contado a partir da data de produção da informação, e não de sua classificação; e para as informações no grau reservado, o prazo contabilizado compreende 5 anos, sem possibilidade de prorrogação. O processo do atazanavir, composto pelo Termo de Compromisso e Anexos, apesar de ter sido classificado em 16/05/2014, possui data de produção em 06/05/2011. Portanto, deveria permanecer em sigilo até 06/05/2016 (PORTAL DA FIOCRUZ, 2014b; PORTAL DA SAÚDE, 2014c).

Apesar da impossibilidade de prorrogação da classificação, em 2015, o processo do atazanavir foi reclassificado para o grau sigilo secreto, pelo prazo de 15 anos, com fundamento legal da classificação de restrição de acesso dos documentos da PDP, baseado nos artigos 7º, inciso I, § 1º⁴⁰, 22⁴³ e 23, inciso VI⁴¹ da Lei nº 12.527/2011 e artigos 6º, inciso I, II⁴⁴ e 25, inciso VII⁴⁵ do Decreto nº 7.724/2012. Assim, permanecerá em sigilo até 06/05/2026 (ALBUQUERQUE, 2015).

A classificação das informações referentes à PDP do atazanavir, assim com as demais PDPs, em grau de sigilo secreto é questionável uma vez que se trata de informações que serão justamente transferidas para o poder público, no presente

VII - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional, observado o disposto no inciso II do caput do art. 6º;

VIII - pôr em risco a segurança de instituições ou de altas autoridades nacionais ou estrangeiras e seus familiares; ou

IX - comprometer atividades de inteligência, de investigação ou de fiscalização em andamento, relacionadas com prevenção ou repressão de infrações.

⁴³ Lei nº 12.527/2011 – Lei de Acesso à Informação - Art. 22. O disposto nesta Lei não exclui as demais hipóteses legais de sigilo e de segredo de justiça nem as hipóteses de segredo industrial decorrentes da exploração direta de atividade econômica pelo Estado ou por pessoa física ou entidade privada que tenha qualquer vínculo com o poder público.

⁴⁴ Decreto nº 7.724, de 16 de maio de 2012 – Art. 6º O acesso à informação disciplinado neste Decreto não se aplica:

I - às hipóteses de sigilo previstas na legislação, como fiscal, bancário, de operações e serviços no mercado de capitais, comercial, profissional, industrial e segredo de justiça; e

II - às informações referentes a projetos de pesquisa e desenvolvimento científicos ou tecnológicos cujo sigilo seja imprescindível à segurança da sociedade e do Estado, na forma do §1º do art. 7º da Lei nº 12.527, de 2011.

⁴⁵ Decreto nº 7.724, de 16 de maio de 2012 – Art. 25. São passíveis de classificação as informações consideradas imprescindíveis à segurança da sociedade ou do Estado, cuja divulgação ou acesso irrestrito possam:

VII - prejudicar ou causar risco a projetos de pesquisa e desenvolvimento científico ou tecnológico, assim como a sistemas, bens, instalações ou áreas de interesse estratégico nacional, observado o disposto no inciso II do caput do art. 6º.

caso, Farmanguinhos, conforme prevê o princípio das PDPs. E como o processo de contratação nas PDPs não está inserido no rol dos processos licitatórios é importante a prestação de contas do Gestor, esclarecendo o porquê da escolha da instituição pública que produzirá o medicamento e a empresa nacional que produzirá o IFA, assim como todo o cálculo dos custos envolvidos.

O questionamento crucial é: Como podem as informações de um processo público, de uma parceria cujo objetivo é justamente transferir ao poder público tecnologia, não ser passível de acesso pela sociedade? O que se tem disponível ao público, é a divulgação de informações parciais, sobre os benefícios da PDP, sem que as informações completas, que justificam os gastos, investimentos e escolhas de parceiros sejam reveladas.

Não há como considerar o processo 100% sigiloso, certamente há informações que não representam ameaças, tais como: a motivação e os critérios para a escolha de um determinado laboratório privado e não outro, a previsão de quando efetivamente haverá a transferência tecnológica para o poder público, os preços praticados na compra de medicamentos com recursos públicos, a quantidade de medicamento adquirida, a economia que será alcançada para o MS com a PDP, a existência ou não de pagamento de *royalties* e seu valor. O interesse público pelas questões ligadas a saúde, já justificaria a disponibilização das informações e uma maior transparência no processo.

O conteúdo e a discussão referente às informações sobre a evolução das fases da PDP do atazanavir foram possíveis em virtude do acesso a informações anteriores à data de classificação de sigilo.

Nas Tabelas 9 e 10 é apresentado um cronograma geral da evolução das fases da PDP do atazanavir. As Fases I e II já foram concluídas.

Em 2012 foi iniciada a etapa de desenvolvimento, capacitação industrial e tecnológica. Foi definido o fluxo de produção e a necessidade de aquisição ou reforma de equipamentos, e de construção ou reforma de área física de produção. A BMS entregou o dossiê do produto para Farmanguinhos e foi iniciado o desenvolvimento da arte das embalagens primária e secundária do produto.

Os anos de 2012 e 2013 foram marcados pela pendência do registro na ANVISA, o qual foi aprovado apenas em 13 de janeiro de 2014. Portanto, somente a partir do referido ano começa a contar o prazo de 5 (cinco) anos da PDP.

Ao longo dos meses de julho e agosto de 2012, foi iniciada a capacitação dos profissionais de Farmanguinhos envolvidos diretamente na absorção da tecnologia. Foi realizada visita técnica da equipe de Farmanguinhos, com representantes dos setores de produção, controle de qualidade e laboratório de tecnologia farmacêutica, à unidade de produção da BMS para acompanhamento de todo o processo produtivo e treinamento.

Tabela 9 - Evolução das Fases I e II da PDP do Atazanavir

ETAPAS DO PROCESSO	ATIVIDADES		DATA STATUS
Fase I - Proposta de projeto de PDP	Submissão da proposta de projeto de PDP		2010 Concluída
	Assinatura de Termo de compromisso e Nota Técnica		2010 Concluída
	Aprovação do projeto executivo		2011 Concluída
Fase II - Projeto de PDP (Início da fase de implementação da proposta de projeto de PDP aprovada e do termo de compromisso)	Assinatura do Acordo de Cooperação Técnica entre Farmanguinhos e BMS		2011 Concluída
	Desenvolvimento, adequação fabril, capacitação industrial e tecnológica do medicamento atazanavir e do IFA	Desenvolvimento, adequação e capacitação de Farmanguinhos	2012 Concluída
		Transferência de tecnologia da metodologia analítica e de produção do IFA para a Nortec	2014 Concluída
	Apresentação de documentação referente à autorização/licença/certificado de Farmanguinhos e BMS	Encaminhamento a ANVISA de documentação pertinente	2012 Concluída
	Entrega do dossiê de registro da BMS à Farmanguinhos		2012 Concluída
	Solicitação e publicação do registro sanitário do medicamento atazanavir objeto de PDP de Farmanguinhos		2012 a 2014 Concluída

Fonte: A autora, 2015.

Tabela 10 - Evolução das Fases III e IV da PDP do Atazanavir

ETAPAS DO PROCESSO	ATIVIDADES		PREVISÃO SITUAÇÃO
Fase III – PDP (Fase de execução do desenvolvimento do produto, transferência e absorção de tecnologia de forma efetiva e celebração do contrato de aquisição do produto estratégico entre o MS e Farmanguinhos)	Transferência e absorção de tecnologia, desenvolvimento, capacitação industrial e tecnológica	Assinatura do Acordo de qualidade	2015 Concluída
		Visita técnica a BMS para acompanhamento e treinamento na produção e no CQ	2012 Concluída
		Transferência da metodologia analítica do medicamento e do IFA	2013 a 2016 Em execução
		Aquisição de materiais para CQ e equipamentos para produção	2012 a 2015 Concluída
		Execução da reforma da área fabril	2012 a 2017 Em execução
		Produção do lote piloto com IFA da BMS e com o IFA da Nortec; estudos dos medicamentos obtidos a partir dos respectivos IFA	2016 a 2017 Em execução
	Produção e estudos de estabilidade dos lotes-piloto do IFA (Nortec)		2016 Em execução
	Fornecimento do medicamento atazanavir objeto de PDP	Fornecimento do medicamento atazanavir por Farmanguinhos com produção pela BMS com IFA da BMS	2014 a 2019 Em execução
		Fornecimento do medicamento atazanavir por Farmanguinhos com produção por Farmanguinhos com IFA da BMS	2017 a 2018 Não iniciada
		Fornecimento e produção do medicamento atazanavir por Farmanguinhos com IFA produzido pela Nortec	2018 a 2019 Não iniciada
Publicação de pós-registro de Farmanguinhos publicadas pela ANVISA		Petição de inclusão de novo local de fabrico (Farmanguinhos)	2017 Não iniciada
	Petição de inclusão de novo fornecedor de IFA (Nortec)	2017 Não iniciada	
Fase IV – Internalização da Tecnologia	Finalização do processo de desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia do medicamento atazanavir por Farmanguinhos, tornando-a detentora de todas as informações que garantam o domínio tecnológico e apta à portabilidade tecnológica para o atendimento das demandas do SUS.		2019 Não iniciada

Fonte: A autora, 2015.

Cumprido ressaltar que na 1ª entrega do medicamento ao Ministério da Saúde, em 2014, foi utilizada a embalagem da Bristol-Myers Squibb (Figura 15), em virtude da falta de tempo hábil para a confecção da embalagem de Farmanguinhos. Nas 2ª e 3ª entregas ao longo de 2014 já foi utilizada a embalagem de Farmanguinhos (Figura 15) prevista no Acordo da PDP.

Figura 15 - Embalagem da BMS e de Farmanguinhos



Fonte: Documentos internos de Farmanguinhos.

O início do fornecimento do medicamento ao MS ocorreu em junho de 2014. Conforme citado anteriormente, o medicamento já está sendo distribuído com a embalagem de Farmanguinhos, mas a sua produção com a tecnologia nacional possui previsão para iniciar apenas em 2018. Estima-se que entre 2012 e 2016, serão produzidas 99 milhões de cápsulas de atazanavir na apresentação de 300mg, sendo 19,9 milhões delas, a cada ano; e 28 milhões das cápsulas de 200mg, sendo 5,6 milhões, também a cada ano (BLOG DA SAÚDE, 2012).

Em janeiro de 2014, a Nortec fez uma visita técnica junto à planta farmacêutica da BMS, na Irlanda. Há previsão de que o IFA nacional esteja disponível em dezembro de 2016. Entretanto, em virtude do atraso no registro, o produto não poderá ser fornecido pela Nortec durante o ano de 2016. Por meio do acordo, busca-se não apenas o domínio da tecnologia de produção de medicamento estratégico para o Brasil, mas, ainda, o incentivo ao desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, por força da obrigação de produção do IFA no país e, por

fim, a redução dos gastos do Ministério da Saúde na implementação do seu programa de assistência farmacêutica.

A aquisição de equipamentos por Farmanguinhos foi iniciada em 2012 e concluída em 2015. As obras para adequação da área fabril foram iniciadas em 2014 e o término das obras está previsto para 2017. A fabricação de lote piloto em Farmanguinhos com o IFA da BMS está prevista para outubro de 2016 e com o IFA da Nortec em janeiro de 2017. Há previsão para que ocorra a solicitação de inclusão de novo local de fabrico e novo fabricante de IFA junto a ANVISA no ano de 2017.

A transferência de metodologia analítica do medicamento já foi finalizada em 2014 e a do IFA encontra-se em andamento. Farmanguinhos já analisa os lotes de medicamentos produzidos e entregues pela BMS e distribuídos por Farmanguinhos. O fornecimento do medicamento por Farmanguinhos com a produção realizada pela BMS com o IFA importado estava previsto para ocorrer entre os anos de 2014 a 2019.

O fornecimento do medicamento com produção de Farmanguinhos e com IFA importado está previsto para os anos de 2017 e 2018. Já o fornecimento e a produção do medicamento por Farmanguinhos com IFA produzido nacionalmente, pela Nortec, estão previstos para os anos de 2018 e 2019. Assim, se o cronograma for cumprido, a internalização da tecnologia se encerrará em 2019, com a finalização do processo de desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia objeto da PDP por Farmanguinhos, tornando-a detentora de todas as informações que garantam o domínio tecnológico e apta à portabilidade tecnológica para o atendimento das demandas do SUS.

Ao analisar o desenvolvimento das etapas da PDP, é importante destacar que a BMS conseguiu, indiretamente, prorrogação da exclusividade de comercialização com a assinatura da PDP, uma vez que a patente do sulfato de atazanavir expirará em 2017 e a finalização do processo de desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia do medicamento atazanavir por Farmanguinhos da está prevista apenas para 2019.

Paralelo ao andamento do cronograma da PDP, várias ações entre o MS e Farmanguinhos foram realizadas com objetivo de divulgar a inserção do medicamento atazanavir, objeto da PDP, no programa de aids. Ao longo do processo da PDP foram elaborados materiais de divulgação para pacientes (Figura

16), dispensadores, responsáveis pela distribuição do medicamento para os pacientes, e divulgação interna de Farmanguinhos.

Figura 16 - Material de Divulgação para Pacientes

**Parceria entre Farmanguinhos/Fiocruz/
Ministério da Saúde e a Bristol-Myers Squibb**


Você deve ter notado que a embalagem de Reyataz (sulfato de atazanavir) está diferente.

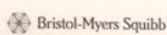
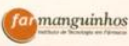
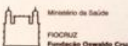

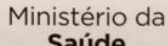
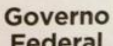
Essa mudança é fruto de um acordo com o Laboratório Bristol-Myers Squibb. O sulfato de atazanavir agora é distribuído pelo Laboratório Farmanguinhos, que é um laboratório do Governo Brasileiro.

**A embalagem mudou,
mas o medicamento
é o mesmo!**

Não se esqueça: sua adesão ao tratamento é parte importante para manter a sua saúde.

Informações acesse: www.far.fiocruz.br, ligue para o SAC: 0800-0241692 ou envie um e-mail para sac@far.fiocruz.br



1343365 08/2014

Fonte: Documentos internos de Farmanguinhos.

5.4.3.2 Avaliação de Fatores de Ordem Social, Técnica e Econômica

No processo de PDP é essencial que seja realizado um estudo de avaliação dos fatores de ordem social, técnica e econômica para que possa ser justificada a viabilidade, a conveniência e o ganho ao se estabelecer a parceria.

5.4.3.2.1 Fatores de Ordem Social

A perspectiva social da PDP do ARV atazanavir é compreendida e encontra respaldo no fato notório de que a aids é uma doença de proporção pandêmica, que constitui uma das prioridades da política de assistência farmacêutica do MS, e que está inserida em um programa reconhecido internacionalmente.

No Brasil, desde o início da epidemia, em 1980, até os dias atuais, os registros de casos de aids foram expressivos. A taxa de detecção de aids se apresenta estável nos últimos dez anos, o que, por consequência, propicia uma parcela de mercado extremamente atrativa para a indústria farmacêutica no Brasil, e, portanto, um dos campos de maior investimento em P&D e de proteção através de patentes dos medicamentos antirretrovirais (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2015).

O acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs consiste de uma política pública prioritária do MS, por meio do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, desde 1996; com aproximadamente 450 mil pacientes que estão em tratamento com os medicamentos ARVs distribuídos pelo SUS em 2015. Entretanto, a análise integrada das políticas públicas e acessibilidade aos medicamentos é tarefa extremamente complexa e sob a ótica da política de saúde, verifica-se que, apesar dos progressos alcançados no Brasil, nas últimas décadas, o compromisso mostra que a acessibilidade universal aos medicamentos ainda é bastante distante (DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2015).

Segundo dados extraídos da base DATASUS, a aids aumentou progressivamente no Brasil até 2002, apresentando uma redução gradual até 2007 (ORBIS, 2013). Os dados revelados pela DATASUS são corroborados pelo relatório elaborado pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), “The Gap Report”, divulgado em julho de 2014, o qual aponta que os novos casos de infecção pelo HIV e de mortes associadas à doença cresceram no Brasil nos últimos oito anos. A tendência do país segue sentido contrário à referência global, que apresenta queda da epidemia no mundo, e previsão de controle até 2030 (UNAIDS, 2015).

Segundo o “The Gap Report”, o número de novos casos de infecção pelo HIV cresceu 11% no Brasil entre 2005 e 2013, quando cerca de 42.000 pessoas

contraíram o vírus no país. Em relação às mortes provocadas pela doença, esse aumento foi de 7%, chegando a cerca de 15.000 óbitos em 2013. Estima-se que, atualmente, 752.000 pessoas vivam com o vírus da aids no Brasil. Esse número representa quase metade do total de casos na América Latina (1,6 milhão) e cerca de 2% do número de infectados no mundo (35 milhões) (UNAIDS, 2014).

O crescimento dos casos de infecção pelo HIV está associado ao aumento da contaminação entre os jovens, cuja conscientização é um desafio, assim como à redução de campanhas preventivas constantes por parte do MS nos últimos anos e maiores incentivos à disseminação de informações sobre o HIV, sobre a prevenção e os direitos que todas as pessoas têm de acesso a serviços de saúde. O grupo que mais preocupa é o de jovens entre 15 e 24 anos, que atualmente têm mais parceiros, se protege menos, apresentam um número significativo de relações sexuais casuais e não têm noção do perigo da doença. É de fundamental importância abordar a prevenção ao HIV e à aids no âmbito escolar, pois é entre os jovens que a epidemia está crescendo nos dias de hoje (UNAIDS, 2015).

Os tratamentos realizados com ARVs buscam manter o HIV sob controle o maior tempo possível. A multiplicação do HIV no corpo é diminuída com a terapia, que recupera as defesas do organismo e, conseqüentemente, aumenta a qualidade de vida do soropositivo. O longo período de tratamento ou o seu abandono pode ocasionar resistência ao vírus e, com isso, as opções de medicamentos tendem a diminuir. O MS através de suas políticas públicas busca medicamentos capazes de abrir um novo leque de opções para o tratamento contra a aids, com eficiência em pessoas que adquiriram resistência a outras combinações.

O atazanavir vem se mostrando muito eficaz em situações de resgate, principalmente quando associado a outros ARVs. Está incluído no rol dos medicamentos ARVs presentes na lista de produtos estratégicos no âmbito do SUS, como uma das opções de escolha de inibidores de protease e indicação em combinação com outros agentes ARVs para o tratamento da infecção por HIV-1. Assim, o seu domínio tecnológico e produção são essenciais ao desenvolvimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde, razão pela qual compreende uma das PDPs de ARVs aprovadas pelo MS.

A obrigatoriedade de nacionalização da fabricação do IFA necessário para a produção do medicamento constitui, igualmente, um fator de ordem social a ser considerado acerca da conveniência da parceria, na medida em que contribuirá não

apenas para incentivar o desenvolvimento da indústria farmoquímica, mas, principalmente, para assegurar a independência do SUS no que diz respeito a esse medicamento. Trata-se, conseqüentemente, de garantir a continuidade do tratamento dos pacientes, resguardando o abastecimento de medicamento estratégico frente à variações comerciais, econômicas ou políticas em âmbito internacional.

A efetividade e continuidade da política de incentivo à indústria farmoquímica para a produção do IFA, após a vigência do acordo de parceria, será assegurado por meio da utilização dos mecanismos previstos na Portaria nº 128, de 29 de maio de 2008 (BRASIL, 2008b).

O eixo social da PDP do atazanavir ou de qualquer outro medicamento, torna-se expressivo quando a PDP configura como uma política pública de medicamentos e de incentivo à inovação e se concretiza com o forte comprometimento do Estado brasileiro com o fomento à indústria nacional e à autonomia tecnológica do país. A utilização de insumos desenvolvidos e produzidos pelo próprio País, por instituição pública e empresas de capital nacional e por incentivos a projetos de nacionalização de etapas produtivas que atualmente são realizadas no exterior, e obtidas por importação, podem conferir à PDP importante instrumento na ampliação do acesso a medicamentos. Mas, será efetiva apenas se conseguir se valer de instrumentos estratégicos para levar à redução da vulnerabilidade do SUS a preços elevados, oriundos em certa medida das oscilações do mercado internacional.

5.4.3.2.2 Fatores de Ordem Técnica

Os fatores de ordem técnica que podem justificar a PDP do atazanavir compreendem vantagens da tecnologia selecionada frente aos seus similares, viabilidade da transferência de tecnologia pretendida, bem como ganhos em termos de capacitação tecnológica para Farmanguinhos e para Nortec, a partir da transferência de tecnologia.

Uma vez caracterizado e definido que a transferência de tecnologia do ARV atazanavir atende aos objetivos da política pública nacional, a questão patentária e de registro constituem importantes fatores técnicos a serem considerados.

Conforme já revelado, a BMS é detentora dos direitos de exploração da patente BR9701877-5, no território brasileiro, que é essencial para a produção do IFA e do medicamento, bem como é a única detentora do registro do referido medicamento junto à ANVISA, conforme disposto na Tabela 11, critérios que a colocam como única empresa capaz de atender os requisitos necessários para a formalização da PDP com Farmanguinhos.

Tabela 11 - Dados de registro do medicamento atazanavir na ANVISA

Fármaco	Registro	Nome Comercial	Nome da Empresa – CNPJ	Situação	Data de Inclusão
Atazanavir (Sulfato)	101800301	Reyataz	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A. - 56.998.982/0001-07	Deferido	12/11/2012

Fonte: ANVISA, disponível em www.anvisa.gov.br.

No que concerne à proteção patentária incidente sobre o medicamento e seu IFA, a formalização da parceria com a BMS deve assegurar a transferência da tecnologia de modo que todo o *know-how* de fabricação do medicamento, o que inclui conhecimentos tácitos que não estão disponíveis em documentos de patentes, seja alcançado. A absorção de *know-how* ao longo da transferência relacionada com a produção, controle e garantia da qualidade, mostra-se absolutamente relevante para o aumento da capacitação tecnológica de Farmanguinhos.

Para que o processo da PDP possa se tornar efetivo e eficaz é essencial que o domínio da tecnologia do atazanavir detido pela BMS seja efetivamente transferido e que a sua transferência seja capaz de trazer ganhos de aprendizado, frente aos potenciais competidores que poderão ingressar no mercado após a expiração da patente, que ocorrerá em 2017, data anterior a conclusão da fase de internalização da PDP.

Estima-se que o processo completo de transferência de tecnologia, a partir da concessão do registro, ocorrida em 2014, dure 5 (cinco) anos e, a partir do quarto e quinto ano de vigência, Farmanguinhos estará apta a produzir o equivalente a 50% (cinquenta por cento) da demanda do medicamento pelo MS em suas instalações,

contando com o suporte da assistência técnica da BMS. Uma vez concluída a transferência de tecnologia, espera-se que Farmanguinhos adquira capacidade fabril para atender integralmente a demanda do MS pelo referido medicamento. Se ocorrer qualquer alteração da tecnologia de produção ao longo da vigência do acordo, ficará assegurado à Farmanguinhos, o acesso e utilização de tais melhorias.

Espera-se que a implantação desta PDP poderá propiciar a capacitação de recursos humanos ao longo de toda a cadeia produtiva e desenvolvimento do projeto, e consolidação de novo parque fabril em território nacional, que resultará no desenvolvimento de competências para geração de tecnologias mais avançadas a médio e longo prazo.

Para a Nortec que receberá a transferência da tecnologia do IFA, o fator técnico expressivo consiste na ampliação da infraestrutura e no aprimoramento dos processos produtivos existentes, que possibilitam a criação de um ciclo de renovação dos ativos das empresas, elevando a competitividade no segmento farmacêutico.

A iniciativa das PDPs é válida, principalmente em sua vertente de promover o desenvolvimento tecnológico do setor farmacêutico, considerando que o Brasil não possui capacidade suficiente de produção de farmoquímicos e biológicos e necessita suprir a demanda com importações. Ao mesmo tempo em que o SUS possui um crônico déficit orçamentário, e o cumprimento da assistência farmacêutica como determina a Lei demanda vultosos recursos financeiros, a opção da PDP como instrumento de poder de compra do Estado brasileiro para tal pode ser apresentada como um mecanismo útil e efetivo se os fatores de ordem técnica forem devidamente considerados e as possíveis reduções de preços venham compensar o gasto com os investimentos na esfera técnica.

5.4.3.2.3 Fatores de Ordem Econômica

O eixo econômico da PDP diz respeito à sua forte base produtiva além de sua significativa participação na geração, difusão e uso de inovação. A Tabela 12 mostra o consumo e o gasto para atender a demanda de atazanavir no Brasil, nos anos de

2011, 2012 e 2013, de acordo com dados apresentados pelo Ministério da Saúde no Portal da Transparência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Tabela 12 - Quantidade x Custo, por ano de Atazanavir*

Apresentação	Ano	2011	2012	2013
Atazanavir 200mg	Quantidade (Un.)	5.580.000	4.000.080	6.000.000
	Preço Unitário (R\$)	3,6075	3,3345	3,402
	Total (R\$)	20.129.850,00	13.338.266,76	20.412.000,00
	Período	28/02/2011 a 31/12/2011	05/04/2012 a 31/12/2012	26/03/2013 a 31/12/2013
Atazanavir 300mg	Quantidade (Un.)	19.800.000	10.000.020	21.630.000
	Preço (R\$)	5,46	5,46	5,586
	Total (R\$)	108.108.000,00	54.600.109,20	120.825.180,00
	Período	28/02/2011 a 31/12/2011	05/04/2012 a 31/12/2012	26/03/2013 a 31/12/2013

*Elaboração a partir de dados do Ministério da Saúde-Portal da Transparência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Fonte: A autora, 2016.

Observa-se que foram gastos aproximadamente 337 milhões de reais para aquisição desse medicamento. Apesar do Portal da Transparência constar atualização até 15 de janeiro de 2016, não se encontram lançados processos de aquisição do ARV atazanavir posterior ao ano de 2013.

Cumprе ressaltar que no Acordo de Cooperação Técnica do Atazanavir foi apresentada uma estimativa de preço para os anos de 2011 à 2016, conforme disposto na Tabela 13 (GTPI, 2015). Considerando o valor médio do dólar nos respectivos anos, observa-se que a previsão dos valores, a serem pagos por Farmanguinhos à BMS são inferiores aos valores pagos, de acordo com os dados do Portal da Transparência até o ano de 2013 (Tabela 12).

Tabela 13 – Preços do atazanavir a serem pagos por Farmanguinhos à BMS*

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Atazanavir 200mg (US\$/Cápsula)	1,85	1,71	1,62	1,54	1,47	1,39	–
Atazanavir 300mg (US\$/Cápsula)	2,80	2,80	2,66	2,53	2,40	2,28	–
Valor médio do dólar em Reais	1,67	1,78	2,15	2,35	3,33	3,81	–

*Elaboração a partir de cópia do Acordo de Cooperação Técnica do Atazanavir.

Fonte: GTPI, 2015

Após a implementação da PDP, espera-se que Farmanguinhos possa atender integralmente o mercado público nacional.

Os valores previstos para o fornecimento do medicamento ao longo do processo de absorção da tecnologia são inferiores aos valores do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), adotado atualmente para os repasses do MS aos Estados e Municípios e apresentam uma redução adicional de 5% (cinco por cento) a cada ano de vigência do Acordo de Parceria.

Não é percebida variação expressiva nos valores praticados entre a assinatura da PDP (2011) e seu estabelecimento (2012 e 2013). Os preços pagos ao longo dos três anos para a cápsula de 200mg foram R\$3,60, R\$3,33 e R\$3,40, respectivamente. Os preços pagos para a cápsula de 300mg ao longo dos três anos foram R\$5,46, R\$5,46 e R\$5,58, respectivamente. O volume comprado em 2013 para a cápsula de 200mg foi de 50% a mais do que em 2012 e para a cápsula de 300mg foi em torno de 116%(Tabela 12).

O custo de aquisição da tecnologia está embutido no valor acordado para o fornecimento do medicamento pela BMS, ao longo do processo de transferência de tecnologia, cujos valores estão previstos no Projeto Executivo. A partir da finalização da transferência de tecnologia, Farmanguinhos pretende atender tão somente o mercado público do território nacional.

