



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. R&D:  
ESTRATÉGIA DE REPOSICIONAMENTO DE MOLÉCULAS**

Trabalho submetido por  
Zahra Mamade Aly Kará  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

setembro 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**TENDÊNCIAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. R&D:  
ESTRATÉGIA DE REPOSICIONAMENTO DE MOLÉCULAS**

Trabalho submetido por  
Zahra Mamade Aly Kará  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor Miguel Garcia**

setembro 2014



## **Agradecimentos**

A realização desta dissertação, resultou do culminar de 5 anos de muita aprendizagem, ao lado de Professores, Familiares e Amigos, que tive a honra de sempre ter ao meu lado.

Gostaria, primeiramente, de agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Miguel Garcia, pela incansável ajuda, disponibilidade e por todos os conhecimentos que me transmitiu que permitiram a realização desta monografia.

Seguidamente, à minha família, pelo apoio incondicional que me deu, em especial aos meus pais, por me terem proporcionado a formação neste Instituto e que sempre me acompanharam em todos os momentos, acreditando sempre em mim.

Às minhas grandes amigas, Sofia Luíz, Diana Pereira, Joana Ribeiro e Joana Casanova de Almeida, muito obrigada por estes nove anos de amizade, apoio, companheirismo, e sobretudo nesta fase, paciência e compreensão. Muito obrigada, meninas!

Agradeço, também, a todos os professores deste Instituto, por todos os conhecimentos que me transmitiram, e que foram e são, fundamentais para minha formação profissional. Aos colegas e amigos que me acompanharam nesta viagem e da qual continuarão a fazer parte, Sofia Silva, João Aguiar, João Nuno Santos, Telma Mangerico, Sara Fernandes, entre muitos outros, muito obrigada pela amizade, companheirismo e associativismo.

Deixo um agradecimento especial ao Henrique Martins e à Filipa Malta Barbosa, que apesar de só os ter conhecido no início desta viagem de 5 anos, sem vocês não seria o que sou hoje e esta etapa não teria tido o mesmo valor e significado.

Por último, ao NECF-AEISCSEM, que durante 4 anos, em muito contribuiu para o meu crescimento e enriquecimento pessoal, proporcionando-me novas formas de trabalho e também novas amizades dentro e fora do Instituto.

A todos dedico este trabalho,

Obrigada!



## **Resumo**

Para a descoberta e desenvolvimento de moléculas, encontram-se cada vez mais obstáculos: elevado custo e dispêndio de tempo; processo regulamentar dificultado e as moléculas não são aprovadas devido a baixas condições de efetividade. Recorre-se, por isso, a abordagens alternativas de modo a que a descoberta e o desenvolvimento de moléculas não estagne.

Desde as pequenas moléculas às biológicas, todo o processo é muito rigoroso e cada passo é crucial devido ao processo regulamentar envolvido.

No modelo convencional, despende-se entre 10-17 anos para se desenvolver uma moléculas e a probabilidade de ter sucesso após a fase I é menos de 20% e mesmo para moléculas que conseguem alcançar a fase III a sua probabilidade de ter sucesso é menos de 60%.

De forma a manter a sua componente inovadora, a IF, cria ligações com universidades, empresas sem fins lucrativos, empresas de dimensão variada e recorrem a estratégias como o reposicionamento de moléculas.

Estas parcerias, constituem uma forma de a IF expandir os seus conhecimentos, recursos humanos e tecnológicos, permitindo assim o intercâmbio de informação entre estas, de modo a inovar o R&D.

Apesar do reposicionamento não ser uma medida nova, esta tem vindo a suscitar um grande interesse, tendo em conta as vantagens como o facto de os ensaios de segurança e toxicológicos já terem sido realizados, iniciando-se assim o processo em fase II.

Com esta metodologia, há uma maximização da terapêutica e todo o potencial da molécula é aproveitado; surgem assim, novas indicações terapêuticas para moléculas já descobertas.

O expirar das patentes, a competição com os genéricos, a concorrência empresarial, a produtividade e a inovação, são alguns dos parâmetros que conduzem o reposicionamento de moléculas. Concretamente, nos casos do sildenafil e da talidomida, o reposicionamento de moléculas constitui uma boa via para explorar fármacos já conhecidos, tratando-se assim de um método eficiente, permitindo a solução de diferentes problemas com que a IF se possa deparar.

## **Palavras-chave**

Indústria farmacêutica, R&D, reposicionamento de moléculas, *Open Innovation*



## **Abstract**

The research and development of molecules has been facing new and biggest obstacles every day. This process is expensive and time-consuming, has a tight and difficult regulatory process and the molecules are, sometimes, not approved due to poor conditions of effectiveness. Given this, alternative approaches have been put into practice so that the research and development of molecules does not stagnate.

From small molecules to biological compounds, the whole process is very strict and critical because each step is involved in the regulatory process

In the conventional model, one spends between 10-17 years to develop molecules and the likelihood of success after phase I is less than 20%. Even for molecules that can achieve phase III the probability of success is less than 60%.

In order to maintain an innovative component, pharmaceutical industry establishes partnerships with universities, nonprofit organizations, companies with different sizes and bet in a strategy of molecule repositioning. The partnerships allow pharmaceutical industry to expand its knowledge, human and technological resources, which therefore allows the exchange of information and a more innovative R&D.

Although the drug repositioning strategy does not represent a new method, it has become of large interest given its advantages, such as, the fact that the safety and toxicological tests have been performed, meaning that the process starts at stage II.

With this method, there is therapy maximization and the full potential of the molecule is used. Therefore, new therapeutic indications for molecules that already have been discovered arise.

The expiration of patents, the competition with generic drugs and productivity and innovation are some of the parameters that lead the repositioning of molecules. Specifically in the case of sildenafil and thalidomide, the repositioning of molecules is a good way to explore known drugs. This is, therefore, an efficient method that allows IF to solve different problems or barriers it may encounter.

## **Keywords:**

Pharmaceutical Industry, R&D, reposition of drugs, Open Innovation





## ÍNDICE GERAL

<b>Agradecimentos</b>	<b>4</b>
<b>Resumo</b>	<b>6</b>
<b>Abstract</b>	<b>8</b>
<b>ÍNDICE GERAL</b>	<b>10</b>
<b>Índice de Figuras</b>	<b>13</b>
<b>Índice de Gráficos</b>	<b>13</b>
<b>Índice de Tabelas</b>	<b>14</b>
<b>Glossário</b>	<b>17</b>
<b>CAPÍTULO I- Introdução</b>	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO II- Objetivos do estudo</b>	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO III- Metodologia</b>	<b>23</b>
<b>CAPÍTULO IV- Descoberta de novos fármacos</b>	<b>25</b>
<b>CAPÍTULO V- Investimento em R&amp;D</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO VI- Sustentabilidade das IFs</b>	<b>30</b>
<b>CAPÍTULO VII- Inovação na IF</b>	<b>33</b>
<b>CAPÍTULO VIII- <i>Open innovation</i></b>	<b>35</b>
<b>CAPÍTULO IX- Parcerias</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO X- Tipos de moléculas</b>	<b>43</b>
1. Pequenas moléculas e fármacos biológicos	43
2- Genéricos	47
3- Biossimilares	47
4- Fármacos órfãos	50
<b>CAPÍTULO XII- Fases de Desenvolvimento – R&amp;D</b>	<b>53</b>
1. Identificação do alvo e Validação	53
2- Descoberta	53

