

Inês Margarida Baptista Trindade Martins

ANÁLISE DE MERCADO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: PRESENTE E FUTURO

UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Inês Margarida Baptista Trindade Martins

ANÁLISE DE MERCADO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: PRESENTE E FUTURO

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Margarida Baptista Trindade Martins

Análise de Mercado da Doença de Alzheimer: Presente e Futuro

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês Margarida Baptista Trindade Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008011567, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de Julho de 2015

Assinatura:

*Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.*

*Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.*

*Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.*

Ricardo Reis, in "Odes"

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao Professor Sérgio pela disponibilidade e simpatia.

*O entusiasmo com que aborda cada tema é contagiante,
recordando-me que devemos sempre
procurar fazer o que gostamos;*

*Aos restantes professores, agradeço os conhecimentos transmitidos
durante estes 7 anos;*

*Aos colaboradores do departamento de Desenvolvimento do Negócio da Bluepharma,
agradeço pela disponibilidade e esclarecimentos;*

*Aos amigos com que Coimbra me presenteou, pela amizade e pelas vivências
que irei guardar sempre com carinho e saudade;*

*Ao Rocha, à Ana e à Raquel, os meus grandes amigos,
pela atenção e apoio constante;*

Ao João, pelo companheirismo, paciência e amor;

Ao Ricardo, meu irmão, pelo amor incondicional;

*Aos meus pais, os meus maiores exemplos de espírito de luta,
um muito obrigado por acreditarem
sempre em mim. Sem vocês
nada disto teria sentido.*

A todos, muito obrigado,

Inês Martins

Índice

Abreviaturas	2
Abstract	3
Resumo	3
Introdução	4
Fisiopatologia da DA	4
Estádios da DA	7
Capítulo I - Mercado da Doença de Alzheimer: a atualidade	7
Inibidores da AchE	8
1. Donepezilo	8
2. Rivastagmina	10
3. Galantamina	12
Antagonista do recetor NMDA	13
4. Memantina	13
Análise global do mercado	14
Avaliação fármacoeconómica da DA	15
Capítulo II - Novos fármacos para o tratamento da DA em <i>pipeline</i>	16
Submissão de patentes para o tratamento da DA desde 2000 a 2015	16
Fármacos em Ensaio Clínicos de fase II e fase III	16
1. MK-8931	18
2. Solanezumab	19
3. Ganterumab	20
4. Idalopirdina	21
5. LMT-X	22
Capítulo III - Perfil de empresas farmacêuticas líderes ou com <i>pipelines</i> promissores	22
Capítulo IV – Incentivos à I&D na DA	23
Conclusão	25
Bibliografia	26
Anexos	31

Abreviaturas

βA	β-amilóide
AChE	Acetilcolinesterase
ADAS - cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BACE-1	β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme I
CGIC	Clinical Global Impression of Change Scale
CYP	Citocromo
DA	Doença de Alzheimer
EC	Ensaio Clínico
EMA	European Medicines Agency
EPO	European Patent Office
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
IL-1b	Interleucina 1b
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IFN-γ	Interferão gama
JP	Japão
MSD	Merck Sharp & Dohme
MST	Melhor Suporte de Tratamento
MTC	Cloreto de Metiltionínio
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
QALY	Quality-adjusted life year
SNC	Sistema Nervoso Central
SWOT	Strenght, Weakness, Opportunities, Threats
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral α
UE	União Europeia
USPTO	United States Patent and Trademark Office
WTP	Willingness-to-pay
5-HT 6	Recetor 6 da serotonina

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease of the brain which leads to loss of memory and cognitive functions. The rapidly declining status of patients with Alzheimer's disease results in a drastic reduction in quality of life, both for the patients and their caretakers. With ageing world population, the number of patients suffering from Alzheimer's disease is expected to increase in the future, consequently Alzheimer's disease has been identified as a major global health threat by the international medical community.

The pharmaceutical market for Alzheimer's disease is composed exclusively of four symptomatic therapies that confer small improvements in cognition and function, but the benefit from these medications cannot be maintained long term. The absence of new market competition has allowed the manufacturers of these four agents to retain strong sales throughout their lifespans. Pfizer, Novartis, Actavis Pharmaceuticals and Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceuticals have shared the entirety of drug sales in this space, but these medications have either lost patent protection or their patent expiries are impending. The current unmet needs represent a huge opportunity for pharmaceutical companies which are developing targeted novel therapies. Research & development efforts are focused on developing drugs with novel mechanisms that slow or halt the progression of the disease. The most promising pipeline drugs for the treatment of Alzheimer's have expected launch from the year 2017 onwards.

The aim of this report is making a market analysis of the current treatments and providing a detailed overview of the most promising pipeline drugs for the treatment of Alzheimer's.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que leva à perda de memória e de funções cognitivas. Os doentes com DA sofrem um rápido declínio do seu estado, o que resulta numa redução drástica de qualidade de vida, tanto dos doentes como dos responsáveis pelos seus cuidados. Com o envelhecimento da população, espera-se que o número de doentes que sofre de DA aumente no futuro, o que, conseqüentemente, motivou a identificação da doença como uma enorme ameaça à saúde global pela comunidade médica internacional.

O mercado farmacêutico da DA é composto, exclusivamente, por quatro tratamentos sintomáticos que conferem pequenas melhorias cognitivas e funcionais, sendo impossível manter a longo prazo o benefício destes medicamentos. A ausência de novos concorrentes no mercado permitiu que os fabricantes destes quatro fármacos retivessem fortes vendas ao

longo do seu tempo de vida. A Pfizer, a Novartis, a Actavis Pharmaceuticals e a Janssen Pharmaceuticals da Johnson & Johnson têm partilhado a totalidade das vendas neste espaço de tempo, no entanto, estes medicamentos já perderam a proteção por patente ou estão prestes a perdê-la. Atualmente, as necessidades da DA ainda não foram correspondidas, o que abre uma grande janela de oportunidades para as empresas farmacêuticas que desenvolvem novos tratamentos direcionados. Os esforços investidos em Investigação e Desenvolvimento (I&D) têm-se focado no desenvolvimento de fármacos com novos mecanismos de ação que podem diminuir ou alterar a progressão da doença. Espera-se que os fármacos mais promissores em *pipeline* para a DA possam ser lançados a partir do ano de 2017.

O objetivo desta monografia é efetuar uma análise de mercado dos atuais tratamentos, fornecendo também uma visão global e detalhada dos fármacos mais promissores em *pipeline* para a DA.

Introdução

Mundialmente, 47,5 milhões de pessoas têm demência, dos quais 60 a 70% dos casos são provocados pela DA. Com o envelhecimento da população nos países desenvolvidos e em desenvolvimento espera-se que este número aumente para 75,6 milhões de pessoas em 2030 e 135,5 milhões em 2050.¹ Em 2014, só os Estados Unidos da América (EUA) gastaram 195,7 mil milhões de euros com a DA, prevendo-se que em 2015 a despesa seja cerca de 206,7 mil milhões². Estes números são indicativos de um mercado substancial para um tratamento efetivo, pelo que têm sido vários os incentivos à I&D de novos fármacos que possam alterar ou prevenir a progressão desta doença.

Fisiopatologia da DA

No que diz respeito à DA, ainda não se conhece o mecanismo preciso pelo qual ocorrem as alterações bioquímicas e patológicas na DA, mas as hipóteses da cascata metabólica amilóide e da modificação pós-translacional das proteínas Tau são as mais amplamente aceites entre a comunidade científica.

De acordo com a hipótese da cascata metabólica amilóide (figura I), há um desequilíbrio entre a produção e a clearance de péptidos β -amilóides (β A), resultado da ação de fatores relacionados com a genética, a idade e o ambiente. Os péptidos β A formam-se através de clivagens sucessivas da proteína precursora amilóide por β - (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme I - BACE-I) e γ -secretases. Estes agregam-se espontaneamente em oligómeros solúveis e coalescem para formar fibrilhas insolúveis com conformação β que,

eventualmente, se depositam em placas senis difusas. Entre as diversas isoformas βA , a isoforma βA_{42} é a que apresenta um papel mais preponderante na patogênese da doença. Os oligômeros βA_{42} são produzidos através de uma estreita colaboração entre neurónios e astrócitos. Uma consequência importante da interconexão astrócito-neurónio é a capacidade do astrócito promover ou reduzir a libertação de neurotransmissores nas sinapses. Quando os neurónios excedem o limite de segurança de produção de βA_{42} , os oligômeros βA_{42} tóxicos começam a ser expulsos dos neurónios para o meio envolvente. No meio extracelular, estes acumulam-se e interagem com os recetores do próprio neurónio, de outros neurónios e de astrócitos, tais como o recetor NMDA (N-methyl-D-aspartate), o recetor de apolipoproteína E, entre outros. Devido às longas ramificações dos neurónios, os oligômeros βA_{42} libertados podem ligar-se diretamente aos recetores de acetilcolina dos astrócitos envolventes. Supõe-se que, consequentemente, este recetor induz uma sinalização que provoca uma cascata de eventos, que inclui a libertação de radicais livres pela mitocôndria, o que provoca danos oxidativos, a ativação da caspase 3 e a hiperfosforilação das proteínas Tau.

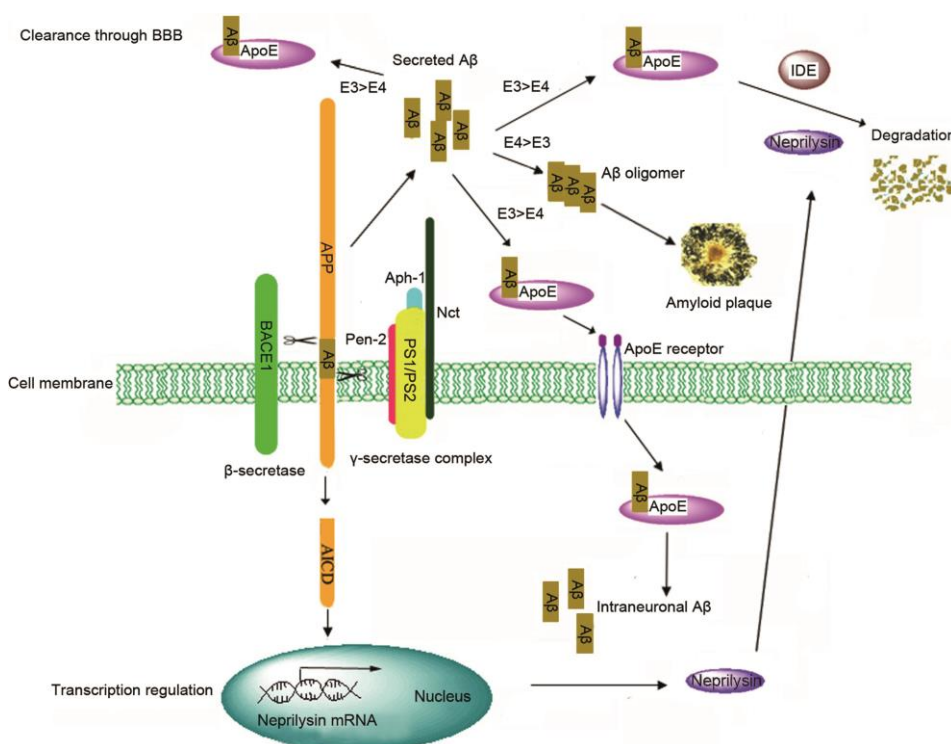


Figura 1: Esquema representativo da hipótese da cascata amilóide³.

Ao mesmo tempo, a deposição de placas senis βA_{42} induz a ativação microglial, o que resulta na produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-1 β (Interleucina 1 β), o TNF- α (Fator de Necrose Tumoral α) e o IFN- γ (Interferão gama). Os oligômeros βA são degradados por α -secretases e a sua remoção do cérebro pode ocorrer por diversas vias, que

incluem a degradação proteolítica pela enzima de degradação de insulina. Na DA tem sido observado um aumento da presença de óxido nítrico, este por sua vez diminui a função enzimática da enzima de degradação de insulina, o que resulta num aumento da deposição dos oligómeros βA no cérebro e no desenvolvimento da doença.

Após a libertação dos péptidos βA para o meio extracelular, estes ligam-se a várias isoformas da apolipoproteína E. Enquanto as apolipoproteína E2 e E3 estão implicadas na remoção dos péptidos βA por transporte ou degradação, a apolipoproteína E4 induz a agregação destes.³

Por outro lado, uma outra característica neuropatológica da DA é a formação de tranças neurofibrilares através da agregação de proteínas Tau hiperfosforiladas. A hipótese da modificação pós-translacional das proteínas Tau sugere que a dissociação das proteínas Tau dos microtúbulos, através de fosforilação, resulta na destabilização do microtúbulo, que, conseqüentemente, exerce um efeito neurotóxico no neurónio. Em contrapartida, estas proteínas Tau dissociadas são sujeitas a várias modificações translacionais, como a fosforilação, a glicosilação, entre outras que, direta e indiretamente, alteram a conformação das proteínas Tau, promovendo a sua dimerização. O processo de agregação destas proteínas Tau leva, por fim, à formação das tranças neurofilhares (figura 2).