Tendo em vista o baixo valor de redução dos valores ao longo da parceria, não se espera que o acordo leve a reduções significativas de preços no medicamento. Já que na verdade, o acordo define um preço permitindo que ocorra apenas uma redução de preço de 5%, além de um pagamento de royalties de 4,5% para BMS sobre as vendas de todas as versões genéricas.

Uma possibilidade de revisão dos valores acordados na PDP pode ser vislumbrada com a proximidade de 2017, data de expiração da patente, que constitui fator relevante e de forte influência no valor do medicamento, e que tende a provocar uma queda acentuada nos valores de venda do atazanavir. Em 2014 as vendas alcançaram 1,36 bilhões de dólares, uma queda de 12% e há previsão de analistas, de que o preço das vendas sejam reduzidos para 364 milhões de dólares em 2019.

Outro fator relevante que não foi considerado na tratativa da PDP do atazanavir consiste na previsão de sua utilização em forma combinada. Embora estudos revelem que a utilização do atazanavir em combinação com o Ritonavir seja eficiente, com inclusão no protocolo terapêutico da OMS em 2013, não há permissão no acordo da PDP de produção dos medicamentos em forma combinada. O Acordo impede a produção de outras apresentações que sejam diferentes das cápsulas de 200mg e 300mg.

Por ser um ARV inserido no programa de DST/Aids, representantes do Governo, estimam que a tecnologia incorporada proporcionará o aumento do grau de soberania nacional, economia de divisas para União, aumento da capacidade de conhecimentos sobre a tecnologia absorvida com a PDP, além de proporcionar também a possibilidade de inovações e fortalecer o Complexo Econômico-Industrial da Saúde do país.

Na esfera governamental, estima-se também, que a PDP irá gerar diminuição de gastos do MS, com relação à oferta deste medicamento, e como consequência, ampliação do acesso ao medicamento, uma vez que o país começará a produzir o medicamento que será ofertado pelo Ministério da Saúde. Para o Ministério, a PDP em questão poderá gerar também economia direta nas compras governamentais, elevação do investimento público em P&D mediante o estímulo à inovação, consolidação do sistema nacional de inovação por meio da ampliação das competências científicas e tecnológicas e sua inserção na instituição pública, adensamento produtivo do parque industrial brasileiro, objetivando ganhos sustentados da produtividade do trabalho, além da promoção e sustentação do crescimento econômico inclusivo.

Conforme já apontado, a PDP prevê a compra de 100% da demanda do MS do atazanavir produzido pela BMS nos três primeiros anos após a concessão do registro sanitário e no quarto e quinto anos, 50,0% da demanda do MS. Com o atraso ocorrido no registro sanitário e no processo de transferência de tecnologia,

ficará assegurado a BMS o mercado do medicamento mesmo após expiração da patente.

5.5 Conclusão

O impacto das parcerias na balança comercial do CIS ainda é incerto uma vez que é desconhecido o grau de nacionalização da produção que se conseguirá alcançar com as PDPs assinadas; visto que dependendo da complexidade tecnológica envolvida no processo, o governo pode flexibilizar as exigências em relação à profundidade da transferência de tecnologia.

Atualmente, o MS conta com 98 parcerias vigentes, sendo 89 PDPs e 09 PDP de P,D&I, que envolvem 19 laboratórios públicos (LFO) e 50 laboratórios privados. Os acordos preveem o desenvolvimento de 91 produtos entre medicamentos, vacinas, produtos para saúde e equipamentos. Desse total, 33 produtos já estão registrados na ANVISA e 30 produtos já são adquiridos pelo MS via PDP.

Farmanguinhos se destaca por ter um número expressivo de PDPs assinadas, 18 projetos ao longo dos anos de 2009 e 2013, que representa mais de 20% do total das PDP realizadas pelo MS, e busca através desse instrumento diversificar o seu portfólio, com a inserção de cerca de 10 novos produtos de alto valor agregado até 2017; além de aumentar o seu faturamento. Entre os medicamentos que serão produzidos encontram-se antirretrovirais, antiasmáticos, imunossuppressores, antiparkinsoniano, tuberculostático e antineoplásicos.

Para as farmoquímicas, a maior oportunidade das PDPs compreende a aquisição de novas capacidades como o fortalecimento da cadeia produtiva nacional com entrada dos *players* nacionais nas compras governamentais (produtos com maior valor agregado); a qualificação do parque industrial nacional, no médio prazo, com a internalização de tecnologia transferida e geração de recursos para investimento em suas competências básicas.

As PDPs surgem como uma solução encontrada pelo governo para minimizar os gastos do MS com medicamentos e ainda promover produção local de medicamentos. Entretanto, não se deve deixar de considerar, que existe também o alto risco das mesmas, ao final do processo não alcançarem o êxito esperado.

Entre os riscos destacam-se a falta de transparência suficiente para determinar a capacidade produtiva instalada nos LFO, face a necessidade de obtenção das devidas licenças na ANVISA; o intervalo de tempo entre a validação da PDP pelo MS e a obtenção de registro do laboratório público na ANVISA, que no caso do atazanavir perdurou por mais de 24 meses; e o longo período de tempo entre o termo de compromisso e o início da produção do medicamento, associado aos entraves regulatórios e problemas nas negociações com os detentores da tecnologia.

A avaliação mais apurada dos reais ganhos obtidos com a PDP do atazanavir, se não for divulgada pelo Ministério da Saúde, só poderá ser alcançada a partir de maio de 2026, quando o processo, composto pelo Termo de Compromisso e Anexos, não estiver mais classificado como sigilo reservado. Até a presente data, todos os estudos foram baseados em dados obtidos antes do referido processo ter sido classificado e a partir de publicações fornecidas pelo próprio MS e seus departamentos. Com o fim do sigilo, teremos uma maior transparência dos resultados relativos às PDPs e como consequência uma análise mais apurada do poder de compra do Estado brasileiro, realizado por meio da indução dessa política específica, como importante iniciativa para o fornecimento de insumos desenvolvidos e produzidos pelo próprio País, por empresas de capital nacional ou estrangeiro e por incentivos a projetos de nacionalização de etapas produtivas que atualmente são realizadas no exterior, e obtidas por importação.

O Governo estimou que, no curto prazo, as PDPs tendem a reduzir as importações de insumos e medicamentos em 700 milhões de dólares por ano. Apesar de não ser possível verificar este cálculo devido à ausência de dados estatísticos de importação por tipo de princípio ativo, já que a Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM) abrigam mais de um produto. Este número indica que a redução nas importações prevista pelo governo representaria apenas 11% das importações de insumos e medicamentos contabilizadas em 2012.

A nova Portaria, nº 2.531/2014, que regulamenta as PDPs estabelece algumas mudanças que não foram consideradas quando a PDP do atazanavir foi estabelecida. Uma alteração se refere ao início da compra do produto por parte do MS. Com o novo marco, o que marcará o início da PDP será a primeira aquisição do produto, de forma que as empresas assumam o compromisso com a transferência da tecnologia. Outra está relacionada ao prazo máximo para a conclusão do projeto,

que passou a ser de dez anos. Uma comissão técnica fará a avaliação constante da proposta, podendo, inclusive, suspender os projetos que estão parados ou que não estão cumprindo os critérios da PDP. Tais medidas dão maior segurança para as empresas e melhoram o monitoramento por parte do governo.

Para que não ocorra perda as regras para a definição dos preços do produto durante a vigência da parceria e para o registro sanitário do medicamento devem estar bem definidas. O valor unitário, que deverá ser decrescente ao longo do período de duração da parceria, deve ser passível de renegociação diante de mudanças no mercado, como o fim de uma patente, garantindo economia aos cofres públicos.

Espera-se com a PDP do atazanavir, a redução do preço para o governo, reduzindo o gargalo orçamentário e expandindo o acesso ao medicamento, bem como o fortalecimento da cadeia produtiva nacional e a qualificação do parque industrial nacional, no médio prazo, com a internalização de tecnologia transferida contribuindo para reduzir a dependência às variações internacionais.

A incorporação de tecnologia, ou seja, o desenvolvimento tecnológico e a troca de conhecimento, não devem ocorrer de forma isolada, pois o poder de barganha desejado pelo Governo só será alcançado se houver previsão de investimentos em capacitação tecnológica e treinamento da equipe envolvida.

Embora a produção local do atazanavir após a expiração da patente, em 2017, possa vir a ser um pouco mais cara que os medicamentos genéricos importados da Índia, entende-se que o MS assumiu o risco de arcar com esta diferença, não apenas pela característica “específica” a ser apresentada pelo medicamento genérico nacional produzido através da PDP, mas, sobretudo como uma estratégia de reinvestimento nos setores farmacêutico e farmoquímico nacionais. Com o desenvolvimento e a internalização no país de uma tecnologia, antes não dominada, há o incremento de capacitação de recursos humanos e capacidade produtiva das instâncias produtoras e conseqüentemente, um crescimento para o País.

Para que a PDP alcance um ganho efetivo e atenda a todos os seus objetivos, as propostas de parcerias devem incluir tecnologias com ciclos de vida longos e evitar, sempre que viável do ponto de vista técnico e econômico, a realização de PDP exclusivamente com os detentores de direitos exclusivos em vias

de expirar ou com expiração recente, buscando-se prioritariamente mais de um ofertante, com vistas à manutenção da competitividade do mercado.

A escolha dos medicamentos incluídos nos processos de PDP deve considerar o quanto eles representam para as contas públicas, os preços praticados pelos atuais fornecedores, o impacto dessas compras na balança comercial do País, assim como o volume de investimentos públicos necessários para nacionalizar a produção e todas as variáveis envolvidas na cadeia.

Apesar dos objetivos da PDP em promover a produção local e reduzir a dependência externa do Brasil no setor farmacêutico, deve-se ter uma atenção especial ao monopólio criado pela garantia de mercado a um produtor preferencial, uma vez que pode causar impacto negativo sobre os preços e assim, criar monopólio para os produtos não patenteados e manter ou reforçar o monopólio para aqueles que são patenteados.

5.6 Referências

ALBUQUERQUE, M. O. a Aplicação da Lei de Acesso à Informação nas Parecerias para o Desenvolvimento Produtivo no Âmbito do Sistema único de Saúde. Monografia (Graduação em Direito) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2015. 67f.

ANTUNES, A, GUSMÃO, A, MENDES, F, TIBAU, F, GALERA, P, CARTAXO, R. Competências e desafios para uma maior oferta de antirretrovirais no Brasil. In: POSSAS, C.; LAROUZÉ, B. (ed.). Propriedade Intelectual e políticas públicas para o acesso aos antirretrovirais nos países do Sul. Rio de Janeiro: ANRS e E-Papers, 2013.

BLOG DA SAÚDE. Antirretroviral Atazanavir terá fabricação nacional. 2012. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/31552-antirretroviral-atazanavir-tera-fabricacao-nacional.html>>. Acesso em: 12 jul. 2014.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/AIDS 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2014.

BRASIL. Lei nº 10.973 de 02 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências, 2004a.

_____. Lei nº 11.079 de 30 de dezembro de 2004. Institui normas gerais para licitação e contratação de parceria público-privada no âmbito da administração pública, 2004b.

_____. Decreto de 12 de maio de 2008. Cria, no âmbito do Ministério da Saúde, o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde - GECIS, e dá outras providências, 2008a.

_____. Portaria Interministerial nº 128, de 29 de maio de 2008. Estabelece Diretrizes para a Contratação Pública de Medicamentos e Fármacos pelo Sistema Único de Saúde, 2008b.

_____. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências, 2011.

_____. Lei nº 12.715 de 17 de setembro de 2012. Altera o artigo 24 da Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, 2012a.

_____. Portaria nº 1.583/GM/MS, de 19 de julho de 2012. Dispõe, no âmbito do Ministério da Saúde e entidades a ele vinculadas, sobre a execução da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que versa sobre a Lei de Acesso à Informação, e do Decreto nº 7.724, de 16 de maio de 2012, que a regulamenta, 2012b.

_____. Decreto nº 7.724, de 16 de maio de 2012. Regulamenta a Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que dispõe sobre o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do caput do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição, 2012c.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Relatório de atividades Farmanguinhos 2009-2013. Instituto de Tecnologia em Fármacos. Rio de Janeiro: Farmanguinhos, 2014. 96p.

_____. Ministério da Saúde. Portaria ANVISA nº 366, de 26 de março de 2015. Fica instituído o Comitê Técnico Regulatório (CTR) para acompanhar as atividades relativas ao desenvolvimento, produção, registro e pós-registro de medicamentos originários de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) aprovadas pelo Ministério da Saúde envolvendo o Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/Fiocruz/MS, 2015.

_____. Lei nº 13.243 de 11 de janeiro de 2016. Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação, 2016.

BRISTOL-MYERS SQUIBB. As Fronteiras da Ciência. 2013. [citado 5 set 2014]. Disponível em: <<http://www.bristol.com.br/Files/Com.%20Corp.%20-%20Brochura%20Instituc.%20Intranet.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2015.

_____. JANAK, S.; MADHUSUDHAN, P.; MARK, D. L. Sal de bissulfato, e , forma de dosage farmacêutica. BRPI n. 9814736-6, 22 dez. 1998.

_____. JANAK, S.; MADHUSUDHAN, P.; MARK, D. L. Bisulfate salt oh HIV protease inhibitor. US n. 6087383, 21 dez. 1998, 11 jul. 2000.

CASSIER, M.; CORRÊA, M. Nationaliser l'efavirenz: licence obligatoire, invention collective et néo-développementisme au Brésil (2001-2012). *Revue Autrepart*, Dossier: (Les médicaments dans le Sud. Éditeur: Presses de Sciences Po, n° 63, 107-122, 2013.

_____; _____. Apprentissage et usages des flexibilités du droit des brevets sur les médicaments au Brésil. In: POSSAS, C.; LAROUZÉ, B. (ed.). *Propriété intellectuelle et politiques publiques pour l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud*. Paris: ANRS, 2013a.

DECIIS/SCTIE/MS. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. *Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP*. 2014a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-sctie-raiz/deciis/l2-deciis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>>. Acesso em: 12 out. 2015.

_____. Evento de Ciência, Tecnologia e Inovação no SUS: Resultados e avanços de pesquisas estratégicas para o SUS. *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo – PDP: Consolidação do Marco Regulatório - 12 a 14 de novembro de 2014*. Brasília – DF. 2014b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/13/Marco-Regulat--rio-das-PDP-VF-12-11-2014.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2015.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. *Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Fluxograma PDPs*. 2014c. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/13/Fluxograma-PDP-vers--o-final-13-11-2014.pdf>>. Acesso em: 12 out. 2015.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Grupo Executivo do Complexo industrial da Saúde (GECIS). 10ª Reunião (Extraordinária): *Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo*. 2015a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/01/Apresentacao-Parcerias-para-o-Desenvolvimento-Produtivo-29-10-15-Gecis.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. *Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Projetos de PDP Extintos*. 2015b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/01/Projetos-de-PDP--PDP--PDP-P-D-I-extintos-01.10.2015.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Resultado da avaliação das propostas de projeto de PDP apresentadas em 2015 – Divulgação em 01/10/2015. 2015c. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/setembro/30/Fase-I-Propostas-de-Projeto-de-PDP---medicamentos-no-site-em-01-10-2015.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I). 2015d. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/01/PDP-P-D-I-no-site-em-01-10-2015.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Roteiro de Projeto Executivo - Medicamentos v1.01 - 06/01/2015. 2015e. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/581-sctie-raiz/deciis/l2-deciis/12090-parceria-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Propostas de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) aprovadas de 2009 a 2014. 2016a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/06/Propostas-de-projeto-de-PDP-aprovadas-de-2009-a-2014-no-site-em-06.01.2016.pdf>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Aquisições de Produtos de PDP. 2016b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/Aquisi---es-de-produtos-de-PDP-no-site-em-06.01.2016.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Fase II: Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - PDP. 2016c. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/06/Fase-II-Projetos-de-PDP-no-site-em-06.01.2016.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2016.

_____. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos/Departamento do Complexo industrial e Inovação em Saúde. Parceria para o Desenvolvimento Produtivo – PDP. Fase III: Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - PDP. 2016d. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/06/Fase-III-PDP-no-site-em-06.01.2016.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2016.

DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Protocolos Clínicos. 2013. Disponível em:

<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_final_31_7_2015_pdf_30707.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2016.

DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS. Medicamentos Antirretrovirais. 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

FDA. Development & Approval Process (Drugs). 2014. [acesso em 07 jul 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/default.htm>. GADELHA, C A G, COSTA, L S. Saúde e desenvolvimento no Brasil: avanços e desafios. Rev Saúde Pública, São Paulo, 46 (Supl): 13-20, 2012.

GTPI. Casos – Brasil. 2015. Disponível em: <<http://www.deolhonaspateentes.org.br/media/Contrato%20-%20Atazanavir.pdf>>. Acesso em: 07 nov 2015.

IMS HEALTH. IMS Knowledge Link. HIV Antivirals Worldwide. Novembro, 2013. MDIC. Política de Desenvolvimento Produtivo. Setores: Complexo Industrial da Saúde. 2013. Disponível em: <<http://www.mdic.gov.br/pdp/index.php/politica/setores/complexoIndustrialSaude/21>>. Acesso em: 12 jul. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 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, 2008a.

_____. Portaria nº 978 de 16 de maio de 2008. Dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista, 2008b.

_____. Portaria nº 1.284 de 26 de maio de 2010. Altera o anexo a Portaria nº 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008, 2010.

_____. 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), 2012.

_____. Portaria nº 3.089 de 11 de dezembro de 2013. Redefine a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as respectivas regras e critérios para sua definição, 2013.

_____. Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo

(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, 2014.

_____. Portaria nº 28 de 18 de junho de 2015. Constitui a Comissão Técnica de Avaliação (CTA) para análise e avaliação das PDPs, 2015a.

_____. Portaria nº 918 de 06 de julho de 2015. Constitui o Comitê Deliberativo para análise e avaliação das PDPs, 2015b.

_____. Portaria nº 1.656, de 2 de outubro de 2015. Aprova, nos termos do Anexo I, o Regimento Interno das Comissões Técnicas de Avaliação de que trata o art. 21 da Portaria nº 2.531/2014, 2015c.

_____. Portal da Transparência. 2016. Disponível em: <<http://www3.transparencia.gov.br/TransparenciaPublica/jsp/licitacoes/licitacaoBuscaAvancada.jsf>>. Acesso em: 22 jan. 2016.

NOVARTIS AG. MARC, L.; HANS-GEORG, C.; GUIDO, B.; ALEXANDER, F.; SATISH, S. K. Derivados de aza-hexano heterocíclicos antiviralmente ativos. BR n. 9701877-5, 22 abr. 1997, 28 set. 2004.

OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE). Global Update on the Health Sector Response to HIV. WHO; July 2014. 2014. Disponível em:

<<http://www.who.int/hiv/pub/global-update.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2015.

ORBIS. AIDS: apesar do suposto controle, Brasil registra quase 600 mil casos desde sua descoberta. 2013. Disponível em: <<http://www.orbis.org.br/analise/9/aids-apesar-do-controle-brasil-registra-quase-600-mil-casos>>. Acesso em: 10 ago. 2014.

PORTAL DA ANVISA. Informações sobre PDPs já estão disponíveis no site da ANVISA. 2015. Disponível em:

1<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/men+u+-+noticias+anos/2015/informacoes+sobre+pdps+ja+estao+disponiveis+no+site+da+anvisa>>. Acesso em: 21 set. 2015.

PORTAL DA FIOCRUZ. HIV/Aids: Fiocruz dá novo passo para a produção do antirretroviral Atazanavir. 2014a. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/instituto-de-tecnologia-em-farmacos-produzira-sulfato-de-atazanavir>>. Acesso em: 22 jan. 2015.

_____. Comunicação e Informação. Documentos. TCI - 25387.000276-2011-92.R. 2014b.

<<https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/25387.000276-2011-92.r.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2015.

PORTAL DA SAÚDE. Consulta Pública. 2014a. Disponível em:

<http://200.214.130.94/CONSULTAPUBLICA/display/dsp_print_completo.php?d=5728>. Acesso em: 10 nov. 2014.

_____. Agência Saúde. Complexo Industrial - Ministro da Saúde apresenta Parcerias de Desenvolvimento Produtivo para empresários. 2014b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/14834-ministro-da-saude-apresenta-parcerias-de-desenvolvimento-produtivo-para-empresarios2>>. Acesso em: 12 jan. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Serviço de Informação ao Cidadão. Tabela de Rol de Informações Classificadas/Vinculadas pelo Ministério da Saúde. 2014c. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/22/Tabela-2-Rol-Infor-Classificadas-Vinculadas-MS.pdf>>. Acesso em: 11 mar. 2015.

POSSAS, C, SCAPINI, R, SIMÃO, M. Sustentabilidade da política brasileira de acesso universal e gratuito aos medicamentos ARV: conquistas e desafios. In: POSSAS, C.; LAROUZÉ, B. (ed.). Propriedade Intelectual e políticas públicas para o acesso aos antirretrovirais nos países do Sul. Rio de Janeiro: ANRS e E-Papers, 2013.

REZENDE, K. S. As parcerias para o desenvolvimento produtivo e estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas. Dissertação de Mestrado - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro. 2013. 137f.

UNAIDS. The Gap Report. 2014. 2014. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2014.

UNAIDS. How AIDS changed everything - MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. 2015. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2016.

WITHERELL, G. PubMed. BMS-232632 (Novartis/Bristol-Myers Squibb). Curr Opin Investig Drugs. 2001 Mar; 2(3):340-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11575702>>. Acesso em: 12 jul. 2014.

6 REGISTRO, INCORPORAÇÃO TECNOLÓGICA E PRODUÇÃO PÚBLICA DE MEDICAMENTO: ESTUDO SOBRE O ATAZANAVIR (ARTIGO CIENTÍFICO)

6.1 Introdução

No Brasil, a garantia do acesso universal e gratuito ao tratamento antirretroviral (ARV) foi assegurada em novembro de 1996 (BRASIL, 1996a); tendo sido, portanto, um dos primeiros países de renda média a adotar políticas de saúde eficientes e eficazes para o atendimento aos portadores do HIV. Antes disto, desde o final da década de 1980 já havia se estruturado no país ações do Ministério da Saúde (MS), por meio do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, para a prevenção da transmissão, a qual, se seguiram outras igualmente importantes como exames de detecção, monitoramento laboratorial da carga viral, genotipagem, entre outras ações de prevenção, tratamento e reabilitação (LOYOLA, 2010).

Paralelamente à adoção do acesso universal aos ARVs, foi instituído o comitê assessor para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes, composto por especialistas que se reúnem periodicamente, a fim de definir parâmetros para o tratamento e monitoramento das pessoas vivendo com o HIV/Aids. Os documentos compreendendo as recomendações, gerados pelo referido comitê, são revisados anualmente e conhecidos como consensos terapêuticos (BRASIL, 2008), ou seja, os protocolos e diretrizes terapêuticas para o HIV/Aids.

A indicação de início do tratamento é um aspecto que sofreu muitas alterações recentemente, na medida em que os conceitos evoluem; em particular o debate sobre as vantagens do início precoce da triterapia que ampliaram, em muito, um número de pessoas que recebem ARVs no Brasil.

A inclusão de um novo ARV no consenso terapêutico só ocorre após a concessão do registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (SCHEFFER, 2008).

As linhas de tratamento do HIV incluem associação de medicamentos, em geral três, de ação terapêutica diferente. Quando um dos medicamentos se mostra contraindicado a um paciente individual, ele deve ser substituído por outro da

mesma classe, ou ser indicada uma associação diversa, com mudança de dois ou de três medicamentos do chamado coquetel ARV (BRASIL, 2013a).

Simultaneamente à avaliação clínica e laboratorial dos pacientes que indica a necessidade de mudanças de ARVs, seja por intolerância ao uso, efeitos colaterais ou resistência, a pressão para incorporação de novas tecnologias farmacológicas se dá, tanto pelo mercado, quanto por parte de associações de pacientes e profissionais da área da saúde (CONASS, 2011).

Atualmente, a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS é responsabilidade da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b). Os medicamentos antirretrovirais fazem parte do chamado *Componente Estratégico* da Assistência Farmacêutica que possui financiamento e aquisição centralizados pelo MS em uma logística própria de funcionamento (SILVA, 2014). A CONITEC assessora o MS na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde. Atua também na definição e alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme o interesse para o SUS. Nesse processo, a Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS) é utilizada e objetiva auxiliar a tomada de decisão de forma crítica, fundamentada na melhor evidência farmacológico-clínica (OLIVEIRA, BERMUDEZ, OSORIO-DE-CASTRO, 2007). Para avaliação da substituição de dada tecnologia, a CONITEC leva em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e custos, em relação às tecnologias já existentes (JUNIOR et al, 2015).

O governo brasileiro, no afã de reduzir o déficit na área da saúde e fomentar a pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica no país, tem proposto ações e subsidiados investimentos nos setores que compõem a tríade universidade, empresas e governo. Faz parte dessa política, propor e rever periodicamente a lista dos produtos estratégicos no âmbito do SUS, definida pelo MS, na qual se incluem os antirretrovirais (CARTAXO, ANTUNES, MAGALHÃES, 2014).

A lista de produtos estratégicos para o SUS é a base da priorização dos projetos de parceria de desenvolvimento produtivo (PDP), sendo as PDPs contratos firmados entre instituições públicas e entidades privadas com vistas à transferência e, posterior, absorção de tecnologia de produção de produtos estratégicos para o SUS (BRASIL, 2014). Espera-se, no médio prazo, que a experiência das PDPs eleve a capacidade produtiva e a capacitação tecnológica do país.

Da lista de medicamentos estratégicos do MS, que deverão vir a ser produzidos nacionalmente constam 15 dos 26 antirretrovirais presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2014 (FIGUEIREDO, 2015; BRASIL, 2015a; BRASIL, 2015b). Entre eles, o atazanavir, que será detalhadamente abordado na segunda parte deste artigo.

O atazanavir foi objeto da primeira PDP de ARV formalizada entre o ente público Farmanguinhos/Fiocruz, a farmoquímica nacional Nortec, e o parceiro privado Bristol-Myers Squibb (BMS). A formalização desta PDP se deu em novembro de 2011, encontrando-se, hoje, em fase de desenvolvimento industrial, com a transferência de tecnologia e a integração gradativa do processo produtivo do medicamento e de seu insumo farmacêutico ativo (IFA) que ficará a cargo da Nortec (PORTAL FIOCRUZ, 2014); enquanto Farmanguinhos produzirá o medicamento final.

O estudo do ciclo do atazanavir possibilitará acompanhar as fases de incorporação da tecnologia do fármaco, a produção do medicamento, e sua distribuição aos usuários, dentro das políticas farmacêutica, de saúde pública e de fortalecimento do complexo médico-industrial da saúde no país.

6.2 Objetivo

Neste contexto, o presente trabalho objetiva analisar o ciclo do atazanavir que inclui o registro sanitário, a incorporação, a seleção como medicamento estratégico para a produção nacional e o estabelecimento da PDP.

6.3 Metodologia

Trata-se de um estudo documental descritivo.

Fonte de Dados

Para o registro sanitário na ANVISA foi consultada a base de dados da agência, no item “Registro de Medicamentos” (<http://www.Anvisa.gov.br>). E ainda o

Orange Book, disponível no sítio do FDA (*US Food and Drug Administration*) (<http://www.fda.gov>), para consulta dos registros concedidos nos Estados Unidos e o sítio da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA) (<http://www.ema.europa.eu>), para consulta dos registros concedidos na Europa.

A pesquisa e coleta nas bases de dados foram realizadas entre dezembro/2015 e fevereiro/2016.

Para a consulta dos documentos oficiais do MS referentes ao tratamento de HIV/Aids, utilizou-se o sítio do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (<http://www.aids.gov.br>).

Para identificação da lista dos medicamentos estratégicos para produção nacional foi consultada a Portaria nº 3.089 de 11 de dezembro de 2013 (BRASIL, 2013b).