3- Testes Pré-clínicos	54
4- Ensaio Clínicos	54
4.1- Fase 0	55
4.2- Fase I	55
4.3- Fase II	56
4.4- Fase III	56
5- Registo	56
6- Fase IV	56
<b>CAPÍTULO XIII- Reposicionamento de moléculas</b>	<b>58</b>
1- Definição	58
2- Razões	59
3- Benefícios	61
4- Desafios	62
5- Abordagem ao Reposicionamento de moléculas	63
6- Tipos de empresas	65
7- Método	68
7.1.1- Método de Pesquisa às cegas ou <i>screening</i>	68
7.1.2- Método de <i>Target-based</i>	68
7.1.3- Método de <i>knowledge-based</i>	70
7.1.4- Método de <i>Signature-based</i>	70
7.1.5- Método <i>Pathway</i> ou <i>network-based</i>	70
7.1.6- Método de <i>Target-mechanism based</i>	71
7.2- Bases de Dados	72
8- Áreas Terapêuticas	73
8.1-Diabetes	73
8.2- Cancro	74
8.3- Pediatria	75
8.4- Doença de <i>Alzheimer</i> (DA)	75
8.5 Doenças raras	76
9- Exclusividade no mercado	80
<b>CAPÍTULO XIII- Conclusão</b>	<b>82</b>
<b>CAPÍTULO XIV- Bibliografia</b>	<b>84</b>



## **Índice de Figuras**

Figura 1: Desenvolvimento de novas terapêuticas	26
Figura 2: Variação do COC	29
Figura 3: <i>Close innovation</i> e <i>Open innovation</i>	38
Figura 4: Percentagem de vendas de Biológicos e de Pequenas moléculas e as suas tendências	47
Figura 5: Processo de desenvolvimento de novos fármacos	57
Figura 6: Modelos de reposicionamento.	63
Figura 7: Abordagem ao reposicionamento de moléculas	65

## **Índice de Gráficos**

Gráfico 1: Ranking dos Setores de Investimento em R&D (EFPIA)	32
---	----

## Índice de Tabelas

Tabela 1: 10 Fármacos mais vendidos em 2013 nos EUA e na UE.	45
Tabela 2: Comparação entre Biológicos e Pequenas Moléculas.	46
Tabela 3: Biossimilares aprovados pela EMA	49
Tabela 4: Dados fornecidos através da <i>European Commission</i> (2014) acerca dos últimos fármacos órfãos aprovados	52
Tabela 5: Iniciativas criadas para o reposicionamento de moléculas com o apoio de empresas do setor público, privado e organizações sem fins lucrativos.	67
Tabela 6: Exemplos de fármacos reposicionados para doenças parasitárias.	78
Tabela 7: Moléculas que sofreram novas indicações	79



## **Lista de Abreviaturas<sup>1</sup>**

APIFARMA - Associação Portuguesa de Indústria Farmacêutica

Da - Dalton

DCI - Denominação Comum Internacional

DGS - Direção Geral de Saúde

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EPO - Eritropoetina

EUA - Estados Unidos da América

FDA – Food and Drugs Administration

hGH - human Growth Hormone

ITU- Infecções do trato urinário

mAc - Anticorpo monoclonal

PM - Peso Molecular

PNS - Plano Nacional de Saúde

R&D - Research and Development

UE - União Europeia

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO - World Health Organization



## **Glossário**

**Capital de risco** – investimento em apoiar negócios por meio da compra de uma participação acionária, geralmente minoritária, com objetivo de ter as ações valorizadas para posterior saída da operação.

**Comissão de *Burtland*** - formalmente conhecida como *World Commission on Environment and Development (WCED)*, que tem o objetivo unir os países e promover um desenvolvimento sustentável em conjunto.

**Distrofia muscular de *Duchenne*** - doença neuromuscular caracterizada por fraqueza e perda de massa muscular rápida e progressiva, devido à degeneração dos músculos esquelético, liso e cardíaco.

**G-CSF**- Fator de estimulação de colônias de granulócitos, também conhecido como filgastrim. Este estimula a produção de neutrófilos e é uma citocina que pertence à famílias dos fármacos hematopoiéticos.

**Know-how** – capacidade de realizar uma tarefa com conhecimento de causa e experiência.

**Off-label** – utilização numa terapêutica que não se encontra incluída numa das indicações aprovadas pela FDA.

**Outsourcing** – processo utilizado por uma empresa, na qual uma outra foi contratada para desenvolver uma certa área. Resulta assim, numa sub-contratação de serviços de modo a tornar a empresa mais rentável.

**Patente** - direito exclusivo que se obtém sobre invenções. É um contrato entre o Estado e o requerente através do qual este obtém um direito exclusivo de produzir e comercializar uma invenção, tendo como contrapartida a sua divulgação pública.

**Pipeline** – Produtos que a empresa tem em fase de desenvolvimento e de testes

**Propriedade Intelectual** – área do Direito que através da lei, garante a inventores ou responsáveis por qualquer produção do intelecto nos domínios industrial, científico, literário ou artístico, o direito de obter por um determinado período de tempo, recompensa pela própria criação.

**Spin outs** – surge quando um empresa quebra partes ou divisões de si e forma uma outra empresa.



## **CAPÍTULO I- Introdução**

Idealmente, não deveria ser necessário recorrer-se ao reposicionamento de moléculas; utopicamente saberíamos de modo exato a farmacocinética e a farmacologia de cada molécula e por conseguinte, o desenvolvimento de fármacos não seria um processo tão extenso e pormenorizado e não haveria reações adversas associadas à terapêutica. (Persidis, 2014)

A inovação biofarmacêutica trouxe melhorias na qualidade de vida e reduziu o sofrimento em muitas doenças, causando impacto nos indivíduos e na sociedade.

A necessidade de continuar a desenvolver novos tratamentos com base nas tendências demográficas e em função da saúde pública, constitui uma medida de melhoria contínua. (Long & Works, 2013)

Para o desenvolvimento de novos fármacos, são necessários cerca de 10-15 anos para que estes possam ser introduzidos no mercado, havendo um custo associado de aproximadamente 1,63 biliões de euros. (Persidis, 2011)

Como se pode constatar, o R&D trata-se de um processo longo onde todos os passos são fundamentais e essenciais para assegurar que o fármaco é seguro e eficaz para o doente, devido à existência de reações adversas.

O tempo e o custo associados ao processo de desenvolvimento do medicamento, são uma condicionante para a ampla distribuição deste.

O elevado custo associado ao processo de R&D, poderá estar relacionado com uma elevada taxa de insucesso durante o desenvolvimento do medicamento, aproximadamente 90%. (Hahn, 2011)

Há vários fatores, que têm vindo a contribuir para a crise na produtividade; em primeiro lugar tem-se verificado um aumento do risco em projetos que estão associados a mecanismos biológicos pouco conhecidos; em segundo lugar, o alvo terapêutico não é o que se encontra essencialmente associado à patogenicidade em causa e o mecanismo de ação molecular gerado poderá não causar os benefícios pretendidos. (Fang, 2014)

Assim verifica-se uma grande pressão sobre a Indústria Farmacêutica (IF), devido ao ciclo de desenvolvimento de fármacos para encontrar novas alternativas, inovadoras de modo a complementar o desenvolvimento de novas entidades moleculares reposicionando os fármacos mais antigos em que os parâmetros de segurança e eficácia tenham sido estabelecidos. (Hahn, 2011)

O reposicionamento de moléculas, constitui assim uma via para reduzir os custos e o tempo de desenvolvimento. (Shigemizu et al., 2012) Esta é uma via alternativa para a introdução de fármacos no mercado e assim moléculas que foram anteriormente aprovadas, poderão ter novas indicações terapêuticas para outras doenças. (Chen, Lu, Zhang, Huang, & Cai, 2014; Green & Hudson-Farmer, 2013) Ocorre assim, uma maximização do potencial da molécula. (Sardana, Zhu, Zhang, Gudivada, & Jegga, 2011)