A fosforilação Tau é regulada pela ação de diversas cinases e fosfatases. Uma alteração no equilíbrio destas enzimas contribui para a fosforilação anormal das proteínas Tau, um dos mecanismos inerentes ao desenvolvimento da DA⁴.

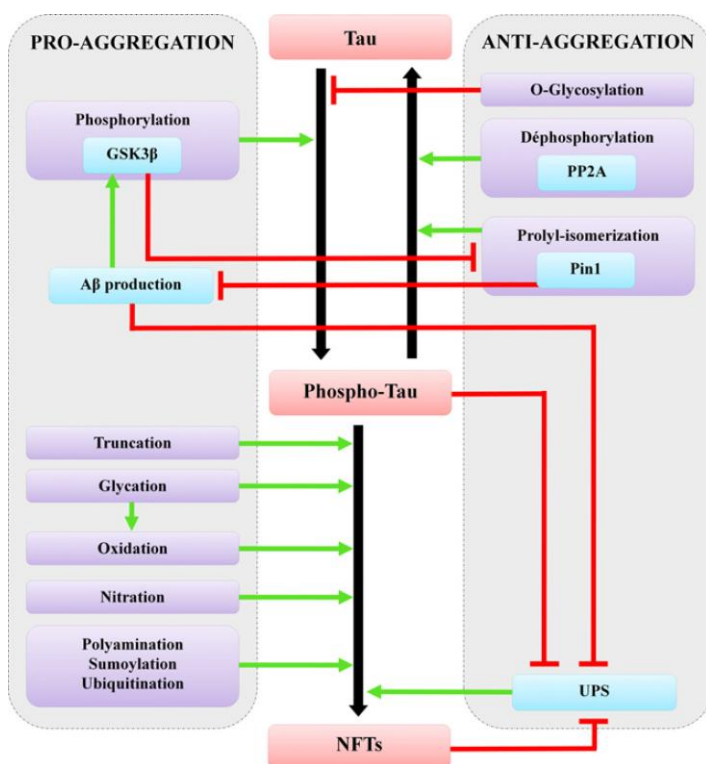


Figura 2: Modelo do mecanismo celular que leva à produção das tranças neurofibrilares⁴.

Estádios da DA

Segundo vários estudos, os péptidos β A iniciam a sua acumulação no neocórtex 20 anos antes dos primeiros sinais de demência. Assim, as placas senis que se formam no neocortex representam a fase final do processo associado ao desenvolvimento da DA. Consequentemente, a quantidade de péptidos acumulados não reflete a gravidade da doença de Alzheimer.

Sob outra perspetiva, a extensão de regiões afetadas pelas tranças neurofibrilares está bem padronizada na DA. As primeiras acumulações de tranças neurofibrilares ocorrem no córtex entorrinal e no hipocampo. Porém, quando os primeiros sintomas da demência se começam a desenvolver, verifica-se um alastramento destas tranças para o neocortex dos lobos frontais, parietais e temporais. Deste modo, pode-se afirmar que, a localização das tranças neurofibrilares ou da fosforilação das proteínas Tau corresponde fielmente à evolução dos sintomas específicos e à gravidade da DA. De acordo com a progressão da DA, esta pode ser classificada em quatro fases: a fase pré-clínica com ausência de sintomas, a fase ligeira, a fase moderada e, por último, a fase severa. Neste seguimento de ideias, a fase ligeira caracteriza-se pela presença de tranças neurofibrilares no córtex entorrinal e no hipocampo, precisamente as regiões envolvidas nos episódios de falha de memória. Através de observações por ressonância magnética verifica-se uma atrofia do hipocampo e uma redução do volume hipocampal. Nos doentes que mais tarde progredem para demência observa-se um aumento da atrofia de áreas-chave como o lobo temporal lateral, o lobo parietal inferior, o córtex posterior e o lobo frontal lateral. Esta situação é refletida no comprometimento da linguagem, das funções visuoespaciais e da execução de funções cognitivas.

Com o desenvolvimento do stress neuronal, a neurotransmissão colinérgica fica extremamente afetada na DA, refletindo-se num défice da quantidade de acetilcolina disponível para a comunicação entre células⁵.

Capítulo I - Mercado da Doença de Alzheimer: a atualidade

Os tratamentos atualmente disponíveis para a DA são apenas sintomáticos e não atenuam ou previnem a progressão da doença. Estas terapias demonstram um modesto, mas particularmente consistente, benefício na cognição, no estado mental global e na capacidade funcional.⁶

Em 20 anos apenas cinco medicamentos foram aprovados no mercado para o tratamento da DA. A agência reguladora do medicamento dos EUA (Food and Drug Administration - FDA) e o Japão (JP) aprovaram duas classes de medicamentos para o tratamento da DA, os inibidores

da acetilcolinesterase (AChE), que incluem a tacrina, a galantamina e a rivastigmina (ambos aprovados para a DA leve e moderada) e o donepezilo (com aprovação na DA leve, moderada e severa); e os antagonistas do recetor NMDA, que incluem, apenas, a memantina (aprovado na DA moderada e severa). Na União Europeia (UE), a Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency – EMA) e as autoridades reguladoras na Ásia também aprovaram os inibidores da AChE, estando, no entanto, todos indicados para o tratamento da DA leve a moderada, enquanto a memantina se encontra aprovada para a DA moderada e severa (ver anexo I).⁷ A tacrina, Cognex[®] de nome comercial, foi o primeiro inibidor da AChE aprovado no mercado, em 1993, porém, raramente é prescrito devido os seus efeitos secundários graves, que incluem o risco de complicações hepáticas.⁸

As empresas com maior participação na comercialização de cada uma das moléculas vão ser exploradas no capítulo III, dedicando-se este capítulo apenas à análise de mercado de cada uma das substâncias ativas.

Inibidores da AChE

I. Donepezilo

Em 1997, a Eisai e a Pfizer lançaram o cloridrato de donepezilo, nome comercial Aricept[®]. Nos EUA e no JP este fármaco está indicado para o tratamento da demência de Alzheimer na forma leve, moderada e severa. Enquanto na UE, o donepezilo está indicado para o tratamento sintomático da demência de Alzheimer leve a moderada.⁹

O Aricept[®] atingiu o seu máximo de vendas em 2009, no entanto, após este período as vendas baixaram abruptamente, tal como se pode ver na figura 3. Esta queda é explicada, inicialmente, pela entrada no mercado da rivastigmina na forma farmacêutica transdérmica (Exelon Patch[®]) em 2007 (com invasão do mercado do Aricept[®] apenas em 2009) e, posteriormente, pela perda de patente do Aricept[®] a partir de dezembro de 2011 na maioria dos mercados e a introdução de genéricos em fevereiro de 2012. A entrada de genéricos da rivastigmina (Exelon[®]) no mercado, na forma farmacêutica oral, também contribuiu consideravelmente para a erosão de vendas a partir de 2011.

O Aricept[®] existe comercialmente disponível em diversas formas farmacêuticas. De acordo com os dados retirados da base de dados THOMSON AND REUTERS NEWPORT¹⁰, durante o ano de 2014 e de 2013 foi apresentado um total de vendas de todas as formas farmacêuticas de 1,208 mil milhões de euros e 1,549 mil milhões de euros, respetivamente, verificando-se uma queda de 22% na rentabilidade do produto, embora tenha havido um maior consumo em

2014 relativamente a 2013 (ver tabela I). Os EUA refletem cerca de 8,40% do valor das vendas e o Top 5 da UE (Alemanha, Espanha, Itália, Inglaterra e França) é responsável por cerca de 11%. Grande parte da percentagem de vendas, cerca de 70%, deve-se aos países da Ásia, África e Oceânia (resto do mundo). Estes dados são expressivos das medidas tomadas pela Eisai e a Pfizer que com a perda de mercado em países com maior poder de compra, foram obrigadas a baixar o preço do produto para acompanhar o preço dos genéricos e, assim, conseguir uma boa quota de mercado em países pouco desenvolvidos.

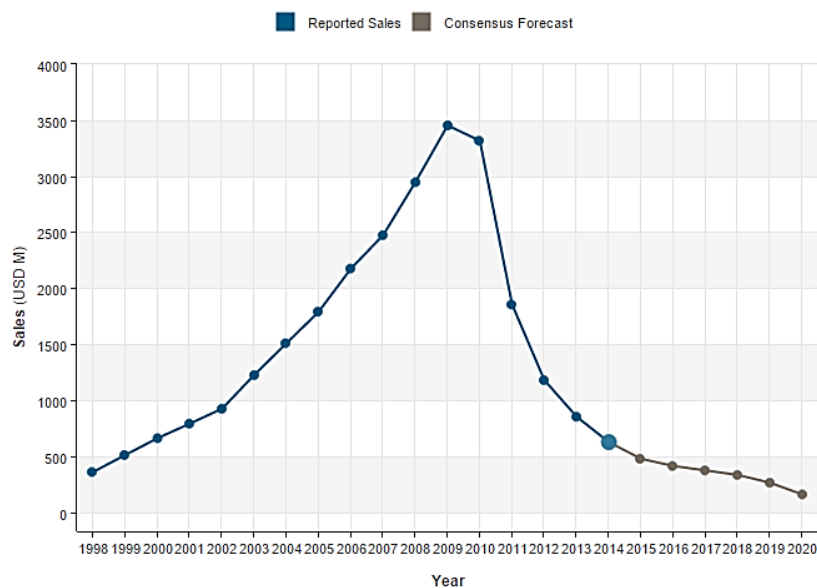


Figura 3: Vendas e previsões de vendas do donepezilo em dólares.⁹

Segundo os dados disponibilizados pela Eisai⁹, avizinha-se um cenário muito pessimista para os próximos cinco anos, embora as empresas se tenham esforçado antecipadamente para combater a erosão de vendas (ver anexo II). A Eisai foi desenvolvendo novas formas farmacêuticas e novas dosagens de Aricept[®] de forma a combater a entrada de genéricos no mercado, nomeadamente, a forma farmacêutica líquida oral de donepezilo lançada em 2004 nos EUA e na UE. O Aricept SR[®], forma farmacêutica de libertação controlada com uma dosagem mais elevada de 23 mg, chegou ao mercado nos EUA em 2010 e, mais tarde, ao JP. No entanto, não obteve aprovação na UE⁹.

Das três formas farmacêuticas comercialmente disponíveis, a forma farmacêutica sólida oral de libertação imediata é a que contribui em larga maioria para as vendas totais do Aricept[®] (ver anexo III).¹⁰

No anexo IV apresenta-se uma análise SWOT do donepezilo, com destaque para os pontos fortes e fracos associados ao produto, bem como para as oportunidades passíveis de serem exploradas e as ameaças que cada vez mais têm roubado mercado.

Tabela 1: Vendas e consumo do donepezilo durante o ano de 2014 e 2013 no total de todas as formas farmacêuticas. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015¹⁰.

