# Os Direitos de Propriedade Intelectual nas Estratégias de Ciclo de Vida para Medicamentos de Segunda Geração: resultados parciais do inquérito brasileiro sobre a concorrência do setor farmacêutico*

Dárcio Gomes Pereira**

Eduardo P. S. Fiuza***

## 1 INTRODUÇÃO

Este artigo apresenta resultados preliminares do Inquérito Brasileiro sobre a Concorrência no Setor Farmacêutico Brasileiro (IBSCSF) sobre estratégias de ciclo de vida dos laboratórios farmacêuticos inovadores. A metodologia de pesquisa e a análise seguiram a seção correspondente do pioneiro Inquérito da Comissão Europeia sobre o Setor Farmacêutico, realizado entre 2008 e 2009. Outros aspectos da concorrência no setor farmacêutico brasileiro estão sendo estudados no IBSCF e serão divulgados oportunamente.

Após esta introdução, este trabalho apresenta na seção 2 as principais questões abordadas no Inquérito Europeu. A seção 3 discute o debate na literatura em torno das inovações incrementais/*me-too*. Na seção 4, apresenta-se a metodologia e na seção 5, o resultado do levantamento das estratégias de lançamento de produtos de segunda geração no Brasil que incidem na amostra de medicamentos do IBSCSF. As conclusões são consolidadas na seção 6.

## 2 O INQUÉRITO FARMACÊUTICO EUROPEU

Em março de 2008 a Comissão Europeia deu início a mais um de seus inquéritos setoriais, previstos no Artigo 17 do Regulamento CE nº 1/2003, desta vez sobre o setor farmacêutico. O inquérito foi motivado pela preocupação da comissão a partir de alguns indícios de que a concorrência no setor farmacêutico não estaria funcionando a contento: declínio da entrada de medicamentos inovadores na primeira década do novo século (27 por ano, contra quarenta no período 1995-1999) e atrasos na entrada de medicamentos genéricos. O setor responde por 2% do produto interno bruto (PIB) da União Europeia (UE), o que significa um gasto de 430 euros/ano *per capita*,[1] um valor que tende a crescer com o envelhecimento da população.

O Relatório Final do Inquérito (European Comission, 2009), lançado em julho de 2009, após um processo de consulta pública de dois meses com mais de setenta submissões de partes interessadas,[2] identificou algumas estratégias adotadas por laboratórios farmacêuticos inovadores (LFIs) incumbentes para deter o avanço dos medicamentos genéricos. As principais são as seguintes.

---

* Os autores agradecem a excelente assistência de Mateus Siqueira Gomes e o apoio financeiro do Programa de Pesquisa para o Desenvolvimento Nacional (PNPD) do Ipea e do Ministério da Justiça, isentados dos erros que porventura tenham remanescido.

** Pesquisador em propriedade industrial do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e pesquisador visitante do Programa de Pesquisa para o Desenvolvimento Nacional (PNPD) na Diretoria de Estudos e Políticas do Estado, Instituições e Democracia (Diest) do Ipea. Os pontos de vista e as opiniões emitidos pelo referido autor não refletem, necessariamente, o entendimento institucional do INPI sobre o assunto.

*** Técnico de Planejamento e Pesquisa da Diretoria de Estudos e Políticas do Estado, Instituições e Democracia (Diest).

1. Para referência, as contas-satélites da Saúde no Brasil indicam uma participação de 1,9% das despesas com consumo final de medicamentos no produto interno bruto – PIB (IBGE, 2012).

2. Associações de planos de saúde e de consumidores; laboratórios farmacêuticos genéricos (LFGs) e suas associações; órgãos governamentais (incluindo o Instituto Europeu de Patentes – EPO); cidadãos individuais e acadêmicos; escritórios de advocacia, consultores econômicos, advogados de patentes e suas associações; laboratórios farmacêuticos inovadores (LFIs) e suas associações; e outras associações e federações de empresas. A lista completa de contribuições encontra-se em: <http://goo.gl/hrTLJQ>. Acesso em: 31 jul. 2013.

1) Estratégias defensivas de patenteamento, como o depósito de um grande número de pedidos de patentes em relação a um único medicamento (o chamado *patent cluster* ou *patent thicket*). Estas estratégias sobrepõem patentes incidindo sobre diversos aspectos comerciais de um mesmo medicamento (processos, novos sais, formulações, usos, combinações, polimorfos etc.) e aumentam a incerteza jurídica sobre o escopo da proteção àquele medicamento.

2) Disputas comerciais e litígios judiciais a respeito das patentes depositadas, sejam elas legítimas ou não. Quando fica caracterizado que o depositante da patente reivindicada na ação judicial de violação agiu de má-fé (em particular, se lhe era claro que a patente não tinha chance de ser concedida), diz-se que houve litigância predatória (*sham litigation*).

3) Acordos (judiciais ou não) em que dois LFIs, ou um LFI e um laboratório farmacêutico genérico (LFG), abandonam um litígio ou disputa sobre uma patente como contrapartida de algum tipo de favorecimento entre as partes, tais como o atraso da entrada de um genérico em troca de um pagamento ou concessão de licença de comercialização. O problema dos acordos judiciais com pagamentos reversos para retardar a entrada de medicamentos genéricos é ainda mais acentuado nos Estados Unidos, onde o primeiro laboratório genérico a derrubar uma patente listada no *Orange Book*[3] goza de um período de exclusividade de seis meses, o que propicia a celebração de acordos com o LFI para dividir ganhos de monopólio neste período. O relatório do Federal Trade Commission (FTC, 2011) reporta que, em face da crescente ofensiva do órgão contra os acordos com pagamentos reversos,[4] os laboratórios passaram a disfarçar as contrapartidas de diversas maneiras, por exemplo, com a concessão de licenças exclusivas de comercialização de genéricos (genéricos autorizados) do próprio medicamento ou de medicamentos não relacionados.[5] Também a Comissão Europeia, dando prosseguimento ao Inquérito Setorial, adotou a recomendação de coletar anualmente todos os acordos patentários com efeitos nos Estados Membros da União Europeia, e tem registrado declínio no número de acordos potencialmente problemáticos reportados pelas partes ao longo dos três relatórios já anunciados (2010, 2011 e 2012).[6]

4) Outras estratégias de retardamento da perda de proteção de direito de propriedade intelectual, inclusive com a prestação de informações enganosas a autoridades ou manipulação das licenças sanitárias (autorizações de comercialização)[7] ou do *status* de reembolso.[8]

5) Gestões junto a prescritores, sistemas de saúde e/ou administradores de reembolso de medicamentos com objetivo de convencê-los de que os medicamentos genéricos não seriam seguros.