Os dados referentes às PDPs de ARVs foram obtidos a partir do sítio do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde no Portal da Saúde (<http://portalsaude.saude.gov.br/>).

O Acordo referente à PDP foi obtido através do sítio do Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual (GTPI, 2015) (<http://www.deolhonaspateentes.org.br/>).

Plano de Análise

As bases de dados oficiais da ANVISA, FDA e EMEA foram consultadas a fim de identificar: 1) Datas de registro; 2) Empresas requerentes do registro e; 3) Apresentações farmacêuticas referentes ao atazanavir.

Os documentos do MS foram consultados a fim de identificar a inclusão do medicamento atazanavir no tratamento recomendado para HIV/Aids. Tal proposta visou identificar o tempo entre o registro sanitário e a incorporação do medicamento pelo SUS.

A partir do sítio do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde e do acordo da PDP obteve-se informações referentes a: 1) Ano de aprovação da proposta de projeto da PDP; 2) Objetivos; 3) Atores envolvidos na parceria e; 4) Fase de desenvolvimento da PDP que divide-se em fase I (Propostas de Projeto de PDP), fase II (Projetos de PDP), fase III (PDP) e fase IV (Internalização da Tecnologia).

6.4 Resultados e Discussões

O acesso a medicamentos para tratamento de aids no Brasil é prioridade inserida na agenda política do Estado e essencial para a política nacional de saúde. O estudo do ciclo do ARV atazanavir permite uma reflexão acerca da escolha do atazanavir para transferência de tecnologia via PDP.

6.4.1 Registro do Atazanavir na ANVISA, FDA e EMA

De acordo com a legislação brasileira, os medicamentos de procedência estrangeira devem, além do registro no Brasil, obrigatoriamente ter comprovação do registro no país de origem (BRASIL, 1976). A empresa interessada em registrar um novo medicamento no Brasil, deve submeter à Agência um dossiê detalhado que subsidiará a análise farmacotécnica e as análises de eficácia e segurança.

No ato do pedido de registro à ANVISA, para novos medicamentos, as empresas devem apresentar também relatório com a previsão do preço. Caso o medicamento já tenha sido comercializado em outros países, a base será o preço praticado nesses locais. A aprovação final ficará condicionada a previsão de preço a ser praticado no mercado (ANVISA, 2003).

O FDA, Agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos, é, em muitas situações, tomada como modelo de órgão regulador e principal referência mundial para aprovação e introdução de um novo medicamento no mercado. O processo de registro de medicamento no FDA inclui a avaliação dos ensaios clínicos em seres humanos, a comprovação da segurança e eficácia para o uso e indicação pretendidos, a toxicidade, a certeza de que seus benefícios compensam os riscos, assim como a garantia de que a forma como o medicamento será produzido irá manter as características originais do novo medicamento aprovado. Após o exame dos dados científicos apresentados, são realizados testes para identificar a veracidade das informações fornecidas pelo fabricante do medicamento (FDA, 2014; GAVA, 2005).

Depois do FDA, a EMA, é considerada o mais importante órgão mundial que avalia os dados científicos apresentados pelos fabricantes de novos medicamentos. A EMA é responsável pela análise dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos dos 30 países da União Europeia. É apresentado um único pedido de autorização de introdução no mercado junto à EMA, válido para todos os países membros. O solicitante do registro do medicamento na EMA é obrigado a fornecer os dados sobre a comercialização em outros países, qualquer resultado novo ou diferente sobre a segurança do medicamento e sobre ações regulatórias relacionadas à segurança do mesmo. Deverão ser apresentadas também as conclusões sobre os riscos e benefícios do medicamento, quando o mesmo for comparado com alternativas farmacológicas disponíveis para tratamento da doença ou com nenhum tratamento farmacológico, quando esta for uma opção clinicamente aceitável (EMA, 2014).

Na Tabela 14 são apresentados os registros do ARV atazanavir na ANVISA, FDA e EMA e as respectivas empresas requerentes. Foram concedidos registros para apresentação de 100, 150, 200 e 300mg.

De acordo com a busca realizada no site da ANVISA, a BMS e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) possuem registro válido para o sulfato de atazanavir. A BMS solicitou o registro em março de 2003 (SCHEFFER, 2008) e sua concessão ocorreu 6 meses depois, em 18 de setembro de 2003.

A concessão do registro do medicamento sulfato de atazanavir para a Fiocruz ocorreu em 13 de janeiro de 2014 e compreende uma das etapas do processo de PDP, referente à cooperação técnico-científica entre a Fiocruz, representada por Farmanguinhos, e a BMS, a qual visa à transferência de tecnologia do medicamento atazanavir e a produção do respectivo IFA, no Brasil.

Em dezembro de 2002 a BMS solicitou ao FDA o registro do atazanavir nos Estados Unidos. Em 20 de junho de 2003, 6 meses após a solicitação, o primeiro registro do atazanavir foi concedido. Em 20 de outubro de 2006 a BMS conseguiu aprovação para nova formulação de atazanavir (300mg cápsulas) utilizado como parte da terapia de combinação de fármacos, que reduz a carga de comprimidos, pois pode substituir duas cápsulas de 150mg.

Tabela 14 - Data de concessão do registro do atazanavir na ANVISA, FDA e EMA*

ATAZANAVIR	Data de Concessão do Registro	Empresa Requerente
ANVISA	18/09/2003	BMS
	13/01/2014	Fiocruz
FDA	20/06/2003	BMS
	22/04/2014	Teva Pharms USA
EMA	02/03/2004	BMS

*Elaboração a partir de dados extraídos do sítio da ANVISA, FDA e EMA.

Fonte: A autora, 2016.

Em 22 de abril de 2014 a empresa israelense Teva Pharms USA também conseguiu aprovação para o seu registro no FDA. Entretanto, só poderá comercializar o seu genérico após a expiração da patente do Atazanavir, em 2017.

Em 22 de abril de 2002, a BMS submeteu solicitação de registro do Atazanavir na EMA, que só foi concedido 23 meses após a solicitação, em 02 de março de 2004.

Utilizando como referência o FDA, que geralmente concede o primeiro registro do medicamento, é possível comparar o tempo entre o registro na agência norte-americana e nas agências brasileira e europeia.

O Brasil foi o segundo país do mundo a conceder o registro do atazanavir. A sua solicitação de registro aqui no país foi realizada antes mesmo de ter sido concedido o registro nos Estados Unidos, e culminou com a concessão do registro logo após 3 meses do registro no FDA (SCHEFFER, 2008). Um tempo muito inferior se compararmos a diferença entre os registros nas agências do FDA e EMA, que foi de oito meses e meio. O curto espaço de tempo para a concessão do registro no Brasil exemplifica um caso de medicamento que, após o registro no FDA, foi rapidamente incluído nas recomendações no consenso terapêutico no Brasil.

Quando comparado o tempo de tramitação entre o registro na ANVISA e na EMA, observa-se que no Brasil o registro foi concedido 5 meses e meio antes do registro na Europa.

O registro precoce ou tardio, com espaços de tempo discrepantes pode se decorrente de uma avaliação deficiente do impacto do medicamento no tratamento

dos pacientes e no sistema de saúde. Para atender ao interesse da saúde pública é essencial que os trâmites, as regras e os parâmetros de regulação sejam mais transparentes para todos os envolvidos no sistema.

6.4.2 Incorporação do Atazanavir no SUS

Os PCDT são documentos oficiais do SUS que estabelecem os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS (CONITEC, 2015).

Os medicamentos ou produtos recomendados no PCDT incluem as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. Para elaborar os PCDT considera-se a análise baseada em evidências científicas, levando-se em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas. Para garantir a disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira. Os PCDT possuem um caráter normativo e não apenas orientações a serem seguidas.

Após consulta ao sítio do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, foi verificado que os PCDT no formato de protocolo para HIV/Aids e para as demais doenças oportunistas ou relacionadas, foram publicados após 2014. Nos anos anteriores, as publicações eram denominadas Recomendações-Consensos de Terapia e reuniam técnicas de especialistas de todo o país para tratamento de soropositivos.

O atazanavir foi incorporado em 2004 como medicamento preferencial, de 1ª escolha, no consenso Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004 (BRASIL, 2005).

Em outubro de 2003, o Programa Nacional de DST e Aids do MS reuniu o Comitê Assessor com o objetivo de discutir os recentes avanços na área e assistir o Programa na revisão das estratégias para o tratamento da infecção pelo HIV em adultos e adolescentes. Nesta revisão, foram considerados todos os medicamentos antirretrovirais registrados e disponíveis para uso clínico no país até a data da última reunião do comitê (BRASIL, 2005).

Através do referido consenso, foram definidas para o atazanavir as condutas clínicas e terapêuticas consideradas seguras e eficazes à luz do conhecimento médico-científico da época, baseado em resultados de estudos clínicos metodologicamente válidos, publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos e as condutas pouco avaliadas ou danosas ao paciente e que não deveriam ser utilizadas. A inclusão do atazanavir como medicamento preferencial foi baseada na facilidade posológica e no bom perfil de toxicidade.

Em outubro de 2005, após nova reunião, foi publicado o consenso *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2005/2006*. Neste consenso o atazanavir potencializado com ritonavir (ATV/r) foi considerado como opção preferencial. A sua inclusão foi baseada na tendência mundial e em estudos que apontam para menor risco de falha e de mutações de resistência com esquemas iniciais que incluem inibidores de protease (IP) potencializados com ritonavir (IP/r); quando comparados com aqueles que incluem IP sem potencialização, incluindo estudo comparativo com o próprio medicamento. O atazanavir não potencializado pelo ritonavir passa a ser segunda opção de IP. A opção de atazanavir sem ritonavir foi mantida considerando-se os resultados favoráveis de estudos de atazanavir sem reforço para pacientes virgens de tratamento e, particularmente, o fato de que alguns indivíduos não toleram ritonavir mesmo na dose baixa de 100mg por dia (BRASIL, 2007).

O atazanavir também se mostra presente em listas de medicamentos de outros países que contam com sistemas universais de saúde, como Reino Unido e Austrália. Na lista do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS - *National Health System*) o atazanavir é indicado para tratamento do HIV/Aids mas, não há especificação da linha de tratamento. E a lista de medicamento do sistema de saúde australiano (*The Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS*) possui várias apresentações do atazanavir (NHS, 2010; PBS, 2015).

Em consulta ao *Thomsom Micromedex – Drugdex System*, verifica-se que o uso do atazanavir em tratamento de HIV/Aids é considerado efetivo. No que tange a força da evidência científica, o atazanavir apresenta nível A (mais alto nível), ou seja, evidência baseada em metanálises de estudos clínicos randomizados controlados homogêneos, com desfechos e graus de resultados entre os estudos individuais. Por fim, o medicamento possui força de recomendação Classe IIa, que segundo a classificação da base Thomsom, este medicamento é considerado útil para o tratamento de HIV/Aids e apresenta indicação para a maioria dos casos (THOMSOM MICROMEDEX, 2015).

O atazanavir mostra-se um medicamento sólido para o tratamento de HIV/Aids, com forte evidência científica, e presença em outras listas de medicamentos de sistemas de saúde de outros países. A escolha do mesmo como estratégico para o SUS, ou seja, para a produção nacional mostra-se coerente frente à força do medicamento e à importância do programa nacional de DST e aids para o SUS.

6.4.3 A Produção Pública do Atazanavir via PDP

A escolha do atazanavir como medicamento no SUS é coerente. No entanto, a produção pública do mesmo, no Brasil, por meio da PDP é uma questão a ser discutida.

Para assegurar o acesso ao ARV atazanavir o governo adotou como estratégia o processo de incorporação da tecnologia no sistema de saúde, via PDP para garantir a disponibilidade, a continuidade e expansão do tratamento, redução de preço e esforços para a produção local.

Através da PDP para a fabricação do atazanavir, firmada em 11 de novembro de 2011 entre Farmanguinhos/Fiocruz e BMS, o governo iniciou o processo de transferência de tecnologia para a produção do medicamento no país e a sua internalização para atendimento das demandas do SUS.

A BMS, titular da patente do atazanavir, possui direito de exclusividade sobre a comercialização do medicamento no Brasil até 2017. Conforme argumenta Chaves *et al*, quando um novo medicamento é inserido no consenso terapêutico e é patenteado, o governo fica obrigado por lei a garantir o acesso. Assim, a empresa

tem posição vantajosa, pois sabe que o governo será obrigado a comprar o medicamento, ainda que os preços sejam altos (CHAVES et al, 2015).

Na PDP do atazanavir está prevista a licença voluntária da patente vigente e transferência de tecnologia do IFA e das formas farmacêuticas em cápsulas de 200mg e 300mg. Entretanto, a redução de preços esperada pelo governo pode não ser alcançada e o que se observará na prática, será uma extensão do monopólio patentário por atrasos na execução da parceria.

O não cumprimento do prazo do processo de transferência de tecnologia a Farmanguinhos, em virtude do atraso de 18 meses na concessão do registro sanitário, obtido em janeiro de 2014, assegura a BMS mercado mesmo após a expiração da patente, uma vez que Farmanguinhos está obrigado a comprar e pagar *royalties* por 5 anos após a obtenção do registro sanitário. A BMS suprirá 100% da demanda do MS nos três primeiros anos após a concessão do registro sanitário, e 50% no quarto e quinto ano (GTPI, 2015).

Para a BMS a assinatura da PDP do atazanavir próxima ao prazo de expiração da patente dentro do contexto de atraso na internalização da tecnologia e na finalização da PDP, se traduz em ganho real para aquela empresa, com oportunidade de exploração da patente além do tempo previsto.

Outro ponto importante a ser discutido e que não foi contemplado no contrato da PDP do atazanavir, é a inclusão dos pedidos de patentes e patentes posteriores a patente principal e que conferem proteção relacionada ao medicamento. É necessário que além das patentes já concedidas, sejam informados também eventuais pedidos de patente que estejam pendentes de análise que se relacionam com o produto objeto da PDP. Uma patente concedida posteriormente pode tornar a tecnologia a ser desenvolvida pela PDP obsoleta ou bloquear a sua produção nacional.

É essencial que, no caso de produtos que estejam patenteados ou com pedidos de patentes pendentes, as referidas informações sejam avaliadas e consideradas quando da negociação da PDP, de forma a não limitar a possibilidade de produção pelo Brasil.

A inclusão do atazanavir no acordo da PDP apenas como monofármaco também é fator relevante e que merece atenção. O contrato apresenta cláusula limitante para produção de apenas uma apresentação farmacêutica do medicamento (cápsula 200mg e 300mg), excluindo expressamente a produção de qualquer outra

apresentação ou combinação do atazanavir. No entanto, em recente orientação, a OMS recomendou a utilização da combinação do atazanavir com o ritonavir (WHO, 2013). Essa combinação já está sendo utilizada por outros países, tendo em vista seus benefícios para os portadores de HIV (MSF, 2013).

A tecnologia prevista no contrato assinado no Brasil não está de acordo com as tendências globais de tratamento, que prevê a indicação do atazanavir associado a outro ARV, o ritonavir, que potencializa o seu efeito, além de facilitar a adesão ao tratamento. No contrato de transferência assinado entre a BMS e o *Medicines Patent Pool* (MPP), para aumentar o acesso ao atazanavir em países em desenvolvimento, tal proibição não existe e caberá ao licenciado o direito de combinar atazanavir com outros ARVs e desenvolver novas combinações de dose fixa (MPP, 2013).

Considerando os apontamentos, pode ser visto que o Brasil corre o risco de finalizar o processo de transferência do atazanavir, produzindo um medicamento que poderá ser substituído em breve e que pode não atender às recomendações mundiais de autoridades em saúde pública. Em virtude da restrição contratual, pelo menos até 2019, o Brasil não poderá produzir essa combinação, mesmo possuindo tecnologia para tanto, em razão de uma limitação imposta pela empresa BMS no contrato da PDP (GTPI, 2015).

Analisando as estratégias que poderiam ter sido utilizadas pelo governo para a produção do atazanavir, cabe a reflexão se a PDP foi a melhor opção. E quais outras opções poderiam ter sido adotadas para garantir a produção local e o acesso universal ao medicamento.

Entre as estratégias já utilizadas pelo governo, destacam-se a política de medicamentos genéricos, com investimento em laboratórios nacionais para produção de versões genéricas dos ARV que entram em domínio público; negociações de preços dos produtos patenteados através de acordos de troca de tecnologia com os laboratórios ainda detentores das patentes e a incorporação de salvaguardas do Acordo TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) para proteção da saúde pública.

De forma a alcançar o acesso universal ao tratamento e garantir o fornecimento de ARVs o governo brasileiro utilizou como primeira grande estratégia a produção nacional dos medicamentos que não estavam protegidos por patentes, inventados antes de 1997 (patenteados no exterior, mas não no Brasil, que não reconhecia patentes farmacêuticas até 1996) e que puderam ser livremente estudados,

copiados e produzidos. A cópia dos medicamentos ARVs, por meio de engenharia reversa foi fundamental para o sucesso da política de acesso universal ao tratamento para HIV/AIDS e constituiu um modo particular de aquisição de conhecimentos, aprendizado tecnológico e difusão local da tecnologia (CORRÊA, CASSIER, 2010).

Apesar da referida estratégia não ter sido aplicada para o caso do atazanavir, já que possui proteção patentária, sua avaliação e os ganhos adquiridos com a sua implementação devem ser considerados, pois refletem a importância de investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) nos LFO, de forma a capacitá-los para reproduzir ou até mesmo melhorar os produtos patenteados, ainda que em escala laboratorial.

Conforme bem apontado por Chaves (2016), o desenvolvimento local do medicamento até a obtenção do registro sanitário pode ser utilizado para estimar custos de produção e subsidiar negociação de preços entre o MS e a empresa detentora da patente do medicamento, além de habilitar o uso da licença compulsória quando essas negociações não forem favoráveis. A implantação da política atual de transferência de tecnologia do atazanavir por meio da PDP compreende um processo totalmente oposto ao apresentado na estratégia citada, visto que, na PDP, não cabe otimização de produção por parte dos laboratórios que estão recebendo a tecnologia. O Brasil necessita desenvolver competências em P&D tecnológico no setor farmacêutico como meio de garantir ao país níveis de produção interna de medicamentos compatíveis com a demanda; e reduzir a crescente dependência das importações de insumos, *know-how* e medicamentos.

Para os medicamentos ARVs de segunda e terceira geração, protegidos por patentes não passíveis de cópia e produção local, uma das estratégias adotada pelo governo foi pressionar os laboratórios detentores dos direitos de propriedade a reduzir o preço dos produtos, sob ameaça de licença compulsória das patentes, prevista na Lei de Propriedade Industrial brasileira (BRASIL, 1996b). O licenciamento compulsório pode não ser a melhor medida adotada por um governo para garantir o acesso de sua população a medicamentos essenciais. Entretanto, em virtude da falta de interesse das empresas em licenciar voluntariamente tecnologias de produção de fármacos, esta seria uma solução a ser avaliada.

No caso do atazanavir, caso a licença compulsória fosse decretada, na mesma data o país seria autorizado a produzir o medicamento, porém a sua capacidade

produtiva poderia ser mais demorada; diferente da transferência via PDP, na qual é previsto todo apoio tecnológico e instruções necessárias para o desenvolvimento do produto. Enquanto o país não fosse suficiente na produção teria de comprar o fármaco na versão genérica de outro país.

Antes de negociar uma licença voluntária da patente, através de uma PDP, deve-se considerar a possibilidade de utilização de salvaguardas como: subsídio ao exame (oposição), diretrizes de exame restritivas na interpretação dos requisitos de patenteabilidade, atuação do setor saúde no processo de exame de pedidos de patente (Anuência - ANVISA), importação paralela, licença compulsória, entre outras (BARROSO, 2013).

No único caso de emissão de licença compulsória, por interesse público no Brasil, emitida em 2007 para o antirretroviral efavirenz utilizado no tratamento de HIV/AIDS, o Brasil economizou 58,47% em compras de genéricos no período de 5 anos, entre 2007 e 2011. E o tempo necessário para a produção nacional do medicamento foi de 22 meses depois da licença compulsória, mesmo sem a transferência de tecnologia pelo detentor da patente³⁷. Com a chegada ao mercado do genérico do efavirenz produzido no Brasil, houve uma redução de preço de 93% e os gastos caíram para 3,9% no país (DO NASCIMENTO, 2010).

A comparação entre os preços pagos no Brasil pelo atazanavir em relação ao menor preço ofertado pela BMS (preço de desconto) e o da versão genérica mostrou que aqueles praticados no país são os mais altos. No entanto, essas alternativas não puderam ser utilizadas pelo Brasil, uma vez que o país não constava no rol dos países beneficiados pela política de discriminação de preços da BMS e também porque as empresas produtoras da versão genérica eram licenciadas pela BMS. E as referidas licenças se restringem a comercialização com países da África e Índia (CHAVES et al, 2015).

Uma análise preliminar da PDP do atazanavir realizada por Chaves (2016) releva que na estratégia utilizada para reduzir preços, envolvendo produção local da cápsula de 200mg, as reduções foram menores do que os 5% estimados no acordo. Quanto à cápsula de 300mg, os valores pagos nos dois primeiros anos após a PDP foram próximos aos estimados. Os preços em valores nominais mantiveram-se praticamente constantes entre 2011 (ano da assinatura da PDP), 2012 e 2013 (depois de estabelecida a Parceria) (CHAVES, 2016). A produção nacional ainda não foi iniciada, mesmo com a transferência de tecnologia realizada pela BMS,

detentora da patente. E, a garantia de exclusividade de mercado ao detentor da patente vai perdurar por 5 anos adicionais após o registro do produto nacional, fato que não ocorreu no caso de licença compulsória do efavirenz, em que o produto nacional pode ser utilizado imediatamente pelo SUS.

Os resultados obtidos nas estratégias citadas mostram que independente da estratégia utilizada pelo governo, o objetivo final deve ser a produção nacional, sendo esta a única maneira de garantir o abastecimento do ARV para o SUS e permitir o maior controle sobre sua distribuição, já que não dependerá de laboratório estrangeiro. Os ganhos para o Brasil e para o fortalecimento da política nacional de acesso a medicamentos devem ir além da economia de recursos financeiros, aumentar a credibilidade do governo para negociar preços de outros produtos farmacêuticos e estimular o fortalecimento da produção nacional e também a transferência de tecnologia.

6.5 Conclusão

O registro do ARV atazanavir no Brasil foi concedido em 2003, logo após 3 meses do registro obtido no FDA e 5 meses e meio antes do registro ser concedido na Europa, o que culminou com sua rápida inclusão nas recomendações no consenso terapêutico no Brasil.

Em 2004 o ARV atazanavir foi incorporado como medicamento preferencial, de 1ª escolha e em 2005 o atazanavir potencializado com ritonavir (ATV/r) foi considerado como opção preferencial, com base em estudos que apontam para menor risco de falha e de mutações de resistência com esquemas iniciais que incluem IP potencializados com ritonavir (IP/r). Compõe também a listas de medicamentos de outros países com sistema de saúde universal, como Reino Unido e Austrália. E sua escolha como estratégico para o SUS mostra-se coerente frente à força do medicamento e à importância para o programa nacional de DST e aids.

Os elevados preços de aquisição dos medicamentos ARVs constituem a principal barreira de acesso a estes medicamentos e um dos principais desafios do programa brasileiro de combate à aids. E caberá ao governo estabelecer a política mais adequada para garantir a sua produção local.

O MS, enquanto comprador de medicamentos, deve buscar estratégias de equilíbrio entre a incorporação de novos medicamentos no SUS e a implementação de políticas específicas, que conduzam à ampliação do acesso aos medicamentos para o tratamento da aids no Brasil.

A cláusula restritiva presente no contrato da PDP do atazanavir que proíbe expressamente a fabricação do mesmo, na forma combinada ou em apresentações, dosagens, formulações e composições que sejam diferentes da forma de cápsula acabada nas apresentações de 200mg e 300mg, é um fator limitador para o acesso às novas formulações contendo atazanavir, que já estão sendo recomendadas e usadas como novas opções de tratamento.

O atraso na concessão do registro sanitário para Farmanguinhos junto à Anvisa, assegura a BMS extensão do monopólio conferido pela patente e pagamento de *royalties* mesmo após a sua expiração.

A contagem de prazo da PDP a partir da concessão do registro sanitário não é o marco mais adequado, pois depende de outro ente, não envolvido no processo de transferência. Sendo assim, é necessário que seja levado em consideração os prazos normalmente observados para a concessão de registro para evitar atrasos.

No caso de produtos que estejam protegidos por patente ou com pedidos de patentes pendentes é crucial que as referidas informações sejam avaliadas e consideradas quando da negociação da PDP, de forma a não limitar a possibilidade de produção pelo país.

Para alcançar a sustentabilidade através do incentivo à produção local, o Brasil necessita desenvolver competências em P&D e tecnologias no setor farmacêutico, como meio de garantir ao país níveis de produção interna de medicamentos compatíveis com a demanda, com redução crescente da dependência das importações de insumos, *know-how* e medicamentos. Expandir a produção nacional deve ser a prioridade para o alcance desses objetivos.

A experiência adquirida com o processo de PDP, atrelada as outras políticas públicas já adotadas pelo governo, pode ser aplicada para acelerar os mecanismos para produção de fármacos no país, garantir ao governo o poder de regular os preços, criar uma política mais articulada para analisar os critérios relevantes para os acordos de transferência de tecnologia e atrair parceiros internacionais, prevenir os gastos com ARVs, aumentar o acesso dos ARVs à população, e,

consequentemente, garantir a sustentabilidade do programa de distribuição universal de agentes antirretrovirais pelo SUS.

6.6 Referências

ANVISA. Resolução - RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. 2003. Disponível em: <<http://www.icf.com.br/site/arquivos/downloads/resolucao-rdc-n-136-de-29-de-maio-de-2003-1531418.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2015.

BARROSO W B G. Procedimento de oposição: o caso Tenofovir. In: POSSAS C, LAROUZÉ B, editores. Propriedade intelectual e políticas públicas para o acesso aos antirretrovirais nos países do Sul. Rio de Janeiro: E-papers; 2013.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. 1976. Presidência da República. Casa Civil. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em: 12 jan. 2015.

_____. Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Ministério da Saúde. 1996a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9313.htm>. Acesso em: 12 jan. 2015.

_____. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. 1996b. Presidência da República. Casa Civil. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm>. Acesso em: 10 nov. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2004. 2005. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06consenso.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2005/2006. 2007. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/consenso_adulto_2005_2006.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV 2008. 7ª ed. Brasília: Consenso; 2008. Disponível em:

<http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consensoAdulto005c_2008montado.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2015.

_____. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Presidência da República. Casa Civil. 2011a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. Acesso em: 27 nov. 2015.

_____. Decreto 7.646 de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Presidência da República. Casa Civil. 2011b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 27 nov. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos. 2013a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pcdt/protocolo-clinico>>. Acesso em: 10 out. 2015.

_____. Portaria nº 3.089 de 11 de dezembro de 2013. Redefine a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as respectivas regras e critérios para sua definição. 2013b. Ministério da Saúde.. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3089_11_12_2013.html>. Acesso em: 11 out. 2015.

_____. Portaria nº 2.531 de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (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. 2014. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html>. Acesso em: 05 já. 2015.

_____. Portaria nº 1, de 2 de janeiro de 2015. Estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2014 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2015a. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt0001_02_01_2015.html>. Acesso em: 15 dez. 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014 – 9a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015b. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/0DAF/RENAME2014ed2015.pdf>>. Acesso em: 15 dez. 2015.

CARTAXO R J A, ANTUNES A M S, MAGALHÃES J L. Produção de Fármacos e Medicamentos no Brasil: uma proposta de metodologia para priorização da Lista Estratégica no Âmbito do SUS. RECIIS. Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde [Edição em Português. Online]. 2014; 8: 478-95.

CHAVES G C, HASENCLEVER L, OSORIO-DE-CASTRO C G S, et al. A. Estratégias de redução de preços de medicamentos para aids em situação de monopólio no Brasil. Rev Saúde Pública. 2015; 49:86.