Todas as formas farmacêuticas de Donepezilo	Vendas			Porcentagem de variação de consumo (2014-2013)
	2014	2013	Porcentagem de variação	
	(em milhões de Euros)			
EUA	97,25	135,88	-28,5%	-1,1%
UE Top 5	128,85	151,31	-14,8%	4,8%
Resto da UE	70,53	78,47	-10,1%	10,8%
América Latina	46,93	44,04	6,6%	16,5%
Resto do Mundo	815,06	1.075,07	-24,2%	2,4%
Mundialmente	1.158,61	1.484,85	-22%	2,7%

2. Rivastagmina

A rivastagmina foi desenvolvida e lançada no mercado pela Novartis AG. A forma farmacêutica oral sólida de libertação imediata foi comercializada pela primeira vez em 1998 na UE e em 2000 nos EUA para o tratamento da demência de Alzheimer leve a moderada.¹¹ O Exelon[®], nome comercial, marcou posição no mercado desde cedo, revelando um crescimento rápido de vendas. A Novartis foi uma pioneira no desenvolvimento de uma formulação farmacêutica alternativa para a DA que permitisse a adesão à terapêutica dos doentes e evitasse o esquecimento de tomas de medicação, característica bastante presente entre a população afetada pela doença. Assim, em 2007, lançou na UE e nos EUA o Exelon[®] transdérmico, Exelon Patch[®], que contribuiu para o aumento exponencial de vendas. O Exelon Patch[®] está aprovado nos EUA para o tratamento de DA leve, moderada e severa. A partir de 2011 o lucro de vendas iniciou a sua queda, contribuindo para este facto a perda de patente da forma farmacêutica oral e a entrada dos primeiros genéricos (figura 4).¹¹

O Exelon[®], durante o ano de 2014, contabilizou um total de vendas de 1,207 mil milhões de euros (todas as formas farmacêuticas), havendo um ligeiro aumento relativamente ao ano de 2013 (tabela 2). Estes valores estão bastante relacionados com a expressão de vendas do Exelon Patch[®], que atualmente contribui fortemente para estes montantes (ver anexo V). Porém, o mercado do Exelon Patch[®] na UE não é tão amplo como nos EUA. Pelo que, na UE, apenas os primeiros meses do ano contribuíram para estes resultados, pois a Novartis fechou o ano de 2014 a perder com o Exelon[®] na UE, devido à expiração de patente do isómero de rivastigmina. Estes dados são perfeitamente visíveis na tabela 2, em que apesar do aumento de

consumo de rivastigmina na UE, houve uma diminuição da percentagem de vendas na ordem dos 11%.¹⁰

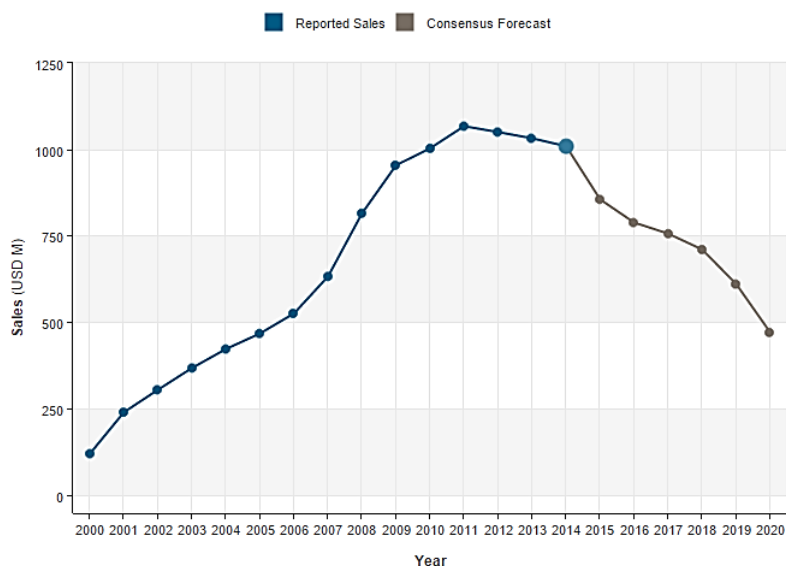


Figura 4: Vendas e previsões de vendas da rivastagmina em dólares.¹¹

Tabela 2: Vendas e consumo da rivastagmina durante o ano de 2014 e 2013 no total de todas as formas farmacêuticas. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015¹⁰.

Todas as formas farmacêuticas de Rivastigmina	Vendas			Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
	2014	2013	Percentagem de variação	
	(em milhões de Euros)			
EUA	558,64	523,99	6,6%	-1,2%
UE Top 5	225,42	252,96	-10,9%	2,5%
Resto da UE	133,70	144,84	-7,7%	8,2%
América Latina	67,86	66,17	2,5%	6%
Resto do Mundo	179,79	166,79	7,9%	10,2%
Mundialmente	1.166,50	1.155,62	0,9%	4%

De acordo com as previsões da THOMSON AND REUTERS CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE¹¹ acredita-se numa variação negativa nas vendas a partir deste ano, resultado do alastramento da perda de patente do isómero de rivastigmina a mais países do mundo, nomeadamente os EUA (ver anexo VI). Contudo, o Exelon[®] transdérmico na dosagem de 13,3mg/24 hrs tem a sua patente assegurada até 2019 nos EUA e até 2026 na EU. Além disso, a patente de formulação que cobre o Exelon Patch[®] expira em 2019 na maioria dos mercados,

proporcionando um crescimento de vendas desta forma farmacêutica até este período (ver anexo VII).¹²

No anexo VIII apresenta-se uma análise SWOT da substância ativa rivastagmina de modo a facilitar o entendimento do mercado da molécula, assim como as oportunidades e as condicionantes que poderão surgir.

3. Galantamina

O Razadyne[®], nome comercial da galantamina, foi co-desenvolvido e lançado em 2001, pela Janssen Pharmaceutica NV (uma filial da Johnson & Johnson), pela Shire Pharmaceuticals e pela Takeda Pharmaceutical, na UE e nos EUA. Após um período inicial de crescimento, em 2008 as vendas sofreram uma ligeira queda devido ao lançamento do primeiro genérico nos EUA. Este panorama apenas foi alterado durante o ano de 2011 com o lançamento do produto no JP, já que no final desse mesmo ano saíram os primeiros genéricos na UE (figura 5).¹³

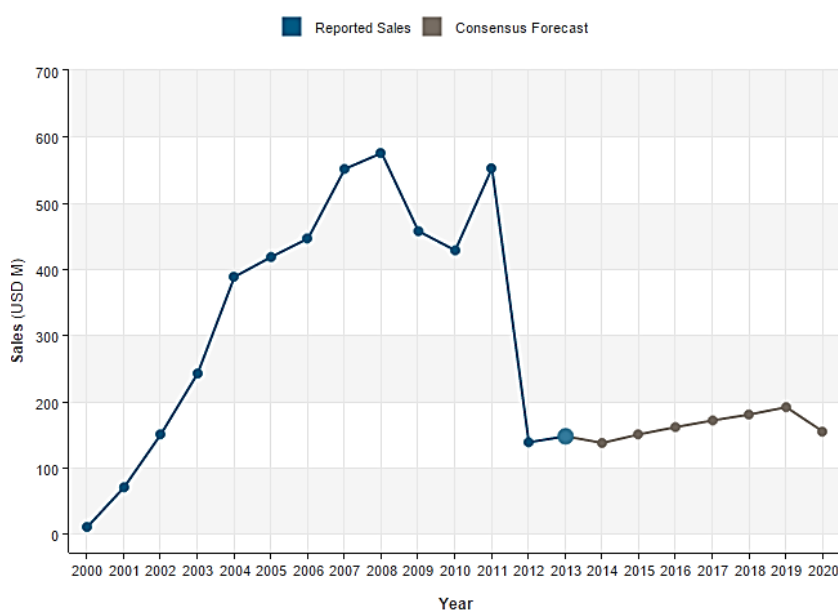


Figura 5: Vendas e previsões de vendas da Galantamina em dólares.¹³

Durante o ano de 2014 foram revelados valores de vendas (de todas as formas farmacêuticas) pouco significativos, na ordem dos 361,62 milhões de euros, refletindo-se um decréscimo de 4,5%, sem alteração de consumo. À exceção do mercado da Ásia, África e Oceânia (resto do mundo), todos os outros foram responsáveis por este desfecho (tabela 3).¹⁰

Das três formas farmacêuticas disponíveis no mercado, a forma farmacêutica sólida oral foi a que mais contribuiu para o valor total de vendas com 179,81 milhões de euros (ver anexo IX). Através dos dados fornecidos pela Takeda Pharmaceutical e Shire Pharmaceuticals à consultora THOMSON AND REUTERS CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE¹³,

prevê-se que haja gradualmente um aumento de vendas nos próximos cinco anos, sendo o JP o principal responsável (ver anexo X).

Com o intuito de fornecer uma melhor compreensão acerca dos produtos, está disponibilizado no anexo XI uma análise SWOT da substância ativa galantamina.

Tabela 3: Vendas e consumo da galantamina durante o ano de 2014 e 2013 no total de todas as formas farmacêuticas. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015¹⁰.

Todas as formas farmacêuticas de Galantamina	Vendas			Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
	2014	2013	Percentagem de variação	
	(em milhões de Euros)			
EUA	32,50	40,00	-18,7%	-11,1%
UE Top 5	88,51	99,92	-11,5%	-10,4%
Resto da UE	29,71	40,79	-27,2%	-7,1%
América Latina	13,23	15,51	-14,8%	-3,6%
Resto do Mundo	185,42	169,87	9,2%	13,4%
Mundialmente	349,35	1.155,62	-4,5%	0%

Antagonista do recetor NMDA

4. Memantina

A memantina foi desenvolvida e aprovada no mercado pela empresa Merz & Co e comercializada mediante licença, nos EUA pelos laboratórios Forest, atualmente Actavis, com o nome comercial de Namenda[®]; na UE pela H. Lundbeck com o nome comercial de Ebixa[®]; e no JP pela Daiichi Sankyo com o nome comercial de Mema[®]. Em 1989, foi lançada no mercado para o tratamento da demência. No entanto, foi com a comercialização a partir de 2002 na UE para a DA severa; e em 2004 e em 2011 nos EUA e no JP, respetivamente, para a DA moderada a severa, que atingiu a maior quota de mercado.¹⁴ A partir do ano de 2012 começa-se a registar uma queda nas vendas com a entrada do primeiro genérico no mercado na UE. Contudo, em 2013 esta tendência altera-se pela entrada no mercado da forma farmacêutica de libertação prolongada (Namenda XR[®]).¹⁵

Em 2014, registou-se um aumento de 4,7% em vendas acompanhado por uma alteração positiva, de 13,2%, no consumo (tabela 4).¹⁰ O Namenda XR[®] com um crescimento de 760%

anual desafia, neste momento, o Namenda[®], que ainda é o principal responsável por estes resultados (ver anexo XII).

Tabela 4: Vendas e consumo da memantina durante o ano de 2014 e 2013 no total de todas as formas farmacêuticas. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015¹⁰.

Todas as formas farmacêuticas de Memantina	Vendas			Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
	2014	2013	Percentagem	
	(em milhões de Euros)		de variação	
EUA	1.913,58	1.679,51	13,9%	4,9%
UE Top 5	226,19	335,19	-32,5%	21,5%
Resto da UE	109,08	163,98	-33,5%	21,6%
América Latina	112,96	103,67	8,9%	12,5%
Resto do Mundo	352,07	149,75	13,5%	8,6%
Mundialmente	2.713,69	2.592,14	4,7%	13,2%

Em 2014, a Actavis comunicou que pretende abandonar a comercialização e distribuição da forma farmacêutica oral sólida de libertação imediata, para se dedicar apenas à venda do Namenda XR[®]. De acordo com previsões da base de dados THOMSON AND REUTERS CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE¹³, acredita-se num aumento do valor de vendas da memantina no JP, pela empresa Daiichi, através da divulgação dos seus benefícios. Em maio de 2015, a Actavis, em parceria com a Adama, lançou no mercado uma dose fixa de donepezil com memantina de libertação prolongada (Arimenda[®]). Esta nova associação e a esperada continuação de explosão de vendas do Namenda XR[®] pela Actavis vão ser os principais reforços de vendas para estes próximos anos.

No entanto, é a partir de 2016 que se espera uma reviravolta nas vendas, altura em que devem ser comercializados os primeiros genéricos do Namenda XR[®] (ver anexo XIII).¹⁵

No anexo XIV é exposta a análise SWOT da memantina que nos permite ver claramente quais são os riscos a ter em conta e quais os problemas a resolver, assim como as vantagens e as oportunidades a potenciar e explorar.

Análise global do mercado

Quando se trata do tratamento da DA leve a moderada, a rivastagmina é, sem dúvida, o princípio ativo que apresenta melhores resultados atualmente, adivinhando-se que este

crescimento continue durante os próximos anos, devido ao enorme sucesso do Exelon Patch[®]. No caso do tratamento da DA severa, a memantina é a líder de mercado, prevendo-se que esta tendência se prolongue devido à introdução no mercado do Namenda XR[®].

Avaliação farmacoeconómica da DA

Foi realizada uma extensa pesquisa nas bases de dados eletrónicas *The Cochrane Library*, MEDLINE e NHS (*NHS Economic Evaluation*) e, após análise de todos os resultados, foi decidido usar como base o relatório, de 2012, “The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model”, elaborado pelo programa *The National Institute for Health Research Health Technology Assessment*. Esta análise económica compreende revisões sistemáticas de custo-efetividade disponíveis na literatura, uma revisão das análises de custo-efetividade submetidas pelos fornecedores ao *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e uma análise do modelo económico independente feito pelo grupo de avaliação tecnológica.