A nível histórico, é possível mencionar o caso da talidomida utilizada para os enjoos matinais e o sildenafil para a angina de peito. (Novac, 2013)

Esta abordagem tem um interesse primário, uma vez que ainda é possível encontrar algumas falhas nas interações fármaco-alvo e na informação relativa à segurança e eficácia proveniente dos ensaios clínicos. (Oprea & Mestres, 2012)

As empresas aderem assim a modelos abertos e colaborativos, havendo partilha de informação, recursos e moléculas, fazendo com que haja uma melhor seleção das moléculas que possuem maior potencial para serem reposicionadas. A colaboração trata-se da grande ferramenta de suporte do reposicionamento. (Allarakhia, 2013)

O conceito de OI, tornou-se benvindo quando a *Big Pharma* considerou que de facto era necessário que existissem algumas mudanças que assegurassem todo o sistema inovador da empresa. Sugerindo-se aumentar o *output* e *input* dentro da empresa. (Žemaitis, 2014)

Em 2013, o número de aprovações pela EMA foi superior ao da FDA. Foram propostas 81 moléculas para serem aprovadas no mercado, entre as quais 38 eram substâncias nunca anteriormente utilizadas.

Foram, também aprovados os primeiros dois anticorpos monoclonais bioequivalentes.

Em relação aos fármacos órfãos, tem-se verificado uma tendência favorável, havendo 11 das 81 aprovações para as doenças raras conhecidas. (Gaffney, 2014)

Durante as últimas décadas, vários métodos computacionais foram desenvolvidos para o reposicionamento de fármacos, o que permite uma otimização do processo.

Apesar das muitas vantagens, como a redução de custos e dispêndio de tempo serem evidentes, esta estratégia não deixa de apresentar desafios. (Quantaceu.eu, n.d.)

## **CAPÍTULO II- Objetivos do estudo**

Esta dissertação destina-se a analisar e avaliar o processo de investigação e desenvolvimento – R&D – de moléculas, face ao panorama atual, recorrendo ao reposicionamento de moléculas.

Pretende-se também verificar quais as vantagens e desvantagens do reposicionamento para os doentes e para o R&D.



### **CAPÍTULO III- Metodologia**

Na concretização desta monografia foram utilizadas como fontes de informação artigos de revisão, perspectiva e opinião e *sites* de investigação.

Relativamente à pesquisa dos documentos portugueses, recorreu-se a plataformas como a APIFARMA, Infarmed e DGS e na pesquisa de documentos em inglês as plataformas utilizadas foram FDA, EMA, sites como *Drug Discovery Today*, NCATS e relativos à *Big Pharma* como a *Pfizer* e a *Bayer*.

A pesquisa realizou-se entre maio a setembro e as palavras-chave utilizadas foram *Reposition of drugs, repurposing of drugs, crowdsourcing, sustainable system, R&D, open innovation, clinical trials*.





## **CAPÍTULO IV- Descoberta de novos fármacos**

Existem vários modelos para a descoberta de fármacos entre a IF, as pequenas indústrias, o Governo e as universidades. Globalmente, todos procedem da mesma forma, sendo o primeiro passo identificar o alvo biológico onde farmacologicamente se irá registar um impacto benéfico no estágio da doença. (Abou-gharbia & Childers, 2013b)

Na IF, nada é mais estimulante do que uma nova molécula na *pipeline* de modo a se encontrar novas terapêuticas, em especial solucionar as grandes preocupações para a saúde pública. (Kandybin & Genova, 2012)

O processo da descoberta de novos fármacos, inclui toda a pesquisa realizada para a identificação da molécula bem como o seu alvo. (innovation.org, 2007) Uma vez que é imperativo que a molécula cumpra determinadas características, é necessário que esta seja submetida a um moroso processo de análise, com duração entre 3-6 anos.

Nos últimos 10 anos, constatou-se que a descoberta de novos fármacos tem vindo a diminuir, afetando todo o processo de R&D e verificando-se assim um grande declínio na inovação de novas moléculas.

Com os cortes orçamentais, as empresas começaram a focar-se na fase de desenvolvimento, fase posterior à investigação, de forma a conseguirem contornar esta limitação. São também criadas parcerias com outras organizações, com o governo e ainda com as universidades. (Abou-gharbia & Childers, 2013b)

O tema de muitas revistas científicas e artigos, refere-se às lacunas presentes na descoberta de novos fármacos, havendo assim um défice destes.

Um dos fatores contribuidores constitui no desafio de se descobrir novas formas moleculares para alvos biológicos sem precedentes. (Alvim-Gaston et al., 2014)

O reposicionamento de fármacos tornou-se uma área muito concorrida na descoberta de fármacos, (Abou-gharbia & Childers, 2013b), visto que ao se proceder a este método, inicia-se o processo de imediato na fase II, poupando cerca de 5-6 anos. (Insa, 2013)

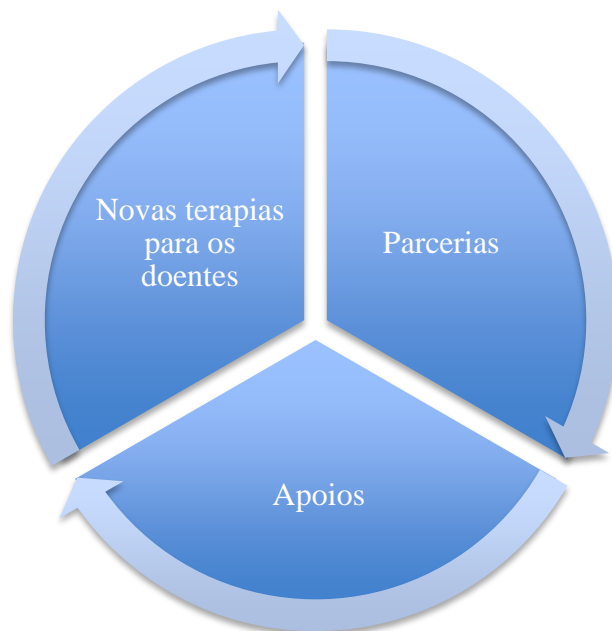


Figura 1: Desenvolvimento de novas terapêuticas (Adaptado de NCATS, n.d)

## **CAPÍTULO V- Investimento em R&D**

No período entre 2000 e 2010, a IF encontrou-se numa situação bastante conturbada, resultando num investimento muito elevado em R&D, alcançado 16% de vendas, com um aumento de 60% na década anterior, não coincidindo assim com o retorno previsto. Apesar de o retorno não coincidir, a IF não põe em causa o investimento em R&D, acreditando no seu valor. (Lo Nigro, Morreale, & Enea, 2014)

Em 2011, a IF investiu cerca de 29,200 milhões de euros na Europa. Esta, encontra-se agora perante um mercado competitivo devido ao rápido crescimento no mercado e na investigação em países como o Brasil e a China que fez com que a economia e as atividades de investigação se direcionassem para países não europeus. (EFPIA, 2013)

A grande pressão que o sistema de saúde depara, é o facto de não haver correspondência entre o investimento em saúde e o desenvolvimento em R&D. (Viergever, 2013)

No contexto atual, a IF classifica-se como um setor de futuro promissor, sendo o investimento uma mais valia, pois torna o mercado melhor, mais saudável e mais forte. Independentemente do panorama, a IF será sempre crucial pois será sempre necessário procurar novas curas para as doenças ou caso não seja possível, para o tratamento sintomático. (“Why invest in pharmaceutical companies today?,” n.d.)