CHAVES G C. Interfaces entre a produção local e o acesso a medicamentos no contexto do Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio. [Tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2016.

CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Ciência e Tecnologia em Saúde. Coleção Para Entender a Gestão do SUS. Brasília: CONASS; 2011; 11.

CONITEC. Relatório de Recomendação: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. 2015.

Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_TransmissaoVertical_CP.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2015.

CORRÊA M, CASSIER M. Saúde pública, ciência e indústria: os programas industriais de cópia de medicamentos contra Aids em laboratórios farmacêuticos brasileiros e a política de acesso universal ao tratamento. In: CORRÊA M C D V, CASSIER M, editores. Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: EdUERJ; 2010. p. 141-76.

DO NASCIMENTO J M. Access to Pharmaceuticals Rio meeting. 2010. Compulsory Licensing of Efavirenz in Brazil. Disponível em:

<<http://www.accesstopharmaceuticals.org/case-studies-in-global-health/efavirenz-brazil/>>. Acesso em: 04 dez. 2014.

EMA. European Medicines Agency (EMA). The European regulatory system for medicines and EMA. 2014. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2014/08/WC500171674.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2014.

FDA. Development & Approval Process (Drugs). 2014. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/default.htm>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

FIGUEIREDO T A. Assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde e a carga de doença no Brasil [Tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2015.

GAVA C M. Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2005.

GTPI. Casos – Brasil. 2015. Disponível em: <<http://www.deolhonaspateentes.org.br/media/Contrato%20-%20Atazanavir.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

JUNIOR J M N, ALEXANDRE R F, COSTA L H, et al. Avanços e perspectivas da RENAME após novos marcos legais: o desafio de contribuir para um SUS único e integral. Revista Eletrônica Gestão & Saúde. 2015 Out; 6 Suppl 4: 3354- 71.

LOYOLA M A. Aids e saúde pública: a implantação de medicamentos genéricos no Brasil. In: CORRÊA M C D V, CASSIER M, editores. Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: EdUERJ; 2010. p 17-70.

MPP. Medicines Patent Pool. License and Technology Transfer Agreement. 2013. Disponível em: <<http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/MPP-License-and-technology-transfer-agreement-Signed22.pdf>>. Acesso em: 18 dez. 2015.

MSF. Médecins Sans Frontières. Generic competition pushing down HIV drug prices, but patents keep newer drugs unaffordable. Press release Report. 2 July, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/MSF_Comments.pdf?ua=1>. Acesso em: 18 dez. 2015.

NHS. National Health System. Anti-Hiv Drugs. Tenth Edition 2010. 2010. Disponível em: <<http://www.aidsmap.com/files/file1000883.pdf>>. Acesso em: 27 nov. 2015.

OLIVEIRA M A, BERMUDEZ J A Z, OSORIO-DE-CASTRO C G S. Assistência Farmacêutica e Acesso a Medicamentos. Rio de Janeiro: Ed Fiocruz; 2007. 112p.

PBS. The Pharmaceutical Benefits Scheme. 2015. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/about-the-pbs>>. Acesso em: 27 nov. 2015.

PORTAL FIOCRUZ. HIV/Aids: Fiocruz dá novo passo para a produção do antirretroviral Atazanavir. 2014. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/instituto-de-tecnologia-em-farmacos-produzira-sulfato-de-atazanavir>>. Acesso em: 09 jul. 2014.

SCHEFFER M C. Aids, tecnologia e acesso sustentável a medicamentos: a incorporação dos anti-retrovirais no Sistema Único de Saúde [tese]. São Paulo: USP; 2008.

SILVA R M. Programa "Aqui tem Farmácia Popular": Gastos entre 2006 - 2012 e Comparação com os Custos da Assistência Farmacêutica na Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro [tese]. Rio de Janeiro: UERJ, Instituto de Medicina Social; 2014.

THOMSOM MICROMEDEX – Drugdex System 2015. Disponível em:
<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/CA0E5F/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/74638D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/pf.HomePage?navitem=topHome&isToolPage=true>. Acesso em: 15 nov. 2015.

WHO. The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2013 (including the 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children). WHO Technical Report Series 985. 2013. Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112729/1/WHO_TRS_985_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 18 dez. 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou analisar em que medida os documentos de patente e as políticas públicas propostas para o medicamento atazanavir, levando-se em conta a propriedade industrial bem como a relação entre registro sanitário, incorporação de tecnologia e seleção como medicamento estratégico, impactam no acesso ao medicamento antirretroviral.

A tratativa da propriedade intelectual e dos novos medicamentos patenteados mantém-se na agenda do MS, e busca-se por meio de um leque de formulação de alternativas, possibilidades de superação da barreira patentária de forma a permitir a continuidade da política de suprimento do SUS para garantir a sustentabilidade econômica e o direito à saúde.

O direito de patentes outorgado pelo Estado, através da concessão de cartas patentes, além de representar um mecanismo de proteção e incentivo ao inventor, estimula a pesquisa, a inovação e o desenvolvimento tecnológico do país. Contudo, ainda que os benefícios advindos do sistema de propriedade intelectual sejam expressivos e relevantes, quando a proteção conferida pela patente, enquanto direito de exclusividade de exploração, encontra-se frente a questões de saúde pública, o direito de proteção conferido ao produto ou ao processo inovador pode conflitar-se com outros direitos, tangenciando questões sociais de extrema relevância para o acesso da população aos medicamentos.

Apesar de sua importância, os documentos de patentes não estão sendo utilizados como instrumento de monitoramento das tendências tecnológicas e direcionamento da política industrial e tecnológica. A pesquisa possibilitou visualizar o quanto o cenário dos medicamentos se torna cada vez mais restrito aos medicamentos patenteados e a necessidade de implementação de medidas para pressionar a redução de preços de forma a assegurar o acesso, incluindo a produção local por empresas e produtores nacionais.

Ao final deste estudo, observou-se que nas PDPs predomina um movimento de orientação do MS que associa medidas para a promoção do acesso a medicamentos e a capacitação para produção local e desenvolvimento do complexo industrial da saúde no país. Com uma linha de estratégia oposta ao licenciamento compulsório - em que o governo brasileiro, coligado ao setor produtivo nacional,

encontrava-se em situação de conflito, frente às multinacionais detentoras das patentes -, na PDP é estruturada uma aliança entre o Ministério da Saúde e o laboratório nacional, que, por sua vez, compromete-se a firmar parcerias com empresas privadas para viabilizar a transferência de tecnologia. Em contrapartida ao repasse do *know-how* e da tecnologia pela empresa detentora de patente, o MS compromete-se a comprar o produto objeto da parceria durante o período de vigência do contrato.

A nova orientação adotada pelo MS se reflete na contribuição das PDPs para a capacitação nacional, promoção do desenvolvimento do complexo industrial da saúde, produção pública local de medicamentos incorporados pelo SUS, com consequente redução de custos, e ampliação do acesso da população aos medicamentos no Brasil.

Apesar da adoção das PDPs configurar estratégia ainda muito recente e não muito bem compreendida. Possuem o propósito, na visão do Governo, de assegurar a sustentabilidade, a longo prazo, do sistema de saúde brasileiro, a partir do desenvolvimento do parque industrial nacional e da substituição de importações de produtos e insumos de saúde, bem como o fortalecimento da farmoquímica nacional, através da nacionalização do insumo farmacêutico ativo.

Para que as PDPs alcancem resultados positivos devem ser desenvolvidos estudos sobre a redução dos preços dos medicamentos ao longo do tempo, a necessidade de parcerias em áreas com potencial de desenvolvimento, a publicação de informações sobre os LFO, a transparência nas etapas envolvidas na consolidação das parcerias, assim como maior esclarecimento e discussão pública acerca dos métodos para definição das parcerias e divulgação dos contratos assinados.

Há que considerar, de qualquer modo, que as PDPs são um processo ainda em construção e que um dos riscos de grande relevância compreende o próprio atraso do processo de transferência de tecnologia em função de dificuldades potenciais do laboratório oficial. O não cumprimento do cronograma proposto pode significar a extensão do período de exclusividade do mercado público, resultando um cenário vantajoso para a empresa que transfere a tecnologia e o produtor do IFA.

Existe atualmente necessidade de uma maior estruturação dos LFO para que os mesmos tenham capacidade, tanto no que diz respeito à mão de obra quanto de infraestrutura, de absorver e produzir novos produtos objetos das PDPs.

Na definição da política para formalização da PDP está prevista a participação de empresas nacionais, em especial as farmoquímicas, com vista ao seu fortalecimento e reestruturação. Entretanto, para alcançar o objetivo, este talvez seja o setor que careça de atenção especial pelos atores envolvidos no processo, visto o reduzido número de empresas instaladas no país e a baixa capacidade de produção das mesmas.

Para as políticas públicas surtirem o efeito desejado ou até mesmo para que se inicie uma negociação, é essencial que os LFO tenham a capacidade produtiva para o medicamento em questão e também uma avaliação prévia do custo para a sua produção, de forma a esclarecer se está havendo abuso econômico por parte dos laboratórios estrangeiros, detentores das patentes e que realizarão a transferência da tecnologia.

A questão do acesso ao ARV atazanavir e sua produção pública via PDP, resultou de uma articulação do MS e Farmanguinhos/Fiocruz, na convergência de oportunidade, em que se viabilizava uma política de acesso ao tratamento com produção do IFA por empresa nacional e do medicamento por laboratório oficial. A orientação da política industrial para os setores farmoquímico e farmacêutico visou fortalecer os segmentos público de produção e privados nacionais desses setores. De uma forma geral não podemos afirmar que a política das PDPs tenha sido voltada para as empresas multinacionais, mas há indícios de que elas foram inseridas nessa política e se beneficiaram, garantindo um mercado público ao longo do período de vigência da parceria em troca da transferência de tecnologia. No entanto, estudos futuros devem ser realizados focalizando as PDPs já concluídas para avaliar as consequências, forças e fraquezas da política implementada.

É mister ressaltar que a obtenção de alternativas genéricas do atazanavir e de outros medicamentos, no contexto internacional, apresenta-se cada vez mais restrita. As opções de genéricos existentes, em países como Índia e África Sub-Sahariana, estão sob a guarda dos acordos de licenças voluntárias que excluem o Brasil do rol dos países que poderiam se beneficiar da referida medida.

Apesar dos avanços, mormente no plano da balança comercial na área farmacêutica e outros indicadores econômicos, é ainda tênue a articulação entre as políticas de saúde e as políticas industrial, tecnológica e comercial, de maneira a reduzir no cenário nacional a dependência tecnológica na área de saúde,

promovendo ações que atendam, de forma sustentada, às necessidades de saúde da população brasileira.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, W. B. G. Contribuição ao estudo do subsídio ao exame de pedido de patente no Brasil. In: COORÊA, M. e CASSIER, M (Org.). Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010. 244p.
- BARROSO, W. B. G.; QUEYRAS, J. Industrial Property: Competitive Weapon 2.0 (Case Study of Tenofovir). In: Luc Quoniam. (Org.). Competitive Intelligence 2.0. 1ª ed. London: ISTE. p. 179-194, 2011.
- BARROSO, W. B. G. Procedimento de oposição: O caso Tenofovir. In: POSSAS, C.; LAROUZÉ, B. (Ed.). Propriedade intelectual e políticas públicas para o acesso aos antirretrovirais nos países do Sul. Rio de Janeiro: E-papers, 2013.
- BASSO, M.; SALOMÃO FILHO, C.; POLIDO, F.; CÉSAR, P. Direitos de Propriedade Intelectual & saúde Pública: O acesso universal aos medicamentos anti-retrovirais no Brasil. Ed.: IDCID, 2007.
- BENZAKEN, A.; CHUSTER, R. Aids/HIV no Mercosul. Brasil. Revista da Comissão Intergovernamental de HIV/Aids do MERCOSUL. 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58585/revista_mercosul_pdf_19164.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2016.
- BERMUDEZ, J. A. Z; OLIVEIRA, M. A.; ESHER Â. Acesso a medicamentos: derecho fundamental papel del estado. Rio de Janeiro, FIOCRUZ/ENSP, 2004. 274p.
- BRASIL. Lei nº 5.772 de 21 de dezembro de 1971. Institui o Código de Propriedade Industrial e dá outras providências. 1971. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5772.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.
- _____. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.
- _____. Lei nº .8080, de 19 de setembro de 1990. Dispões sobre as condições para promoção e recuperação da saúde, a organização e os serviços correspondentes e dá outras providências. 1990. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.
- _____. Decreto nº 1.355, de 30 de dezembro de 1994. Promulga a ata final que incorpora os resultados da Rodada Uruguaí de negociações comerciais multilaterais do GATT. (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio - TRIPS). Brasília. 1994. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/antigos/d1355.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.

_____. Lei nº 9.279 de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. 1996a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/9279.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.

_____. Lei nº 9.313 de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. 1996b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9313.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.

_____. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm>. Acesso em: 10 abr. 2013.

_____. Lei nº 10.196 de 14 de fevereiro de 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. 2001. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/LEIS_2001/L10196.htm>. Acesso em: 10 set. 2014.

_____. Decreto nº 6.108, de 04 de maio de 2007. Concede licenciamento compulsório, por interesse público, de patentes referentes ao Efavirenz, para fins de uso público não-comercial. 2007. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Decreto/D6108.htm>. Acesso em: 10 ago. 2014.

_____. Decreto Presidencial de 12 de maio de 2008. Cria, no âmbito do Ministério da Saúde, o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde - GECIS, e dá outras providências. 2008. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2008/Dnn/Dnn11578.htm>. Acesso em: 12 dez. 2013.

CASCIANO, V.; BARROSO, W. B. G. Propriedade Industrial: Oportunidades e barreiras para a produção de medicamentos genéricos no Brasil. *Revista de Gestão em Sistemas de Saúde*. São Paulo, v. 2, n. 1, p. 140-160, jan./jun. 2013.

CASSIER, M.; CORRÊA, M. Innovation and Public health in brazilian public sector laboratories experience in copying AIDS drugs. In: MOATTI, J. et al. (Org.). *Economics of AIDS and access to HIV/AIDS care in developing countries*. Paris: ANRS, 2003.

_____; _____. Propriedade intelectual e saúde pública: a cópia de medicamentos contra HIV/Aids realizada por laboratórios farmacêuticos públicos e privados. *RECIIS*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 83-91, 2007.

_____; _____. Scaling up reverse engineering acquisition of industrial knowledge by copying drugs in Brazil. In: CORIAT, B. (Coord.). *The political economy of HIV/Aids in developing countries: the impacts of TRIPS on public health in the south*. London. E. Elgar, 2008.

_____.; _____. Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010. 242p.
 CASTRO, M. T. B. Licenciamento compulsório no Brasil: instituições e políticas. Tese (doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Rio de Janeiro, 2013. 285f.

CHAVES, G. C. O Processo de Implementação do Acordo TRIPS da OMC em países da América Latina e Caribe: análise das legislações de propriedade industrial sob a ótica da saúde pública. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2005. 181f.

_____. C. Patentes farmacêuticas: Por que dificultam o acesso a medicamentos? Rio de Janeiro: Abia. 2006. Disponível em:<http://www.abiaids.org.br/_img/media/cartilha_patentes.pdf>. Acesso em: 17 set. 2014.

_____. Interfaces entre a produção local e o acesso a medicamentos no contexto do Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio. Tese (Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro. 2016. 371f.

CHAVES, G. C.; VIEIRA, M. F.; REIS, Renata. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. SUR - Revista Internacional de direitos humanos. São Paulo, 5 (8): 171-198, jun. 2008.

CORREA, C. M. O Acordo TRIPS e o acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento. Sur, Revista. Internacional de Direitos Humanos. v. 2. n^o.3. São Paulo. Dec. 2005.

CORRÊA, M.; CASSIER, M. Saúde pública, ciência e indústria: os programas industriais de cópia de medicamentos contra aids em laboratórios farmacêuticos brasileiros e a política de acesso universal ao tratamento. In: COORÊA, M. e CASSIER, M (Org.). Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010. 244p.

_____.; _____. Apprentissage et usages des flexibilités du droit des brevets sur les médicaments au Brésil. IN: Possas C. et Larouzé B (Ed.). *Propriété intellectuelle et politiques publiques pour l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud*. Paris: ANRS, 2013.

_____.; _____. Nationaliser l'Efavirenz: licence obligatoire, invention collective et néo-développementismo au Brésil (2001-2012). Revue AUTREPART, Dossier: Les médicaments dans le Sud. Éditeur: Presses de Sciences Po, 2013a, n^o 63, P. 107-122.

DEERE, C. The Implementation Game: The TRIPS Agreement and the global politics of intellectual property reform in developing countries. Oxford : Oxford University Press, 2008.

DRAHOS, P. The universality of intellectual property rights: origins and development, 1999. Disponível em:

<http://www.wipo.int/edocs/mdocs/tk/en/wipo_unhchr_ip_pnl_98/wipo_unhchr_ip_pnl_98_1.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2014.

GRANGEIRO, A.; TEIXEIRA, L.; BASTOS, I. L.; TEIXEIRA, P. Sustentabilidade da Política de Acesso a Medicamentos Anti-retrovirais no Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 40 (Supl): 60-9. 2006.

GTPI. De Olho nas Patentes. Subsídio Kaletra. 2006. Disponível em: <http://www.deolhonaspateentes.org.br/subsidio_kaletra.html>. Acesso em: 13 nov. 2015.

GUIMARÃES, E. Direito à saúde e direitos de propriedade intelectual: o dispositivo da anuência prévia da Anvisa para pedidos de patente farmacêutica. In: CORRÊA, M.; CASSIER, M. (Org.). *Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil*. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010. 242p.

GUIMARÃES, E. R. B. Direito à saúde e propriedade intelectual na área de medicamentos no Brasil: a anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2008. 120f.

GUIMARÃES, E. R. B.; CORREA, M. Propriedade intelectual de medicamentos e o direito à saúde no Brasil. *Revista Polêmica*. n. 20, abr./jun., 2007. Disponível em: <https://www.polemica.uerj.br/pol20/oficinas/bioetica_1.html>. Acesso em: 20 dez. 2014.

INPI. Base de Dados. PP 1101190-4 A2. 2016. Disponível em: <<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=525061&SearchParameter=PI1101190-4>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

LEITE, R. C. C. Codetec – Companhia de Desenvolvimento Tecnológico. *Revista Brasileira de Inovação*, v. 7, n. 2, p. 483-489, jul./dez. 2008.

LILLA, P. E. Acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento e proteção das patentes farmacêuticas no contexto do acordo TRIPS-OMC: implicações concorrenciais. *Revista do IBRAC*, v. 11, p. 33-65. 2004. Disponível em: <<http://bastos.com.br/artigos/IBRAC.doc>>. Acesso em: 20 jul 2014.

LOYOLA, M. A. Medicamentos e saúde pública em tempos de Aids. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 13, supl., p. 763-778, 2008.

_____. *Aids e saúde pública: a implantação de medicamentos genéricos no Brasil*. In: CORRÊA, M.; CASSIER, M. (Org.). *Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil*. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010. 242p.

LOYOLA, M. A.; GUIMARÃES, E.; VILLELA, P. Medicamentos e patentes na ordem do dia: mídia e “a guerra das patentes”. In: CASSIER, M.; CORREA, M. (Org.). Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil. Rio de Janeiro: EdUERJ, 2010. 242p.

MACHADO, C. V. O papel do Ministério da Saúde na política de saúde brasileira de 1990 a 2002. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2005. 391f.

MAGALHÃES, J. L., ANTUNES, A. M. S., BOECHAT, N. Laboratórios farmacêuticos oficiais e sua relevância para saúde pública do Brasil. RECIIS. Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 85-99, mar., 2011.

MAGALHÃES, J. L., BOECHAT, N.; ANTUNES, A. M. S., A Indústria Farmacêutica: Políticas do Brasil no Setor e o Caso do Laboratório Público Farmanguinhos. In: ANTUNES, A. M. S.; MAGALHÃES, J. L. (Org.). Oportunidades em Medicamentos Genéricos – A Indústria Farmacêutica Brasileira. 1ed. Rio de Janeiro: Interciência, v., p. 1-25, 2008.

MARQUES, M. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. História Ciência Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 7-21, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008. Portaria nº 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. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0374_28_02_2008.html>. Acesso em: 20 dez. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012. 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). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html>. Acesso em: 20 dez. 2013.

MOREIRA NETO, D. F.; GARCIA, F. A. A política pública do complexo industrial de saúde – O “poder de compra do Estado” na implementação de direitos fundamentais. In: DE REGINA, S. (Coord.). Parcerias público-privadas de medicamentos (PDPS). Belo Horizonte: Fórum, 2013. 220p.

NOGUEIRA, T. S. Licenciamento compulsório e acesso ao tratamento do HIV/AIDS no Brasil. Dissertação de Mestrado - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro. 2013. 115 f.

PINHEIRO, E. A. Planejamento da produção local de insumos farmacêuticos utilizados em fármacos e medicamentos priorizados pelo Ministério da Saúde: Avaliação do status de patenteamento dos fármacos antirretrovirais Efavirenz, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Tenofovir e Darunavir e de produtos relacionados. Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. Série B. Textos Básicos de Saúde – Brasília. 2010. 34 p.

PORTAL FIOCRUZ. HIV/Aids: Fiocruz dá novo passo para a produção do antirretroviral Atazanavir. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/instituto-de-tecnologia-em-farmacos-produzira-sulfato-de-atazanavir>>. Acesso em: 22 jan. 2014.

RABI, J. Políticas públicas e o empreendedorismo no Brasil: o caso da microbiológica. *Química Nova*, v. 30, n. 6, p. 1420-1428, 2007.

REIS, R.; VIEIRA, M. F.; CHAVES, G. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: A experiência da sociedade civil. In: REIS, R.; TERTO JR, V.; PIMENTA, M. C. (Org). *Direitos de propriedade intelectual e acesso aos antirretrovirais: Resistência da Sociedade civil no Sul Global: Brasil, Colômbia, China, Índia, Tailândia*. Rio de Janeiro: ABIA, 2011. 184p.

REZENDE, K. S. As parcerias para o desenvolvimento produtivo e estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas. Dissertação de Mestrado - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro. 2013. 137f.

ROSENBERG, S. T. Using the Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights Agreement to Promote Public Health: A comparative analysis of compulsory licensing in Thailand and Brazil. Master's Thesis (Double Masters Degree in Social Sciences Health, Society and Social Policy — Santé, Populations, et Politiques Sociales). L'École des Hautes Etudes en Sciences Sociales, Paris, France. 2010. 129f.

SOARES, J. M. Direitos de propriedade intelectual e saúde pública: das normas de regulação às práticas de exame de patentes na área farmacêutica no Brasil. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2011. 175f.

VILLELA, P. ONG/Aids, patentes e regulação de medicamentos. In: CASSIER, M.; CORREA, M. *Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil*. Rio de Janeiro: Ed. Uerj, 2010. 242p.

APÊNDICE A - Estratégia de proteção de patentes farmacêuticas: o caso do atazanavir (Artigo Científico)

RECIIS – Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde. 2016 jan.-mar.; 10(1) [www.reciis.icict.fiocruz.br] e-ISSN 1981-6278

ARTIGOS ORIGINAIS

Estratégia de proteção de patentes farmacêuticas: o caso do atazanavir

The strategy of pharmaceutical patent protection: the case of atazanavir

Estrategia de protección de patentes farmacéuticas: el caso de atazanavir

Carla Cristina de Freitas da Silveira | carlasilveira@far.fiocruz.br

Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa | correamarilena@gmail.com

Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Wanise Borges Gouvea Barroso | wanise@far.fiocruz.br

Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

O alto custo dos medicamentos antirretrovirais (ARVs) justifica estudos sobre estratégias de patenteamento farmacêutico *vis-à-vis* à política pública brasileira de acesso universal aos ARVs. A análise da evolução das tendências tecnológicas através do estudo de patentes fornece também uma visão dos envolvidos no desenvolvimento de uma tecnologia. Para traçar o perfil de patenteamento do antirretroviral atazanavir, no Brasil e no mundo, foi realizado um estudo na base de dados Thomson Reuters Integrity que identificou o desenvolvimento, produção e comercialização desse produto.

Foram identificados 49 documentos de patentes, tendo a proteção dessa tecnologia se iniciado em 1996, com a empresa Novartis e seu licenciado, a Bristol, que reivindicaram proteção para a molécula. Prossegue até 2013, com proteção de invenções incrementais, originárias na China. O estudo possibilitou discutir a importância do sistema de patentes na promoção da inovação, e evidenciar tipos diversos de proteção para um produto e tecnologias relacionadas.

Palavras-chave: Patente; Atazanavir; HIV/Aids; Saúde pública; Propriedade intelectual.

Abstract

The high costs of antiretroviral drugs (ARVs) justifies studies on pharmaceutical patenting strategies vis-à-vis the Brazilian public policy of universal access to ARVs. The analysis of the evolution of technology trends through patent study also provides an overview of those involved in the development of a technology. To trace the patenting profile of atazanavir antiretroviral in Brazil and in the world, a study was conducted using Thomson Reuters Integrity database and such study identified the development, production and marketing of this product. 49 patent documents were identified, having been started the protection of this technology in 1996 with Novartis and its licensee Bristol, which claimed protection for the molecule. It remains until 2013, with protection of incremental inventions originating in China. The study has allowed to discuss the importance of the patent system to promoting innovation, and to highlight different types of protection for a product and related technologies.

Keywords: Patent; Atazanavir; HIV/Aids; Public health; Intellectual property.

Resumen

El alto costo de los medicamentos antirretrovirales (ARVs) justifica estudios sobre estrategias de protección de patentes farmacéuticas *vis-à-vis* la política brasileña de acceso universal a los ARVs. El análisis de la evolución de las tendencias tecnológicas a través del estudio de las patentes posibilita una visión de los diferentes actores responsables por el desarrollo de la tecnología. Para analizar el perfil de patentamiento del antirretroviral atazanavir en Brasil y en el mundo se realizó un estudio a través de la base de datos de Thomson Reuters Integrity a fin de identificar el desarrollo, la producción y comercialización del producto. Fueron identificados 49 documentos de patentes y los resultados muestran que la protección de la tecnología comienza en 1996 con Novartis y el detentor de su licencia, Bristol, las cuales reivindicaron protección para la molécula. que continúa hasta 2013, con documentos originarios de China, que provienen de invenciones incrementales. El estudio posibilitó discutir la importancia del sistema de patentes para fomentar la innovación y permitir diferentes tipos de protección para un producto y tecnologías relacionadas.

Palabras clave: Patente, Atazanavir; HIV/SIDA; Salud pública; Propiedad intelectual.

INFORMAÇÕES DO ARTIGO

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: Carla Cristina de Freitas da Silveira, Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa e Wanise Borges Gouvea Barroso.

Aquisição dos dados: Carla Cristina de Freitas da Silveira.

Análise dos dados: Carla Cristina de Freitas da Silveira, Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa e Wanise Borges Gouvea Barroso.

Redação do manuscrito: Carla Cristina de Freitas da Silveira.

Revisão crítica do conteúdo intelectual: Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa e Wanise Borges Gouvea Barroso.

Conflitos de interesse: Não

Fontes de financiamento: Não

Dados abertos da pesquisa: Não

Apresentação anterior: Não

Histórico do artigo: Submetido: 10.nov.2015 | Aceito: 02.dez.2015 | Publicado: 31.mar.2016

Licença: CC BY-NC atribuição não comercial. Com essa licença é permitido acessar, baixar (download), copiar, imprimir, compartilhar, reutilizar e distribuir os artigos, desde que para uso não comercial e com a citação da fonte, conferindo os devidos créditos de autoria e menção à ReCiis. Nesses casos, nenhuma permissão é necessária por parte dos autores ou dos editores.

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida - Aids é uma doença pandêmica e, de acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2014, afeta 36,9 milhões de pessoas no mundo. Atualmente, vivem com o vírus HIV cerca de 2,6 milhões de crianças (menores de 15 anos), 17,4 milhões de mulheres e 34,3 milhões de adultos¹.