Após análise de toda a informação reunida concluiu-se que, no caso da Inglaterra e para o tratamento da DA leve a moderada, o donepezilo é a opção mais custo-efetiva. A análise de sensibilidade probabilística sugere que o donepezilo tem uma probabilidade de 28% de ser a opção mais custo-efetiva numa disposição para pagar (willingness-to-pay - WTP) de 41,7 milhões de euros por QALY (Quality-adjusted life year) ganho. Nos resultados determinísticos, o donepezilo domina os outros fármacos e o melhor suporte de tratamento sem medicação (MST) que, juntamente com os transdérmicos de rivastagmina, estão associados a maiores custos e menores QALYs. Embora, a galantamina tenha um custo total relativamente mais baixo que o donepezilo (96,82 milhões de euros vs 96,88 milhões de euros), os QALYs (1,616 vs 1,617) ganhos com o donepezilo são suficientes para o donepezilo superar a galantamina. A probabilidade da memantina ser custo-efetiva no tratamento da DA moderada a severa, comparando com o MST e a uma WTP de 41,7 milhões de euros, é de 38%.¹⁶

Estudos publicados por outros países, como a Alemanha, referem resultados concordantes com a realidade inglesa.

Capítulo II - Novos fármacos para o tratamento da DA em *pipeline*

Submissão de patentes para o tratamento da DA desde 2000 a 2015

Os avanços na compreensão da patogénese da doença e o aumento do número de novos casos de doença impulsionaram a investigação de terapias inovadoras nas últimas duas décadas.¹⁷

Entre 2000 e 2005 houve uma explosão de submissão de patentes de novas moléculas para o tratamento de DA. Até 2005 foram registadas cerca de 24000 patentes, das quais apenas 2153 patentes foram consideradas com um futuro promissor. Constatou-se que a maioria das moléculas se incluíam em dois grandes grupos: o grupo β A, que inclui as vacinas de péptidos e anticorpos β -amilóides, os agonistas de recetores de serotonina e os inibidores das secretase β e γ ; e o grupo Tau, que inclui as cinases e tratamentos hormonais de inibição de formação das fibrilhas tau, a inibição da fibrinólise, tendo como alvo o plasminogénio e a serina, e os inibidores de apoptose e IL1- β . A Pfizer, a GlaxoSmithKline e a Elan Pharmaceuticals foram as empresas que mais patentes submeteram durante este período nesta área.¹⁸ Importa não esquecer que a maioria das moléculas agora em Ensaio Clínico (ECs) de fase II ou III submeteram as suas patentes durante este período, relembrando o longo processo por que passa uma molécula até chegar ao mercado.

Numa pesquisa refinada na base de dados THOMSON AND REUTERS CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE¹⁹ obteve-se o resultado de 6859 patentes publicadas no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e de 5444 no *European Patent Office* (EPO), desde 1 de janeiro de 2010, para a DA. A nível mundial foram publicadas 8013 patentes. Destes números fazem parte tecnologias para tratamento e diagnóstico da DA. Após uma análise cuidada, verificou-se que a área de incidência de investigação continua a ser no grupo β A e no grupo Tau.¹⁹ No entanto, curiosamente estes números são consideravelmente inferiores ao período de 2010 a 2015.

Fármacos em Ensaio Clínico de fase II e fase III

Após a seleção da molécula líder, numa fase inicial, e de ultrapassados os estudos pré-clínicos, foram 64 os fármacos capazes de chegar a ECs de fase II e fase III, segundo a base de dados THOMSON AND REUTERS CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE²⁰. Esta nova geração de tratamentos são maioritariamente moléculas modificadoras da doença, agrupadas em fármacos moduladores da sinalização neuronal ou fármacos que têm como alvo a agregação β A (figura 6). Os fármacos moduladores da sinalização neuronal incluem os antagonistas dos

recetores nicotínicos e os inibidores de AChE, os agonistas da serotonina, os agonistas dos recetores muscarínicos ou os agonistas dos recetores 3 da histamina.

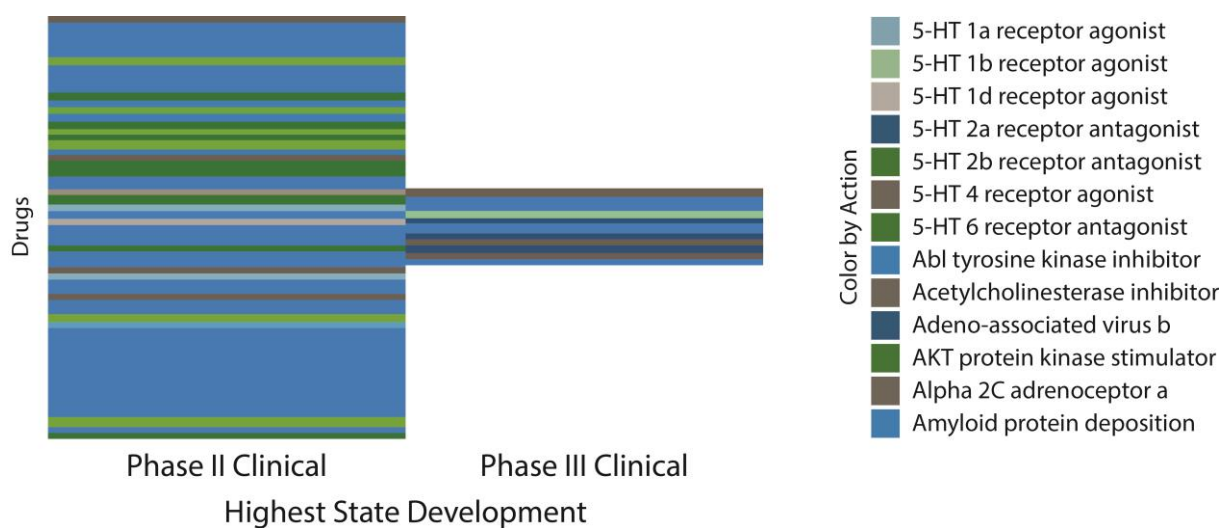


Figura 6: Estado de desenvolvimento de novos fármacos categorizados por alvo terapêutico.²⁰

A grande maioria destes fármacos encontra-se em fase II, pelo que existe uma grande esperança num futuro auspicioso para a DA. Devido à dificuldade de implementação de desenhos de ECs na DA e à falta de biomarcadores da doença, são muitos os fármacos que têm ficado pelo caminho.²¹ Todavia, está a ocorrer uma mudança na indústria com a implementação de desenhos de estudo alternativos, o desenvolvimento de biomarcadores e técnicas imagiológicas de diagnóstico, possibilitando um diagnóstico pré-sintomático e uma intervenção clínica atempada.²² A aprovação em 2013 pela FDA do Amyvid (Eli Lilly), radioligando de ligação β A, é um bom exemplo desta mudança.²³ São vários os fármacos que acompanhando esta nova tendência estão em estudo para a prevenção e tratamento pré-sintomático da DA, usando biomarcadores como forma de avaliar a eficácia. Esta tem sido uma ajuda valiosa para que fármacos em fase III de desenvolvimento tenham apresentado no geral bons resultados, projetando-se que a partir de 2017 comecem a chegar ao mercado. O conhecimento bioquímico e fisiopatológico aprofundado da doença tem levado empresas como a Pfizer, a Actavis, a Takeda pharmaceutical, a Eisai e a FORUM a investir em alternativas para o tratamento da DA. Estas são líderes em investigação de fármacos em fase II e III de ECs na DA, integrando no seu *pipeline* mais que um fármaco em investigação (figura 7). Na realidade, nem sempre as empresas com maior número de moléculas em I&D são as que apresentam melhores resultados na progressão das suas moléculas ao longo das fases de ECs. Tome-se o exemplo da Novartis que tem apresentado um pequeno leque de moléculas em I&D para a DA e que, através da criação de diversas parcerias com especialistas na área, tem conseguido apresentar alternativas interessantes à terapêutica atual.

Através de uma análise cuidada dos relatórios de cada um dos fármacos em investigação de fase II e III considerou-se que os fármacos com maior potencial clínico e comercial são o MK-8931 da Merck Sharp & Dohme (MSD), o Solanezumab da Eli Lilly, o Gantenerumab da Roche, a Idalopirdina da H. Lundbeck e o LMT-X da TauRx Therapeutics (Tabela 5). As empresas com maior expressão neste mercado vão ser abordadas detalhadamente no capítulo III.

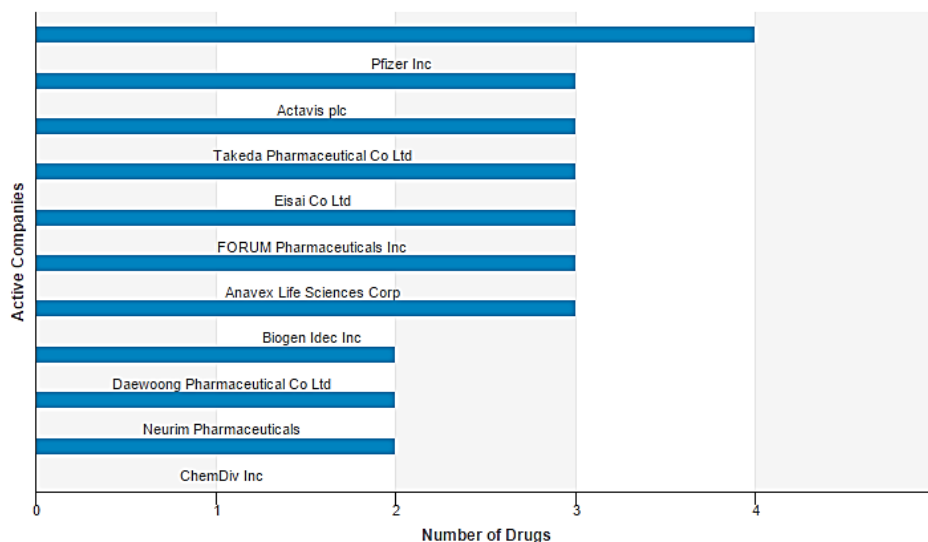


Figura 7: Top 10 de empresas com maiores investimentos em I&D de fármacos em fase II e III, em 2014.²⁰

Tabela 5: Seleção de fármacos em *pipeline*. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015²⁰.

Fármaco	Empresa	Fase
Modulador do metabolismo da proteína precursora amilóide		
MK-8931 (Inibidor da β -secretase)	MSD	III
Imunoterapias passivas		
Solanezumab	Eli Lilly	III
Gantenerumab	Roche	III
Modulador da sinalização neuronal		
Idalopirdina	H. Lundbeck	III
Inibidor da agregação Tau		
LMT-X	TauRx Therapeutics	III

1. MK-8931

A MSD está em processo de desenvolvimento do MK-8931, uma pequena molécula inibidora da BACE-1, para o potencial tratamento da DA.²⁴ Acredita-se que a DA é provocada por alterações na estabilidade da agregação β A, assim ao bloquear-se a produção de β A, através

da inibição da primeira protease necessária para a sua formação, β -secretase/BACE-I, é possível impedir a progressão da doença. Em abril de 2012, foram apresentados dados promissores de um estudo de fase I. Em doses únicas de 100 ou 500 mg, o fármaco reduziu a concentração de péptidos β A em 92% no líquido cérebro-espinal (CSF). O fármaco foi bem tolerado pelos doentes, não sendo registados efeitos adversos graves ou desistências do estudo. Este tem um tempo de semi-vida de 20 horas, sendo ideal para uma posologia de toma única diária.²⁵

No final de 2012 iniciou-se um estudo de fase II/III para o tratamento da DA, em que se avaliava a eficácia e segurança do MK-8931 contra placebo em doentes com DA leve a moderada. Este estudo teve a duração de 78 semanas em que foram testadas as doses de 12, 40 e 60 mg. Após análise dos dados de segurança da fase II do estudo, pelo *Data Monitoring Committee*, foi recomendada a sua continuação. O estudo na fase III pretende avaliar as alterações cognitivas e funcionais dos indivíduos com a administração de MK-8931, usando diversos testes e biomarcadores da DA, como a quantidade de proteínas Tau hiperfosforiladas presentes no CSF, o volume hipocampal e a evolução da agregação β A.²⁴

Em março de 2013, foram disponibilizados dados de um estudo com 32 doentes com DA leve a moderada. Estes demonstraram que a concentração de péptidos β A no CSF diminuiu 84%, indicando que a presença de elevadas concentrações β A não alterava as propriedades farmacodinâmicas e a farmacocinética do MK-8931.