O processo de desenvolvimento de novos fármacos - obter novos fármacos, a aprovação regulamentar e introduzir no mercado - todos este processo pode ser visto metaforicamente como um funil. Os potenciais candidatos entram no funil e seguidamente é feita uma triagem que inclui a identificação dos potenciais alvos terapêuticos (identificação do alvo) e seleção das características moleculares que conduzirão a um desenvolvimento (otimização). (Kaitin, 2013)

Os principais objetivos com o investimento em R&D foram o VIH, as neoplasias malignas, as doenças autoimunes e infecciosas, entre outras como o *Alzheimer* e a Esclerose Múltipla, das quais ainda não se conhece a cura total. (Karamehic et al., 2013)

Nas últimas duas décadas, tem-se vindo observar uma descida na produtividade em R&D. Através da base de dados verifica-se que há mais de 28 000 compostos investigados desde 1990.

Apesar de haver progressos científicos que incentivam a atividade em R&D, a produtividade na investigação diminuiu por haver uma procura de novos mercados de

trabalho. Há um investimento em áreas menos conhecidas onde a probabilidade de haver sucesso é baixa, nomeadamente as necessidades terapêuticas não alcançadas e mecanismos biológicos desconhecidos.

Os custos no desenvolvimento de novas moléculas tem vindo a crescer gradualmente, aumentando conseqüentemente, as despesas em R&D; já o número de novas entidades moleculares (NEM) tem-se vindo a manter constante.

Contudo, apesar dos problemas financeiros encontrados afetarem a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos, esta não se tem refletido ao nível da qualidade. (Pammolli, Magazzini, & Riccaboni, 2011).

Estudos indicam, que uma análise do Retorno sobre o Ativo, é uma ferramenta útil para analisar projetos incertos que possuam uma flexibilidade intrínseca. Esta é assim considerada importante para avaliar os investimentos em R&D. Através deste método, os projetos podem ser analisados de duas maneiras: através no modelo binomial ou árvore de decisão, opção eleita pela *Merck*, ou através de modelos fechados. (Lo Nigro et al., 2014)

Têm sido sugeridas inúmeras novas abordagens que sugerem que o investimento nas áreas negligenciadas é a forma mais promissora.

Esta área compreende doenças negligenciadas, novos antibióticos e tratamentos adequados para as crianças. (Viergever, 2013)

Para se rentabilizar o processo de R&D dever-se-ia proceder a uma optimização do portfólio em todas as fases de desenvolvimento, assuntos do nível interno e externo de R&D e nas áreas de intervenção terapêutica, pelo que todas estão condicionadas pelo “Custo de Capital”- COC; este mede o investimento a longo prazo do tratamento. Há vários modelos de COC que podem ser aplicados e que podem alterar significativamente a fase final deste, nomeadamente a rentabilidade de todo o processo, o valor da *pipeline*, os recursos, o tempo despendido e o capital que foi necessário para o investimento. Dentre os vários não há o melhor, mas sim o mais adequado consoante a circunstância.

O modelo de COC mais utilizado é o *single* onde se observa a variação do COC ao longo da fase de desenvolvimento, destacando-se as discrepâncias entre o modelo e o método utilizado pela empresa.

Segundo Baras, Baras, & Schulman, (2012), *Myers* e *Howe* fizeram uma simulação de todo o processo de desenvolvimento, obtiveram uma estimativa do COC durante as fases; na fase mais precoce o COC foi de cerca de 17% e na fase final, cerca de 9%.

Sugere-se então que na fase inicial o risco associado é maior e quanto maior o COC maior será o risco, que neste caso é na fase pré-clínica.

Evidentemente que o COC varia consoante a estrutura do portfólio e o modelo de negócio adotado de cada empresa. (Baras, Baras, & Schulman, 2012; Rollet, Lemoine, & Dunoyer, 2013)

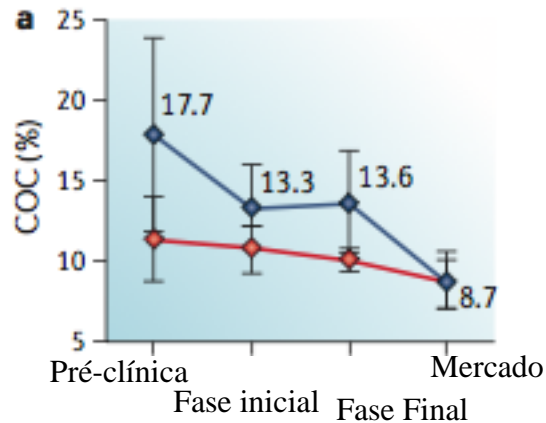


Figura 2: Variação do COC. A linha azul representa as estimativas para as diferentes fases de desenvolvimento a partir da análise de regressão linear e do modelo de *Capital Asset Pricing* (CAPM). A linha vermelha resultada da média dos dados recolhidos de várias empresas, que se encontram centradas nos 10,3% não havendo diferenças significativas em termos estatísticos entre as diferentes fases de desenvolvimento. (Adaptado de Baras, Baras, & Schulman, 2012)

## **CAPÍTULO VI- Sustentabilidade das IFs**

A sustentabilidade é reconhecida como um dos maiores desafios na atualidade.

Há mais de uma década, que se constata que o modelo de desenvolvimento de fármacos é insustentável. (Mittra, Tait, & Wield, n.d.)

A definição mais conhecida para “sustentabilidade”, provém da Comissão de *Burland* que refere que não é mais que o “desenvolvimento que conhece as necessidades do presente sem comprometer as próximas gerações de conhecer as suas próprias necessidades”. (DEPweb, n.d.)

O dispêndio em fármacos, são o maior contributo para o crescimento das despesas em saúde. De modo a ser ir ao encontro de modelos sustentáveis e financiáveis, recorrem-se a planos com apoios financeiros públicos.

No entanto, estes apoios públicos têm vindo a ser pressionados, devido ao desenvolvimento de novos fármacos e ao facto de serem cada vez mais caros, bem como a utilização cada vez mais abundante de fármacos.

O sistema de formulação inclui o uso restrito de fórmulas, que tem sido adotado para controlar o aumento das despesas associadas aos fármacos. Através deste sistema, são discutidos assuntos relativos ao reembolso e às condições de uso. (Barnieh et al., 2014)

A sustentabilidade também tem estado relacionada com o aumento da competitividade e da *performance* económica. (Liew, Adhitya, & Srinivasan, 2014)

De modo a se assegurar uma sustentabilidade no desenvolvimento de novas moléculas é necessário haver uma reformulação do processo regulamentar e do sistema de patentes.

A aprovação do processo regulamentar é cada vez mais dificultado, os atritos nos ensaios clínicos aumentaram e o preço dos medicamentos também aumentaram tanto na Europa como nos EUA.

Este processo é muito rígido, o que não permite uma fácil adaptação de novas tecnológicas e de novos conhecimentos científicos. Este facto também é uma consequência dos preços dos medicamentos estarem a aumentar; com o aumento do número de exigências e a expansão do número de diretrizes torna o processo mais rigoroso e moroso.

As empresas pequenas são mais afetadas porque conseqüentemente maior é o desafio, encontrando-se assim sob pressão, ao passo que as novas empresas têm mais dificuldade em conseguir a aprovação de novas moléculas. O facto de haver um

aumento dos custos, faz com que as empresas tendam a arriscar menos ao invés de descobrir novos mecanismos de ação. (Moors, Cohen, & Schellekens, 2014)

O mercado competitivo, o preço dos fármacos, são fatores que a IF encara. No sentido de ultrapassar estes entraves, a IF recorre a estratégias como o desenvolvimento de fármacos inovadores que demonstram condições de segurança e eficácia necessárias podendo contribuir para o crescimento no mercado e trazer um bom retorno sobre o investimento. Por outro lado, as empresas têm a consciencialização da realidade deparada procurando uma redução dos custos em todas as vertentes do negócio desde a investigação à comercialização e *marketing*, afetando toda a administração. (Pwc, n.d.)