No Brasil, desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2013, foram registrados aproximadamente 680 mil casos de aids. A epidemia continua estável com a taxa de incidência oscilando em torno de 20,2 casos de aids por 100 mil habitantes. Em 2012 foram notificados 39.185 novos casos da doença no país, o que, por consequência, propicia uma parcela de mercado extremamente atrativa para a indústria farmacêutica, e, portanto, um dos campos de maior investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e de proteção através de patentes dos medicamentos antirretrovirais (ARVs)².

O acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs no Brasil consiste em uma política pública prioritária do Departamento de DST⁴⁶, Aids e Hepatites Virais⁴⁷ desde 1996. De acordo

46 DST – Doença sexualmente transmissível.

47 Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: foi criado no Brasil em 1986 e tornou-se referência mundial no tratamento e atenção à aids e a outras doenças sexualmente transmissíveis. Ligado à Secretaria de Vigilância em Saúde do

com dados de dezembro de 2012, 313 mil pacientes recebem regularmente os medicamentos para tratar aids, que atualmente são divididos em cinco classes⁴⁸ e distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³. Aproximadamente 1 bilhão e 200 mil reais são investidos pelo governo federal para o combate às DST/aids. Desse montante, 780 milhões destinam-se ao fornecimento de medicamentos para o tratamento da aids².

Na região das Américas, o número de pessoas em tratamento com ARVs no final de 2013 se aproximou de 800 mil, cerca de 60.000 a mais que em 2012. Como possui 44% [34-50%] das pessoas que vivem com HIV e recebem ARVs, a região da América do Sul continua a ser a região com a maior cobertura de ARVs entre os países de baixa e média renda⁴.

O Brasil é um país pioneiro na adoção de políticas de saúde para garantir o acesso universal e gratuito aos medicamentos ARVs. A análise integrada do tema patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos é tarefa extremamente complexa e sob a ótica da política de saúde, verifica-se que, “apesar dos progressos alcançados no Brasil, nas últimas décadas, o compromisso de assegurar a acessibilidade universal aos medicamentos ainda está bastante distante”⁵. No que diz respeito às políticas públicas na área da saúde, a concessão de patentes farmacêuticas passou a provocar inúmeros debates focados no acesso a medicamentos e no direito à saúde.

O medicamento que tem como princípio ativo o composto atazanavir, da classe de inibidor de protease (IP), produzido pelo laboratório Bristol Myers Squibb, sob a marca Reyataz, amplamente utilizado no tratamento dos portadores de HIV, com registro aprovado em 2003 pelo órgão de registro US Food and Drug Administration (FDA), é considerado um medicamento de 2ª geração, e sua distribuição gratuita é feita pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, do Ministério da Saúde⁶. Em 2012, o Reyataz encontrava-se entre os três antirretrovirais líderes de vendas globais, dividindo 48% das vendas no mercado mundial de antirretrovirais com os medicamentos Atripla e Truvada, ambos da Gilead⁷.

Para que determinado produto possa ser produzido ou comercializado em um país torna-se necessário identificar se determinada tecnologia está protegida por patentes. Caso não esteja, deve ser verificado se existem pedidos de patente depositados, e analisar o seu status, de modo a não infringir as patentes, bem como os pedidos de patente com expectativa de proteção.

A realização de estudo que analisa a estratégia de proteção da invenção por patentes possibilita acompanhar a evolução da pesquisa e o desenvolvimento do medicamento, analisar a extensão da proteção, identificar a data de expiração, bem como, auxiliar na elaboração de estratégia de compra ou produção do insumo farmacêutico ativo (IFA) e/ou do medicamento, além de

Ministério da Saúde, o Departamento trabalha para reduzir a transmissão do HIV/aids e das hepatites virais e promover a qualidade de vida dos pacientes. [citado 20 set 2014]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/o-que-faz-o-departamento>.

48 Classes de medicamentos antirretrovirais: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa, Inibidores de Protease, Inibidores de Fusão e Inibidores da Integrase. [citado 10 out 2014]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>.

estabelecer a política pública de modo a manter o acesso da população a medicamentos para o tratamento do HIV/Aids.

O preço elevado dos medicamentos ARVs vem suscitando, no cenário internacional, o debate de temas relativos à propriedade intelectual, mais precisamente sobre as patentes farmacêuticas e a sustentabilidade da política de acesso a esses medicamentos. Entre os fatores que contribuem para os elevados preços dos ARVs encontra-se a proteção patentária, uma vez que a patente garante o direito de exclusividade de exploração. As indústrias farmacêuticas alegam que estabelecem preços altos para os medicamentos como forma de obter retorno do investimento feito em P&D de produtos e processos farmacêuticos, e ameaçam interromper novas pesquisas, caso não vejam seus investimentos em P&D remunerados da forma como defendem⁸.

O Brasil reformulou a sua legislação de propriedade industrial de modo que fossem previstos na lei os requisitos mínimos dos dispositivos do Acordo TRIPS e assim passou a reconhecer patentes para todos os campos tecnológicos, inclusive o farmacêutico⁴⁹. Em 14 de maio de 1996 foi promulgada a Lei nº 9.279, ou seja, a nova Lei da Propriedade Industrial (LPI), que, entre outras mudanças, autorizou o patenteamento de produtos e processos químico-farmacêuticos, anteriormente excluídos de patenteabilidade, além de ampliar o prazo de proteção para 20 anos⁹.

O sistema de patentes no Brasil atende às diretrizes gerais da Convenção da União de Paris (CUP), que estabelecem como regras principais a “independência das patentes”, o “tratamento igual para nacionais e estrangeiros” e o “direito de prioridade”. Entretanto, apesar da patente se configurar como um importante instrumento de desenvolvimento econômico a ser adotado pelos países com o objetivo de promover o desenvolvimento tecnológico-científico, o seu reconhecimento pode ou não levar a resultados positivos, dependendo dos contextos político e econômico de um determinado país¹⁰.

Diversas estratégias de patenteamento de medicamento têm sido colocadas em prática pela indústria farmacêutica para que a proteção do mesmo se estenda por mais alguns anos após a expiração da patente básica do composto. A estratégia denominada *evergreening* tem sido verificada quando a indústria se utiliza do depósito de pedidos de patentes sequenciais de invenções incrementais, visando prolongar o prazo de exclusão dos concorrentes que pretendam comercializar e produzir medicamentos genéricos. A adoção da referida estratégia pelos laboratórios prejudica as políticas públicas do país, uma vez que nos referidos casos não há de fato uma inovação, mas um novo pedido de patente com objetivo de estender por mais tempo o domínio sobre o mercado para aquela molécula inicialmente protegida. Assim, o medicamento de

49 TRIPS (*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) - Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio): “É um tratado internacional, integrante do conjunto de acordos assinados em 1994 que encerrou a Rodada Uruguai e criou a Organização Mundial do Comércio” (OMC; WTO, na sigla em inglês World Trade Organization). [citado 10 out 2014]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Acordo_TRIPS e em: http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/t_agmo_e.htm.

referência⁵⁰ passa a ser a única opção de compra, sendo vendido a preços elevados, impedindo que a população de menor poder aquisitivo adquira os mesmos, bem como, inviabilizando a compra pelo governo, devido às limitações de orçamento para os programas de saúde¹¹⁻¹³.

Como o acesso da população a medicamentos está intimamente ligado aos direitos de propriedade intelectual, identifica-se no mercado a ausência de medicamentos com a mesma aplicação terapêutica, bem como as suas respectivas versões genéricas, devido à proteção patentária dos medicamentos requerida pelos laboratórios produtores do medicamento de referência. O que acarreta, algumas vezes, a falta de abastecimento de medicamentos pelo sistema público de saúde, em decorrência dos preços elevados de aquisição, normalmente praticados pelas empresas titulares e fabricantes do medicamento.

Os documentos de patente podem ser utilizados como indicadores no estudo da evolução das tendências tecnológicas relacionadas a um medicamento, bem como, possibilitam uma visão dos diversos atores (depositantes e inventores) responsáveis pelo desenvolvimento de determinada tecnologia. A informação descrita nesses documentos é de suma importância, pois permite: a avaliação do estado da técnica de determinada tecnologia; o subsídio à tomada de decisões; a identificação de tecnologias emergentes, as tendências de mercado e a identificação de novos produtos, além de definição de potenciais rotas para aperfeiçoamentos em produtos e processos existentes¹⁴.

O monitoramento da estratégia de patenteamento de medicamentos realizado pelas empresas, a partir de bases de dados de patentes e de informações contidas nas bases de registro de medicamentos, possibilita traçar estratégias e realizar ajustes de políticas públicas na área da saúde.

A identificação das patentes que protegem determinado medicamento consiste em tarefa complexa, pois as bases de patentes não informam de forma clara quais as patentes que protegem determinado medicamento. Para isso, deve-se buscar o IFA (insumos farmacêuticos ativos) ou a marca do medicamento de referência no Orange Book¹⁵, publicação da agência reguladora de medicamentos dos EUA (FDA – Food and Drug Administration), que lista os números das patentes americanas que protegem a tecnologia dos mesmos. A identificação dos números das patentes é possível, uma vez que a lei reguladora americana exige que sejam listados no Orange Book as patentes que protegem os medicamentos aprovados para a comercialização nos Estados Unidos.

A informação do número das patentes que protegem os medicamentos não é exigida pela agência reguladora de medicamentos brasileira, ou seja, pela Agência Nacional de Vigilância

50 “Medicamento de Referência é um produto inovador, registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente por ocasião do registro, conforme a definição do inciso XXII, artigo 3º, da Lei n. 6.360, de 1976 (com redação dada pela Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999).” [citado 30 nov 2015]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Medicamentos+de+referencia>

Sanitária (Anvisa)¹⁶ conforme o faz a FDA. Assim, de modo a se identificar os pedidos de patente ou patentes brasileiros devem-se buscar os correspondentes às patentes americanas listados no Orange Book.

Entretanto, para a identificação da estratégia de proteção patentária de determinada tecnologia deve-se realizar o mapeamento dos documentos de patente, através da realização de buscas em bases de dados de patente. Algumas bases de dados estão disponibilizadas de forma gratuita, principalmente aquelas elaboradas e mantidas por escritórios de patente, tais como: INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)¹⁷, USPTO (United States Patent and Trademark Office)¹⁸ e Espacenet (European Patent Office)¹⁹. Entretanto, certas bases de dados comerciais disponibilizam campos de busca que possibilitam buscar informação mais precisa, bem como resultados de busca com informações estruturadas e completas, tais como: Questel Orbit²⁰, Scifinder²¹ e Thomson Reuters Integrity²².

Para a realização de busca, deve-se, inicialmente, selecionar a base de dados adequada ao estudo que será efetuado; identificar as palavras-chave com base no assunto a ser pesquisado; escolher a classificação internacional de patentes; verificar a abrangência de cobertura da base, os mecanismos de busca adequados, o acesso ao conteúdo total do documento e facilidades de exportar, filtrar e analisar os resultados originados da busca, entre outras medidas.

A base de dados Thomson Reuters Integrity, apesar de ser comercial, encontra-se disponível nos Periódicos da Capes²³ de forma gratuita para universidades e centros de pesquisa brasileiros. Tem como objetivo fornecer informações relacionadas à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos de interesse. A base de dados integra informações de mais de 420.000 compostos biológicos, químicos e farmacêuticos com atividade biológica demonstrada e mais de 235.000 registros de famílias de patentes. Os dados de patentes, informações regulatórias e *press releases* disponibilizados nessa base são obtidos a partir de referências da literatura e de patentes dos seguintes escritórios: Escritório de Patentes Europeu (EP), PCT (WO), Japão, Estados Unidos, China, Índia e Coreia, refletindo a atividade de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos em todo o mundo, e a respectiva proteção patentária. Não fazem parte dessa base de dados os documentos brasileiros de patentes.

A base de dados de patentes do INPI, disponível no Sistema Integrado da Propriedade Industrial (SINPI), pode ser consultada de forma gratuita e compreende patentes e pedidos de patentes depositados e publicados no Brasil a partir de 1982. Deve ser utilizada quando se deseja conhecer se determinada tecnologia encontra-se patenteada ou não no país e também para visualizar o andamento do processo do pedido de patente depositado.

Como a identificação da proteção dos ARVs por patentes no Brasil consiste em um importante instrumento de avaliação e de elaboração de estratégia para o fortalecimento da política nacional de acesso a medicamentos, realizou-se o presente estudo de modo a se identificar o perfil dos documentos de patente do ARV atazanavir, de modo a identificar-se a estratégia de proteção no Brasil, bem como analisar a possibilidade de sua produção em território nacional.

O objetivo do estudo consiste em verificar a estratégia de patenteamento do medicamento ARV atazanavir no Brasil e no mundo, com a finalidade de apresentar o mercado, a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a comercialização para esse medicamento. Assim, por meio desse estudo pretende-se realizar um levantamento do panorama atual dos depósitos de patentes relativas ao atazanavir, a fim de comparar as empresas depositantes, os países, os inventores e perfis das tecnologias desenvolvidas, bem como o impacto dessa proteção por patente na produção do medicamento e no equilíbrio entre os interesses dos titulares das patentes e o interesse público.

Metodologia

Inicialmente, realizou-se busca no site da Anvisa, de modo a verificar quais as formas farmacêuticas do medicamento atazanavir que possuem registro no Brasil.

Para identificá-las, bem como as patentes americanas que protegem esse medicamento, realizou-se busca pelo nome do insumo farmacêutico ativo no Orange Book, publicação disponível no site do FDA que, como mencionado anteriormente, lista as patentes concedidas nos EUA. Também foi consultada a 15^a edição do Merck Index²⁴ de modo a identificar a primeira patente concedida para o medicamento.

Para identificar os documentos de patente no Brasil relacionados ao atazanavir, realizou-se busca no Espacenet de modo a recuperar as patentes brasileiras correspondentes às patentes listadas no Orange Book. Após a identificação dos números dos documentos, realizou-se busca na base de dados do INPI para verificar o andamento dos mesmos.

Para estudar a proteção do atazanavir no Brasil, realizou-se busca na base de patentes do INPI no campo de pesquisa avançada, empregando-se as palavras-chave “atazanavir” ou “azapeptídeo” nos campos resumo e título. Também realizou-se busca no campo depositante empregando-se as palavras-chave “Novartis” ou “Bristol”, combinadas com as palavras-chave “HIV” ou “AZA” no campo resumo. Foram recuperados um total de sete documentos após purificação e eliminação de redundância.

Para a seleção da base de patentes a ser utilizada de modo a recuperar documentos necessários ao estudo de análise da estratégia de proteção patentária do atazanavir, realizou-se, em janeiro de 2015, busca preliminar dos documentos de patentes nas bases de dados Questel Orbit, Scifinder e Thomson Reuters Integrity, separadamente. A estratégia de busca não foi limitada a um período temporal.

Analisando-se os resultados da busca, através dos resumos e quadros reivindicatórios dos documentos de patente recuperados nas buscas nas três bases de dados, concluiu-se que no presente estudo deveriam ser utilizados apenas os resultados da busca na base de dados Thomson Reuters Integrity, uma vez que ela permite a recuperação de documentos de patente, cujo objeto

de invenção compreende essencialmente a pesquisa, desenvolvimento e produção do atazanavir. Os resultados das outras bases de dados (Questel Orbit e Scifinder) não foram considerados relevantes, pois, além de apresentarem os documentos encontrados na Thomson Reuters Integrity, também apresentam documentos que citam apenas o atazanavir, sem que a invenção esteja relacionada ao mesmo. Dessa forma, o estudo não representaria as invenções relacionadas somente ao atazanavir, nos resultados também estariam descritas invenções referentes a outros medicamentos.

Após a seleção da base de dados Thomson Reuters Integrity, com o objetivo de obter a maior quantidade de documentos relevantes, utilizou-se na estratégia de busca apenas o nome do princípio ativo “atazanavir”, sem qualquer restrição relativa ao período. A busca compreendeu o emprego da palavra-chave “atazanavir” no campo de busca rápida, “Quick Access to Key Drugs & Biologics Information”, e selecionou-se apenas “patentes” como documentos. Após a realização da busca, foram recuperados 50 documentos depois da purificação e eliminação de redundância.

Os resultados encontrados foram exportados da base Thomson Reuters Integrity para um arquivo do Excel, no formato .xlsx. O arquivo exportado compreende vários dados como título, depositante, inventor, número do pedido, data de publicação, data de prioridade, data de expiração da patente, assunto, resumo original e resumo elaborado por especialistas da base Thomson Reuters Integrity, o qual apresenta a novidade, as vantagens e a aplicação da invenção.

Os 50 documentos foram tabulados manualmente e submetidos à leitura e análise de cada item. Esta etapa foi necessária para realizar a depuração dos documentos, a partir da exclusão daqueles não atinentes à matéria objeto do presente estudo. A exclusão foi realizada a partir da leitura do título, resumo original e resumo gerado pela base de dados Thomson Reuters Integrity. Foi excluído um documento, em virtude do seu objeto de invenção não compreender tecnologia relacionada ao atazanavir. Após a referida exclusão, foram analisados os 49 documentos de patente, de forma a compreender melhor a estratégia de proteção dos laboratórios.

Como a base de dados Thomson Reuters Integrity não inclui documentos brasileiros, foi utilizada a base de dados Espacenet para identificar os documentos BR correspondentes aos 49 documentos em estudo.

Resultados e discussão

Inicialmente, após a busca no site da Anvisa e no Orange Book do FDA, foram identificadas as formas farmacêuticas do medicamento atazanavir que receberam registro. A seguir, analisaram-se os documentos de patente recuperados nas buscas, os quais protegem as inovações relacionadas ao medicamento atazanavir, apresentados a seguir.

Formas farmacêuticas registradas no Brasil pela Anvisa

De acordo com a busca realizada no site da Anvisa, apenas a Bristol-Myers Squibb e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) possuem registro válido para o Sulfato de Atazanavir em cinco apresentações diferentes. A Bristol possui registro para cápsulas gelatinosas dura de 100, 150, 200 e 300mg e pó para preparações extemporâneas⁵¹ de 50mg/1,5g, e a Fiocruz possui registro para cápsulas gelatinosas duras de 150, 200, e 300mg, conforme detalhado na Quadro 1.

Quadro 1 - Empresas e formas farmacêuticas do atazanavir registradas na Anvisa

Empresa	Nome comercial	Forma de dosagem e apresentação
Bristol-Myers Squibb	Reyataz	100, 150, 200 e 300mg; cápsula gelatinosa dura
		50 mg/1,5 g; pó para preparações extemporâneas
Fundação Oswaldo Cruz	Sulfato de Atazanavir	150, 200 e 300mg; cápsula gelatinosa dura

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos do site da ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>

A concessão do registro do medicamento Sulfato de Atazanavir para a Fundação Oswaldo Cruz foi obtida em 13 de janeiro de 2014 e compreende uma das etapas do processo de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP)⁵², firmada em novembro de 2011, de cooperação técnico-científica entre a Fiocruz, representada pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos – e a sociedade Bristol-Myers Squibb Company visando à transferência de tecnologia do atazanavir, nas dosagens 150, 200 e 300mg, bem como a produção do respectivo insumo farmacêutico ativo - IFA em território nacional. O acordo inclui a transferência da tecnologia, a fabricação e a distribuição do medicamento pelo período de cinco anos²⁵.

⁵¹ Preparação extemporânea: toda preparação para uso em até 48 h após sua manipulação, sob prescrição médica, com formulação individualizada. [citado 12 set 2014]. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/juridico-sp-42924454/legislacao/2597-resolucao-rdc-no-67-de-08-de-outubro-de-2007-anexos-iv-v-e-vi.html>

⁵² Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP): Parcerias que envolvem a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS. - Art. 2º da Portaria do Ministério da Saúde – MS nº 2.531/2014.

Formas farmacêuticas registradas e patentes listadas no FDA

Cinco empresas apresentaram solicitação de registro ao FDA para o sulfato de atazanavir e suas associações, conforme listado na Quadro 2. Apenas o laboratório Bristol-Myers Squibb e a Teva Pharms USA possuem registro aprovado no FDA. As demais empresas – Emcure, Matrix e Aurobindo – possuem aprovação provisória e só poderão comercializar o medicamento após o registro final e a expiração da patente nos EUA.

Quadro 2 - Solicitações de registro do Atazanavir no FDA

Nº do pedido	Ingrediente ativo	Forma de dosagem	Apresentação	Nome comercial	Requerente
078785	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200mg	–	EMCURE PHARMA (Índia)
200196	Sulfato de atazanavir	Cápsula	300mg	–	EMCURE PHARMA (Índia)
091611	Sulfato de atazanavir	Cápsula	150mg	–	MATRIX LABS LTD (Índia)
022282	Sulfato de atazanavir; Ritonavir	Comprimido	300mg/100mg	–	MATRIX LABS LTD (Índia)
091673	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200, 300mg	–	TEVA PHARMS USA (Israel)
204806	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200, 300mg	–	AUROBINDO PHARMA LTD
021567	Sulfato de atazanavir	Cápsula	100, 150, 200, 300mg	Reyataz	BRISTOL-MYERS SQUIBB
206352	Sulfato de atazanavir	Pó	50mg/pacote	Reyataz	BRISTOL-MYERS SQUIBB
206353	Sulfato de atazanavir; cobicistat	Comprimido	300mg/ 150mg	Evotaz	BRISTOL-MYERS SQUIBB

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos do site do FDA. Disponível em: <http://www.fda.gov/>.

O medicamento com a substância ativa atazanavir (Reyataz) possui registro no FDA e o laboratório Bristol-Myers Squibb tem autorização para comercializá-lo, em cápsulas de 100, 150, 200 e 300mg e em pó de 50mg/pacote, bem como para o medicamento Evotaz, que consiste em uma associação de atazanavir (300mg) com cobicistat (150mg).

A empresa israelense Teva Pharms USA obteve aprovação do registro para o sulfato de atazanavir em cápsulas de 100, 150, 200 e 300mg em 22 de abril de 2014. Entretanto, em virtude de acordo estabelecido em esfera judicial, a Teva não lançará o seu genérico pelo menos até julho 2017²⁶⁻²⁷, ou seja, até que a patente expire.

A empresa indiana Emcure Pharma solicitou inicialmente registro para cápsulas de sulfato de atazanavir em cápsulas de 100, 150 e 200mg e sua aprovação provisória foi concedida em 04 de

fevereiro de 2008. Posteriormente foi solicitado registro também para cápsulas de 300mg, com aprovação provisória concedida em 19 de agosto de 2010.

Após a solicitação de registro para cápsula de sulfato de atazanavir de 150mg, com aprovação provisória concedida em 15 de setembro de 2010, o laboratório indiano Matrix Labs Ltd solicitou registro para a associação de atazanavir (300mg) com ritonavir (100mg) em comprimido, com aprovação provisória concedida em 18 de novembro de 2011.

A empresa Aurobindo Pharma Ltd solicitou registro para cápsulas de sulfato de atazanavir em cápsulas de 100, 150, 200 e 300mg, com aprovação provisória concedida em 31 de janeiro de 2014.

O atazanavir foi aprovado pelo FDA em 20 de junho de 2003 para o laboratório Bristol, sendo o primeiro antirretroviral aprovado para administração uma vez ao dia. Estudos revelam que o seu uso não apresenta elevação de colesterol e lipodistrofia como efeito colateral; além de não causar resistência cruzada com outros antirretrovirais. Quando administrado com ritonavir apresenta potencial equivalente ao lopinavir para uso em terapia de resgate em pacientes com um grau de resistência aos medicamentos, embora o uso de ritonavir reduza as suas vantagens metabólicas.

Em 20 de outubro de 2006, o FDA aprovou uma nova formulação de atazanavir (300mg cápsulas) para ser tomado como parte da terapia de combinação de drogas. Esta formulação reduz a carga de comprimidos, pois uma cápsula de 300mg pode substituir duas cápsulas de 150mg.

Para o presente estudo foram consideradas apenas as patentes que protegem o sulfato de atazanavir. As patentes que envolvem as demais formulações farmacêuticas (sulfato de atazanavir + ritonavir e sulfato de atazanavir + cobicistat) não serão discutidas, pois deverão ser objeto de outro estudo.

O Quadro 3 mostra as patentes que protegem o medicamento atazanavir encontradas a partir do Orange Book. As mesmas foram informadas pelo próprio titular da tecnologia por ocasião do registro do medicamento no FDA, órgão de vigilância sanitária norte-americano.

Quadro 3: Patentes do Atazanavir listadas no Orange Book e correspondentes brasileiras

Número da patente	Data de expiração	Reivindicação de IFA	Reivindicação de produto	Depositante
US5849911 (BR9701877)	Jun 20, 2017	X	X	Novartis AG
US6087383 (BR9814736)	Dec 21, 2018	X	X	Bristol Myers Squibb

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos do site do FDA. Disponível em: <http://www.fda.gov/>.

A patente US5849911, intitulada “Antivirally Active Heterocyclic Azahehane Derivatives”, teve o seu pedido depositado em 09 de abril de 1997 e foi concedida em 15 de dezembro de 1998. Os compostos reivindicados na patente compreendem inibidores de aspartato-protease retroviral, suas propriedades farmacodinâmicas são excelentes e podem ser utilizados, por exemplo, no tratamento da aids. Apesar da titularidade da patente US5849911 ser da Novartis, o desenvolvimento do atazanavir foi licenciado para a Bristol-Myers Squibb^{28,29}. A patente US5849911 é correspondente a três outras patentes, as US6110946, US6166004 e US6300519, uma vez que reivindicam o mesmo pedido prioritário, em que essas reivindicam composto, composição e processo, respectivamente.

A segunda patente US6087383, concedida em 11 de julho de 2000, foi depositada em 21 de dezembro de 1998, sob o título: “Bisulfate salt of HIV protease inhibitor”, e a matéria reivindicada compreende o sal cristalino de bissulfato de atazanavir, o qual apresenta elevada taxa de solubilidade/dissolução e biodisponibilidade oral quando comparado à forma de base livre deste composto HIV azapeptido inibidor de protease.

Comentários referentes às patentes BR9701877 e BR9814736, correspondentes às patentes US5849911 e US6087383, respectivamente, serão discutidos posteriormente.

Patentes citadas pelo Merck Index

Identificaram-se, através do Merck Index, o pedido de patente WO9740029 e a patente americana correspondente US5849911, que foi a primeira concedida e que protege o composto e o medicamento atazanavir; tais documentos são de titularidade da Novartis, informação que coincide com a do Orange Book do FDA.

O bissulfato de atazanavir foi reivindicado no pedido de patente WO9936404, que corresponde à patente americana US6087383, ambos de titularidade da Bristol-Myers Squibb, a qual também foi informada ao FDA.

A análise do primeiro pedido depositado é de grande relevância no estudo do cenário de patentes, uma vez que possibilita indicar quem e quando a tecnologia foi inicialmente desenvolvida.

Patentes correspondentes no Brasil

A patente brasileira BR9701877, concedida em 28 de setembro de 2004, é correspondente à patente US5849911. A matéria protegida no Brasil consiste de compostos, processo para a sua preparação, composições farmacêuticas e uso no tratamento para uma doença retroviral. Como a patente BR9701877 possui validade até 22 de abril de 2017, de modo a não infringir os direitos patentários, a produção e comercialização do atazanavir no Brasil por terceiros só poderá ocorrer após essa data.

O pedido de patente brasileiro BR9814736 é correspondente à patente US6087383. O mesmo foi indeferido em 31 de março de 2009 e reivindicava proteção para o sal bissulfato de atazanavir.

Dessa forma, em virtude do indeferimento do pedido brasileiro BR9814736, o referido sal de bissulfato cristalino do atazanavir encontra-se em domínio público no Brasil enquanto o atazanavir base livre está protegido pela BR9701877.

Panorama global

Após a realização da busca e recuperação dos documentos de patente referentes ao medicamento atazanavir na base de dados Thomson Reuters Integrity, analisou-se o cenário do desenvolvimento tecnológico no nível mundial.