Em novembro de 2013, foi iniciado um estudo de fase III para avaliar a eficácia e a segurança do MK-8931 em 1500 indivíduos com DA prodormal. A fase prodormal caracteriza-se pelo aparecimento subtil dos primeiros sintomas.²⁶ O *endpoint* primário pretende investigar as alterações que ocorrem segundo a escala *Clinical Dementia Rating scale-Sum of Box* (CDR-SB) até à semana 104.²⁴

O MK-8931 foi o primeiro inibidor do BACE-I a atingir uma fase tão avançada de estudos clínicos, a fase III. Este está protegido por patente nos EUA até 2030, esperando-se a sua entrada no mercado em 2018. Segundo a previsão da THOMSON AND REUTERS CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE²⁴, o MK-8931 vai render 209,239 milhões de euros em 2019 à MSD (ver anexo XV).

2. Solanezumab

O anticorpo monoclonal β A seletivo, solanezumab, está em fase de desenvolvimento pela Eli Lilly & Co para o tratamento intravenoso da DA pré-clínica e leve.²⁶ Estudos de fase I e fase II do solanezumab revelaram um aumento da quantidade de péptidos β A no plasma e alterações

semelhantes de CSF relacionados com a dose. Estes resultados sugeriram que o solanezumab podia ser eficaz na DA através de efeitos centrais ou da promoção do efluxo β A do sistema nervoso central para a circulação periférica.²⁸ Assim, a Eli Lilly realizou dois estudos de fase III para o tratamento da DA leve a moderada, o EXPEDITION 1 e o EXPEDITION 2. Ambos os estudos fracassaram ao não atingir o *endpoint* primário cognitivo e funcional, embora os *endpoints* secundários relacionados com a diminuição do declínio cognitivo tenham sido atingidos. Uma análise de dados dos dois estudos apontou para um abrandamento do declínio cognitivo no sub-grupo de doentes com DA leve, ao contrário do que ocorreu no sub-grupo de doentes com DA moderada, embora não tenha sido observada uma redução significativa do declínio funcional.²⁹

Assumindo estes resultados, a Eli Lilly decide iniciar um estudo de fase III em doentes com DA leve em julho de 2013. O objetivo é comparar o efeito do solanezumab com o do placebo em doentes com DA leve para avaliar o retardamento do declínio cognitivo e funcional.

Em janeiro de 2013, foi iniciado um estudo para investigar a eficácia do solanezumab na prevenção de DA pré-sintomática em indivíduos com idades compreendidas entre os 70 e 85 anos e com evidência de agregação β A no cérebro, detetada por Tomografia por Emissão de Positrões (PET) usando o Amyvid (Eli Lilly).²⁷

A Eli Lilly prevê colocar o solanezumab no mercado a partir de 2019, pois o EC de fase III atualmente em andamento deve estar concluído em 2018. Projeta-se que em 2019 o solanezumab renda 362,47 milhões de euros à Eli Lilly, devido ao desespero do mercado por alternativas ao tratamento atual da DA (ver anexo XVI).²⁷

3. Ganterumab

O ganterumab é um dos fármacos que figura no *pipeline* de 2015 da Roche. É uma grande aposta no potencial tratamento intravenoso e subcutâneo da DA.³⁰ Este é o primeiro anticorpo totalmente humano, pelo que existe menor risco de produção de anticorpos neutralizadores do fármaco, sendo por isso, uma opção de primeira escolha para administração a longo prazo. O ganterumab tem a vantagem de se ligar a agregados β A e não aos monómeros, conhecidos por ter uma ação neuroprotectora.³¹

Em estudos clínicos de fase I, o ganterumab apresentou, no geral, um perfil seguro e um bom nível de tolerância, embora tenham ocorrido dois casos de edema vasogénico. Nos estudos seguintes foi dada uma particular relevância a este facto.³²

Em Novembro de 2010, iniciou-se um estudo de fase II para avaliar a sua eficácia a nível cognitivo e funcional, a segurança e a farmacocinética em doentes com DA prodormal. Os

resultados foram animadores e o estudo foi expandido para um estudo piloto de fase III, que porém, foi suspenso pouco tempo depois por recomendação do *Data Monitoring Committee* devido há improbabilidade do ganterumab obter melhores resultados que o placebo (*futility analysis*).²⁹

Contudo, apesar destes resultados, estão atualmente em curso dois EC de fase III. Um estudo em doentes com DA prodormal ou leve e um estudo preventivo em indivíduos com DA pré-sintomática portadores da mutação ADAD. Estes estudos vão-nos permitir saber se as características bioquímicas, farmacológicas e farmacodinâmicas do ganterumab se vão traduzir em benefícios clínicos. Espera-se que uma intervenção precoce com o ganterumab, antes de se observarem danos significativos nos neurónios, esteja associada a um maior benefício para os doentes.³¹

O ganterumab tem entrada no mercado agendada para 2019, proporcionando um rendimento de 99,94 milhões de euros para esse mesmo ano (ver anexo XVII).³⁰

4. *Idalopirdina*

A H. Lundbeck está neste momento a desenvolver a idalopirdina. A idalopirdina é um antagonista do recetor 6 da serotonina (5-HT₆), expresso em áreas restritas do SNC envolvidas nos processos de aprendizagem e memória. Com base na evidência que o bloqueio dos recetores 5-HT₆ induz a libertação da AChE, a idalopirdina foi desenvolvida para a DA como adjuvante dos inibidores de AChE para melhorar a função cognitiva. Estudos de fase I revelaram que a idalopirdina é bem tolerada com efeitos secundários pouco significantivos.³³ Estudos de fase II, com administração concomitantemente de idalopirdina com donepezilo em doentes com DA moderada, demonstraram que com a dose fixa de 10mg/dia houve uma melhoria significativa da função cognitiva comparando com o placebo, atingindo-se assim, o *endpoint* primário. A idalopirdina apresentou resultados positivos nos *endpoints* secundários, que incluíam a medição do estado mental global e o nível de execução das atividades diárias comparando com doentes tratados com donepezilo.³⁴

Nos últimos anos têm vindo a decorrer ECs de fase III. Um primeiro estudo tem como objetivo avaliar as alterações na DA segundo a escala *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog) e a *Clinical Global Impression of Change Scale* (CGIC), bem com as alterações de execução das atividades do dia-a-dia. Um estudo mais recente pretende avaliar a segurança e a tolerabilidade a longo prazo da idalopirdina em administração concomitante com o donepezilo.

Os resultados obtidos são bastante animadores. Pensa-se que o potente efeito inibidor da idalopirdina no citocromo 206 (CYP206) possa aumentar a biodisponibilidade do donepezilo, ou seja, entende-se haver uma interação farmacocinética que pode aumentar o efeito clínico residual dos inibidores de AChE.

A H. Lundbeck julga, a partir de 2018, assegurar os primeiros ganhos com a idalopirdina, com um rendimento de 65,06 milhões de euros a partir de 2019 (ver anexo XVIII).³⁵

5. LMT-X

A TauRx Therapeutics é detentora da patente do LMT-X, um profármaco do Cloreto de Metiltionínio (MTC) e inibidor oral de segunda geração da agregação Tau. O LMT-X está em estudo para a potencial prevenção de doenças neurodegenerativas como a DA.³⁶ ECs de fase II sugeriram que o fármaco MTC administrado três vezes ao dia na dose de 60 mg abrandava o declínio cognitivo. No entanto, este efeito não foi observado na dose de 100 mg. Este problema deve-se à dificuldade de libertação do MTC de cápsulas a doses mais elevadas. Adicionalmente, o MTC apresentou uma baixa tolerabilidade.³⁷ A TauRx decidiu então, criar uma versão mais estável do MTC, o LMT-X, que em estudos de fase II provou ser melhor tolerado e absorvido que o MTC, com o benefício de poder ser administrado oralmente duas vezes por semana.³⁸ Este EC de fase II também revelou que o LMT-X era capaz de reduzir significativamente ou estabilizar o declínio cognitivo em doentes com DA leve a moderada.³⁷ Estes dados promissores deram início a ECs de fase III. No momento, está a decorrer um EC de fase III em doentes com DA leve e, um outro, em doentes com DA leve a moderada. Aguarda-se os primeiros resultados no início de 2016.³⁶

Em Janeiro de 2015 a TauRx acreditava poder lançar o LMT-X no mercado no início de 2017, contudo, apesar dos bons resultados não foram feitas previsões de vendas para este produto.

Capítulo III - Perfil de empresas farmacêuticas líderes ou com *pipelines* promissores na DA

As empresas farmacêuticas líderes de mercado no tratamento da DA, como a Pfizer, a Novartis, a H. Lundbeck, a Janssen e a Actavis, têm observado uma mudança no seu mercado com a perda de patente dos seus produtos. Neste contexto, estas empresas têm feito grandes investimentos de capital e tempo na investigação de novos fármacos com os quais possam continuar a liderar o mercado.

A descoberta de um medicamento capaz de prevenir ou impedir o avanço da DA pode representar ganhos muito significativos para uma empresa. Portanto, são várias as empresas

interessadas em descobrir terapêuticas eficientes e seguras para a DA, porém nem todas têm sido bem-sucedidas. Hoje em dia, são a MSD, a Eli Lilly e a Roche que apresentam os *pipelines* mais promissores. Estas, como outras grandes empresas, foram obrigadas a adotar estratégias alternativas, passando a colaborar com outras empresas farmacêuticas e/ou pequenas start-up's. Pequenas empresas farmacêuticas, que entenderam haver um nicho de mercado nas doenças neurodegenerativas, têm contribuído significativamente no combate à DA, como é o caso da TauRx Therapeutics. Uma outra alternativa adotada pela grandes empresas tem sido a aquisição de pequenas empresas que apresentam *pipelines* e/ ou portfólios interessantes, como é o caso da Schering- Plough pela MSD, adquirindo o MK-8931 para o seu *pipeline*²⁴, e da Saegis Pharmaceuticals pela H. Lundbeck, conquistando a idalopirdina para o seu *pipeline*³⁵. Na tabela 6 apresenta-se as empresas envolvidas na comercialização e investigação dos fármacos anteriormente abordados. Sucintamente é indicado o valor despendido em I&D, a estratégia adotada pela empresa para a DA, as parcerias estabelecidas e os fármacos que se encontram em *pipeline* durante o ano de 2015. Relativamente à empresa Janssen Pharmaceutica NV pela dificuldade em apresentar dados relativos a esta é apresentada uma análise da empresa multinacional, Johnson & Johnson.

Capítulo IV – Incentivos à I&D na DA

A DA representa custos incombustíveis para qualquer país, estimando-se que os presentes valores venham a triplicar em 2050 com o envelhecimento da população se um tratamento eficaz não for lançado no mercado. Têm sido vários os esforços de grandes empresas farmacêuticas em desenvolver um tratamento alternativo para a DA. A par dos investimentos das empresas farmacêuticas verifica-se também um forte investimento de instituições públicas, com várias iniciativas a nível internacional. Neste sentido, a UE e os EUA decidiram criar programas de incentivo para acelerar o desenvolvimento de moléculas inovadoras. Na UE através do programa *Innovative Medicines Initiative* (financiado em 50% pelo programa Horizonte 2020) foram disponibilizados 3,3 mil milhões de euros até 2024.⁵⁰ Nos EUA, o programa *Accelerating Medicines Partnership*, uma colaboração do *National Health Institute* e da FDA, tem um orçamento de 117,21 mil milhões de euros para os próximos 5 anos.⁵¹

Estes programas pretendem a partilha de recursos e a coordenação de esforços entre especialistas da indústria farmacêutica, universidades, pequenas empresas biotecnológicas e associações de doença e doentes, a nível mundial, com o objetivo de até ao ano de 2025 ser encontrado um tratamento eficaz.