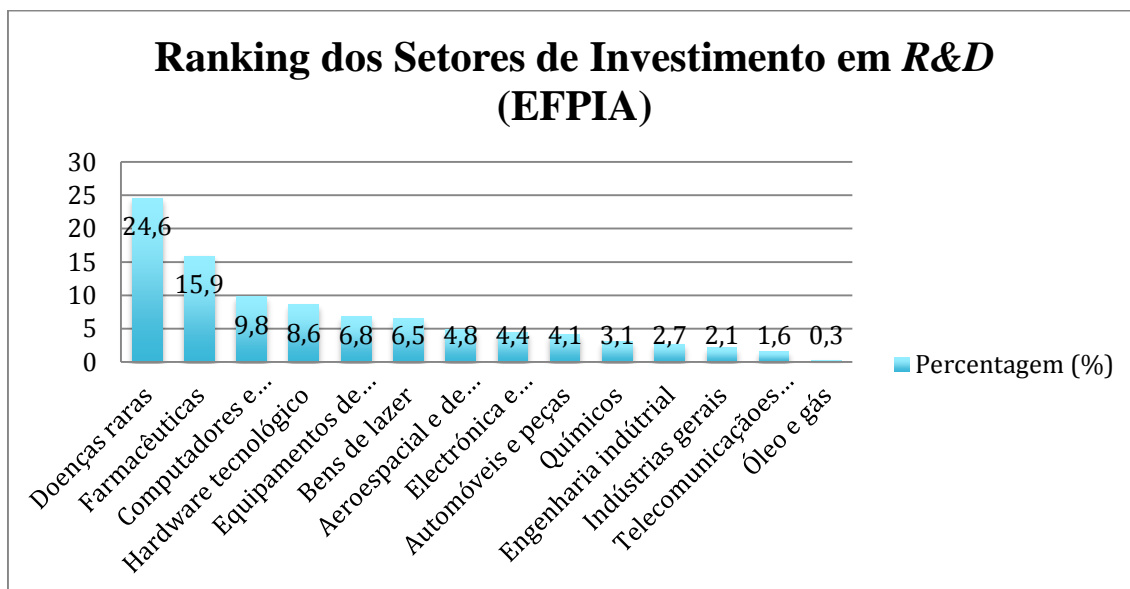
Nos últimos 12 anos, devido à legislação europeia 141/2000 aprovada, houve um incentivo ao desenvolvimento de fármacos órfãos estabelecendo-se assim uma ponte entre o R&D e as doenças raras.

Assim, houve uma triplicação do investimento entre 2000-2008 e este aumento revela que há um progresso científico bem como uma necessidade de explorar mecanismos biológicos ainda pouco conhecidos.

Contudo, estes apresentam um elevado custo na aquisição surgindo várias questões acerca da dinâmica de preços e dos modelos de negócio adotados: estes são mais caros que os fármacos não órfãos; é necessário um elevado investimento o que dificulta o acesso ao medicamento; os fatores que afetam o R&D de investimento e retorno são mais favoráveis para os fármacos órfãos; muitas organizações de doenças raras fazem um retorno de investimento favorável devido ao elevado preço dos medicamentos e o custo de produção deve determinar o preço dos fármacos órfãos. Estes parâmetros devem-se ter em conta de modo a manter a sustentabilidade do paciente e permitir o acesso ao medicamento. (Rollet et al., 2013)

Como tal, é importante criarem-se novos modelos de negócio; modelos mais colaborativos, um trabalho em sistema de rede de modo a que haja um alcance a nível global havendo assim um maior custo eficiência em toda a cadeia. (Kudrin, 2012)

Gráfico 1: Ranking dos Setores de Investimento em R&D (EFPIA).(Adaptado de Rollet et al., 2013)





## **CAPÍTULO VII- Inovação na IF**

A inovação deve ser vista como um processo evolutivo, não linear e interativo que requer uma comunicação e colaboração intensa entre diferentes setores como por exemplo o governo, a IF e as universidades. (Hudson & Khazragui, 2013)

A inovação é cada vez mais encarada como uma ferramenta para garantir a sustentabilidade económica. Posto isto, muitas empresas implementam várias medidas para se aliar ou promover atividades inovadoras.

No entanto, várias barreiras são deparadas no sistema de inovação, nomeadamente, a capacidade financeira, avanços tecnológicos, as aptidões laboratoriais, a oferta no mercado de trabalho. Todos estes são fatores contribuidores para o processo de inovação numa empresa.

Evidentemente, que uma empresa mais desenvolvida, tem necessariamente que recorrer de forma constante, a novas estratégias inovadoras de modo a estar em vantagem perante outras empresas competitivas. (Hözl & Janger, 2014).

Existem duas componentes que caracterizam o tipo de indústria, nomeadamente: o investimento que se faz nas tecnologias, nos materiais, no produto final e no comércio feito na rede de produção a nível global e a outra, é a partilha de conhecimentos a nível dos processos inter-organizacionais que são importantes para o desenvolvimento numa dada região e para as empresas em competição. Uma colaboração de nível internacional, torna-se importante, pois há uma partilha de ideias a longa distância. (Herstad, Aslesen, & Ebersberger, 2014)

A sua *performance* é medida pelo sucesso da inovação no mercado, ou seja, através das vendas dos novos produtos; contudo, as novidades existentes no mercado não são os únicos fatores que indicam o resultado de inovação mas, também transmitem a radicalidade subjacente ao R&D. (Hottenrott & Lopes-Bento, 2014)

Ao analisar e avaliar a inovação da IF, esta tende a centrar-se nas novas moléculas e nos novos compostos biológicos. No entanto, novas indicações para compostos que já foram aprovados são também uma forma de inovação. (DiMasi, 2013)

A pressão que a IF tem vindo a sofrer devido ao sistema regulamentar, custos elevados e processo demorado, competição com outras marcas ou com genéricos faz com que o processo de inovação tenha vindo a decrescer. (Kanduin & Genova 2012).

A inovação tem vindo a deparar-se com alguns desafios, tais como: o expirar da patente,

o número de moléculas que não foram aprovadas, visto não demonstrarem efetividade e um aumento da preocupação com os efeitos adversos.

Um outro fator que também se tem vindo a considerar é o facto de a IF optar por investir em áreas ainda pouco exploradas onde os mecanismos biológicos são pouco conhecidos, havendo assim um maior risco de insucesso.

Entre todos os desafios com que a IF se depara, o maior problema é a queda de patentes, ou seja, as moléculas que foram aprovadas na fase inicial, ficaram sem patente. Estas já não atraem as margens de lucro necessárias para um crescimento sustentável. (Kudrin, 2012; Mitra et al., n.d.)

Contudo, o processo de inovação não envolve somente melhores resultados em saúde; há também uma contribuição para o progresso científico para a valorização económica a nível global.

As barreiras de inovação estão negativamente relacionadas com as vendas de produtos inovadores; tornando-se assim difícil determinadas empresas adotarem um sistema único devido aos custos, ao conhecimento e aos fatores relacionados com o mercado de trabalho. (Hözl & Janger, 2014)

Deste modo, é importante que a Europa reforce e assuma uma posição no que respeita à investigação, inovação e tecnologia.