Depósitos por ano de prioridade

A Figura 1 apresenta o perfil dos depósitos dos pedidos de patente do atazanavir recuperados na base Thomson Reuters Integrity. A proteção das tecnologias relacionadas ao atazanavir se inicia em 1996 com a proteção do composto pela Novartis e perdura até 2013 com diversas outras formas de proteção, como processos, formulações, polimorfos e associações requeridas por depositantes distintos.

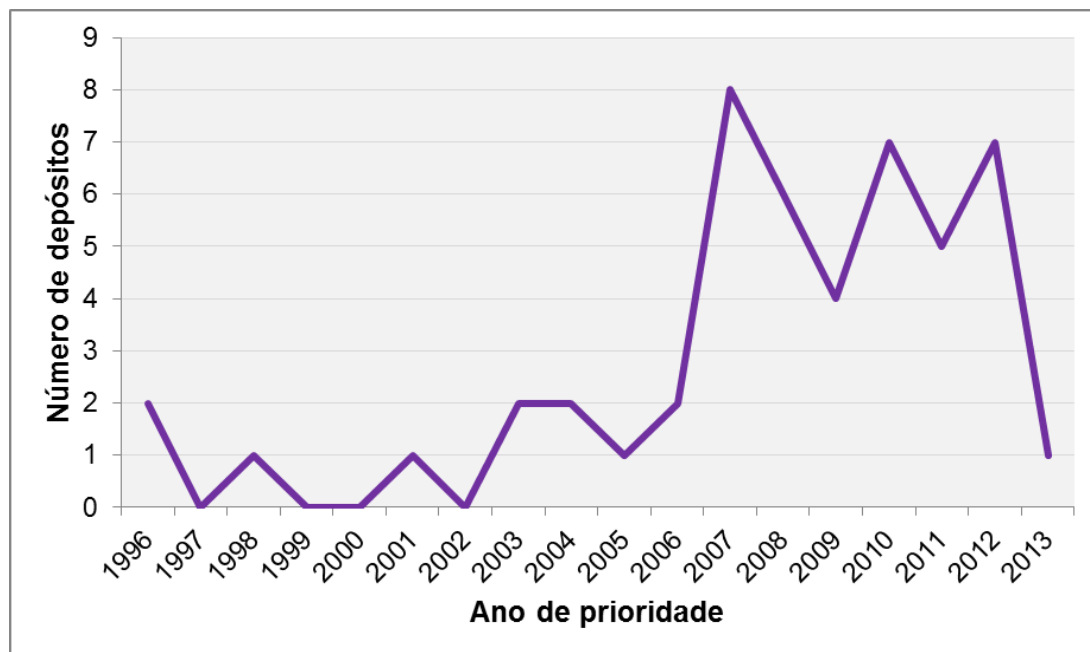


Figura 1: Perfil dos depósitos dos pedidos de patente

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Observa-se um crescimento expressivo no número de depósitos de pedidos de patente a partir do ano de 2007, o qual ocorre praticamente no período de 10 anos após o depósito da patente que originou o medicamento. O longo intervalo de tempo para o surgimento de novos depósitos provavelmente é decorrente da exclusividade temporal no mercado do titular da tecnologia originária, bem como da espera dos concorrentes pela comprovação de custo-efetividade do medicamento, atreladas ao início da pesquisa e desenvolvimento de novas formas de proteção para a referida molécula.

Cabe destacar que, entre os pedidos depositados em 2007, metade é de titularidade da Bristol-Myers Squibb e reivindicam formas de dosagem e composição. Os demais pedidos de patente no período foram depositados pelas empresas Gilead, Mylan, Cipla e Concert Pharmaceuticals, os quais reivindicam proteção para combinação, composição e derivados de azapeptídeo.

É importante ressaltar que os pedidos de patente permanecem em sigilo por um período de 18 meses. Portanto, quaisquer documentos de patente depositados nos últimos 18 meses encontram-se em sigilo, não tendo sido possível a sua recuperação no levantamento realizado.

Formas de proteção

A Figura 2 apresenta as formas de proteção reivindicadas através da linha do tempo. Após a leitura do conjunto de reivindicações dos documentos de patentes coletados, observa-se que o portfólio de patentes do atazanavir possui proteção diversificada, com cobertura em 10 áreas de especialização, como síntese, processos, produto, composições, combinações, polimorfos, uso, biomarcadores e nanotecnologia.

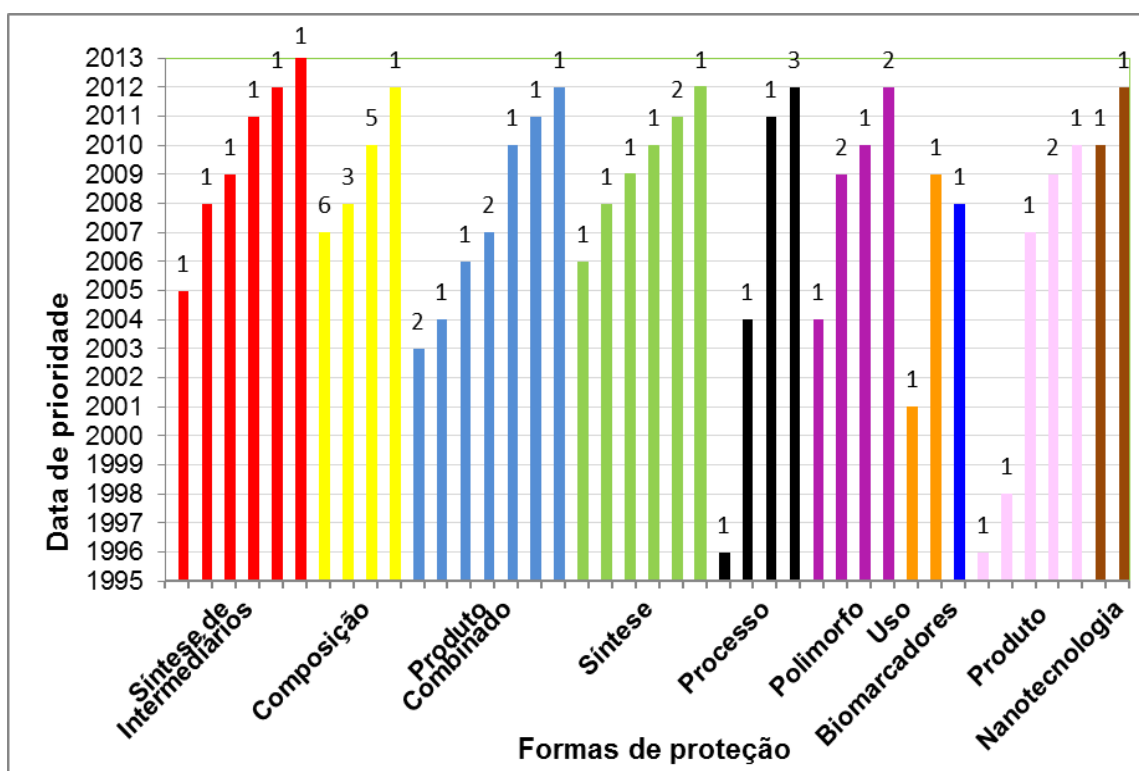


Figura 2: Perfil das formas de proteção

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Em 1996 foi reivindicada proteção para a molécula e processo de preparação do atazanavir e dois anos mais tarde, em 1998, um novo pedido reivindica o bissulfato de atazanavir, garantindo a estratégia de proteção e o monopólio sobre a tecnologia.

Quando se analisam as diversas formas de proteção das patentes, observa-se uma maior incidência de pedidos para composição, com 15 pedidos (25%) reivindicados entre os anos de 2007 e 2012. Destacam-se também, no período entre 2003 e 2012, nove pedidos de patente (15%) associados à combinação do atazanavir com outros agentes antirretrovirais protegidos, como apricitabina, maraviroc, ritonavir, elvitegravir, amprenavir, nelfinavir e compostos antimaláricos quinolínicos, de forma de melhorar o efeito anti-HIV.

Nos anos de 2004, 2009, 2010 e 2012 foram depositados seis pedidos (10%) de inovações farmacêuticas incrementais, que reivindicam novas formas polimórficas para o sulfato e bissulfato de atazanavir com propriedades de dissolução, biodisponibilidade e estabilidade melhoradas.

Os últimos pedidos de patente depositados em 2012 e 2013 também são inovações farmacêuticas incrementais e reivindicam método de preparação de novos cristais de bissulfato de atazanavir e método de preparação biológica de intermediários de atazanavir.

Os pedidos de patente que envolvem nanotecnologia, depositados em 2010 e 2012, compreendem composições e métodos de liberação na célula, através dos quais o ingrediente farmacêutico ativo é incorporado no interior dos canais de nanoporos das partículas.

O pedido de patente de 2008 referente a biomarcadores reivindica proteção para sistemas e kits úteis na estratificação dos indivíduos submetidos à terapia com o medicamento atazanavir e predição de segurança, toxicidade e/ou eficácia do medicamento.

Pedidos depositados por país

A análise dos documentos de patente por país (Figura 3) revela que os Estados Unidos figuram como o país com o maior número de depósitos, com 21 documentos de patente. O que significa dizer que, do total de 49 documentos recuperados na busca, 42,8% de depósitos são provenientes dos Estados Unidos, seguidos pela Índia e China, com 10 depósitos (20,4%) e 7 depósitos (14,2%), respectivamente. É importante destacar que os pedidos de patente depositados no Brasil não foram contabilizados nesta análise, uma vez que a base Thomson Reuters Integrity não disponibiliza os pedidos brasileiros.

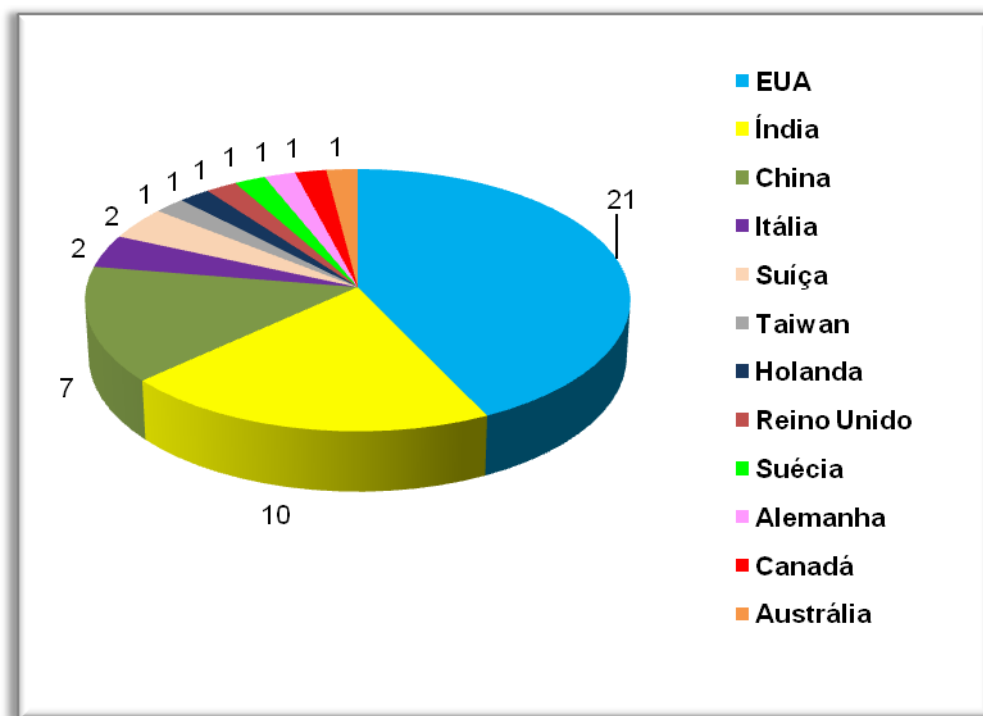


Figura 3: Documentos de patente por país

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos da base de dados Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

O crescimento do número de depósitos de patentes por países como China e Índia pode ser explicado pela introdução tardia do regime de patenteamento de produto farmacêutico nesses países; além disso, políticas de incentivo pautadas na melhoria de processos e produtos, com a utilização do aperfeiçoamento incremental que partem para criar variações de produtos existentes, intensivos em alta tecnologia, para se adaptar a cenários locais, melhorar a qualidade e reduzir custos também contribuem para tal crescimento.

Depositantes

A Figura 4 apresenta o número de documentos de patente por empresas. A análise das empresas depositantes possibilita a identificação dos concorrentes e possíveis parceiros com interesse comum no desenvolvimento da tecnologia. Observa-se que a titularidade das patentes é diferenciada ao longo do ciclo de patenteamento do medicamento, com diferentes participantes no desenvolvimento da droga, começando com o titular, Novartis e seu licenciado Bristol-Myers Squibb, que originou a composição, totalizando 12 documentos de patentes.

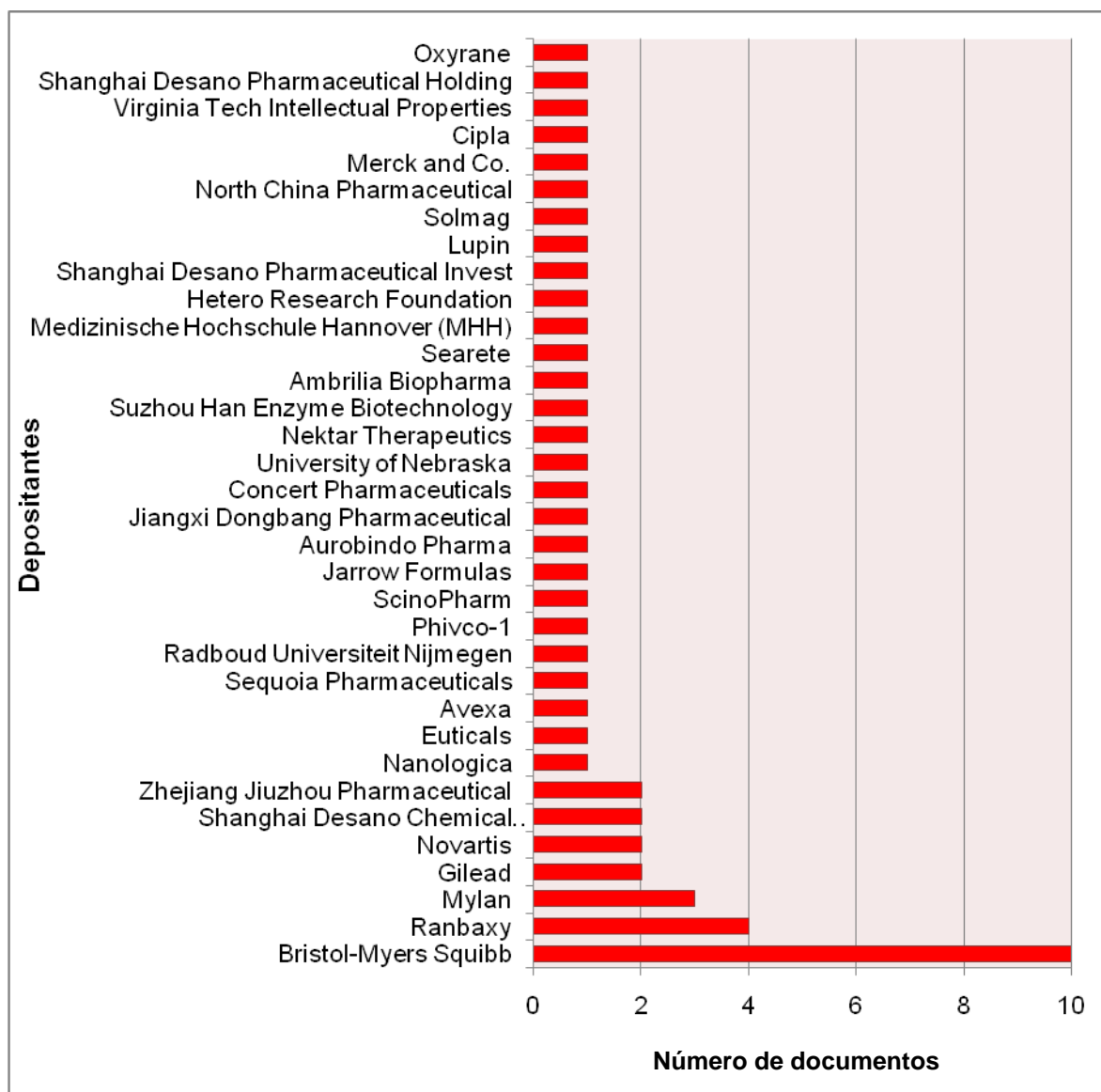


Figure 4: Número de documentos de patente por depositantes

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Entre os demais depositantes e licenciados, destaca-se a empresa Ranbaxy, com quatro documentos que protegem polimorfos, processos de obtenção, intermediários e formulação. Não foram observados inventores isolados como depositante; todos os documentos apresentam inventores ligados às empresas, universidades ou centros de pesquisa.

A leitura dos documentos também permitiu identificar que os principais pesquisadores-inventores, O.M.Y.Koo, F. Nikfar, e S. Diaz, atuantes no desenvolvimento das tecnologias relacionadas ao atazanavir estão diretamente ligados à Bristol-Myers Squibb.

Entre os demais titulares de patentes do atazanavir, há uma maior incidência de pedidos depositados por instituições da China e Índia, países que buscam disputar o mercado mundial, com medicamentos mais baratos e possibilitar o acesso ao tratamento de doenças como o câncer e

a aids. Os documentos de patentes foram depositados principalmente após 2010 e reivindicam proteção para novos processos de preparação, terapia combinada, novas formas polimórficas e composições farmacêuticas.

O destaque das instituições chinesas e indianas como novos atores em potencial, assim como as ameaças da entrada dos genéricos em mercados emergentes como uma oportunidade importante para a saúde pública são informações que corroboraram o posicionamento, por parte da Bristol-Myers Squibb, de adotar a iniciativa de estratégias de preços que permitam versões de baixo custo do atazanavir nos países em desenvolvimento com alto índice de HIV.

Licenciamento do atazanavir

Em fevereiro de 2006, a Bristol-Myers Squibb licenciou voluntariamente para duas empresas de medicamentos genéricos, Emcure Pharmaceuticals Ltd da Índia, e Aspen Pharma Care da África do Sul, a produção do medicamento atazanavir³⁰. Foi permitido às empresas definir seu próprio preço para a droga, o que deve torná-la muito mais acessível para países em desenvolvimento. Um passo positivo no sentido de tornar mais barato o tratamento de 2ª geração, além de contribuir para uma maior responsabilidade corporativa de grandes empresas farmacêuticas.

Como consequência do licenciamento voluntário da Bristol-Myers Squibb, em fevereiro de 2008, foi concedida “aprovação provisória” no FDA para a versão genérica do atazanavir produzida pela Emcure para uso na África subsaariana e na Índia. Em março de 2014, a Emcure recebeu “aprovação provisória” do FDA para a sua coformulação de atazanavir e um agente potenciador³¹.

Em 2010, as farmacêuticas Bristol-Myers Squibb Co e Novartis Corp. estabeleceram uma disputa de patentes com a Teva Pharmaceuticals Inc sob alegação de infração patentária. De acordo com o relato, a empresa Teva tentou introduzir uma versão genérica do medicamento Reyataz antes de patentes do medicamento expirarem, em junho de 2017. A disputa resultou em acordo, em circunstâncias não reveladas, no qual a Teva concordou em não lançar o seu genérico, pelo menos até julho 2017^{26,27}.

Em 12 de dezembro de 2013, o *Medicines Patent Pool* (MPP), organização apoiada pelas Nações Unidas, fundada em 2010 pela Unitaid para aumentar o acesso ao tratamento do HIV e estimular a inovação no mundo inteiro, e a Bristol-Myers Squibb assinaram um acordo de licenciamento para o atazanavir. Este foi o primeiro acordo do MPP para a cobertura de uma terapia de 2ª geração preferida pela OMS. Sob os termos do acordo, um pacote de transferência de tecnologia será fornecido para as sublicenciadas de forma a facilitar a produção do atazanavir. Assim, os royalties não serão aplicáveis na maioria dos países e não serão cobrados para os produtos pediátricos. Qualquer royalty que for recolhido no âmbito do referido acordo de licença será reinvestido em grupos locais de HIV/Aids nesses países³².

Observam-se que as iniciativas e estratégias mencionadas, adotadas pela Bristol-Myers Squibb nos últimos anos, foram realizadas considerando-se a evolução dos pedidos de patentes na Índia e China. Em termos práticos, a entrada de novos atores no perfil de patenteamento do medicamento referência pode resultar na adoção de medidas positivas para as políticas de acesso aos medicamentos.

Evergreening

Através da Figura 5 observa-se o tipo de proteção requerida nas patentes pela empresa Bristol e aquelas licenciadas pela Novartis. Os pedidos prioritários que compreendem o início da proteção da tecnologia do atazanavir foram depositados em 1996 e 1997 e são de titularidade da Novartis AG. A Bristol-Myers Squibb dá continuidade à estratégia de proteção a partir de 1998, com a patente do bissulfato de atazanavir.

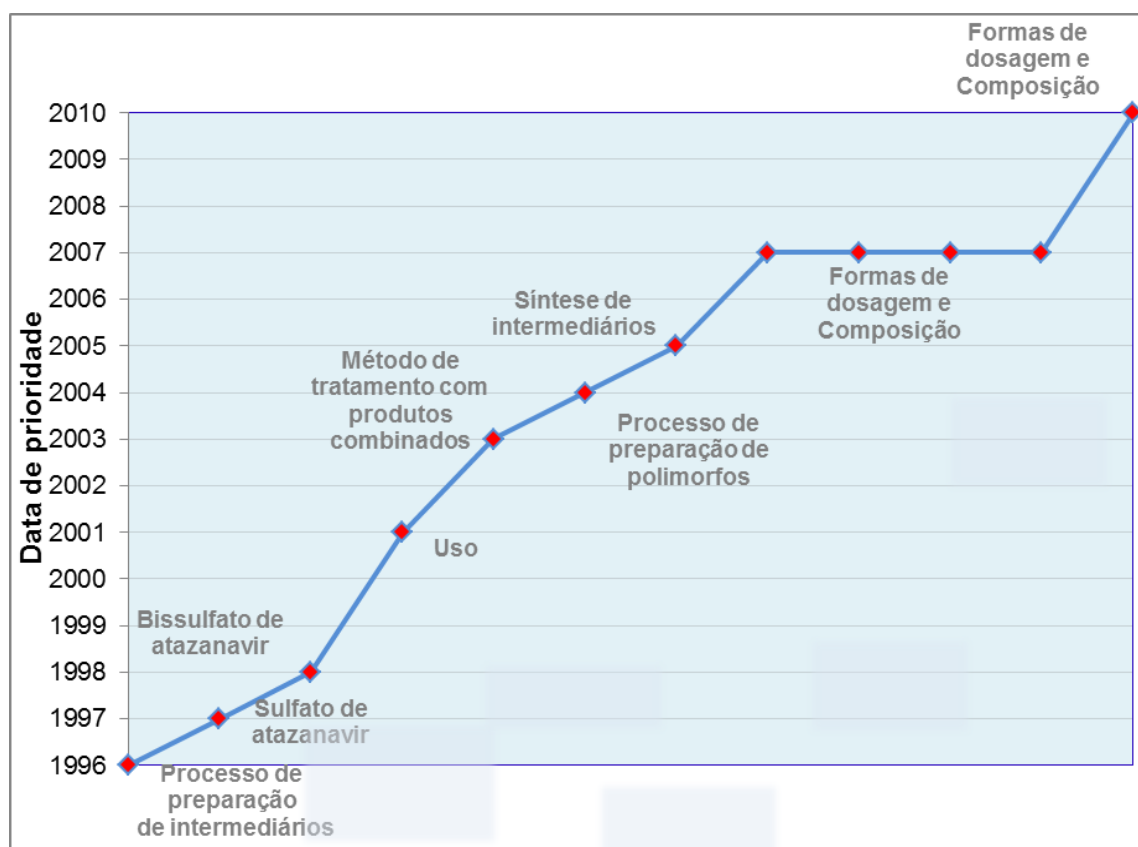


Figura 5: Formas de proteção da Bristol e Novartis

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos da base Thomson Reuters Integrity. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.

Na sequência, entre 2001 e 2005 são depositados pedidos de patente de uso, método de tratamento, processo e síntese de intermediários. Os pedidos de patentes depositados em 2007

reivindicam proteção para composições que compreendem o atazanavir e os ARVs abacavir, raltegravir e ritonavir. O último pedido depositado em 2010 reivindica comprimidos contendo sulfato de atazanavir e um agente acidificante, opcionalmente com outro agente ativo, por exemplo, agentes anti-HIV e, opcionalmente, com agentes retardadores de precipitação.

A análise do perfil patentário da Bristol-Myers Squibb possibilita identificar os indícios da prática de *evergreening* e visualizar como as empresas trabalham no desenvolvimento incremental das tecnologias existentes e utilizam esse artifício como barreira de entrada aos concorrentes. A atuação ocorre mediante proteção de mercados, estendendo direitos de monopólio, impedindo a entrada de concorrentes em determinados campos e, como consequência, causa a inibição da inovação.

Somente após a publicação dos pedidos de patentes da Bristol-Myers Squibb, que compreende o pedido do medicamento referência, no qual se baseia o desenvolvimento subsequente, é que as demais empresas iniciam suas pesquisas. Dessa forma, enquanto o pedido se encontra em sigilo, a empresa possui uma vantagem competitiva frente às demais atuantes no mercado.

Documentos de patente no Brasil

No Brasil, de acordo com a base do INPI, foram depositados sete pedidos por laboratórios estrangeiros, envolvendo a tecnologia do atazanavir (Quadro 4).

A única patente concedida, BR9701877-5, é de titularidade da Novartis e compreende derivados de aza-hexano heterocíclicos antiviralmente ativos, bem como sua composição farmacêutica, que inclui o sulfato de atazanavir.

O pedido de patente BR9814736-6 que solicitava proteção para o bissulfato de atazanavir foi indeferido e, portanto, encontra-se em domínio público no Brasil.

Os pedidos BR0211544-1 e BR0518741-9 foram arquivados e, portanto, também encontram-se em domínio público no Brasil.

Os demais pedidos, BR0509595-6, BR0813911-3 e BR0823520-1 estão aguardando exame no INPI.

Entre os pedidos que aguardam exame no INPI, o BR0509595-6 apresenta como reivindicação o processo para preparar uma nova forma polimórfica do atazanavir e os pedidos BR0813911-3 e BR0823520-1 reivindicam novos compostos de azapeptídeos que são derivados de sulfato de atazanavir, bem como suas composições. Os três pedidos também configuram inovações incrementais que compreendem aperfeiçoamentos ou melhoramentos em tecnologias existentes e já estabelecidas no estado da técnica para o atazanavir. O patenteamento dessas inovações possibilitaria uma extensão dos direitos conferidos pela patente de referência e poderia causar impacto no mercado de medicamentos genéricos e no interesse público de acesso a medicamentos.

Quadro 4 - Lista de pedidos de patente depositados no Brasil

Processo	Depositante	Data de Depósito/A ndamento	Título
BR9701877-5	Novartis AG (Novartis SA) (Novartis Inc.)	22/04/1997 CONCEDIDO	Derivados de aza-hexano heterocíclicos antiviralmente ativos, bem como composição farmacêutica compreendendo os mesmos.
BR9814736-6	Bristol-Myers Squibb Company	22/12/1998 INDEFERIDO	Sal de bissulfato, e, forma de dosagem farmacêutica.
BR0211544-1	Bristol-Myers Squibb Company	21/08/2002 ARQUIVADO	Emprego de atazanavir na terapia de HIV.
BR0509595-6	Bristol-Myers Squibb Company	03/05/2005 PUBLICADO	Processo para a preparação de bissulfato de atazanavir, composto, formulação farmacêutica compreendendo os mesmos e uso.
BR0518741-9	Merck Sharp & Dohme Corp.	02/12/2005 ARQUIVADO	Uso de uma combinação de uma droga diretamente metabolizada por UGT1A1 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e atazanavir ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.
BR0813911-3	Concert Pharmaceuticals Inc.	12/06/2008 PUBLICADO	Composto derivado de azapeptídeos e composição farmacêutica contendo o mesmo.
BR0823520-1 (Pedido Dividido do BR0813911-3)	Concert Pharmaceuticals Inc.	12/06/2008 PUBLICADO	Composto derivado de azapeptídeos e composição farmacêutica contendo o mesmo.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados extraídos do site do INPI. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>

Conclusões

O FDA só concede o registro para o laboratório que possui a patente do medicamento ou para as empresas que possuem acordo, com a empresa detentora da patente, de transferência de tecnologia. Para os laboratórios que não possuem a patente, é concedida aprovação de registro provisória e o genérico só poderá ser produzido e comercializado após expiração da patente.