6) Práticas de fechamento de mercado por meio de pressões junto a distribuidores para não comercializarem medicamentos genéricos, alegando a proteção legal de patentes em disputa na Justiça.

7) Estratégias de ciclo de vida, também conhecidas como *evergreening* por parte dos LFIs, pelas quais o LFI fomenta uma transição das prescrições dos medicamentos com patentes próximas de expirar ou ser invalidadas para medicamentos de segunda geração, derivados do medicamento original e também conhecidos como *follow on* (ver definição na seção 3), ainda sem genéricos – neste caso, os farmacêuticos não têm como fazer a substituição no momento da dispensação.

---

3. O *Orange Book* compila todas as patentes declaradas pelos LFIs como protegendo o medicamento autorizado pelo Food and Drug Administration (FDA), que é a agência responsável pela regulação sanitária dos medicamentos de uso humano nos Estados Unidos.

4. De 1999 a 2004 o FTC abriu processos contra laboratórios que tinham celebrado acordos judiciais patentários com essas características. Em 2003, no caso Cardizem, uma Corte de Apelações julgou tais acordos como ilegais *per se*. De 2005 até 2013, no entanto, vários processos deste tipo foram derrotados em Cortes de Apelação, até que a Suprema Corte, em decisão histórica no dia 17/6/2013, decidiu que casos de acordos judiciais como o do AndroGel (do LFI Actavis Inc.) deveriam ser julgados pela regra da razão, dando ganho de causa neste caso específico para o FTC, revertendo decisões anteriores da Corte Distrital e do XI Circuito Federal. Para mais detalhes, ver: <http://goo.gl/YSS66c>.

5. Foram 66 acordos com contrapartidas num universo de 212 submetidos ao FTC no período de 2004 a 2009 em cumprimento à Lei de Modernização do Medicare de 2003, que confere ao FTC poder para monitorar tais acordos de modo a prevenir danos ao sistema público de saúde norte-americano (FTC, 2011).

6. Para mais detalhes ver: <http://goo.gl/yPdLYv>.

7. A AstraZeneca incorreu nas duas práticas, condenadas pela Comissão Europeia (2010), com sentença confirmada pela Corte Europeia em dezembro de 2012. Para mais detalhes, ver: <http://goo.gl/PBdcCW> e <http://goo.gl/bCgKMr>. Segundo os autos do processo, a AstraZeneca prestou informação enganosa sobre a data das primeiras licenças sanitárias emitidas em território europeu para poder estender a duração do seu Supplementary Protection Certificate (SPC) e cancelou o registro do medicamento original, substituindo-o por um *follow on*, de modo a impedir a troca do medicamento por um genérico no momento da dispensação e prejudicar a importação paralela.

8. A Reckit Benckiser retirou do sistema de reembolso britânico o medicamento Gaviscon, cuja patente havia expirado, e manteve apenas o Gaviscon Advanced, ainda protegido. Isso induzia o prescritor desavisado a prescrever o *follow on*.

O Inquérito Europeu está sendo replicado, com adaptações, no Brasil, pelo Ipea e pela Superintendência Geral do Conselho Administrativo de Defesa Econômica (Cade). Na versão brasileira, foi realizado um esforço para quantificar o uso das estratégias de ciclo de vida. O relatório preliminar está em fase final de preparação, e o presente artigo antecipa, de forma resumida, o resultado deste esforço.

Na próxima seção será contextualizado o problema do ciclo de vida à luz da defesa da concorrência.

## 3 AS ESTRATÉGIAS DE CICLO DE VIDA E A DEFESA DA CONCORRÊNCIA

O Inquérito Europeu inicialmente lançou luz sobre os produtos *follow on* e sua relevância no mercado para, a seguir, examinar os mecanismos e as estratégias relacionadas ao patenteamento destes produtos.

A comissão entendeu os *follow on* como produtos de segunda geração, que são resultado de pesquisa e desenvolvimento (P&D) incremental, essencialmente baseados em produtos já existentes (primeiro produto) e que tenham essencialmente um modo de ação similar. Estes produtos secundários podem ter o mesmo princípio ativo (PA) da versão inicial (por exemplo, produtos secundários envolvendo *inter alia* novas formulações, formas cristalinas, tamanhos de partículas ou usos médicos) ou um PA diferente (por exemplo: combinações, sais, estereoisômeros separados de misturas ou metabólitos de um princípio ativo existente).

Os LFIs defendem que os avanços incrementais de medicamentos já existentes são importantes no sentido de promover uma expansão do arsenal terapêutico disponível para atender às necessidades de diversos grupos de pacientes. A pesquisa para a inovação incremental costuma concentrar-se em produtos com alto valor de venda (os chamados *blockbusters*), levando ocasionalmente a "produtos de segunda geração",[9] que podem ser tanto dos LFIs proprietários dos produtos de primeira geração como de outros LFIs competidores – neste caso, é comum chamar a estes produtos de *me-too*.