Tabela 6: Empresas envolvidas na comercialização e I&D de fármacos na DA. N.A.: Não aplicável. ^{39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49}

Doença de Alzheimer					
Empresa	Investimento em I&D em 2014 (milhões de euros)	Produto lançado no mercado	Estratégias adotadas	Parcerias	Fármacos em <i>pipeline</i>
Pfizer	1.137	Aricept®	Colaboração com especialistas da área.	Alzheimer's Drug Discovery Foundation.	SAM-760 em fase II; PF-0664867 em fase I
Novartis	8.780	Exelon®	Colaborações estratégicas para o desenvolvimento de novos produtos.	Innovative Medicines Initiative; Instituto de Alzheimer Banner.	CAD-106 em fase II
Actavis	964	Namenda®	Diferenciação dos produtos de maior procura. Colaborações e alianças estratégicas para aquisição de novos produtos. Aquisição de produtos ou empresas	N.A.	N.A.
Johnson & Johnson (Janssen)	569	Razadyne®	Colaborações e alianças estratégicas para o desenvolvimento de novos produtos.	AC Immune	ACI-35 em fase Ib
H. Lundbeck A/S	376	Ebixa® (memantina)	Continuar o desenvolvimento dos seus conhecimentos em neurociência.	Desconhecido	Idalopirdina em fase III
MSD	6.590	N.A.	Desenvolvimento de novos produtos ou de novas indicações de produtos existentes.	Desconhecido	MK-8931 em fase III
Roche	7.620	N.A.	Investigação de novos produtos nos seus laboratórios.	Desconhecido	Ganterumab em fase III
Eli Lilly	4.330	N.A.	I&D de biomoléculas direcionadas.	Desconhecido	Solanezumab em fase III
TauRx Therapeutics	N.A.	N.A.	I&D de novos tratamentos tendo como base o mecanismo de desenvolvimento das proteínas Tau	Universidade de Aberdeen	LMT-X em fase III

Conclusão

A previsão do aumento da prevalência da DA nas próximas décadas levou a que os sistemas sociais e de saúde, de países desenvolvidos e em desenvolvimento, exercessem elevada pressão nas companhias farmacêuticas para que um tratamento preventivo ou modificador da doença seja urgentemente encontrado.²²

O mercado da DA tem sofrido um declínio desde 2012, com a perda de patente dos únicos produtos atualmente no mercado, o Aricept[®], o Exelon[®], o Razadyne[®] e o Namenda[®]. Todavia, estes produtos não correspondem às necessidades do mercado, ao serem fármacos que apenas tratam a sintomatologia da doença e que não impedem a sua progressão.

Aproveitando esta necessidade por corresponder, as grandes empresas farmacêuticas e start-ups têm investido tempo e dinheiro na I&D de um novo fármaco que possa prevenir ou alterar a progressão da doença, um fármaco modificador da doença.

O *pipeline* de fármacos em ECs de fase II e fase III é promissor, com os aglomerados β A e os aglomerados de proteínas Tau como principais alvos terapêuticos. O MK-8931, o solanezumab, o ganterumab, a idalopiridina e o LMT-X têm apresentado bons resultados em ECs de fase II, pelo que se aguarda com grande expectativa os resultados dos seus ECs de fase III. Apesar das inúmeras moléculas que não foram bem-sucedidas em ECs de fase III, existe uma esperança no horizonte com a implementação de novos desenhos de estudo e a descoberta de novos marcadores biológicos da doença.

Se alguma das moléculas atualmente em fase III for bem-sucedida, espera-se uma reviravolta no mercado a partir de 2018. A empresa detentora dos direitos de comercialização deste novo fármaco vai assumir uma posição de destaque nesta área ao ser a única a satisfazer este mercado em expansão com a consequente possibilidade de definição de preços.

Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **WHO | Dementia** [Em linha]. [S.l.] : World Health Organization, 2014, atualizado em 2015. [Acedido a 27 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.
2. ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **2015 Alzheimer's disease Facts and Figures**. Alzheimer's & Dementia. Vol.3, nº11(2015) p.16,21.
3. DONG, Suzhen *et al.* - **Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a re-evaluation of amyloid cascade hypothesis**. Translational Degeneration. Vol.1, nº18 (2012) p. 560–574.
4. MARTIN, Ludoviv; LATYPOVA, Xenia; TERRO, Faraj - **Post-translational modifications of tau protein: Implications for Alzheimer's disease**. Neurochemistry International. Vol.58, nº4 (2011) p. 458-471.
5. BIRD, Thomas D.; MILLER, Bruce L. - **Alzheimer's Disease and Other Dementias** [Em linha]. Twenty Fourth Edition ed. [S.l.] : Elsevier Inc., 2010 [Acedido a 8 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118392966.ch15/summary>.
6. HERRMANN, Nathan *et al.* - **Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review**. Drugs. Vol.71, nº15 (2011) p.2031–2065.
7. PATEL, Laxeshkumar; GROSSBERG, George T. - **Combination therapy for Alzheimer's disease**. Drugs & aging. Vol.28, nº7 (2011) p. 539–546.
8. MOUNT, Claire; DOWNTON, Christian - **Alzheimer disease: progress or profit?** Nature medicine. Vol.12, nº7 (2006) p. 780–784.
9. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Donepezil Hydrochloride - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 1996, atualizado em 2015, p.2-29. [Acedido a 25 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
10. THOMSON REUTERS NEWPORT - **NEWPORT** [Em linha]. 2015. [Acedido a 20 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:thomsonreuterslifesciences.com>.
11. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Rivastigmine - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 1996, atualizado em 2015, p.2-20. [Acedido a 28 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
12. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Rivastigmine (transdermal) - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2005, atualizado em 2015, p.2-14. [Acedido a 28 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.

13. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Galantamine - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 1996, atualizado em 2015, p.2-22. [Acedido a 28 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
14. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Memantine Hydrochloride - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 1996, atualizado em 2015, p.2-31. [Acedido a 28 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
15. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Memantine Hydrochloride (extended release) - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2009, atualizado em 2015, p.9-11. [Acedido a 28 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
16. BOND, M. *et al.* - **The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model.** Health technology assessment. Vol.16, nº21 (2012) p.131–142.
17. S. SHAH, Reena *et al.* - **Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease.** Biomedicine & Pharmacotherapy 62. Vol.80, nº12 (2008) p. 686–691.
18. LLOYD, Mike; MOKDSI, George; SPIELTHENNER, Doris - **Clearing the fog: patenting trends for the treatment of Alzheimer's disease.** Pharmaceutical Patent Analyst. Vol.1, nº4 (2012) p. 437–455.
19. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Current Development Status (Indication: Alzheimers disease) Status: Patent** [Em linha]. Thomson Reuters, 2015. [Acedido a 28 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
20. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Current Development Status (Indication: Alzheimers disease) Status: Phase_2_3** [Em linha]. Thomson Reuters, 2015. [Acedido a 9 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
21. CUMMINGS, Jeffrey L. - **Controversies in Alzheimer's disease drug development.** Int. Rev. Psychiatry. Vol.20, nº4 (2008) p.389–395.
22. GERALD, Zelicia; OCKERT, Waldemar - **Alzheimer's disease market: hope deferred.** Nature Reviews Drug Discovery. Vol.12, nº1 (2013) p.19–20.
23. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Florbetapir (18F) - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2007, atualizado em 2015, p.2-3. [Acedido a 31 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.

24. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **MK-8931 - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2006, atualizado em 2014, p.2-7. [Acedido a 31 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
25. MENTING, Kelly Willemijn; CLAASSEN, Jurgen A. H. R. - **β -secretase inhibitor: a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease**. *Frontiers in aging neuroscience*. Vol.6 (2014) p.165.
26. WELSH-BOHMER, Kathleen A. - **Defining «prodromal» Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and Lewy body dementia: are we there yet?** *Neuropsychology review*. Vol.18, nº1 (2008) p. 70–72.
27. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Solanezumab - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2007, atualizado em 2015, p.2-9. [Acedido a 25 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
28. FARLOW, Martin *et al.* - **Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease**. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. Vol.8, nº4 (2012) p. 261–271.
29. S. DOODY, Rachele *et al.* - **Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease**. *The New England Journal of Medicine*. [Em linha]. (2014) p. 311-321 [Acedido a 31 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1312889#t=articleTop>.
30. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Gantenerumab - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2005, atualizado em 2015, p.2-9. [Acedido a 25 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
31. NOVAKOVIC, Dijana *et al.* - **Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease**. *Drug Design, Development and Therapy*. Vol.7 (2013) p.1359–1364.
32. PANZA, Francesco *et al.* - **Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease**. *Expert Review of Neurotherapeutics*. Vol.14, nº9 (2014) p. 973–986.
33. GALIMBERTI, Daniela; SCARPINI, Elio - **Idalopirdine as a treatment for Alzheimer's disease**. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. (2015) p. 1–7.
34. WILKINSON, David; WINDFELD, Kristian; COLDING-JØRGENSEN, Eskild - **Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial**. *The Lancet Neurology*. Vol.13, nº11 (2014) p. 1092–1099.

35. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Idalopirdine - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2002, atualizado em 2015, p.2-11. [Acedido a 25 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
36. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **LMT-X - Drug Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2009, atualizado em 2015, p.2-3. [Acedido a 25 de maio de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
37. GRÜNINGER, Fiona - **Invited review: Drug development for tauopathies.** *Neuropathology and Applied Neurobiology*. Vol.41, nº1 (2015) p. 81–96.
38. WISCHIK, Claude M.; HARRINGTON, Charles R.; STOREY, John M. D. - **Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer’s disease.** *Biochemical pharmacology*. Vol.88, nº4 (2014) p.529–539.
39. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Pfizer Inc. - Company Report** [Em linha]. Thomson Reuters, 2003, atualizado em 2015, p.2-11. [Acedido a 9 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet:WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
40. PFIZER - **2014 Pfizer Financial Report** [Em linha]. (2015) p.3-8 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: http://www.pfizer.com/system/files/presentation/2014_Pfizer_Financial_Report.pdf.
41. ROHILLA, Sandeep - **Pfizer Pipeline** [Em linha]. (2015) p.4-7. [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: WWW:<URL:papers3://publication/uuid/3CB6CA62-4D48-4E91-9FED-CD642404488F>.
42. NOVARTIS - **Novartis Annual Report 2014**[Em linha]. (2015) p.22-48. [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-annual-report-2014-en.pdf>.
43. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Actavis plc - Company Report** [Em linha]. (2015) p.63-65 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <URL:cortellis.thomsonreuters.com>.
44. JOHNSON & JOHNSON - **Johnson & Johnson - Annual Report 2014** [Em linha]. (2015) p.8-13 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: http://files.shareholder.com/downloads/JNJ/212312255x0x815170/816798CD-60D9-4653-BB5A-50A66FD5B9E7/JNJ_2014_Annual_Report_bookmarked_.pdf.
45. H. LUNDBECK - **H. Lundbeck Annual Report 2014** [Em linha]. (2015) p.8-13 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: http://files.shareholder.com/downloads/AMDA-GGC00/297083688x0x807214/A8F359F5-3A70-4CA9-BBF8-B07292503FB4/Lundbeck_Annual_Report_2014.pdf.

46. MERCK & CO - **Merck & Co Annual Report 2014** [Em linha]. (2015) p.5-17 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: http://files.shareholder.com/downloads/JNJ/212312255x0x815170/816798CD-60D9-4653-BB5A-50A66FD5B9E7/JNJ_2014_Annual_Report_bookmarked_.pdf.
47. ROCHE - **Roche annual report 2014** [Em linha]. (2015) p.20-78 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.roche.com/gbl4e.pdf>.
48. ELI LILLY - **Eli Lilly annual report 2014** [Em linha]. (2015) p.1-12 [Acedido a 2 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://files.shareholder.com/downloads/LLY/216296246x0x817287/495067E5-24AE-4E84-B1F9-7DCF4CD1444B/English.PDF>
49. TAURX - **TauRx** [Em linha]. [Acedido a 1 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://taurx.com/>.
50. NORSTEDT, Irene - **Innovative Medicines Initiative Alzheimer's disease projects launch joint platform** [Em linha]. Bruxelas: Innovative Medicines Initiative, 2015. [Acedido a 22 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.imi.europa.eu/content/press-release-imi-ad-platform>
51. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH - **Accelerating medicines Partnership: Alzheimer's Disease** [Em linha]. Rockville Pike: National Institute of Health: Turning Discovery into Health, 2015. [Acedido a 22 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.nih.gov/science/amp/alzheimers.htm>
52. THOMSON REUTERS CORTELLIS - **Current Development Status (Indication: Alzheimers disease) Status: Launched** [Em linha]. Thomson Reuters, 2015. [Acedido a 9 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: [WWW:<URL:cortellis.thomsonreuters.com>](http://WWW.cortellis.thomsonreuters.com).