O atazanavir foi registrado no Brasil pela Bristol, detentora da patente e pela Fundação Oswaldo Cruz em virtude do processo de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP).

O atazanavir está protegido no Brasil até 22 de abril de 2017, data na qual a patente BR9701877 expira. Somente após essa data, a produção e comercialização do atazanavir poderão ser realizadas por terceiros.

O pedido de patente brasileiro BR9814736 foi indeferido e, portanto, o sal de bissulfato cristalino do atazanavir encontra-se em domínio público no Brasil.

Deve ser estudada a validade da patente em cada país, pois a data de expiração pode ser diferente de um para o outro, dependendo da análise realizada. Ainda que haja patente, é possível o licenciamento voluntário, que levará à redução de preços, em data próxima à de expiração da patente.

O sistema de patentes, criado para promover a inovação, possibilita diversos tipos de proteção, permitindo que uma mesma molécula obtenha outros tipos de proteção por patente através de melhorias desenvolvidas por pesquisas posteriores.

As patentes são ricas fontes de informação tecnológica e neste estudo revelaram-se como importante instrumento norteador do desenvolvimento e produção do atazanavir. Entretanto, a sua utilização como indicador tecnológico deve ser usada com muita cautela devido à diferença na legislação dos diferentes países.

Para certificar-se de que os documentos de patentes identificados na busca realizada nas bases de dados incluem documentos relacionados com a droga em estudo, deve considerar-se a leitura do resumo e quadro reivindicatório desses documentos, uma vez que em alguns casos podem ocorrer erros de tradução ou erros de indexação nas bases de dados.

De acordo com o perfil de evolução dos depósitos de patentes, a proteção se inicia a partir de 1996 e se mantém até 2013, com expressiva participação da China e Índia nos últimos anos. O que reflete uma busca da disputa pelo mercado mundial, com medicamentos mais baratos e acesso ao tratamento de aids com custos reduzidos. Os últimos pedidos depositados pelas empresas chinesas reivindicam método de preparação de novos polimorfos do bissulfato de atazanavir.

No que se refere aos países nos quais se originam a tecnologia patenteada, o estudo revela que a proteção não ocorre apenas no país de prioridade, mas também em outros países, onde se espera requerer a proteção para o produto ou se deseja produzi-lo ou comercializá-lo. Pelo resultado obtido, não foi observado o domínio de uma única empresa.

Observa-se um crescimento expressivo no número de depósitos de pedidos de patente a partir do ano de 2007, com reivindicação de proteção para formas de dosagem, composição, combinação e derivados de azapeptídeo, que são patentes incrementais.

O portfólio de documentos de patente da Bristol-Myers Squibb, titular da primeira patente do bissulfato de atazanavir, compreende pedidos que reivindicam proteção para processos de obtenção de intermediários e novas formulações, indicativo de que o propósito direto é aumentar o escopo de proteção e garantir que terceiros não sejam concorrentes para sua tecnologia.

A metodologia adotada no presente estudo pode ser empregada para avaliar o perfil patentário de outros medicamentos. Estudo semelhante deve ser realizado quando se deseja produzir ou realizar a transferência de tecnologia dos medicamentos protegidos por patente.

As formas de proteção incrementais identificadas no perfil dos documentos depositados no Brasil apresentam um custo para sociedade e para a política de acesso a medicamento, fatos que poderão ser revertidos no futuro, com a evolução tecnológica nacional, mas o que no momento ainda não é uma realidade.

Referências

1. Organização Mundial de Saúde. Global Summary of the HIV/AIDS epidemic. WHO; December 2014. [citado 28 jul 2015]. Disponível em: http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1.
2. MS/Departamento de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS-DST. 2013. [citado 20 out 2014]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p_51315.pdf.
3. MS/Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Medicamentos Antirretrovirais. [citado 20 set 2014]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>.
4. Organização Mundial de Saúde. Global Update on the Health Sector Response to HIV. WHO; July 2014. [citado 2 dez 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/global-update.pdf>.
5. Marques MB. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. História, Ciências, Saúde – Manguinhos 7 (1): 07-21, mar-jun; 2000. [citado 10 fev 2015]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702000000200001&lng=en&tlng=pt.10.1590/S0104-59702000000200001.
6. Thomson Reuters IP Solutions, IP Consulting Group. Patent Landscape Report Project on Atazanavir. WIPO, nov; 2011.
7. IMS Health. HIV Antivirals Worldwide. 2013. [citado 25 out 2014]. Disponível em: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/EMEA/Germany_Austria/Press%20Room/TOP%20Line%20Market%20Data/Infografiken/Infografiken%202013%20pdf%20und%20ppt/2013_12_IMS_Infograph_World%20AIDS-Day.pdf.
8. Soares JM. Direitos de propriedade intelectual e saúde pública: das normas de regulação às práticas de exame de patentes na área farmacêutica no Brasil. [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2011.
9. Nogueira TS. Licenciamento compulsório e acesso ao tratamento do HIV/AIDS no Brasil. [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2013.

10. Guimarães ERDB. Direito à saúde e propriedade intelectual de medicamentos no Brasil: a anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2008.
11. Silveira CCF, Corrêa MCDV, Barroso WBG. Estudo do perfil patentário do Atazanavir. In: Anais do 8º Encontro Nacional de Inovação em Fármacos e Medicamentos – ENIFarMed; Sessão de Pôsteres; 2014 set 8-9; São Paulo, Brasil. São Paulo: Editora Teatral; 2014. p. 15.
12. Zalfa VMA, Reis ALA, Gemal AL. Análise dos pedidos de patentes depositados no Brasil para comprimidos de liberação modificada. Prolongamento da proteção patentária. Rev Bras Farm 2010; 91 (1): 46-57.
13. Lima DMM, Silveira CCF. O patenteamento de polimorfos na indústria farmacêutica e o acesso a medicamentos. Physis Rev de Saúde Coletiva 2011; 21 (4): 1515-1536.
14. Soares JM, Corrêa MCDV. Como pesquisar o perfil patentário de um fármaco: o caso Efavirenz. Quím Nova 2010; 33 (5): 1216-1219.
15. FDA – US Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. [cited 2014 jul 4]. Available from: <http://www.fda.gov/>.
16. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [citado 4 jul 2014]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
17. INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial. [citado 7 jan 2015]. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>.
18. USPTO - United States Patent and Trademark Office. [citado 5 jan 2015]. Disponível em: <http://www.uspto.gov/>.
19. Espacenet - European Patent Office. [citado 5 jan 2015]. Disponível em: <https://www.epo.org/searching/free/espacenet.html>.
20. Questel Orbit. Base de Dados. [citado 5 jan 2015]. Disponível em: <http://www.orbit.com/>.
21. Scifinder. Base de Dados. [citado 5 jan 2015]. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
22. Thomson Reuters Integrity. Base de Dados. [citado 5 jan 2015]. Disponível em: <http://thomsonreuters.com/integrity/>.
23. Portal de Periódicos da CAPES. [citado 4 jul 2014]. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
24. The Merck Index. 15 ed. New Jersey: Royal Society of Chemistry; 2013.
25. Portal Fiocruz. HIV/Aids: Fiocruz dá novo passo para a produção do antirretroviral Atazanavir. [citado 22 jan 2014]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/instituto-de-tecnologia-em-farmacos-produzira-sulfato-de-atazanavir>.
26. LAW360. Bristol-Myers, Novartis Settle with Teva Over HIV Drug IP. [cited 2014 jun 4].

- Available from: <http://www.law360.com/articles/155163/bms-novartis-sue-teva-over-hiv-drug-reyataz>.
27. Patent Docs - Biotech & Pharma Patent Law & News Blog. Court Report. [acesso em 04 jun 2014]. Disponível em: <http://www.patentdocs.org/2010/03/cou.html>.
 28. Witherell, G. PubMed. BMS-232632 (Novartis/Bristol-Myers Squibb). Curr Opin Investig Drugs. 2001 Mar; 2(3):340-7. [citado 4 set 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11575702>.
 29. Bristol-Myers Squibb. As Fronteiras da Ciência. [citado 5 set 2014]. Disponível em: <http://www.bristol.com.br/Files/Com.%20Corp.%20-%20Brochura%20Instituc.%20Intranet.pdf>.
 30. AVERT.organizador. Bristol-Myers Squibb gives voluntary license to generic firms. [cited 2014 mar 10]. Available from: <http://www.avert.org/news/bristol-myers-squibb-gives-voluntary-license-generic-firms>.
 31. Bristol-Myers Squibb. Patents, Licensing and Technology Transfer: Working with Generic Companies and other Partners. [cited 2014 mar 10]. Available from: <http://www.bms.com/responsibility/access-to-medicines/Pages/patents-licensing-technology.aspx>.
 32. Médicos Sem Fronteiras. Conditions of Offer. [citado 4 maio 2014]. Disponível em: http://www.msfacecess.org/sites/default/files/UTW_17_ConditionsOfOffer.pdf.

APÊNDICE B - Parceria de Desenvolvimento produtivo (PDP) – Estudo de caso do antirretroviral atazanavir

Artigo submetido ao Periódico Physis Revista de Saúde Coletiva em 15 de março de 2016.

RESUMO

O Brasil foi um dos primeiros países a adotar políticas de saúde significativas para melhor atender aos portadores do HIV. A análise integrada do alto custo dos medicamentos, da saúde pública e da acessibilidade aos medicamentos compreende tarefa extremamente complexa e as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) foi o mecanismo utilizado pelo governo brasileiro, com vistas ao desenvolvimento tecnológico e capacitação do complexo produtivo nacional. Através de um estudo documental descritivo foi analisada a implementação da PDP do medicamento antirretroviral atazanavir e verificado de que forma os resultados obtidos por meio desse dispositivo viabilizaram os objetivos da parceria. A PDP do atazanavir foi formalizada no final de 2011 e o acordo inclui a transferência da tecnologia, a fabricação e a distribuição do medicamento pelo período de 05 anos. A Bristol-Myers Squibb irá transferir a tecnologia do insumo farmacêutico ao laboratório privado Nortec e do medicamento a Farmanguinhos, que passará a fabricá-lo. A PDP surge como uma solução encontrada pelo governo para minimizar os gastos do MS com medicamento e ainda promover a sua produção local. Entretanto, não se deve deixar de considerar, que existem os riscos associados aos entraves regulatórios e problemas nas negociações com os detentores da tecnologia.

Palavras-chave: Atazanavir; HIV/Aids; PDP; Saúde Pública.

Physis Revista de Saúde Coletiva

Preview

From: publicacoes@ims.uerj.br

To: carlactsilveira@gmail.com

CC: carlactsilveira@gmail.com, correamarilena@gmail.com, wanisefar@gmail.com

Subject: Physis Revista de Saúde Coletiva - Manuscript ID PHYSIS-2016-0044

Body: 15-Mar-2016

Dear Dr. silveira:

Your manuscript entitled "Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) - Estudo de Caso do Antirretroviral Atazanavir" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Physis Revista de Saúde Coletiva.

Your manuscript ID is PHYSIS-2016-0044.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/physis-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/physis-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Physis Revista de Saúde Coletiva.

Sincerely,
Physis Revista de Saúde Coletiva Editorial Office

Date Sent: 15-Mar-2016

Physis Revista de Saúde Coletiva x ScholarOne Manuscripts x Nova guia x

← → <https://mc04.manuscriptcentral.com/physis-scielo#refX>

Apps | Embaixada dos Estados Unidos | Galeria do Web Slice | HotMail gratuito | Intranet Farmanguinhos | RealPlayer | Sites Sugeridos | Importado do IE | American Express - Site | Convocação - Reunião | Login | Outros favoritos

área "My manuscripts", abaixo. Todos os manuscritos submetidos e que ainda estão sendo avaliados serão listados nessa área. A situação de um manuscrito pode ser encontrada na coluna "Status". Nota: Você pode clicar em qualquer opção da área "My manuscripts" para ver os manuscritos em diferentes situações.

My Manuscripts	Author Resources
<ul style="list-style-type: none"> 0 Unsubmitted and Manuscripts in Draft 0 Resubmitted Manuscripts in Draft 0 Revised Manuscripts in Draft 1 Submitted Manuscripts 0 Manuscripts with Decisions 0 Manuscripts I Have Co-Authored 0 Withdrawn Manuscripts 0 Invited Manuscripts 	<p>Click here to submit a new manuscript</p> <p>This section lists the subjects of the five most recent e-mails that have been sent to you regarding your submission(s). To view an e-mail, click on the link. To delete an e-mail from this list, click the delete link.</p> <p>Physis Revista de Saúde Coletiva - Delete Manuscript ID PHYSIS-2016-0044 (15-Mar-2016)</p>

Submitted Manuscripts

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Created	Date Submitted	Status
PHYSIS-2016-0044	Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) – Estudo de Caso do Antirretroviral Atazanavir [View Submission]	14-Mar-2016	15-Mar-2016	ADM: Ribeiro, Victor ADM: Camarão, Kenneth * Awaiting EIC Decision * Awaiting Reviewer Selection

[top](#)

SCHOLARONE™



© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.
 ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
 ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,656.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)



PT 12:12
03/06/2016

APÊNDICE C - Registro, Incorporação Tecnológica e Produção Pública de Medicamento: Estudo Sobre o Atazanavir

Artigo submetido ao Periódico *Visa em Debate* em 03 de março de 2016. Artigo aceito, em fase de avaliação e com revisões requeridas em 25 de maio de 2016.

RESUMO

O Brasil foi um dos primeiros países do Sul Global a incluir em suas políticas de saúde pública robustas medidas de controle contra a epidemia de HIV/Aids. Assim, em 2015, cerca de 450 mil pacientes encontravam-se em tratamento no Sistema Único de Saúde. O registro sanitário é uma etapa crucial para entrada do medicamento no mercado nacional; configurando, elemento muito favorável ao acesso. Vários setores da sociedade ainda que baseados em interesses diversos atuam em prol da incorporação de novas tecnologias; que acabam por pesar favoravelmente no controle da epidemia. Nesse trabalho, por meio de um estudo documental descritivo foi discutido o ciclo do antirretroviral atazanavir, entendido como um ciclo que envolve a seleção do medicamento pelo consenso terapêutico, o registro sanitário e a definição das estratégias de incorporação tecnológica para a produção nacional do medicamento. O registro do atazanavir no Brasil foi concedido em 2003, 3 meses após ter sido obtido no FDA; e 5 meses e meio antes de ser concedido na Europa. Esses fatores resultaram em sua rápida inclusão nas recomendações no consenso terapêutico brasileiro, que o adotou como medicamento preferencial (1ª escolha), em 2004. Ademais, o atazanavir se tornou objeto de uma parceria público privada para o desenvolvimento do produto, dentro da política hegemônica de incorporação de novas tecnologias em saúde definida pelo Ministério da Saúde, a chamada Política para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Palavras-chave: Registro; Incorporação; PDP; Atazanavir; Saúde Pública.

Entrada (1.206) - carla... #740 Avaliação

https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/author/submissionReview/740

[CAPA](#)
[SOBRE](#)
[PAGINA DO USUARIO](#)
[PESQUISA](#)
[NOTICIAS](#)
[EDIÇÃO ATUAL](#)
[EDIÇÕES](#)

#740 Avaliação

RESUMO AVALIAÇÃO EDIÇÃO

Submissão

Autores: CARLA CRISTINA DE FREITAS DA SILVEIRA, Marilena Cordeiro Dias Villela Corrêa, Wanise Borges Gouveia Barroso, Tatiana Araújo Figueiredo

Título: REGISTRO, INCORPORAÇÃO E PRODUÇÃO PÚBLICA DO ATAZANAVIR

Seção: Artigo

Editor: Maria Helena Villas Bôas

Avaliação

Rodada 1

Versão para avaliação	740-3273-2-RV.PDF 2016-03-03
Iniciado	2016-03-28
Última alteração	2016-04-05
Arquivo enviado	Nenhum(a)
Versão do editor	Nenhum(a)
Versão do autor	740-3396-1-ED.DOC 2016-04-25 740-3396-2-ED.DOCX 2016-04-25

Rodada 2

Versão para avaliação	740-3273-4-RV.PDF 2016-04-27
Iniciado	2016-04-27
Última alteração	2016-05-14
Arquivo enviado	Nenhum(a)

Decisão Editorial

Decisão: Revisões requeridas 2016-05-25

Notificar editor: Comunicação entre editor/autor 2016-05-25

Versão do editor: Nenhum(a)

Versão do autor: Nenhum(a)

Transferir Versão do Autor: Nenhum arquivo selecionado

Esta publicação está sob a licença Atribuição-NãoComercial CC BY-NC

Apoio: ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Indexadores: DOI e-revist@s Latindex LIACS S

IDIOMA

Selecione o idioma

Português (Brasil)

USUÁRIO

Logado como: carlasilveira

- [Perfil](#)
- [Sair do sistema](#)

TAMANHO DE FONTE

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa

Escopo da Busca

Todos

Procurar

- [Por Edição](#)
- [Por Autor](#)
- [Por título](#)

[Ajuda do sistema](#)

AUTOR

Submissões

- [Ativo \(1\)](#)
- [Arquivado \(0\)](#)
- [Nova submissão](#)

NOTIFICAÇÕES

- [Visualizar \(1 nova\(s\)\)](#)
- [Gerenciar](#)

INFORMAÇÕES

- [Para Leitores](#)
- [Para Autores](#)
- [Para Bibliotecários](#)

OPEN JOURNAL SYSTEMS

PORTAL DE PERIÓDICOS

12:19 03/06/2016

ANEXO A - Documentos de Patente identificados na base Thomson Reuters Integrity

Documentos de Patente identificados na base Thomson Reuters Integrity

Title	Applicant	Inventor	Patents Number Publication Date	Priorities Priority Date	Subject Matter	Abstract
Preparation method the atazanavir hydrogen sulphate salt for type A crystal	Shanghai Desano Chemical Pharmaceutical Co., Ltd.	Wang, M.; Zhao, N.; Li, J.	CN 103664753 March 26, 2014	2012 CN 10324747 September 4, 2012	Processes Polymorphs	Process of preparing crystalline form of atazanavir sulfate from its freebase is described. It is characterization by X-ray powder diffraction studies. This invention is simple, convenient to operate and suitable for industrial production with high yield. It is reported to be useful for the treatment of HIV infections.
Method for preparing type A crystal of atazanavir bisulfate	Shanghai Desano Pharmaceutical Investment Co., Ltd.	Li, J.; Zhao, N.; Wang, M.	WO 2014036690 March 13, 2014	2012 CN 80978 September 4, 2012	Processes Polymorphs	Disclosed is a method for preparing a type A crystal of Atazanavir bisulfate. The method of the present invention comprises: dissolving Atazanavir free alkali in an organic solvent, then adding concentrated sulfuric acid to the solution, and crystallizing to obtain the type A crystal of the Atazanavir bisulfate.
An atazanavir intermediate's biological preparation method	Suzhou Han Enzyme Biotechnology Co., Ltd.	Ju, X.; Tao, J.; Li, B.; Yin, J.	CN 103468757 December 25, 2013	2013 CN 10429886 September 18, 2013	Synthesis Intermediates	Synthesis of atazanavir sulfate intermediate, tert-butyl ((2S, 3R) -4 -chloro-3 - hydroxy-1 - phenyl-butyl-2 - yl) carbamate is described. It is reported to be useful for the treatment of viral infections.

Improved process for the preparation of azahehexane derivatives	Mylan Inc.	Vellanki, S.R.P.; Sahu, A.; Pathuri, S.; Katukuri, A.K.; Bandi, N.; Daggula, S.R.; Vantikommu, J.	IN 201200007 December 13, 2013	2012 IN 7 January 2, 2012	Synthesis	Synthesis of azahehexane derivatives, particularly atazanavir sulfate using ((2S, 3S)-N-(3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy -4-phenyl-butyl)-hydrazine carboxylic acid tert-butyl ester) as starting raw material is described. The invention is featured with cost effective, easy to handle, avoid expensive raw materials, no hazardous reactions in preparing Azahehexane derivatives and is advantageous at industrial level. It is reported to be useful for the treatment of HIV infection.
Pharmaceutical dosage forms of atazanavir	Aurobindo Pharma Ltd.	Shimpi, S.L.; Muchivolu, S.R.; Deo, K.D.; Meenakshisunderam, S.	IN 201002998 November 15, 2013	2010 IN 2998 October 11, 2010	Dosage Forms and Compositions	
Small magnetite therapeutics and methods of use thereof	University of Nebraska Virginia Tech Intellectual Properties, Inc.	Gendelman, H.E.; Kabanov, A.V.; Liu, X.-M.; Davis, R.M.; Riffle, J.	WO 2013158549 October 24, 2013	2012 US 636042 April 20, 2012	Nanotechnology Dosage Forms and Compositions	The present invention provides compositions and methods for the delivery of therapeutics to a cell or subject.
Pharmaceutical compositions and methods for their preparation	Gilead Sciences, Inc.	Cullen, A.J.; Yu, R.H.C.	WO 2013106732 July 18, 2013 US 2015004239 January 1, 2015 EP 2802315 November 19, 2014 JP 2015503624 February 2, 2015	2012 US 585920 January 12, 2012	Combination Products	The invention provides solid particles comprising: a) a solid core that comprises an active pharmaceutical agent and b) a coating of Compound 2: (2) or a pharmaceutically acceptable salt of thereof on the core, as well as compositions comprising such particles, and methods for treating diseases (e.g. HIV infection) with such particles.

A kind of preparation method of N,N-methoxycarbonyl-L-tert-leucine	Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co., Ltd.	Che, D.; Xu, M.; Wu, W.	CN 103159647 June 19, 2013	2012 CN 10057937 March 7, 2012 2011 CN 10420540 December 15, 2011	Synthesis Intermediates	Synthesis of atazanavir sulfate intermediate is described. This is simple and cost effective purity. It is reported to be used for treatment of HIV infections.
Apricitabine and PI combination therapy	Avexa Ltd.	Coates, J.A.V.; Cox, S.W.	WO 2013071353 May 23, 2013 US 2014315936 October 23, 2014 EP 2780007 September 24, 2014	2011 AU 904831 November 18, 2011	Combination Products	The present invention provides a method of treating HIV-1 infection in a subject. The method comprises administering to the subject a combination of anti-HIV-1 agents wherein the combination comprises an effective dose of Apricitabine and an effective dose of Atazanavir.
A kind of high purity atazanavir bisulfate amphotericin B for preparing method	North China Pharmaceutical New Drug Research and Development Co., Ltd.	Chen, S.; Lin, Y.; Zhang, X.; Cheng, X.; Li, B.; Li, N.; Gao, Y.; Ren, F.; Duan, B.; Wang, H.; Ke, A.; Li, L.; Jiang, Q.; Dong, A.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Li, X.; Lin, Y.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Zhu, X.	CN 103087117 May 8, 2013	2012 CN 10110072 April 16, 2012	Processes	Process for the purification of atazanavir and amphotericin B is described. This invention is simple and easy process, high purity and suitable for industrial production. It is reported to be useful for the treatment of bacterial and protozoal infection.

Atazanavir preparation method	Zhejiang Jiuzhou Pharmaceutical Co., Ltd.	Che, D.; Zhu, G.	WO 2013020460 February 14, 2013 CN 102911113 February 6, 2013	2011 CN 10223998 August 5, 2011	Synthesis	<p>The present invention relates to the field of chemical medicaments. Disclosed is an Atazanavir preparation method, with a reaction formula as represented in figure (I). The present invention uses DEPBT as a condensing agent; 1-[4-(pyridine-2-yl)-phenyl]-4(S)-hydroxy-5(S)-2, 5-diamino-6-phenyl-2-azahexane is reacted with N-methoxycarbonyl-L-tertiary leucine in an organic solvent to give the Atazanavir. The condensing agent normally used in the reaction in existing literatures is TPTU, a combination of carbon diimine compounds and benzotriazole compounds, or only the carbon diimine compounds. However, the compounds are expensive, toxic and heavily pollutive. The present invention uses inexpensive, safe and environment-friendly DEPBT as the condensing agent, and provides an economically feasible, safe and environment-friendly Atazanavir preparation method with high yield and easy product separation.</p>
--------------------------------------	---	------------------	--	------------------------------------	-----------	--

Process for preparing form A of atazanavir sulfate	ScinoPharm Taiwan, Ltd.	Kao, A.-H.; Lee, C.-Y.	US 2013035493 February 7, 2013 US 8461347 June 11, 2013	2011 US 204118 August 5, 2011	Processes	<p>A process of making Form A of atazanavir sulfate comprises: a) mixing atazanavir free base with a solvent selected from the group consisting of methanol (MeOH), ethanol (EtOH), isopropanol (IPA), N-methylpyrrolidone (NMP) and combinations thereof; b) reacting sulfuric acid with the atazanavir free base in the mixture formed in step a) to form a reaction solution comprising atazanavir sulfate; c) mixing an antisolvent with the reaction solution; d) seeding the mixture formed in step c) with an effective amount of Form A of atazanavir sulfate to form a seeded mixture comprising Form A of atazanavir sulfate; and e) isolating Form A of atazanavir sulfate in solid form from the seeded mixture; wherein the antisolvent is selected from the group consisting of methyl tert-butyl ether (MTBE), ethyl acetate (EtOAc), acetonitrile (MeCN), isopropyl acetate (IPAc), cyclohexane, and combinations thereof. In one alternative, step c) may be performed before step b). In another alternative, step d) may be carried out concurrent with or prior to step c).</p>
---	-------------------------	------------------------	--	----------------------------------	-----------	---

Process for preparation of atazanavir or its bisulfate salt	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Singh, R.K.; Gottumukkala, N.; Khanna, M.S.; Thaper, R.K.; Prasad, M.; Arora, S.K.	WO 2013014633 January 31, 2013 US 2014343290 November 20, 2014	2011 IN 2135 July 27, 2011	Synthesis	The present invention relates to an improved process for the preparation of atazanavir bisulfate, an inhibitor of retroviral aspartate protease. The process of the present invention comprises conversion of 1,1-dimethylethyl[(2S,3R)-4-chloro-3-hydroxy-phenylbutan-2-yl]carbamate (Formula II) into 1-[4-(pyridine-2-yl)-phenyl]-4(S)-5-hydroxy-2-N-tert-butoxycarbonylamino-5(S)-N-(N-methoxycarbonyl-(L)-tert-leucyl)amino-6-phenyl-2-azahexane (Formula VII) without isolating intermediate compounds formed therein, followed by its subsequent conversion to atazanavir or its bisulfate salt.
Preparation method of anti-AIDS drug intermediate	Jiangxi Dongbang Pharmaceutical Co., Ltd.	Jiang, D.; Li, X.; Lv, H.; Liu, S.; Wang, J.; Zhou, H.; Zhu, Z.	CN 102766074 November 7, 2012	2012 CN 10278217 August 7, 2012	Synthesis Intermediates	Syntheses of HIV protease inhibitors such as atazanavir sulfate and saquinavir through intermediates were described. It has high purity, low cost and suitable for industrial production and the final product is expected to be useful for the treatment of HIV infections.
Super-saturating delivery vehicles for poorly water-soluble pharmaceutical and cosmetic active ingredients	Nanologica AB	Zhou, C.; Xia, X.; Garcia-Bennett, A.E.	EP 2616050 July 24, 2013 US 2013171223 July 4, 2013 CN 103179955 June 26, 2013 WO 2012035074 March 22, 2012 JP 2013540737 November 7, 2013	2010 US 382653 September 14, 2010	Dosage Forms and Compositions Nanotechnology	A pharmaceutical or cosmetic composition, comprising: a substantially poorly water-soluble pharmaceutical active ingredient; and a nanoporous folic acid material, wherein the active pharmaceutical ingredient is incorporated inside the nanoporous channels of the particles.