Por outro lado, os LFGs, seus órgãos de representação e as associações de consumidores têm, de maneira geral, criticado fortemente as estratégias de ciclo de vida de produtos de segunda geração. Eles se referem a estas práticas como *evergreening* e têm levantado preocupação com relação aos seus efeitos, em particular quando não há efeito terapêutico melhorado. Alegam ainda que alguns dos novos produtos apresentam pouca ou mesmo nenhuma inovação, e que eles servem primariamente para reter os ganhos financeiros dos primeiros produtos. Além disso, quando desenvolvidos por competidores, não ofereceriam grande impacto concorrencial para baixar preços.

### 3.1 O debate sobre *follow on* na literatura

Na literatura econômica, o embate teórico e empírico sobre os efeitos de bem-estar dos chamados *me-toos* é acirrado. Uma controvérsia entre Hollis (2004; 2005) e DiMasi e Paquette (2004) gerou duas sequências de artigos e manuscritos alternados.

No primeiro artigo, em face do argumento tradicional de que os gastos em P&D que geram *me-toos* são desperdício, DiMasi e Paquette (2004) puseram-se a examinar dados sobre as tendências da velocidade com que a entrada do *follow on* ocorreu no mercado farmacêutico num grande número de classes terapêuticas (definidas por estrutura química ou modo de ação) ao longo do tempo e a natureza concorrencial do desenvolvimento deste tipo de medicamento. A amostra dos autores contempla os medicamentos primeiramente em suas classes, aprovados até 1998, e seus respectivos *follow on* aprovados até 2003. A partir delas, concluíram que o período mediano de "exclusividade" dos medicamentos pioneiros em suas classes caiu de 10,2 para 1,2 ano entre as décadas de 1970 e 1990.

9. Os termos "produto de segunda geração", "produto secundário", "produto incremental" ou "produto *follow on*" serão considerados aqui como equivalentes e intercambiáveis.

Portanto, o desenvolvimento de novas drogas se caracterizaria melhor como uma corrida do que por um modelo de imitação *post hoc,* e deste modo, a distinção entre medicamentos inovadores e *me-toos* não faria sentido. Os autores criticam também a proposta de que os medicamentos *me-toos* deveriam ser aprovados apenas se demonstrassem superioridade clínica às terapias existentes, pois: *i*) isso aumentaria a incerteza da aprovação da droga e, portanto, levaria menos firmas a entrarem no mercado; e *ii*) essa proposta criaria um alvo móvel para a aprovação de medicamentos, em que as firmas, disputando para serem as primeiras, de repente, descobririam que têm que conduzir ensaios clínicos comparando seus medicamentos com os primeiros entrantes.

Hollis (2004) critica a alocação de gastos em P&D incremental. Para o autor, na medida em que os *me-toos* sejam similares a medicamentos preexistentes,[10] eles diminuem os incentivos à inovação em medicamentos pioneiros (inovações radicais) sem acrescentarem valor terapêutico, pois – citando a aceleração de entrada evidenciada por DiMasi e Paquette (2004) – criariam muito cedo uma concorrência quase tão forte quanto a dos medicamentos genéricos,[11] reduzindo assim os retornos à inovação radical. Além disso, os *me-toos* desperdiçariam recursos que poderiam ser destinados a estes medicamentos de fato inovadores. Também o dado citado por DiMasi e Paquette (2004), que um terço dos *me-toos* teria sido considerado prioritário por conter valor terapêutico novo pelo Food and Drug Administration (FDA) para fins de registro, foi zombado por Hollis (2004), para quem isto significa que dois terços fracassaram nessa reivindicação.

Esses argumentos são retomados por Hollis (2005), que elabora em cima da própria crítica de DiMasi (2005) ao manuscrito anterior, e apresenta-os como comentários a DiMasi e Paquette (2004) na mesma revista. Estes comentários recebem uma tréplica na mesma edição (DiMasi e Paquette, 2005), que também retoma críticas de DiMasi (2005) ao manuscrito de Hollis (2004). O principal argumento de DiMasi e Paquette (2005) é emprestado de Scherer (1996): "Dados os longos tempos requeridos para descobrimento e teste de novas drogas, a busca por medicamentos inovadores pode acabar inadvertidamente resultando em um *me-too*, simplesmente porque outros lançaram seus produtos primeiro", isto é, os investimentos que geram *me-toos* são muito mais paralelos aos inovadores do que sequenciais a eles. Além disso, DiMasi e Paquette (2005) chamam a atenção para a definição de *me-too* de um trabalho e de outro: a pesquisa anterior deles (DiMasi e Paquette, 2004) se referia a aprovações de novas entidades moleculares ou de seus equivalentes biológicos por firmas concorrentes, não novas versões de drogas existentes, tais como isômeros ou novas formulações patrocinadas pela mesma firma pioneira. Os *me-toos* seriam quaisquer entrantes que não o primeiro numa classe definida por similaridade química ou mecanismo de ação e usos majoritários pretendidos.

### 3.2 O IBSCF e os medicamentos *follow on*

Tendo em mente a diferença entre as duas abordagens mencionadas na subseção anterior, o IBSCSF seguiu o seu inspirador europeu ao investigar a questão dos produtos de segunda geração lançados pelos próprios incumbentes. Estes produtos, lançados geralmente antes de expirar o prazo de validade do produto pioneiro da classe, visam muitas vezes manter o faturamento deste. Neste cenário, os LFIs poderiam enfraquecer a competição advinda de versões genéricas do produto original, uma vez que a participação de produtos de segunda geração no mercado tenderia a reduzir a margem de lucro esperada por futuros entrantes de genéricos. Mas vale notar que o objetivo neste caso não foi questionar o mérito da inovação incremental *per se*, mas sim revelar a prática e a extensão de lançamentos destes produtos no Brasil, enquanto estratégia concorrencial do mercado farmacêutico.[12]

---

10. Hollis (2004) adotou definição de *me-too* apresentada na Lei de Drogas Órfãs dos Estados Unidos, segundo a qual esses medicamentos teriam ação terapêutica similar ao inicial. O autor admite a ambiguidade da definição de *me-too* na literatura. DiMasi e Paquette (2005) reforçam que "não existe uma definição consensual de *me-too*".