Anexos

Anexo I – Fármacos comercializados para o tratamento da DA. Adaptado de THOMSON REUTEURS CORTELLIS, 2015. ⁵²

Fármaco	Empresas Ativas	Indicações	Modo de ação	Estado	Formas Farmacêuticas	Nome Comercial
Donepezilo	Daewoong Pharmaceutical Co Ltd; Eisai Co Ltd; Pfizer Inc; Wyeth-Ayerst International Inc	DA	Inibidor AChE	Lançado	Sólida oral de libertação imediata (Cápsulas);	Aricept®
Donepezilo (forma oral de libertação prolongada)	Eisai Co Ltd; Pfizer Inc	DA	Inibidor AChE	Lançado	Sólida oral de libertação prolongada (Comprimidos);	Aricept SR®
Donepezilo (xarope)	Eisai Co Ltd	DA	Inibidor AChE	Lançado	Oral líquida (Suspensão);	Aricept syrup®
Donepezilo (libertação imediata)	Eisai Co Ltd; Pfizer Inc	DA	Inibidor AChE	Lançado	Sólida oral de libertação imediata (Comprimidos);	Aricept (ODT)®
Rivastigmina	Novartis AG	DA; Demência; Demência Vascular	Inibidor AChE	Lançado	Sólida oral de libertação imediata (Cápsulas);	Exelon®
Rivastigmina (transdérmico)	Novartis AG; Ono Pharmaceutical Co Ltd	DA; Demência	Inibidor AChE	Lançado	Transdérmica;	Exelon Patch®
Galantamina	Johnson & Johnson; Shire Pharmaceutical Development Ltd; Takeda Pharmaceutical Co Ltd	DA	Inibidor AChE	Lançado	Sólida oral de libertação imediata; Líquida oral; Sólida oral de libertação prolongada (Comprimidos)	Razadyne®
Memantina	Actavis plc; Daiichi Sankyo Co Ltd; H Lundbeck A/S; Merz & Co GmbH	DA; Síndrome de Asperger; Autismo; Distúrbio Bipolar I; Distúrbio Cognitivo;etc	Antagonista do recetor NMDA	Lançado	Sólida oral de libertação imediata (Cápsulas); Líquida oral	Axura® (Daiichi Sankyo); Ebixa® (H. Lundbeck); Namenda® (Actavis)
Memantina (libertação prolongada)	Actavis plc; Merz & Co GmbH	DA, Síndrome de Asperger; Autismo	Antagonista do recetor NMDA	Lançado	Sólida oral de libertação prolongada (Cápsulas)	Namenda XR
Memantina (libertação prolongada) + Donepezilo	Actavis plc; Adamas Pharmaceuticals Inc	DA	Inibidor AChE; Antagonista do recetor NMDA	Lançado	Forma sólida oral de libertação prolongada (Cápsulas)	Arimenda

Anexo II – Tabela de previsão de vendas mundiais do donepezilo desde 2015 a 2020.

Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.⁹

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2015	475,89
2016	411,66
2017	371,40
2018	331,44
2019	261,80
2020	157,52

Anexo III – Total de vendas e variação de vendas e consumo do donepezilo na forma farmacêutica sólida oral de libertação imediata, na forma farmacêutica sólida oral de libertação prolongada e na forma farmacêutica líquida oral, a nível mundial, entre 2014 e 2013. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015.¹⁰

Forma Farmacêutica	Total de vendas (em milhões de Euros) 2014	Percentagem de variação de vendas (2014-2013)	Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
Sólida oral de libertação imediata	1.176,70	-22,1%	2,5%
Sólida oral de libertação prolongada	0,359	100%	111,5%
Líquida oral	4,22	56,7%	65,6%

Anexo IV - Análise SWOT do donepezilo na indicação terapêutica de DA. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.⁹

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<p>Primeiro inibidor de AChE a chegar ao mercado. Tem uma experiência clínica de 15 anos.</p> <p>É o tratamento padrão aprovado para a DA leve, moderada e severa nos EUA.</p> <p>Segundo o estudo “Alzheimer’s Disease Cooperative Study activities of Daily Living</p>	<p>O Aricept® apenas permite o alívio sintomático, não sendo um tratamento modificador da doença, possui, portanto, eficácia temporária.</p> <p>Revela uma eficácia marginal, comparando com o placebo as melhorias clínicas não são significativas.</p>

<p>scale”, o donepezilo aumenta significativamente a cognição em doentes com DA leve a moderada e apresenta melhoria significativa da DA severa, num período de 6 meses.</p> <p>Foram observados resultados bastante positivos em doentes afetados severamente com DA, comparativamente a doentes em etapas iniciais da doença.</p> <p>O Aricept® é de toma única diária. Além disso, está disponível numa ampla variedade de formulações, incluindo a formulação líquida oral que aumenta a compliance em doentes com dificuldade de deglutição.</p> <p>O donepezilo está disponível em diversas dosagens (5, 10 e 23 mg), o que permite o aumento de dose sem aumentar a quantidade de comprimidos tomados.</p>	<p>Está disponível apenas em formulações orais, limitando o seu uso a doentes incapazes de engolir, ao contrário do Exelon® que existe na forma farmacêutica transdérmica.</p> <p>Tem um grande impacto nos padrões do sono ao contrário do Razadyne®.</p> <p>Foram descontinuados vários estudos para novas indicações terapêuticas, nomeadamente para a demência vascular, a dificuldade de aprendizagem em crianças, a síndrome de Down e a demência associada à doença de Parkinson.</p> <p>O registo para uma formulação transdérmica não foi aprovado pela FDA.</p> <p>Os efeitos adversos mais comuns são: náusea, diarreia, insónia, vômitos, câibras musculares, fadiga, anorexia, bradicardia e paragem cardíaca.</p> <p>Apresenta interações farmacológicas com medicamentos anticolinérgicos e efeito sinérgico potenciado com a administração concomitante de succinilcolina e agonistas colinérgicos.</p> <p>A patente expirou na maioria das regiões.</p>
<p>Oportunidades</p>	<p>Ameaças</p>
<p>A DA tem elevada prevalência, de acordo com a OMS, e estima-se que os valores atuais vão duplicar a cada 20 anos.</p> <p>O Aricept® está aprovado no tratamento de DA leve, moderada e severa nos EUA, permitindo uma continuidade do tratamento, ao contrário de produtos orais como o Exelon® e o Razadyne®, que apenas estão aprovados no tratamento de DA leve e</p>	<p>As guidelines de tratamento também recomendam o uso de inibidores de AChE como o Exelon®, com a conveniência de existir em formulações oral e transdérmica; e recomendam o Razadyne® como primeira linha de tratamento para doentes com DA moderada.</p>

<p>moderada, e do Namenda[®], que apenas está aprovado no tratamento de DA moderada a severa.</p> <p>As guidelines de tratamento recomendam o Aricept[®] como tratamento de primeira linha em doentes com DA leve.</p> <p>Combinação terapêutica com Namenda[®] quando a DA progride para moderada. Uma combinação fixa de Namenda XR[®] e Aricept[®] foi desenvolvida, sendo lançada no mercado em maio de 2015, evitando assim o aumento da quantidade de comprimidos tomados.</p> <p>O Aricept[®] sendo de toma diária única é mais conveniente que o Namenda[®], logo considera-se ser uma alternativa terapêutica na DA moderada a severa.</p> <p>Com a melhoria dos métodos de diagnóstico e a descoberta de biomarcadores da doença é possível o tratamento da pré-DA e da DA prematura, possibilitando a expansão do mercado.</p>	<p>O Razadyne[®] é usado preferencialmente no tratamento, devido ao seu reduzido impacto nos padrões de sono ao inverso do Aricept[®].</p> <p>A I&D de terapias modificadoras da doença, como imunoterapias ou inibidores da β-secretase, se comercializadas, podem levar ao domínio do mercado, devido à falta de capacidade de resposta das terapias atuais.</p> <p>Além disso, está em estudo a aplicação destas novas terapias na prevenção da DA em doentes de elevado risco.</p> <p>Erosão do mercado devido ao surgimento de genéricos do Aricept[®]. Os genéricos entraram na maioria dos mercados em fevereiro de 2012, provocando uma erosão significativa nas vendas do produto de marca.</p> <p>O mercado de Aricept[®] também foi afetado pela entrada no mercado de genéricos do Exelon[®] em 2011.</p>
--	---

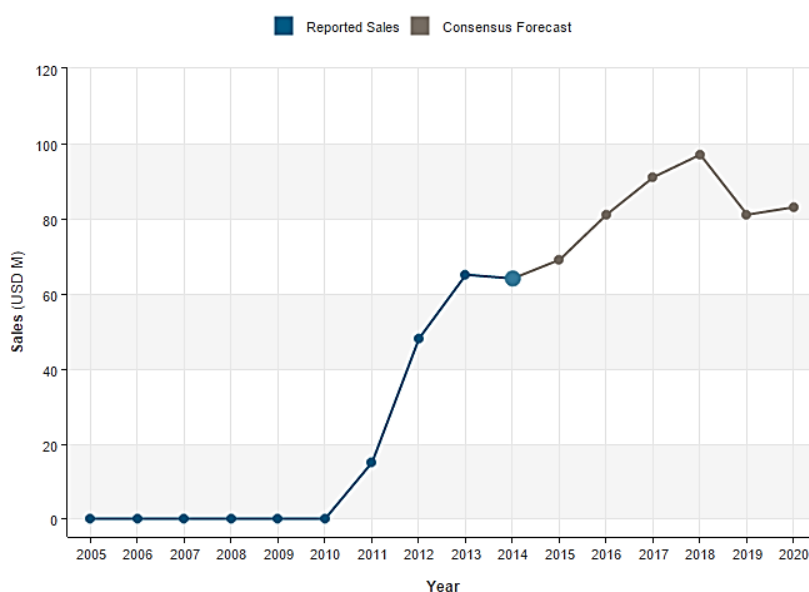
Anexo V – Total de vendas e variação de vendas e consumo da rivastigmina na forma farmacêutica sólida oral de libertação imediata, na forma farmacêutica líquida oral e na forma de transdérmico, a nível mundial, entre 2014 e 2013. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015.¹⁰

Forma Farmacêutica	Total de vendas (em milhões de Euros) 2014	Percentagem de variação de vendas (2014-2013)	Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
Sólida oral de libertação imediata	119,94	-13,6%	-2,1%
Líquida oral	8,07	-21,7	14,9%
Transdérmico	1.059,63	3,1%	5,7%

Anexo VI - Previsão de vendas mundiais da rivastigmina desde 2015 a 2019. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.¹⁰

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2015	822,601
2016	801,894
2017	711,030
2018	672,313
2019	533,093

Anexo VII - Gráfico de vendas e previsões de vendas do Exelon® transdérmico.¹²



Anexo VIII - Análise SWOT da rivastigmina na indicação terapêutica de DA. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.¹¹

Pontos fortes	Pontos fracos
<p>O Exelon® pertence à classe dos inibidores da AChE, a eficácia da sua formulação oral é comparável com a do padrão Aricept®.</p> <p>Foram apontadas melhorias significativas na memória e na capacidade de manter as atividades diárias no estudo de 6 meses, IDEAL.</p>	<p>Apenas oferece alívio sintomático, não possuindo um efeito modificador da doença, por isso, possui uma eficácia temporária.</p> <p>Os efeitos secundários mais comuns incluem náuseas e vômitos, anorexia e perda de peso. Interage com colinomiméticos.</p> <p>O Exelon® oral tem o inconveniente de serem necessárias duas tomas diárias, ao</p>

<p>A nível mundial, está disponível para o tratamento da DA leve a moderada.</p> <p>Numa avaliação realizada durante um período de tratamento de 24 semanas, demonstrou-se que a formulação transdérmica reduz significativamente a incidência de náuseas e de vômitos, comparando com a formulação oral de Exelon[®].</p> <p>Possui reduzido potencial de interação fármaco-fármaco, tornando-o seguro para doentes polimedicados para diferentes comorbilidades.</p> <p>O transdérmico, sendo de dose única diária, é mais conveniente que a toma de duas doses diárias de Exelon[®] oral e de Namenda[®]. O Exelon Patch[®] também tem um chip eletrónico integrado, que informa quando é necessária uma reposição de dose. Está disponível em diversas dosagens (4.6mg/24hrs, ou 9.5mg/24hrs ou 13.3mg/24hrs), o que facilita a transição para doses mais elevadas, além disso o seu uso não está limitado pela dificuldade de deglutição.</p> <p>A patente de formulação que cobre o Exelon Patch[®] expira em 2019 na maioria dos mercados.</p>	<p>contrário do Exelon Patch[®], do Namenda[®] e do Aricept[®] de libertação prolongada em que apenas é necessária uma toma diária.</p>
<p>Oportunidades</p>	<p>Ameaças</p>
<p>A DA tem elevada prevalência, de acordo com a OMS, e estima-se uma duplicação dos valores a cada 20 anos.</p>	<p>As guidelines de tratamento também recomendam o uso de outros inibidores da AChE, o Aricept[®] e o Razadyne[®], como</p>

O Exelon Patch[®] está aprovado nos EUA para o tratamento de DA leve, moderada e severa, permitindo uma continuidade do tratamento. Ao contrário de outros concorrentes, como o Exelon[®] oral e o Razadyne[®], que estão aprovados para o tratamento da DA leve a moderada, e do Namenda[®] que está aprovado no tratamento de DA moderada a severa.

A canibalização da percentagem de mercado do Exelon[®] oral pelo Exelon Patch[®] deve-se, principalmente, à sua maior conveniência e a um perfil de efeitos secundários gastro-intestinais mais favoráveis. O Exelon Patch[®] revitalizou a marca Exelon[®] após o seu lançamento em 2007, sendo que, em 2014 o produto transdérmico gerou a grande maioria das receitas da marca Exelon[®].