Neste sentido, a Indústria Biofarmacêutica deverá encontrar novas formas de financiamento, novas colaborações com empresas farmacêuticas e com os centros de investigação académicos.

Para se assegurar o investimento em R&D na Europa é necessário criar-se também novos modelos de negócio. (APIFARMA, 2013a)

## **CAPÍTULO VIII- *Open innovation***

Segundo Dr. *Henry Chesbrough*, Diretor do Programa de *Open Innovation* (OI), esta consiste numa partilha de conhecimentos, dentro da empresa com uma outra, acelerando a inovação interna e a expandir o mercado externo. Com o conhecimento hoje amplamente distribuído, as empresas não podem confiar inteiramente na sua própria investigação e devem adquirir recursos de outras empresas. (Berkeley, n.d.)

Este conceito gerou uma avalanche de interesses, consistindo numa via para expandir as ligações entre as empresas na criação e na comercialização da inovação. (West, Salter, Vanhaverbeke, & Chesbrough, 2014)

É normalmente facilitada pela forte propriedade intelectual, mas também pode funcionar quando a empresa pretende renunciar os seus direitos de propriedade.

Ao se adotar este sistema, os inovadores têm duas formas de manter a sua exclusividade: ou através do sigilo, ou dos direitos legais de exclusão. (Henkel, Schöberl, & Alexy, 2014)

As empresas do setor farmacêutico, têm vindo a mostrar uma grande receptividade para aplicar este sistema, estabelecendo parcerias com universidades, novos acordos de licenciamento, fusões e aquisições. (Mullard, 2013a; Segers, 2013)

Evidentemente, que uma abordagem desta dimensão provém do comportamento das pessoas que trabalham na empresa; é importante que haja uma receptividade e uma disposição por parte dos recursos humanos.

A falta de receptividade ao conhecimento externo e a não exploração do conhecimento externo poderão condicionar uma OI. (Burcharth, Knudsen, & Søndergaard, 2014)

Esta abordagem é uma forma de todas as empresas independentemente da dimensão de colaborarem e as pequenas empresas ao darem o seu contributo estão a ter também uma oportunidade de progredir.

Hoje em dia, os profissionais de saúde são cada vez mais qualificados e como tal, verifica-se um vasto conhecimento e maior necessidade de troca e partilha de ideias com outras grandes empresas, sendo este acontecimento muito benéfico e inovador. (Segers, 2013)

O conhecimento, é adquirido com base na sua experiência e o capital de risco é cada vez maior no investimento, o que permite ter um futuro promissor.

Devido às inúmeras vantagens, as empresas começam a ter outra visão e deixam de ser fechadas e começam a perspectivar outras formas de se obter maior eficácia e efetividade para fora da empresa.

A implementação de uma OI numa pequena ou grande empresa, é uma mais valia, visto se estabelecer uma colaboração benéfica para ambas as partes.

Este procedimento surge como uma forma de descobrir e desenvolver novas terapêuticas através da partilha de recursos humanos e tecnológicos, conhecimentos e experiências, permitindo assim um progresso científico. Deste modo, há um aumento na complexidade da informação, e introdução de fármacos mais efetivos e seguros.

A criação de novas colaborações estabelece-se com outras empresas, universidades, e outras instituições que partilhem um interesse e objetivos comuns, como desenvolver e descobrir novas terapêuticas. Desta forma, é importante uma colaboração desde o início, desde a fase inicial do desenvolvimento do fármaco para que haja uma otimização dos compostos medicamentosos acelerando a introdução do produto no mercado e um encurtamento do seu ciclo. (Roy, McDonald, & Chaguturu, 2011; Segers, 2013)

Por conseguinte, há uma redução do custo na produção, acesso a novos mercados, permitindo assim que a empresa avalie novas oportunidades promissoras. (Henkel et al., 2014)

O estatuto da universidade é importante no caso da partilha de conhecimentos, no sentido de quanto maior for o seu estatuto, maior será a partilha gerada. As universidades, tendem a investir cada vez mais nas áreas tecnológicas e na ferramenta *High Throughput Screening* (HTS). (Olmos-Peñuela, Castro-Martínez, & D'Este, 2014)

A adoção de uma OI numa empresa, move recursos internos como externos conduzindo a novos sistemas de inovação; para muitas empresas é ainda considerada uma conduta para novos caminhos inovadores.

O potencial de uma OI, começou a ser cada vez mais reconhecido para as empresas, através das fontes externas de inovação acedendo a ideias, novas tecnologias e também nos projetos de R&D. (Schuhmacher, Germann, Trill, & Gassmann, 2013) A aquisição de conhecimento externo, pode influenciar a *performance* no R&D e a partilha de recursos influencia a inovação da *performance*. (Žemaitis, 2014)

Simultaneamente, a estrutura organizacional das empresas moldou-se, para se aceder de modo mais eficiente a inovações externas. (Schuhmacher et al., 2013)

Com o processo de partilha gerado, não significa que o responsável abandona a propriedade; contrariamente mostra um impacto positivo e contribuidor para uma OI.

No entanto, esta partilha e perda de exclusividade não deixa de ser um processo arriscado visto que não é um processo garantido e os benefícios ainda necessitam de ser comprovados. (Henkel et al., 2014)

As empresas podem transitar de uma *close innovation* para uma OI de diversas formas, consoante a cultura da empresa, o tempo de implementação deste modelo e dos requisitos necessários. (Mortara & Minshall, 2011)

Ao analisar esta mudança, a informação tecnológica e as redes sociais são muito importantes para este processo. (Žemaitis, 2014)

Existem duas ferramentas importantes para a implementação de uma OI: a primeira consiste num ambiente pouco atribulado na empresa, na adesão de atividades inovadoras, e a segunda que consiste no modelo adotado e evidentemente a cultura externa e interna. (Mortara & Minshall, 2011)

Desenvolver uma cultura colaborativa, utilizando as ferramentas de *media* social e outras ferramentas poderão criar uma sistema de trocas favoráveis à inovação. (Žemaitis, 2014)

Na IF, tem-se notado uma grande relevância na parte de R&D de modo a reduzir os custos e os riscos, denotando-se assim em empresas de grande dimensão. Desta forma, é importante ter em conta o *outsourcing* do processo de R&D.

Evidentemente, que na implementação de atividades inovadoras, é necessário a empresa estar recetiva a mudanças; é necessário proceder-se ao “descongelamento”, “mudança” e por fim, à “institualização”.

Devido à OI, os benefícios gerados podem dar-se do exterior de uma empresa para a empresa em causa *outside-in* ou a empresa em causa também pode ser uma mais valia para a outra *inside-out*. Segundo um estudo realizado, verificou-se que as pequenas empresas têm ênfase na exploração direcionada para investigação, ao passo que, as grandes empresas focam-se na exploração ao nível da comercialização. Como os processos de R&D são atividades explorativas, estas enquadram-se como *outside-in*. (Mortara & Minshall, 2011)

Para se compreender o seguimento de uma OI, é importante analisar o quão benéfico é o valor do investimento, as propriedades e se o poder da decisão assegura o retorno no investimento e por fim, qual a alocação que agrega o maior poder e se este é eficiente.

Nos projetos de investigação há duas vias de se obter um retorno; através do *output* proveniente da investigação, ou seja, do que traz de inovador tendo este o foco do

projeto, ou, também podem trazer benefícios através dos *spin outs*; o conhecimento adquirido com esta investigação pode ser benéfica noutras ou ainda no mesmo projeto.

Numa OI, procede-se a uma colaboração. Como tal, é estabelecido um contrato onde se estipula se a firma conduz diretamente o projeto em causa com a IF. Se assim o for, é uma grande oportunidade para uma partilha de subsdialização.