11. A concorrência dos genéricos à geração de medicamentos inovadores não seria tão danosa por duas razões: *i*) eles entram numa fase bem posterior do ciclo de vida do medicamento pioneiro; e *ii*) não incorrem no mesmo nível de gastos de P&D que os *me-toos*.

12. Conforme mencionado na seção 2, a substituição do medicamento de primeira geração por um genérico pelo farmacêutico fica prejudicada na medida em que os prescritores deixam de prescrevê-lo, mas a condição para o lançamento do genérico é que haja disponível um medicamento inovador sem proteção patentária. Nos casos AstraZeneca e Gaviscon mencionados anteriormente, o LFI foi bem-sucedido na retirada do medicamento do mercado ou da lista de reembolso. No Brasil, a Resolução Anvisa nº 35/2012, da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa garante a substituição do medicamento original como referência por um genérico ou similar, de modo que os genéricos passam a usar o novo medicamento de referência como comparador nos ensaios de bioequivalência.

Assim, o propósito deste trabalho é investigar as estratégias de lançamento de produtos de segunda geração no Brasil que incidem na amostra de medicamentos do IBSCSF. Para efeito de equiparação, adotou-se a definição de produto de segunda geração do Inquérito Europeu (European Commission, 2009, p. 351), já apresentada anteriormente.

## 4 METODOLOGIA

Os produtos *follow on* lançados no Brasil foram selecionados com base nos PAs listados na amostra do IBSCF (197 PAs) e atendiam a três critérios: *i*) suas patentes primárias tinham data de primeiro depósito (data de prioridade) a partir de 1980; *ii*) estavam incluídos na lista de medicamentos de referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);[13] e *iii*) não eram associações (combinações).[14] O objetivo foi reunir os produtos *follow on* decorrentes de P&D relativamente mais recentes e com potencial relevância para a entrada de genéricos. De acordo com estes critérios, foram identificados 94 PAs cujas patentes primárias pertenciam a um grupo de 28 laboratórios.

A partir do nome de cada laboratório, coletaram-se, na base de dados Newport (Thomson Reuters), todos os produtos lançados no Brasil pelo referido laboratório. Em seguida, foram selecionados, da lista obtida, aqueles produtos que continham os PAs ou seus derivados químicos e também pertenciam à amostra tal como definida acima.

Os produtos encontrados foram então classificados da seguinte forma:

a) como *originais* ou *follow on*: os produtos lançados na data mais antiga foram denominados de originais; os subsequentes, em datas posteriores, foram denominados de *follow on*;

b) de acordo com a *geração de follow on*: os produtos lançados na data imediatamente posterior àquela de lançamento do produto original foram denominados de "*follow on* de primeira geração (F-1)"; os que se seguiram depois, de "*follow on* de segunda geração (F-2)" e assim por diante; e

c) de acordo com sua *categoria*, com base nas informações disponíveis para aquele produto.[15] Isto incluiu eventuais derivados do PA na forma de sais, hidratos, pró-fármacos, análogos estruturais, isômeros isolados, ou ainda produtos de combinações, mudanças de dose, novas composições ou formas farmacêuticas.

Vale ressaltar que este levantamento não incluiu o lançamento de medicamentos genéricos, similares ou inovadores de laboratórios concorrentes, portanto não se está falando aqui de *me-toos* na definição de Hollis, mas sim dos *follow on* estudados por DiMasi e Paquette (2004) e pelo Inquérito Europeu. Desta forma, contabilizaram-se apenas os produtos secundários cujos PAs pertenciam ao *mesmo* LFI originalmente detentor de sua patente primária. O intuito foi investigar as estratégias de ciclo de vida abordadas em torno de um produto original lançado pelo *mesmo* LFI, excluindo-se quaisquer *follow on* de concorrentes relacionados àquele PA.

## 5 RESULTADOS

O levantamento recuperou 304 produtos, dos quais 137 (45,1%) foram produtos originais e 167 (54,9%) foram de *follow on*.

Houve, em média, o lançamento de 1,7 *follow on* para cada PA. No conjunto de PAs que lançaram *follow on*, a média de lançamento foi de 3,3 produtos por PA.

---

13. Lista atualizada em 28/7/2009. Disponível em: <http://goo.gl/zXiX25>. Acesso em: dez. 2012.

14. Os produtos de combinações foram excluídos desta seleção, visto que esta categoria de produto é, ela própria, segundo a definição adotada acima, um produto de segunda geração.

15. Por exemplo, um produto original contendo um determinado fármaco na dose de 50 mg, na forma de comprimido, seguido imediatamente mais tarde por um produto contendo o mesmo fármaco na mesma forma farmacêutica, mas agora na dose de 100 mg, foi considerado como um *follow on* de dose. Apesar de, aparentemente, o único elemento novo neste caso ser a dose, os dados disponíveis não permitiram evidenciar outras eventuais mudanças no produto, como, a presença de polimorfos do PA original ou mudanças na composição farmacêutica.