A promoção contínua da otimização da formulação transdérmica pode traduzir-se num ganho de mercado, que atualmente corresponde ao Aricept[®] e ao Razadyne[®] libertação prolongada.

primeira linha de tratamento em doentes com DA leve.

A I&D de terapias modificadoras da doença, como imunoterapias ou inibidores da β -secretase, se comercializadas, podem levar ao domínio do mercado devido à falta de capacidade de resposta dos tratamentos atuais. Além disso, está em estudo a aplicação destas novas terapias na prevenção da DA em doentes de elevado risco.

O Namenda[®], o líder de mercado no tratamento de Alzheimer, tem a vantagem de ser o primeiro no mercado para DA severa, sendo um desafio tirá-lo deste posto. Além disso, também está disponível Namenda[®] de libertação prolongada com a dose diária de toma única num grande intervalo de dosagens farmacêuticas.

Anexo IX – Total de vendas e variação de vendas e consumo da galantamina na forma farmacêutica sólida oral de libertação imediata, na forma farmacêutica sólida oral de libertação prolongada, na forma farmacêutica líquida oral e na forma farmacêutica injetável, a nível mundial, entre 2014 e 2013. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015.¹⁰

Forma Farmacêutica	Total de vendas (em milhões de Euros) 2014	Percentagem de variação de vendas (2014-2013)	Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
Sólida oral de libertação imediata	176,94	9,9%	16,4%
Sólida oral de libertação prolongada	165,71	-16,8%	-8,8%
Líquida oral	7,63	-1,2%	-7,9%
Injetável	5,47	17,3%	4,1%

Anexo X - Previsão de vendas mundiais da galantamina desde 2015 a 2019. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.¹³

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2015	147,98
2016	157,98
2017	168,64
2018	179,93
2019	161,79

Anexo XI - Análise SWOT da galantamina na indicação terapêutica da DA. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.¹³

Pontos fortes	Pontos fracos
<p>O Razadyne[®] pertence à classe dos inibidores de AChE, que atualmente são o tratamento padrão no tratamento da DA.</p> <p>O Razadyne[®] provoca um menor impacto nos padrões de sono comparando com o</p>	<p>Foi o terceiro inibidor de AChE a aparecer no mercado, depois do Aricept[®] e do Exelon[®].</p> <p>Está limitado a doentes com DA leve a moderada, ao contrário do Exelon Patch[®] e do Aricept[®] que foi aprovado para o</p>

<p>Aricept[®]. Isto deve-se ao reduzido tempo de semi-vida do Razadyne[®].</p> <p>Diferencia-se do Aricept[®] ao possuir um duplo modo de ação, pois inibe a AChE e atua como modulador alostérico nos recetores nicotínicos da AChE.</p> <p>Possui uma eficácia e um perfil de efeitos secundários semelhante ao tratamento de primeira linha, Aricept[®]. Estudos a longo prazo reportam que apresenta melhores resultados na cognição e atenção que o Aricept[®].</p> <p>O Razadyne[®] libertação prolongada possui a vantagem de ser de toma diária única, ao contrário do Exelon[®] e do Namenda[®] que são necessárias duas doses diárias para atingir o mesmo efeito.</p> <p>Está disponível na forma farmacêutica oral sólida ou em solução em diversas dosagens (4, 8 e 12 mg para o Razadyne[®] e 8,16 e 24 mg para o Razadyne[®] libertação prolongada), permitindo uma transição para aumento de doses facilitada.</p> <p>O Razadyne[®] libertação prolongada está protegido por patente nos EUA e UE até 2019. O mesmo acontece com o Razadyne[®] no JP.</p>	<p>tratamento de todas as fases de DA nos EUA.</p> <p>Não é um modificador da doença, possuindo efeitos temporários no tratamento sintomático.</p> <p>O uso de Razadyne[®] e Razadyne[®] libertação prolongada está limitado a doentes incapazes de engolir, ao contrário do Exelon Patch[®], que é um transdérmico.</p> <p>Perfil de efeitos secundários gastrointestinais comparável com outros inibidores da AChE. Os efeitos adversos mais comuns são reportados com uma frequência superior a 5% e incluem náuseas, vômitos, diarreia, tonturas, dor de cabeça, perda de apetite e perda de peso, bem como bradicardia e paragem cardíaca.</p> <p>Apresenta interações fármaco-fármaco com anticolinérgicos e potenciais efeitos sinérgicos com a concomitante administração de succilcolina e agonistas colinérgicos.</p> <p>Perda de proteção por patente do Razadyne[®] nos EUA e na UE.</p>
<p>Oportunidades</p>	<p>Ameaças</p>
<p>A DA tem elevada prevalência, de acordo com a OMS, e estima-se a duplicação dos valores a cada 20 anos.</p>	<p>As guidelines de tratamento também recomendam o uso do Exelon[®] e do Aricept[®] para o tratamento de doentes com DA moderada.</p>

<p>As guidelines de tratamento recomendam o Razadyne[®] como primeira linha de tratamento em doentes com DA moderada, além disso o Razadyne[®] libertação prolongada apresenta a conveniência de ser necessária apenas uma administração diária ao contrário do Namenda[®] e do Exelon[®].</p> <p>Quando há progressão da doença para DA moderada é possível a combinação terapêutica com Namenda[®].</p> <p>Praticamente não influencia os padrões de sono ao contrário do Aricept[®], o que impulsiona as vendas a doentes de DA que sentem alterações de sono.</p> <p>O desenvolvimento de agentes imagiológicos βA como ferramenta de diagnóstico permite a identificação de doentes em fase inicial de doença, que podem beneficiar de um tratamento atempadamente.</p>	<p>A perda de quota de mercado nos EUA e na UE para os genéricos de Razadyne[®], em fevereiro de 2011, afetou bastante a marca Razadyne[®].</p> <p>O Exelon Patch[®] e o Aricept[®] permitem continuidade do tratamento com o progresso da doença.</p> <p>A possível entrada de tratamentos modificadores da doença, incluindo imunomonoterapias e inibidores da β-secretase, no mercado podem transformar o tratamento atual da DA.</p>
---	---

Anexo XII – Total de vendas e variação de vendas e consumo da memantina na forma farmacêutica sólida oral de libertação imediata, na forma farmacêutica sólida oral de libertação prolongada, na forma farmacêutica líquida oral, a nível mundial, entre 2014 e 2013. Adaptado de THOMSON REUTERS NEWPORT, 2015.¹⁰

Forma Farmacêutica	Total de vendas (em milhões de Euros) 2014	Percentagem de variação de vendas (2014-2013)	Percentagem de variação de consumo (2014-2013)
Sólida oral de libertação imediata	2.171,02	-14,2%	-4,4%
Sólida oral de libertação prolongada	544,01	760,1%	614,5%
Líquida oral	46,02	4,7%	26,6%

Anexo XIII – Previsão de vendas mundiais da memantina desde 2015 a 2019. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015¹⁴ e THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015¹⁵.

Ano	Rentabilidade da memantina em cada empresa (Vendas em milhões de euros)			Rentabilidade total da memantina: (Vendas em milhões de euros)
	H. Lundbeck	Daiichi	Actavis	
2015	134,15	370,75	1071,91	1576,81
2016	115,82	382,13	232,34	730,29
2017	104,32	405,33	211,10	720,75
2018	107,18	420,88	222,22	750,78
2019	68,46	431,61	233,85	733,92

Anexo XIV - Análise SWOT da memantina na indicação terapêutica de DA. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.¹⁴

Pontos fortes	Pontos fracos
<p>Foi o primeiro antagonista do recetor NMDA a surgir no mercado e o único até hoje.</p> <p>Foi o primeiro fármaco a chegar ao mercado para a DA moderada a severa nos EUA, sendo atualmente o líder de mercado de acordo com os dados de vendas disponíveis pela Thomson Reuters Cortellis Competitive Intelligence.</p> <p>Taxas de resposta significativas, entre 12 e 21%, na melhoria das atividades diárias em comparação com o placebo, segundo dois estudos independentes.</p> <p>Apresenta benefícios significantes na cognição, no comportamento e nos resultados clínicos e funcionais, quando em associação com o Aricept[®].</p>	<p>Apenas oferece alívio sintomático, pois não altera ou diminui a progressão da doença.</p> <p>O seu uso está limitado ao tratamento da DA moderada a severa, ao contrário de concorrentes como o Aricept[®] e o Exelon Patch[®] que estão indicados para a forma leve, moderada e severa.</p> <p>Apenas está disponível na forma farmacêutica oral sólida, limitando o seu uso a doentes incapazes de engolir ao contrário do Aricept[®] e do Exelon Patch[®].</p> <p>Os efeitos adversos mais comuns incluem tonturas, dor de cabeça e diarreia.</p>

<p>Possui a vantagem de ser de toma diária única, comparando com o Namenda[®] e o Exelon[®] em que são necessárias duas administrações orais diárias. Além disso está disponível em diversas dosagens comparando com o Namenda[®] (7, 14, 21 e 28 mg vs 5 e 10 mg, respectivamente).</p> <p>Reduzida taxa de efeitos secundários gastrointestinais, permitindo o seu uso por doentes que não respondem ou toleram aos inibidores da AChE.</p> <p>Possui reduzido potencial de interações fármaco-fármaco. Estudos <i>in vitro</i> indicam que o Namenda XR[®] não interage com a CYP 450.</p> <p>Está coberto por patente durante um longo período, uma vez que possui uma patente de método de uso que expira em 2029.</p>	
<p>Oportunidades</p>	<p>Ameaças</p>
<p>A DA tem elevada prevalência, de acordo com a OMS, e estima-se a duplicação dos valores atuais a cada 20 anos.</p> <p>Pode ser usado em combinação terapêutica com o Aricept[®] quando a doença progride para a forma moderada. A dose fixa de Namenda XR[®] e Aricept[®] foi lançada em maio de 2015, o que é de grande conveniência, evitando a toma de uma carga de comprimidos elevada.</p> <p>Prevê-se um aumento do seu consumo em regimes de combinação com novas terapias modificadoras da doença devido ao seu leve perfil de efeitos secundários.</p>	<p>As guidelines de tratamento recomendam o uso de inibidores de AChE como o Exelon[®], o Aricept[®] e o Razadyne[®] como tratamentos de primeira-linha em doentes com DA leve. As recomendações relegam o uso de Namenda[®] em doentes que não respondem a inibidores da AChE.</p> <p>O Exelon Patch[®] e o Aricept[®] estão aprovados para o tratamento de todas as formas de DA nos EUA e permitem a continuidade do tratamento com a progressão da doença.</p>

<p>Uso em off-label em doentes com DA leve a moderada.</p>	<p>Entrada no mercado de terapias modificadoras da doença, incluindo as imunoterapias e os inibidores da β-secretase, que podem ter associado o poder de prevenir a DA em doentes de elevado risco. Erosão do mercado devido à entrada no mercado de genéricos do Namenda[®].</p> <p>A entrada no mercado de genéricos do Aricept[®] também contribuiu para a erosão de vendas.</p> <p>O tratamento da pré-DA ou DA recente através da otimização de métodos de diagnóstico e biomarcadores de screening, pode reduzir o mercado de fármacos destinados a tratar fases mais tardias da doença.</p> <p>O financiamento até 2025 de iniciativas como o <i>Innovative Medicines Initiative</i> e o <i>US National Alzheimer's Plan</i> para a investigação de tratamento eficazes que podem prevenir ou tratar a DA.</p> <p>Medicamentos à base de plantas e suplementos dietéticos que anunciam a prevenção ou o retardamento do início de DA.</p>
--	---

Anexo XV - Previsão de vendas do MK-8931 a partir de 2018, data em que a MSD espera obter Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.²⁴

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2018	106,14
2019	209,24
2020	272,92

Anexo XVI - Previsão de vendas do Solanezumab a partir de 2019, data em que a Eli Lilly espera obter AIM. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.²⁷

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2019	362,47
2020	624,23

Anexo XVII - Previsão de vendas do Ganterumab a partir de 2018, data em que a Roche espera obter AIM. Apenas está disponível a previsão até 2019. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.³⁰

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2018	95,10
2019	216,55

Anexo XVIII - Previsão de vendas da Idalopiridina a partir de 2018, data em que a H. Lundbeck espera obter AIM. Apenas está disponível uma previsão de vendas até 2019. Adaptado de THOMSON REUTERS CORTELLIS, 2015.³⁵

Ano	Vendas (em milhões de euros)
2018	39,64
2019	62,68