Novel polymorphic forms of (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimethylethyl)-8-hydroxy-4,11-dioxo-9-(phenylmethyl)-6-[[4-(2-pyridinyl)phenyl]methyl]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanedioic acid dimethyl ester and process for their preparation	Mylan Laboratories Ltd.	Anil, P.; Sarbajna, R.M.; Arikatla, S.D.; Nadella, M.M.; Mulukutla, S.; Vellanki, S.R.P.; Datta, D.	IN 201001264 February 17, 2012	2010 IN 1264 May 6, 2010	Polymorphs Drug Substances	Crystalline form of (3s,8s,9s,12s)-3,12-bis(1,1-dimethylethyl)-8-hydroxy-4,11-dioxo-9-(phenylmethyl)-6-[[4-(2-pyridinyl)phenyl]methyl]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanedioic acid dimethyl ester is described.
Anti-viral compositions and methods for administration	Searete LLC	Hyde, R.A.; Ishikawa, M.Y.; Kare, J.T.; Leuthardt, E.C.; Wood, L.L. Jr.; Wood, V.Y.H.	US 2011293521 December 1, 2011	2010 US 802145 May 28, 2010	Dosage Forms and Compositions	Certain embodiments disclosed relate to compositions, including therapeutic compositions, methods, articles of manufacture, systems, and devices. Certain embodiments relate to anti-viral compositions, methods, articles of manufacture, systems and devices.
Atazanavir sulfate formulations with improved pH effect	Bristol-Myers Squibb Co.	Nikfar, F.; Hussain, M.A.; Qian, F.	US 2013203759 August 8, 2013 EP 2555757 February 13, 2013 CN 102917695 February 6, 2013 JP 2013523834 June 17, 2013 WO 2011127244 October 13, 2011	2010 US 322487 April 9, 2010	Dosage Forms and Compositions	Disclosed are compressed tablets containing atazanavir sulfate and an acidifying agent, optionally with another active agent, e.g., anti-HIV agents, and optionally with precipitation retardant agents. Also disclosed are processes for making the tablets, and methods of treating HIV.

<p>Combination therapy comprising a CCR5 antagonist, a HIV-1 protease inhibitor and a pharmacokinetic enhancer</p>	<p>Phivco-1 LLC</p>	<p>Tressler, R.L.; Valdez, H.</p>	<p>EP 2552429 February 6, 2013 US 2013023496 January 24, 2013 CN 102905698 January 30, 2013 JP 2013523716 June 17, 2013 KR 2013025899 March 12, 2013 WO 2011121558 October 6, 2011</p>	<p>2010 US 320428 April 2, 2010</p>	<p>Combination Products Dosage Forms and Compositions</p>	<p>The present invention discloses a novel combination therapy for HIV-1 treatment relying on a combination of at least one CCR5 antagonist, at least one HIV-1 protease inhibitor and at least one pharmacokinetic enhancer of said at least one CCR5 antagonist and/or at least one HIV-1 protease inhibitor. The combination is intended for use in oral treatment of a disorder selected from the group consisting of HIV-1 infection, retroviral infections genetically related to HIV and AIDS, in a treatment-naive patient infected with CCR5 tropic HIV-1 virus.</p>
<p>Process for the preparation of atazanavir sulfate substantially free of diastereomers</p>	<p>Lupin Ltd.</p>	<p>Mahakal, K.K.; Singh, G.P.; Ray, P.C.</p>	<p>US 2013005780 January 3, 2013 EP 2542527 January 9, 2013 IN 201000195 May 30, 2014 WO 2011107843 September 9, 2011</p>	<p>2010 IN 195 March 1, 2010</p>	<p>Synthesis</p>	<p>The present invention provides atazanavir sulfate substantially free of diastereomeric impurities. The present invention also provides atazanavir sulfate having D-tertiary leucine analogues less than 0.1%. The present invention further relates to an improved process for preparing atazanavir sulfate, substantially free of its diastereoisomeric impurities, which comprises of reacting diamino compound (IV) with N-methoxycarbonyl-(L)-tertiary-leucine (V) having D-isomer less than 0.1 % to obtain atazanavir base; conversion of atazanavir base to atazanavir sulfate by reacting with sulfuric acid and crystallization of atazanavir sulfate from suitable organic solvent(s).</p>
<p>Atazanavir for treating inflammatory diseases</p>	<p>Radboud Universiteit Nijmegen</p>	<p>Wagener, F.A.D.T.G.; Smits, P.A.B.M.; Dekker, D.</p>	<p>WO 2011037467 March 31, 2011</p>	<p>2009 US 246392 September 28, 2009 2009 EP 171529 September 28, 2009</p>	<p>Methods of Use</p>	<p>The invention relates to Atazanavir for use as a medicament for preventing, treating and/or delaying an inflammation-mediated or -associated disease and/or a disease wherein oxidative stress occurs.</p>

Polymorphic forms of atazanavir sulfate	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Ganguly, S.; Santhakumar, R.; Chandrashekhar, T.G.	WO 2011027324 March 10, 2011	2009 IN 1824 September 3, 2009	Drug Substances Polymorphs	The present invention relates to polymorphic Forms B and P of atazanavir sulfate and methods for their preparation. The present invention is also directed towards pharmaceutical compositions comprising the novel polymorphs of atazanavir sulfate and methods of treating HIV infection by administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the polymorphic Forms B and P of atazanavir sulfate. The present invention also describes process for preparation of amorphous atazanavir sulfate.
--	---------------------------	--	---------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	---

Process for the preparation of arylpyridinyl compounds	Euticals SpA	Scrocchi, R.; Fedeli, P.; Argese, M.; Guazzi, G.	WO 2010149356 December 29, 2010 JP 2012530739 December 6, 2012 EP 2272831 January 12, 2011 US 2012157687 June 21, 2012 CN 102459182 May 16, 2012 EP 2445882 May 2, 2012 KR 2012099179 September 7, 2012	2009 EP 163878 June 26, 2009	Synthesis Intermediates Synthesis	A process is described for the preparation of arylpyridine compounds by aryl-aryl cross-coupling reactions between a halopyridine and an arylmagnesium halide carried out in the presence of a catalytic amount of a zinc salt and a catalytic amount of palladium complex with a bidentate phosphine. The zinc salt is preferably selected from ZnCl ₂ , ZnBr ₂ and/or Zn(OAc) ₂ , while the palladium complex with a bidentate phosphine is preferably selected from the group of (1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane)palladium (II) chloride, (1,3-Bis(diphenylphosphino)propane)palladium(II) chloride and (1,4-Bis(diphenylphosphino)butane)palladium (II) chloride. Most preferred is (1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane)palladium (II) chloride. It is thus possible to obtain molar yields higher than 95% calculated on the arylmagnesium halide and a catalyticity less than 1 : 1500. The process is particularly suitable for the preparation of 4-(2'-pyridyl)benzaldehyde which can then effectively been converted to N1-(t-butoxycarbonyl)-N2-(4-(2'pyridyl)benzyl)hydrazine.
Novel polymorph of atazanavir sulfat	Hetero Research Foundation	Parthasaradhi Reddy, B.; Rathnakar Reddy, K.; Raji Reddy, R.; Muralidhara Reddy, D.; Subash Chander Reddy, K.	US 2012015987 January 19, 2012 WO 2010079497 July 15, 2010 EP 2376452 October 19, 2011 US 8552036 October 8, 2013	2009 IN 34	Polymorphs Drug Substances	The present invention provides a novel crystalline form of atazanavir sulfate, process for its preparation and to pharmaceutical composition containing it. In accordance with the present invention atazanavir sulfate was dissolved in methanol, to the solution was added ethyl acetate, the solid obtained was collected by filtration and dried to give atazanavir sulfate crystalline form H1.

Atazanavir formulations	Ranbaxy Laboratories Ltd.	Jaiswal, A.; Raghuvanshi, R.; Rafi, K.; Choudhury, A.A.	EP 2391350 December 7, 2011 IN 200802894 July 2, 2010 WO 2010070611 June 24, 2010 US 2012121722 May 17, 2012	2008 IN 2894 December 18, 2008	Dosage Forms and Compositions	The present invention relates to formulations comprising atazanavir and a silicate, and the process of preparation thereof, wherein the silicate is present in the extragranular portion.
Protease inhibitors having enhanced features	Nektar Therapeutics	Jude-Fishburn, C.S.; Vanderveen, L.A.; Riley, T.A.	US 2011195940 August 11, 2011 WO 2010033219 March 25, 2010	2008 US 198934 November 12, 2008 2008 US 192417 September 17, 2008 2008 US 192439 September 17, 2008 2008 US 192459 September 17, 2008	Dosage Forms and Compositions	Provided herein (among other things) are protease inhibitor compounds having enhanced features, along with methods for administering such compounds. For example, the subject compounds can be administered without concomitant administration of a CYP3A4 inhibitor, have increased therapeutic index and/or increased potency, and are low-resistance inducing in nature.
Stable solid oral dosage co-formulations	Sequoia Pharmaceuticals, Inc.	Ludtke, D.; Dagger, R.	US 2011189297 August 4, 2011 EP 2337565 June 29, 2011 WO 2010033614 March 25, 2010	2008 US 97479 September 16, 2008	Dosage Forms and Compositions Biomarkers	Pharmaceutical compositions are provided that can act as boosters to improve the pharmacokinetics of drugs that undergo <i>in vivo</i> degradation by cytochrome P450 enzymes. Methods of inhibiting cytochrome P450 enzymes are provided that can be used for improving the treatment of diseases by preventing degradation of drugs or other molecules by cytochrome P450. Specifically, methods of inhibiting metabolic degradation of atazanavir sulphate for administering to a patient suffering from HIV infection are disclosed.

<p>Method for genotyping UGT1A1*28 promoter region variant and systems useful therefor</p>	<p>Medizinische Hochschule Hannover (MHH)</p>	<p>Lankisch, T.O.; Ehmer, U.; Strassburg, C.</p>	<p>WO 2010025952 March 11, 2010</p>	<p>2008 US 94454 September 5, 2008</p>		<p>In a first aspect, the present invention relates to a method for genotyping an individual for (TA)₇ variants of the UGT1A1 promoter region. In particular, the present invention relates to a specific method using the PCR TaqMan system for genotyping individuals for the presence of the (TA)₆ or (TA)₇ UGT1A1 genotype. In a further aspect, the present invention relates to a kit allowing genotyping of an individual for variants of the UGT1A1 promoter region as well as systems for genotyping the same. Said kits and systems are particularly useful for the stratification of individuals undergoing drug therapy or being exposed to environmental occupational poison. In another embodiment, said methods, systems and kits are useful for prediction of safety, toxicity and/or efficacy of a substance, in particular, of a drug or product in a drug therapy or of substances intended to be used as active ingredients in pharmaceutical or non-pharmaceutical applications.</p>
<p>Process for the preparation of 3,4-epoxy-2-amino-1-substituted butane derivatives and intermediate compounds thereof</p>	<p>Ranbaxy Laboratories Ltd.</p>	<p>Sinh, R.; Yeragolla, P.; Khanna, M.S.; Prasad, M.</p>	<p>US 2011178305 July 21, 2011 EP 2288593 March 2, 2011 WO 2009136365 November 12, 2009</p>	<p>2008 IN 1147</p>	<p>Synthesis Intermediates</p>	<p>The present invention relates to a process for the preparation of threo-3,4-epoxy-2-amino-1-substituted butane derivatives represented by general Formula I which comprises reacting compound of Formula III or salt thereof with an active ester of acid of Formula IV and treating the product thereof with base. The carbon atom bonded to the radical R³ in Formula I and IV is in the (R)-, (S)- or (R,S)-configuration. The compounds of Formula I and III, particularly in their (2S,3R) configuration are useful intermediates for the preparation of atazanavir bisulfate.</p>

Process for synthesizing atazanavir	Oxyrane UK Ltd.	Chen, W.	WO 2009130534 October 29, 2009	2008 IB 3342 April 24, 2008	Synthesis	This invention relates to a process for synthesizing Atazanavir, Formula (I), including novel intermediates and novel steps to various intermediates along the synthetic pathway.
Composition for treatment of viral infections	Mylan Laboratories Ltd.	Dixit, A.A.; Bhushan, I.; Verma, S.D.; Deshmukh, A.M.	WO 2009084036 July 9, 2009	2007 IN 3070 December 20, 2007	Combination Products Dosage Forms and Compositions	The present invention relates to stable solid dosage forms of ritonavir and atazanavir/tipranavir and processes for their preparation. In particular, the solid dosage form has improved stability, similar dissolution profile and being bioequivalent to the commercially available formulations of ritonavir and atazanavir.
Novel antiretroviral combination	Cipla Ltd.	Curtis, P.A.; Malhotra, G.; Lulla, A.	EP 2214668 August 11, 2010 CN 101909625 December 8, 2010 WO 2009056818 May 7, 2009 US 2010285115 November 11, 2010	2007 IN 2141 October 29, 2007	Dosage Forms and Compositions	The invention relates to pharmaceutical compositions containing a combination of atazanavir and ritonavir, to methods of making them, and their use in medicine.
Therapeutic compositions and the use thereof	Gilead Sciences, Inc.	Kearney, B.P.; Mathias, A.A.; Ramanathan, S.	US 2010331331 December 30, 2010 CN 103480000 January 1, 2014 WO 2009006199 January 8, 2009 EP 2167088 March 31, 2010 JP 2010532372 October 7, 2010 US 2014343063 November 20, 2014	2008 US 40920 March 31, 2008 2007 US 947306 June 29, 2007	Combination Products	The invention includes methods, compositions, and kits useful for treating a viral infection by administering 6-(3-chloro-2-fluorobenzyl)-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and optionally with a compound that inhibits cytochrome P-450, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Tableted compositions containing atazanavir	Bristol-Myers Squibb Co.	Koo, O.M.Y.; Nikfar, F.; Diaz, S.	EP 2178513 April 28, 2010 CN 101795674 August 4, 2010 WO 2009002829 December 31, 2008 US 2010183716 July 22, 2010 JP 2010530892 September 16, 2010	2009 US 664802 December 15, 2009 2007 US 945694 June 22, 2007	Dosage Forms and Compositions	Disclosed are compressed tablets containing atazanavir sulfate, optionally with another active agents, e.g., anti-HIV agents, granules that contain atazanavir sulfate and an intragranular lubricant that can be used to make the tablets, compositions comprising a plurality of the granules, processes for making the granules and tablets, and methods of treating HIV.
Tableted compositions containing atazanavir	Bristol-Myers Squibb Co.	Koo, O.M.Y.; Nikfar, F.; Diaz, S.	EP 2178512 April 28, 2010 WO 2009002826 December 31, 2008 CN 101778625 July 14, 2010 US 2010178340 July 15, 2010 JP 2010530890 September 16, 2010	2007 US 945691 June 22, 2007	Dosage Forms and Compositions	Disclosed are compressed tablets containing atazanavir sulfate, optionally with another active agents, e.g., anti-HIV agents, granules that contain atazanavir sulfate and an intragranular lubricant that can be used to make the tablets, compositions comprising a plurality of the granules, processes for making the granules and tablets, and methods of treating HIV.
Tableted compositions containing atazanavir	Bristol-Myers Squibb Co.	Koo, O.M.Y.; Nikfar, F.; Diaz, S.	EP 2178511 April 28, 2010 CN 101801348 August 11, 2010 WO 2009002823 December 31, 2008 US 2010178339 July 15, 2010 JP 2010530889 September 16, 2010	2007 US 945706 June 22, 2007	Dosage Forms and Compositions	Disclosed are compressed tablets containing atazanavir sulfate, optionally with another active agents, e.g., anti-HIV agents, granules that contain atazanavir sulfate and an intragranular lubricant that can be used to make the tablets, compositions comprising a plurality of the granules, processes for making the granules and tablets, and methods of treating HIV.

<p>Tableted compositions containing atazanavir</p>	<p>Bristol-Myers Squibb Co.</p>	<p>Koo, O.M.Y.; Nikfar, F.; Diaz, S.</p>	<p>EP 2170292 April 7, 2010 US 2012322749 December 20, 2012 WO 2009002821 December 31, 2008 CN 101778624 July 14, 2010 US 2010183715 July 22, 2010 US 2013266648 October 10, 2013 JP 2010530888 September 16, 2010</p>	<p>2009 US 664799 December 15, 2009 2007 US 945701 June 22, 2007</p>	<p>Dosage Forms and Compositions</p>	<p>Disclosed are compressed tablets containing atazanavir sulfate, optionally with another active agents, e.g., anti-HIV agents, granules that contain atazanavir sulfate and an intragranular lubricant that can be used to make the tablets, compositions comprising a plurality of the granules, processes for making the granules and tablets, and methods of treating HIV.</p>
---	---------------------------------	--	--	--	--------------------------------------	---

Azaeptide derivatives as HIV protease inhibitors	Concert Pharmaceuticals, Inc.	Harbeson, S.L.; Tung, R.D.	US 8158805 April 17, 2012 CN 102424668 April 25, 2012 JP 2010529196 August 26, 2010 EP 2003120 December 17, 2008 WO 2008156632 December 24, 2008 US 2013041156 February 14, 2013 US 2009036357 February 5, 2009 US 2012165288 June 28, 2012 KR 2012029480 March 26, 2012 EP 2322509 May 18, 2011 EP 2116532 November 11, 2009 US 8258309 September 4, 2012	2008 US 157712 June 12, 2008 2007 US 934201 June 12, 2007 2008 US 67627 February 29, 2008	Drug Substances	<p>This invention relates to novel compounds of the Formula Ib: that are azaeptides, and pharmaceutically acceptable salts thereof. More specifically, the invention relates to novel azaeptide compounds that are derivatives of the HIV protease inhibitor atazanavir sulfate. This invention also provides pyrogen-free compositions comprising one or more compounds of the invention and a carrier, and the use of the disclosed compounds and compositions in methods of treating diseases and conditions that are treated by administering HIV protease inhibitors.</p> <p>The invention also relates to the use of one or more of the disclosed compounds as reagents in analytical studies involving atazanavir.</p>
Process for the preparation of atazanavir	Solmag SpA	Pizzocaro, R.; Galimi, S.; Rossi, A.	EP 1930324 June 11, 2008 WO 2008065490 June 5, 2008 EP 2094661 September 2, 2009 WO 2008023273 February 28, 2008 JP 2010502569 January 28, 2010 EP 2109461 October 21, 2009	2006 EP 24597 November 28, 2006 2006 US 831209 July 17, 2006	Synthesis	<p>The invention relates to a process for the preparation of Atazanavir, which comprises reacting the hydrochloride salt of compound (6) with N-methoxycarbonyl-L-tert-leucine, the removal of the benzyloxycarbonyl group and the reaction with methoxycarbonyl chloride. The process is particularly advantageous in that it allows to use reduced amounts of N-methoxycarbonyl-L-tert-leucine and avoids the use of unstable intermediates.</p>

Method for improving pharmacokinetics	Ambrilia Biopharma Inc.	Wi, J.J.; Ge, M.; Panchal, C.J.			Combination Products	<p>The present invention provides pharmaceutical compositions and methods for improving the pharmacokinetics of drugs which may be metabolized by cytochrome P450 monooxygenase, the method may comprise co-administering a compound of formula I, with the drug; when the compound of formula I comprises an amino group, pharmaceutically acceptable ammonium salts thereof, wherein R1 may be, for example, H1 (HO)2P(O)-, (NaO)2P(O)-, alkyl-CO- or cycloalkyl-CO-, wherein X may be, for example, F, Cl, and Br, and wherein R2 and R3 are as defined herein.</p>
--	----------------------------	------------------------------------	--	--	-------------------------	--

<p>A process for preparing (2R,3S)-1,2-epoxy-3-(protected)amino-4-substituted butane and intermediates thereof</p>	<p>Bristol-Myers Squibb Co.</p>	<p>Bowers, N.I.; Skonezny, P.M.; Stein, G.L.; Franceschini, T.; Chiang, S.-J.; Anderson, W.L.; You, L.; Xing, Z.</p>	<p>EP 1893765 March 5, 2008 US 2006270012 November 30, 2006 WO 2006127180 November 30, 2006 US 7582468 September 1, 2009</p>	<p>2006 US 365275 March 1, 2006 2005 US 684300 May 25, 2005</p>	<p>Synthesis Intermediates</p>	<p>The present invention relates to a process for preparing (2R,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-(protected)amino-4-substituted butane comprising contacting a mutagenized <i>Rhodococcus erythropolis</i> having ATCC deposit no. PTA-6648 with (3S)-1-halo-2-oxo-3-(protected)amino-4-substituted butane substrate. The present invention also relates to a process comprising mixing (2R,3S)-1-halo-2-hydroxy-3-(protected)amino-4-substituted butane with at least one base in the presence of at least one solvent to produce a reaction mixture containing (2R,3S)-1,2-epoxy-3-(protected)amino-4-substituted butane. The present invention further relates to a process comprising crystallizing the (2R,3S)-1,2-epoxy-3-(protected)amino-4-substituted butane out of the reaction mixture by concurrently adding water and the reaction mixture together. The present invention is also directed to a mutagenized <i>Rhodococcus erythropolis</i> having ATCC deposit no. PTA-6648.</p>
---	---------------------------------	--	--	---	--------------------------------	---

<p>Use of atazanavir for improving the pharmacokinetics of drugs metabolized by UGT1A1</p>	<p>Merck & Co., Inc.</p>	<p>Kassahun, K.</p>	<p>EP 1824957 August 29, 2007 JP 2008521934 June 26, 2008 WO 2006060731 June 8, 2006</p>	<p>2004 US 632945 December 3, 2004</p>	<p>Combination Products</p>	<p>A method for improving the pharmacokinetics of an orally administered drug that is directly metabolized by UGT1A1 comprises orally administering to a mammal in need of treatment with the drug a combination of the drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof and atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.</p> <p>Administration of a pharmaceutical composition containing the HIV protease inhibitor atazanavir sulfate has been claimed for improving the therapeutic efficacy of an orally-administered human immunodeficiency virus (HIV) therapeutic agent that undergoes direct UDP-glucuronosyltransferase isoform 1A1 (1UGT1A1)-mediated metabolism, an example of which possesses HIV integrase inhibitory activity. The claim pertains to the discovery that the inclusion of atazanavir enhances the pharmacokinetic properties of the coadministered drug.</p>
---	------------------------------	---------------------	--	--	-----------------------------	---

<p>Process for preparing atazanavir bisulfate and novel forms</p>	<p>Bristol-Myers Squibb Co.</p>	<p>Kim, S.; Lotz, B.T.; Malley, M.F.; Gougoutas, J.Z.; Davidovich, M.; Srivastava, S.K.</p>	<p>US 8513428 August 20, 2013JP 2007536245 December 13, 2007 EP 2669273 December 4, 2013 EP 1755596 February 28, 2007 WO 2005108349 November 17, 2005 US 2005256202 November 17, 2005 US 7829720 November 9, 2010</p>	<p>2004 US 607533 September 7, 2004 2004 US 568043 May 4, 2004 2005 US 119558 May 2, 2005</p>	<p>Processes Polymorphs</p>	<p>A process is provided for preparing the HIV protease inhibitor atazanavir bisulfate wherein a solution of atazanavir free base is reacted with concentrated sulfuric acid in an amount to react with less than about 15% by weight of the free base, seeds of Form A crystals of atazanavir bisulfate are added to the reaction mixture, and as crystals of the bisulfate form, additional concentrated sulfuric acid is added in multiple stages at increasing rates according to a cubic equation, to effect formation of Form A crystals of atazanavir bisulfate. A process is also provided for preparing atazanavir bisulfate as Pattern C material. A novel form of atazanavir bisulfate is also provided which is Form E3 which is a highly crystalline triethanolate solvate of the bisulfate salt from ethanol.</p>
--	---------------------------------	---	---	---	---------------------------------	---

<p>A method of treating HIV infection in atazanavir resistant patients using a combination of atazanavir and another protease inhibitor</p>	<p>Bristol-Myers Squibb Co.</p>	<p>Colonno, R.J.; Friborg, J. Jr.; Rose, R.E.</p>	<p>US 2005148523 July 7, 2005 WO 2005058248 June 30, 2005 EP 1696918 September 6, 2006</p>	<p>2003 US 529678 December 15, 2003 2003 US 532746 December 23, 2003 2004 US 11226 December 13, 2004</p>	<p>Combination Products</p>	<p>A method of treating HIV infection in a human patient wherein the infecting HIV strain has become resistant to atazanavir, the method comprising administration of a therapeutically effective amount of a combination of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one other HIV protease inhibitor. A method for enhancing the effectiveness of a second HIV protease inhibitor in treating HIV infection in a human patient whose HIV strain has become resistant to atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising administering to said human patient an amount of atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in maintaining the resistant strain, in combination with the second HIV protease inhibitor. The resistance to atazanavir in the human is manifested by the existence of the signature mutation consisting of I50L mutation in the HIV protease.</p>
--	---------------------------------	---	--	--	-----------------------------	--

Methods for treatment of HIV or malaria using combinations of chloroquine and protease inhibitors	Jarrow Formulas, Inc.	Savarino, A.	US 2005009810 January 13, 2005 US 7553844 June 30, 2009 WO 2005027855 March 31, 2005 CA 2516642 March 31, 2005 EP 2189159 May 26, 2010 EP 1599172 November 30, 2005 CN 101829327 September 15, 2010	2003 US 449517 February 21, 2003 2003 US 471038 May 16, 2003 2004 US 783268 February 20, 2004	Combination Products	The present invention relates to a drug combination capable of conferring therapeutic benefits in the treatment of both AIDS and malaria. In particular, it relates to a drug combination including at least one quinolinic antimalarial compound such as chloroquine or hydroxychloroquine, and at least one inhibitor of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) protease enzyme. This drug combination is capable of inhibiting the replication of both HIV and <i>Plasmodium</i> sp. It also relates to the direct antimalarial effects of the HIV PIs.
Use of atazanavir in HIV therapy	Bristol-Myers Squibb Co.	Bechtold, C.M.	WO 2003020206 March 13, 2003 US 2003045501 March 6, 2003	2002 US 225754 August 21, 2002 2001 US 316745 August 31, 2001		LINE EXTENSION - A method has been claimed for the treatment of HIV-infected patients comprising the use of atazanavir as a replacement for an HIV protease inhibitor responsible for certain metabolic abnormalities, such as the elevation of plasma low density lipoprotein (LDL) cholesterol and/or triglyceride levels, or in combination with an HIV protease inhibitor metabolized by cytochrome P450 monooxygenase.
Bisulfate salt of HIV protease inhibitor	Bristol-Myers Squibb Co.	Singh, J.; Pudipeddi, M.; Lindrud, M.D.	EP 1056722 December 6, 2000 US 6087383 July 11, 2000 WO 1999036404 July 22, 1999 JP 2002509136 March 26, 2002 JP 2009102357 May 14, 2009	1998 US 71968 January 20, 1998 1998 US 217538 December 21, 1998		

Process for the preparation of hydrazine derivatives useful as intermediates for the preparation of peptide analogues	Novartis AG	Bold, G.; Capraro, H.-G.; Faessler, A.; Steiner, H.	WO 1997046514 December 11, 1997	1996 CH 1366 May 31, 1996 1996 CH 2850 November 19, 1996 1996 CH 2007 August 15, 1996		
Antivirally active heterocyclic azahexane derivatives	Novartis AG	Faessler, A.; Bold, G.; Capraro, H.-G.; Lang, M.; Khanna, S.C.	US 5849911 December 15, 1998 US 6166004 December 26, 2000 IN 200803234 June 25, 2010 EP 0900210 March 10, 1999 WO 1997040029 October 30, 1997 US 6300519 October 9, 2001 JP 1999511177 September 28, 1999	1997 CH 29 January 8, 1997 1997 CH 223 January 31, 1997 1996 CH 1018 April 22, 1996		