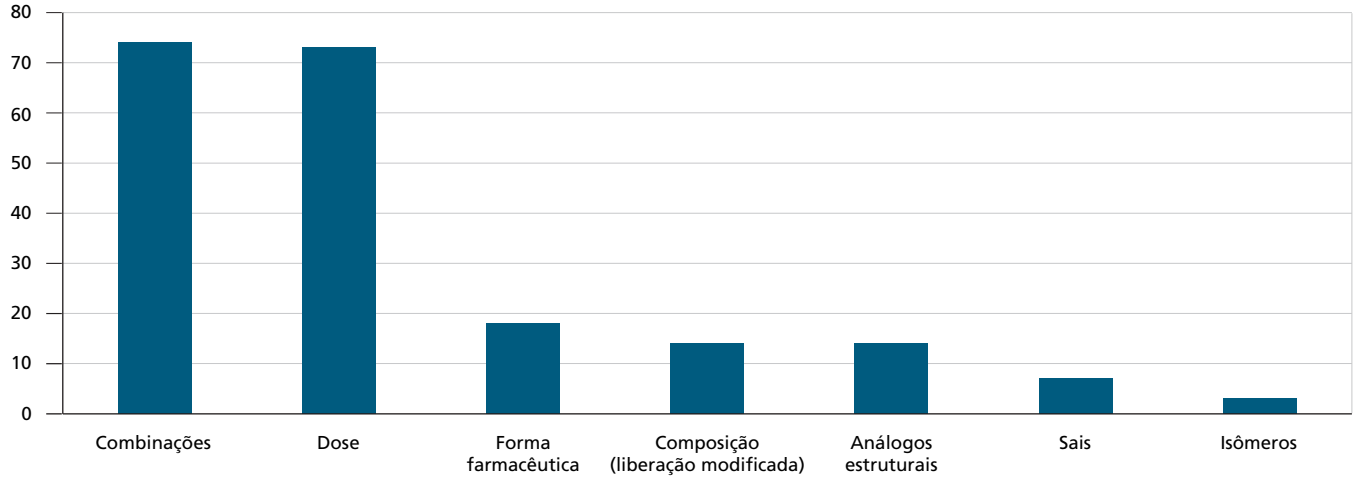
O lançamento de produtos de segunda geração no Brasil por laboratórios inovadores foi adotado para metade (51%) dos PAs da amostra. Este índice de lançamento foi superior àquele de 40% encontrado no Inquérito Europeu para uma amostra de medicamentos que perdeu a exclusividade entre 2000 e 2007. Vale ressaltar que cerca de 60% dos casos de litígios de patentes entre laboratórios inovadores e de genéricos examinados no contexto do Inquérito Europeu referiam-se a medicamentos que migraram da primeira para a segunda geração de produtos (European Commission, 2009, p. 367).

O gráfico 1 classifica os produtos de segunda geração de acordo com a sua categoria.[16] Os resultados revelam que grande parte dos produtos da amostra lançados no Brasil é de combinações farmacêuticas (74) ou de mudanças nas doses (73), seguidas por novas formas farmacêuticas (18), composição de liberação modificada (14) e análogos estruturais (14). Sete casos referem-se a novas formas salinas e, por último, três casos a isômeros isolados.[17]

Deste conjunto, observa-se que uma grande proporção de produtos *follow on* (179 casos; 88,2%) é resultado da P&D na qual o PA original não foi quimicamente modificado; porém, outras estratégias foram adotadas, principalmente por meio da associação de um ou dois outros PAs ao medicamento original, no caso das combinações farmacêuticas, ou mediante mudanças na dose do PA, na forma farmacêutica ou na composição do medicamento. Em contraste, apenas 24 casos (11,8%) representam produtos nos quais o PA original foi quimicamente alterado, na forma de análogos estruturais ou, em menor número, na forma de sais ou no uso do isômero isolado a partir do PA original.

**GRÁFICO 1**

Produtos de segunda geração lançados no Brasil, de acordo com sua categoria




Elaboração dos autores.

Os produtos de "combinação farmacêutica" foram classificados[18] de acordo com os dois primeiros níveis do sistema de classificação anatômico-terapêutico-químico (ATC), da Organização Mundial da Saúde.[19]

Fica evidente, a partir da tabela 1, que os PAs que atuam no sistema cardiovascular representam os principais alvos de planejamento de novas combinações farmacêuticas, correspondendo a 70,3% (classes C09 e C10) do total desta categoria. Particularmente, mais da metade destes medicamentos (40 de 74)

16. Alguns produtos se enquadraram em mais de uma categoria. Por exemplo, a combinação de uma nova forma salina de um dado PA foi classificada como produto de "combinação" e de "sal".

17. Cabe salientar que, neste levantamento, não foi possível identificar eventuais casos de polimorfos. O motivo reside no fato de que, como polimorfos são diferentes formas cristalinas de um *mesmo* PA, estes recebem a mesma denominação do PA de origem.

18. Com base no PA original.

19. Nesse sistema, composto de cinco níveis, as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual elas atuam e com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Na entrada "classe" da tabela 1, a primeira letra corresponde ao primeiro nível (grupo anatômico principal), e os dois algarismos, ao segundo nível (subgrupo terapêutico/farmacológico). Disponível em: <http://goo.gl/9idDL2>. Acesso em: jan. 2013.

compreende PAs que atuam no sistema renina-angiotensina, usados principalmente no tratamento da hipertensão arterial. Estes PAs foram associados com PAs da classe dos diuréticos, bloqueadores do canal de cálcio ou antilipêmicos.

**TABELA 1**
Classificação das combinações farmacêuticas da amostra

| Número de combinações | Classe | ATC do princípio ativo original 1º e 2º níveis[1] | Classes de fármaco combinadas (número de casos) |
|---|---|---|---|
| 40 | C09 | Sistema cardiovascular/agente que atua no sistema renina angiotensina | Diurético (17)<br>Bloqueador de canal de cálcio (BCC) (14)<br>BCC + diurético (5)<br>Antilipêmico (4) |
| 12 | C10 | Sistema cardiovascular/agente modificador de lipídeos | Agente modificador de lipídeos (8)<br>BCC (4) |
| 7 | J05 | Anti-infecciosos para uso sistêmico/antiviral para uso sistêmico | Antiviral para uso sistêmico (7) |
| 4 | A10 | Trato digestório e metabolismo/agente usado no diabetes | Agente usado no diabetes (4) |
| 3 | N04 | Sistema nervoso/antiparkinsoniano | Antiparkinsoniano (3) |
| 3 | R03 | Sistema respiratório/agente para doenças obstrutivas das vias aéreas | Agente para doenças obstrutivas das vias aéreas (3) |
| 2 | S01 | Órgãos sensoriais/preparações oftalmológicas (glaucoma) | Agente para preparações oftalmológicas (glaucoma) (2) |
| 1 | B01 | Sangue e órgãos formadores de sangue/agente antitrombótico | Agente antitrombótico (1) |
| 1 | J01 | Anti-infecciosos para uso sistêmico/antibacteriano para uso sistêmico | Antibacteriano para uso sistêmico + agente para desordens ácidas (úlcera péptica) (1) |
| 1 | N02 | Sistema nervoso/analgésico | Analgésico (1) |

Elaboração dos autores.
Nota: [1] O primeiro nível se refere ao grupo anatômico principal e o segundo, ao subgrupo terapêutico.