A negociação feita depois e o contrato anteriormente feito, permitem distinguir o poder que se tem numa OI; o poder de tomar as decisões acertadas ou o poder de capturar o valor de algo inovador. (Openinnovation.eu, n.d.)

Relativamente à área de reposicionamento de moléculas, o modelo de OI tem vindo a ser cada vez mais a ser implementado de modo a aumentar o acesso à informação, amostras dos pacientes, dos compostos e em alguns partilhar a plataforma tecnológica. (Allarakhia, 2013)

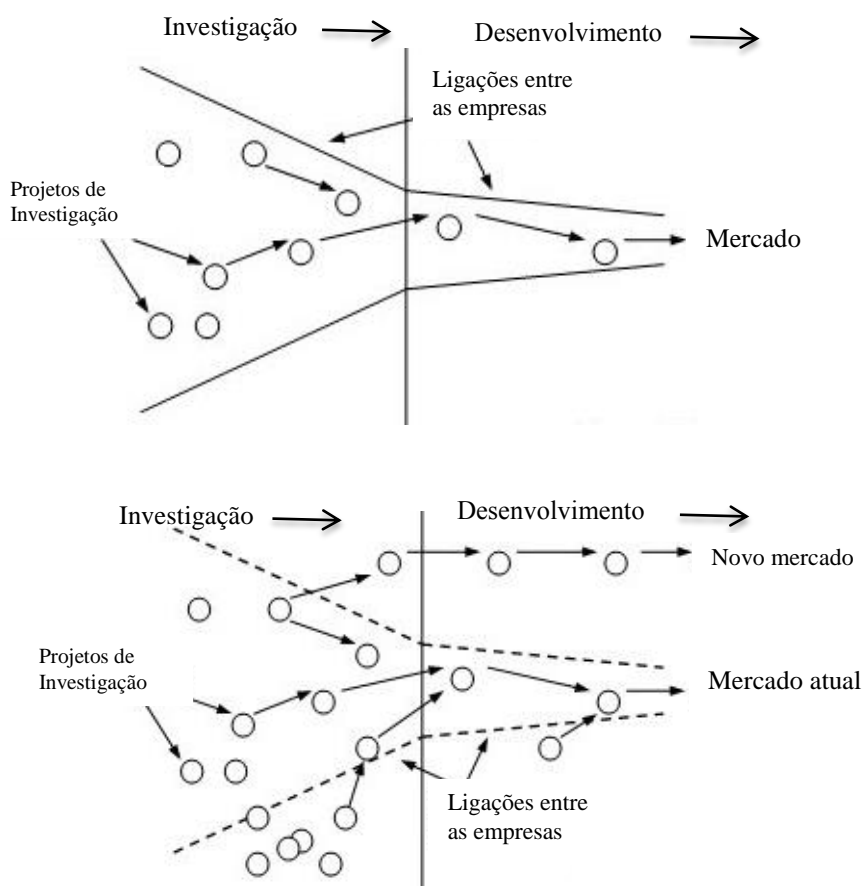


Figura 3: Close innovation e Open innovation (Adaptado de Openinnovation.eu, n.d)

## CAPÍTULO IX- Parcerias

Nos últimos anos, o processo de desenvolvimento tem vindo a sofrer uma reestruturação para reduzir a complexidade, o tempo e as falhas.

O *outsourcing* e a colaboração suportam o potencial da redistribuição dos riscos, optimizam o R&D, preenchem a *pipeline* e estendem as capacidades. (Forster, Stegmaier, Spycher, & Seeger, 2014)

Esta consiste nada mais que uma estratégia benéfica mútua entre duas empresas que não competem diretamente entre si. (WiseGEEK.com, n.d.)

Este é um bem necessário e representa também um bom desafio para as pequenas empresas em países pequenos. (Segers, 2013)

A diminuição na capacidade de investigação, devido à patente expirada, suportar todos os custos do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, fez com que a indústria ponderasse na sua forma de trabalho. (Abou-gharbia & Childers, 2013b)

A investigação científica tende a ser conduzida por grupos de pesquisa que pertencem à mesma área. A formação destes grupos de pesquisa, suscitou um maior interesse científico tanto na prática como na produtividade.

Relativamente à dimensão dos grupos estes também têm influência positiva através do envolvimento dos investigadores nas atividades; entre grupos maiores há uma maior partilha de conhecimentos.

A criação de parcerias com outras empresas ou até mesmo com outras instituições como por exemplo com universidades, demonstra que a empresa é *open innovator*.

Estudos indicam que há um maior e melhor aproveitamento do conhecimento vindo das universidades por parte de instituições não académicas quando a atenção é focada nas necessidades e no impacto social causado. (Olmos-Peñuela et al., 2014)

Deste benefício mútuo tira-se proveito tanto de recursos humanos como tecnológicos, havendo uma redução de custos e um benefício neste caso para os doentes.

Na tentativa de se colmatarem algumas falhas durante todo o percurso do medicamento as empresas têm-se vindo a focar nas colaborações.

Para muitas empresas o conceito “parceria” é um conceito chave. (Jarvis, 2013)

A formação de parcerias, é benéfica não só para a indústria como por exemplo na redução de custos, mas também é uma mais valia para os seus parceiros.

Ao aliarem-se, tornam-se um forte contributo para a economia e a inovação de muitas universidades que investem na componente de investigação, sendo esta área uma prioridade para elas.

Através das várias experiências obtidas retiram-se algumas conclusões, nomeadamente, serem uma estratégia para garantir uma estabilidade financeira; as universidades possuem capacidade de autonomia de modo a agir de forma eficaz, sendo que as pessoas mais indicadas para tomar decisões pertencem à direção da universidade; há uma recompensa para as universidades, e um incentivo para outras empresas aderirem a esta estratégia. As indústrias ajudam as universidades a procurar a excelência porque, devido ao mercado competitivo, maior será a procura e a formação de parcerias sendo que as que suscitam maior interesse serão as que obtiveram sucesso. (Edmondson, 2012)

Como retorno, o número de publicações por parte das universidades irá aumentar, havendo também uma estratégia de comercialização. Investigadores conhecidos por parte da universidade que se encontrem a liderar a investigação, suscitam maior interesse para as empresas, havendo uma maior partilha de conhecimentos. (Olmos-Peñuela et al., 2014)

É necessário ter-se em conta o modelo da empresa. No caso de uma empresa (bio)farmacêutica, a componente tecnológica e o *know-how* são frequentemente adquiridos com as parcerias formadas. (Segers, 2013)

Relativamente às empresas de pequeno e médio tamanho, estas tendem a “agarrar” projetos básicos e radicais, contribuindo assim consideravelmente para a criação da inovação e o progresso tecnológico. Formar parcerias com empresas desta dimensão e mesmo com uma parceria internacional, constitui uma mais valia. (Hottenrott & Lopes-Bento, 2014)

Com base na estrutura de cada empresa distinguem-se três modelos, nomeadamente, produto-base, plataforma-base e o híbrido.

O modelo produto-base, o seu valor é obtido com progressos no desenvolvimento de novos produtos e obter a comercialização destes.

As empresas possuem um carácter inovador, devido à investigação e desenvolvimento de novos fármacos.



No modelo plataforma-base, a empresa desenvolve uma série de ferramentas e investe na tecnologia. Ocorre uma redução do capital de risco devido aos rendimentos obtidos através de um contrato de serviços e de investigação. As empresas que seguem este modelo, são chamadas de *royalty income pharmaceutical companies*.