Uma série de vantagens terapêuticas pode explicar o maior interesse no planejamento de terapias de combinação, sobretudo na área cardiovascular. No tratamento da hipertensão, por exemplo, a monoterapia permite a normalização da pressão arterial em apenas uma fração de pacientes, de modo que a terapia de combinação é necessária em muitos pacientes para se obter um controle estrito da pressão arterial. Além disso, a coadministração em um único comprimido de dois ou três PAs simplifica o tratamento e melhora a adesão do paciente ao longo de um tratamento crônico.

Muitas vezes, a combinação resulta em sinergismo entre os PAs associados, de modo a obter o efeito terapêutico desejado com doses menores de cada PA, se comparado com o uso isolado de cada um deles. O uso de doses reduzidas, por sua vez, pode reduzir a incidência de efeitos colaterais e assim melhorar a tolerância ao tratamento.

No caso dos agentes anti-infecciosos, que nesta amostra correspondem a sete combinações para o tratamento da AIDS, a combinação pode dificultar ou retardar a resistência do agente infeccioso que ocorreria sob o tratamento com um único PA.

As datas de lançamento dos produtos originais e secundários foram, em seguida, confrontadas com a data de primeiro depósito (data de prioridade) e de validade da patente primária do PA original. O objetivo foi estimar o prazo de entrada no mercado brasileiro destes produtos, tendo como marco temporal o depósito e o vencimento da patente que abrange o produto original.

A tabela 2 mostra que os produtos originais foram lançados, em média, 12,9 anos após o depósito da patente primária. Isto significa que restam em torno de sete anos para a exploração comercial destes primeiros produtos no Brasil, antes da expiração do prazo da patente primária. Vencido este prazo, observa-se ainda o lançamento de oito (5,5%) do total de 145 produtos originais.

Já para os produtos *follow on* da primeira à quinta geração, os prazos de entrada sobem, respectivamente, para 16,0, 16,7, 18,9, 17,2 e 16,8 anos. Ou seja, os prazos para a sua comercialização foram, aproximadamente,

entre um e quatro anos antes do vencimento da respectiva patente. Com referência ao lançamento do produto original, os prazos de entrada dos produtos *follow on* de primeira à quinta geração foram de 4,1 a 11,1 anos.

Uma considerável parcela dos produtos *follow on* foi lançada após a expiração da patente. Isto corresponde a cerca de 20% a 30% da amostra para os produtos de primeira a quarta geração e a dois de quatro produtos de quinta geração. O prazo de lançamento dos produtos de segunda geração, geralmente alguns anos antes da expiração da patente primária, é considerado crítico para uma transição de vendas bem-sucedida do medicamento original para aquele de segunda geração. Cabe notar que a antecedência brasileira é muito maior que a observada pelo Inquérito Europeu, que registrou uma média de apenas um ano e meio antes da perda de exclusividade do medicamento original para o produto *follow on* ser lançado.

**TABELA 2**
Prazos médios de lançamento de produtos originais ou de *follow on* no Brasil, com referência à patente primária

| Produto | Produtos lançados (números absolutos | Produtos lançados após expiração da patente | | Prazo médio de entrada do produto após depósito da patente primária (anos ± desvio-padrão) | Prazo médio de entrada após lançamento do produto original (anos ± desvio-padrão) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | (números absolutos) | (%) | | |
| **Original (total)** | **137** | **7** | **5,1** | **12,9± 4,7** | **-** |
| Original (com *follow on*) | 70 | 1 | 1,4 | 11,8 ± 5,3 | - |
| *Follow on* | | | | | |
| 1ª geração | 63 | 16 | 20,3 | 16,0 ± 4,8 | 4,1 ± 3,6 |
| 2ª geração | 34 | 8 | 19,0 | 16,7 ± 5,2 | 5,5 ± 3,5 |
| 3ª geração | 29 | 13 | 31,0 | 18,9 ± 6,0 | 8,2 ± 3,9 |
| 4ª geração | 10 | 2 | 20,0 | 17,2 ± 5,6 | 7,3 ± 3,4 |
| 5ª geração | 4 | 2 | 50,0 | 16,8 ± 5,4 | 9,4 ± 2,5 |

Elaboração dos autores.

## 5.1 Proteção patentária dos produtos de segunda geração

Uma eficiente proteção patentária é necessária para obter a exclusividade de mercado tanto para os produtos inovadores quanto para os incrementais (*follow on*).[20]

Um LFI deposita um grande número de pedidos de patentes cobrindo não apenas a classe de compostos inovadora, mas também os produtos da inovação incremental. Assim, um produto de segunda geração pode ser protegido pela patente primária ou pelas patentes incrementais que surgem ao longo do ciclo de vida do produto. Vale notar que mudanças nas doses, formas farmacêuticas, novos usos médicos, assim como quaisquer outras modificações não irão desencadear um novo período de exclusividade para o produto original – uma patente incremental refere-se a uma invenção independente da patente primária da qual foi originada. Por exemplo, uma patente de segundo uso médico não volta a proteger o primeiro uso descrito em outra patente.[21]

Na medida em que a atividade patentária se intensifica nos últimos anos que precedem a expiração da patente primária, cria-se uma ampla rede de patentes correlacionadas (*patent clusters*), a qual se desenvolve no entorno da invenção original e dificulta a delimitação da matéria protegida quanto ao seu conteúdo e alcance.

20. Cabe ressaltar que a proteção do resultado da pesquisa incremental deve atender aos requisitos legais de patenteabilidade de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Além disto, nem todos os produtos *follow on* lançados são objetos, necessariamente, de proteção patentária.

21. Um laboratório pode obter direitos de exclusividade sobre a comercialização de um produto incremental, embora o PA original e seus usos terapêuticos possam estar livres de proteção patentária. Este é o caso de um PA cuja comercialização está livre em virtude do vencimento do prazo de sua primeira patente, porém seu uso em uma combinação específica ainda está protegido por outra patente.

Em função desta incerteza, o desenvolvimento de versões genéricas do produto original ou incremental torna-se mais difícil ou menos atrativo por laboratórios de genéricos.

A proteção patentária dos produtos *follow on* dessa amostra foi expressiva. Para os 94 PAs selecionados, foram identificados 817 pedidos de patentes depositados no Brasil pelo grupo detentor da patente primária, o que corresponde a uma média de 8,7 pedidos de patentes por PA. Este valor supera em cinco vezes a quantidade média de lançamentos de produtos *follow on* desta mesma amostra (1,7 produto para cada PA).

Este excedente revela algumas estratégias de inovação. Primeiro, a P&D em torno do produto original envolve diferentes linhas de investigação – por exemplo, novas combinações ou formas farmacêuticas, novas formas salinas, análogos ou polimorfos – que não necessariamente irão se converter em inovação. Em outras palavras, o escopo da P&D e de sua decorrente proteção patentária são mais amplos que o de produtos efetivamente lançados.

Cabe ainda salientar que patentes de processo ou de novos usos médicos não foram identificadas nos produtos da amostra. O motivo reside no fato de que ambos os tipos de patentes não protegem um produto propriamente, mas sim um método de produção do princípio ativo ou de seus intermediários (no primeiro caso) ou um uso para uma nova enfermidade (no segundo caso). Finalmente, um produto pode ser protegido por mais de uma patente.

Como discutido acima, os LFIs criaram um numeroso portfólio de patentes visando proteger o "entorno" da invenção primária e assim dificultar a entrada de concorrentes na área tecnológica em questão. Deve-se considerar ainda que, como se trata de uma atividade de caráter longo e arriscado, uma intensa atividade de P&D pode compensar os programas clínicos malsucedidos que porventura venham a ocorrer no futuro. Além disso, um pedido de patente é ainda uma *expectativa* de direito que, para se tornar um direito concretizado, depende da concessão do privilégio de exclusividade após o exame dos critérios legais de patenteabilidade.

Por sua vez, laboratórios farmacêuticos concorrentes desempenharam uma considerável atividade de P&D e de proteção patentária. Foram 702 pedidos de patentes depositados no Brasil por outros laboratórios, o que corresponde a 46,1% da amostra analisada. Isto demonstra que os laboratórios concorrentes têm interesse em inovar partindo de um produto já conhecido por meio da P&D incremental, que não representa um salto tecnológico muito grande, mas que também demanda um nível de investimento bem menor que as inovações "radicais". Contudo, o presente levantamento não incluiu os produtos secundários lançados por laboratórios concorrentes.

## 5.2 Análise

No Inquérito Europeu a estratégia de migração dos pacientes para os produtos de segunda geração, que subjaz ao movimento suprarreferido de patenteamento incremental, é vista com enorme preocupação, e um dos mecanismos aventados para coibir essa prática é impedir a retirada do produto original. No Brasil, a retirada de mercado do medicamento de referência é reparada apenas com a eleição de um novo medicamento comparador (referência). A Resolução da Anvisa nº 35/2012, Artigo 11, parágrafo único, da Diretoria Colegiada (RDC) lista quatro possibilidades de substituição, e o Artigo 12 elenca o critério de seleção do novo medicamento comparador (Anvisa, 2012). Isto serve para preservar a existência do genérico, mas certamente não é o bastante para frustrar a migração dos pacientes do antigo medicamento de referência. Por sua vez, a regulação de preços de entrada da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) impede que o LFI use as mudanças de forma farmacêutica, combinações e dosagens para maquiar produtos e aumentar preços, mas, à luz do que foi relatado, não impede que o LFI use este novo produto para substituir o original, retirar o original do mercado e dificultar o acesso dos LFGs, que teriam que correr para registrar novos genéricos, mesmo que esses produtos novos não fossem protegidos por patentes. Assim, embora não aumente o preço em relação ao preço original, a CMED também não tem nenhum dispositivo para impedir que o LFI use o produto novo para esvaziar o mercado do medicamento de referência de primeira geração; se a CMED o tivesse, o LFI não seria capaz de deter a queda de preços advinda da concorrência dos genéricos. Já no âmbito antitruste, não se tem conhecimento de condenação de LFI por retirada de mercado do medicamento de referência. Quando a Comissão Europeia

tentou punir a AstraZeneca por ter feito isso com o Losec em três países europeus, a Corte Europeia rejeitou. Na verdade, a Europa também tem um mecanismo semelhante de proteção aos genéricos: desde 2005, um LFG pode pedir registro mesmo se o registro do medicamento de referência tiver sido retirado; a partir de 2002, as licenças de importação paralelas deixaram de ser revogadas automaticamente quando o medicamento de referência é retirado.

Resta claro, portanto, que o combate a essas práticas no Brasil está adstrito a três entes reguladores: o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), a Anvisa e a CMED. O primeiro e a segunda podem, ao examinarem os pedidos de patentes, rejeitar pedidos de patentes por critérios de não obviedade – e de fato, números levantados no âmbito do IBSCF, e ainda inéditos, dão conta que o INPI é muito mais rigoroso na concessão de patentes incrementais que suas contrapartes norte-americana e europeia. A Anvisa poderia ainda complementar a RDC nº 35/2012 com novas medidas para garantir o acesso do consumidor ao produto original. Algumas propostas possíveis seriam as seguintes:

- mudanças de forma farmacêutica, dosagem ou associações que não alterem as indicações terapêuticas devem adotar novas marcas;
- as marcas dos produtos de referência originais não podem ser descontinuadas antes da expiração da patente primária (e idealmente não antes de certo número de anos após esta expiração; por exemplo, três anos). Caso seja comprovado que o laboratório de referência está desabastecendo o mercado de produtos da marca original, um processo sumário de licenciamento compulsório da marca a um laboratório de similares (que já são atualmente bioequivalentes) poderia ser executado para garantir aos consumidores o acesso ao medicamento de marca original; e
- a CMED também poderia criar uma fila móvel para os medicamentos de segunda geração que não demonstrassem ganho terapêutico: a aprovação de preço desses medicamentos seria ultrapassada na fila de atendimento por qualquer genérico ou similar que ainda quisesse entrar.

## 6 CONCLUSÕES

O lançamento de produtos de segunda geração no Brasil por laboratórios inovadores foi adotado para metade (51%) dos PAs da amostra, perfazendo uma média de 1,7 produto por PA. Grande parte destes produtos (88,2%) continha o princípio ativo na sua forma não modificada, principalmente na forma de combinações ou de mudanças na dose. A maioria dos produtos de combinação, por sua vez, corresponde a medicamentos usados no tratamento de distúrbios cardiovasculares, sobretudo na hipertensão arterial.

No Brasil, os medicamentos originais e os primeiros produtos incrementais foram lançados, respectivamente, em torno de sete e quatro anos antes de expirar o prazo da patente primária. Uma parcela dos produtos incrementais (20% a 30%) foi lançada após o vencimento deste prazo. A antecedência de quatro anos no lançamento dos produtos incrementais brasileiros é muito superior à observada na Europa, de apenas um ano e meio antes da perda de exclusividade do produto original.

Os LFIs lançam produtos de segunda geração no mercado com o propósito não apenas de ocupar a posição de vendas de seu próprio produto original, mas também de competir com versões genéricas dos LFGs.

A proteção patentária dos medicamentos originais e incrementais é feita por meio de depósitos de uma grande família de patentes correlacionadas, que segue durante todo o ciclo de vida do produto original e se intensifica nos últimos anos antes de expirar o prazo da patente primária.

A proteção patentária dos produtos de segunda geração compreendeu uma média de 8,7 pedidos de patentes por PA, cujo valor superou em cinco vezes a quantidade média de lançamentos no mercado destes produtos. Este excedente indica estratégias de inovação baseadas no depósito de uma ampla família de pedidos de patentes (*patent clusters*) visando proteger o entorno da patente primária.

A participação de laboratórios concorrentes na P&D incremental foi expressiva, correspondendo a quase metade (46,1%) dos pedidos de patentes incrementais da amostra analisada. Isto indica que uma grande parcela da P&D incremental que gera depósitos de patentes no Brasil é pró-competitiva. Resta averiguar em que fase do ciclo de vida dos medicamentos de primeira geração foram depositadas estas patentes secundárias. Isto permitiria um posicionamento diante do debate entre Hollis e DiMasi sobre a conveniência ou não de se conceder patentes incrementais à segunda geração, e até mesmo a proposição de alguma regra adicional para as autorizações de comercialização na Anvisa ou para definições de preços de entrada pela CMED. O Relatório Final do IBSCF pretende dar uma resposta a esta indagação.

De maneira geral, o projeto IBSCF visa estudar os motivos que levam a atrasos na entrada de medicamentos genéricos e, consequentemente, a maiores gastos com medicamentos. Segundo o Inquérito Europeu, tais atrasos devem-se, em parte, a estratégias de patenteamento e de ciclo de vida de produtos adotadas por laboratórios farmacêuticos.

Neste contexto, este trabalho investiga a prática e a extensão da proteção patentária e de lançamentos de produtos de segunda geração no Brasil, enquanto estratégia concorrencial do mercado farmacêutico. As medidas de política aqui propostas para compensarem essas estratégias concentram-se em três entes reguladores – Anvisa, INPI e CMED – e versam todas sobre como resguardar o medicamento original de sua extinção.

## REFERÊNCIAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução-RDC nº 35, de 15 de junho de 2012. Dispõe sobre os critérios de indicação, inclusão e exclusão de medicamentos na Lista de Medicamentos de Referência. Brasília: Anvisa, 2012. Disponível em: <http://goo.gl/jmFZkj>.

DiMASI, J. A. **Comment on "Me-too drugs: is there a problem?"**. Switzerland: CIPIH, 2005. Disponível em: <http://goo.gl/Xu437i>.

DiMASI, J. A.; PAQUETTE, C. The economics of follow on drug research and development: trends in entry rates and the timing of development. **Pharmacoeconomics**, v. 22, n. 2, p. 1-14, 2004.

_____. The economics of follow on drug research and development: trends in entry rates and the timing of development – the authors' reply. **Pharmacoeconomics**, v. 23, n. 12, p. 1.193-1.202, 2005.

EUROPEAN COMISSION. **Final report**. [s.l.], 8 Jul. 2009. Disponível em: <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf> e <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part2.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2013.

FTC – FEDERAL TRADE COMMISSION. **Authorized generic drugs**: short-term effects and long-term impact. Washington: 2011.

HOLLIS, A. **Me-too drugs**: is there a problem? Switzerland: CIPIH, 2004. Disponível em: <http://goo.gl/rkQYXo>. Acesso em: 27 ago. 2013.

_____. Comment on "The economics of follow on drug research and development: trends in entry rates and the timing of development". **Pharmacoeconomics**, v. 23, n. 12, p. 1187-1192, 2005.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Conta-satélite de saúde 2007-2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. (Série Contas Nacionais, n. 37).

SCHERER, F. M. Comment. *In:* HELMS, R. B. (Ed.). **Competitive strategies in the pharmaceutical industry**. Washington: AEI Press, 1996.