Por fim, o modelo híbrido que consiste na junção do produto-base com a plataforma-base. Este é um modelo muito frequentemente encontrado na indústria biofarmacêutica que tem em foco as *pipelines* de produtos.

A *ThromboGenics*, uma biofarmacêutica de investigação e desenvolvimento de novos fármacos para doenças oftálmicas, serve de exemplo, através do desenvolvimento do produto Jetrea (ocriplasmina) aprovado pela EMA e pela FDA. A *ThromboGenics* assinou um contrato de parceria com a Alcon (Novartis) para que o produto seja comercializado fora dos EUA. (Segers, 2013)

Relativamente ao reposicionamento de fármacos, a colaboração entre a *Big Pharma* com as biotecnológicas tem-se vindo a tornar cada vez mais frequente.

Desta forma, é bastante valorizado pelo Governo e pelas Universidades, os esforços realizados, de modo a reaproveitar-se os fármacos. (Muthyala, 2011)

A *Big Pharma* tem vindo a criar parcerias com companhias virtuais (CV), mas a validação da informação ainda é um grande desafio. Consequentemente, estas não intervêm na fase inicial da investigação.

O termo “virtual” refere-se a um modelo de negócio que coordena as atividades com fornecedores externos.

Encontram-se incluídos os processo de R&D, regulamentar e financeiro, ensaios clínicos, recursos humanos e propriedade intelectual.

As CVs diferem das pequenas empresas de biotecnologia porque estas possuem as suas próprias instalações e desempenham outras funções. (Lyman, 2012)

Existem várias estratégias de parcerias que podem ser criadas consoante o interesse da empresa; parcerias de *marketing*, financiamento, tecnologias, de fornecedores (*suppliers*). (Lavinsky, 2013)

O *marketing* é uma componente muito importante para o sucesso do negócio. Sem uma estratégia de *marketing*, a adesão ao produto ou aos serviços, poderá não ter o mesmo êxito. (Lorette, n.d.)

Os parceiros financeiros são importantes, porque todo o processo do medicamento tem um elevado custo. De forma a estabilizar a situação financeira da empresa, é necessário

proceder-se a métodos que monitorizem os custos de modo a que o processo seja rentável.

No que respeita às parcerias com fornecedores, em qualquer tipo de empresa, esta parceria acaba por ser criada. Pode ocorrer com distribuidoras, vendedoras ou fabricantes que irão fornecer aquilo que a IF necessitar. Esta parceria é uma mais valia que proporciona uma redução de custos e de tempo, e ainda a criação de novos produtos consoante as necessidades resultando assim num processo vantajoso e competitivo.

No contexto atual, a tecnologia tem um grande peso e, é quase impossível esperar ter sucesso no mundo do negócio sem a formação de parcerias tecnológicas.

Estes parceiros, podem ser os que estabelecem uma rede na empresa, criam um *website* ou implementam um *software* para a empresa trabalhar para que todo o trabalho seja eficiente e bem executado.

Por fim, também é importante definir que empresas é que são uma mais valia como parceiros dependendo do objetivo de cada empresa; aumentar o número vendas, a qualidade do produto, o número de clientes, entre outros.

A longo prazo, os benefícios destacar-se-ão e os objetivos serão cumpridos. (Lavinsky, 2013)

No reposicionamento de moléculas, é importante a criação de parcerias com ou sem fins lucrativos, constituindo este um passo para evolução e a IF é a principal fonte de reposicionamento de fármacos. (Paul & Lewis-Hall, 2013)

## **CAPÍTULO X- Tipos de moléculas**

### **1. Pequenas moléculas e fármacos biológicos**

As pequenas moléculas são os compostos mais conhecidos que se apresentam sob a forma de comprimidos, cápsulas, entre outros, que podem ser administrados por via oral. São consideradas pequenas moléculas, devido à pequena dimensão (<500 Da) e também devido à sua estrutura química. (Muller, 2013; Petriccioni, n.d.)

Estas são sintetizadas a partir de reações químicas entre diferentes compostos orgânicos ou inorgânicos. (Bayer Healthcare, n.d.)

Os compostos biológicos são compostos de elevada dimensão (>500 Da), de cariz complexo, consistindo um complexo heterogéneo. Todos os compostos biológicos, são proteínas que derivam de uma sequência de aminoácidos, sendo esta a sua estrutura primária. (Abraham, 2013; Craik, Fairlie, Liras, & Price, 2013)

Segundo o Instituto Nacional do Cancro, os compostos biológicos são definidos como uma substância produzida num organismo vivo ou dos seus, cuja a função é prevenir, tratar ou diagnosticar o cancro ou outras doenças. (Epstein, Ehrenpreis, & Kulkarni, 2014)

Estes compostos derivam de sistemas vivos, como por exemplo de células geneticamente modificadas que possuem características que as pequenas moléculas não possuem, nomeadamente, o elevado poder imunogénico. (APIFARMA, 2013a; Gabionline.net, 2012)

Dada a sua complexidade, todo o processo de manuseio é muito sensível, podendo qualquer fator, como por exemplo a temperatura, afetar o desempenho no paciente. (PhRMA, 2013)

Segundo a FDA, como exemplos de compostos biológicos, são as vacinas, sangue e hemoderivados para transfusão e/ou fabricação em outros produtos extratos alergénicos, que são utilizados para o diagnóstico e tratamento (por exemplo, as vacinas de alergia), as células e tecidos humanos utilizados para o transplante (por exemplo, os tendões, os ligamentos e os ossos), terapias genéticas, terapias celulares, testes no rastreamento de doadores de sangue em potencial para agentes infecciosos, como o VIH. (FDA, 2014)

Estes podem intervir em várias áreas terapêuticas mas a aplicação de péptidos de síntese química é limitada devido à instabilidade sistémica, elevada *clearance*, baixa permeabilidade da membrana, elevados custos no processo de fabrico e devido ao seu fraco poder de ação quando administrado por via oral. (Craik et al., 2013)

Geralmente são mais eficazes no tratamento de determinadas doenças, como por exemplo no cancro e nas doenças imunológicas, mas apresentam elevado dispêndio. (Abou-gharbia & Childers, 2013a)

O facto de possuírem uma elevada especificidade com o alvo *in vivo*, possuem um elevado potencial, tornando-os atrativos. (Craik et al., 2013)

A grande controvérsia dos biológicos é o seu custo; estes apresentam um elevado custo em comparação com as pequenas moléculas. Anualmente representam cerca de 20 biliões de euros no mercado europeu e nos EUA. (Epstein et al., 2014)

Ao se comparar o processamento das moléculas biológicas com as pequenas moléculas podemos ver que com as moléculas biológicas há alterações significativas que podem afetar a eficácia e a imunogenicidade. (Gabionline.net, 2012)

Esta classe, tem-se vindo a tornar bastante bem sucedida tanto a nível económico como no tratamento de determinadas doenças. (Craik et al., 2013)

Apesar de alguns inconvenientes apresentados, as grandes moléculas não deixam de ser atrativas para a IF investir. O facto de conseguirem interagir com alvos muito difíceis de se alcançar, é uma das grandes razões.

Relativamente à taxa de retorno interna, as pequenas moléculas tem apenas 7% apresentado um investimento longo prazo de 8-10% de COC, enquanto que o investimento de R&D em biológicos é de 13%, havendo assim, um maior investimento em biológicos. (Meier, Cairns-Smith, & Schulze, 2013)

Em 2013, 7 em 10 fármacos mais vendidos foram biológicos, sendo que o anti-TNF Humira, Remicade e Enbrel encontram-se entre os quatro primeiros. (King, 2014)

O total de vendas dos produtos biológicos, ao longo dos anos tem vindo a aumentar. Em 2004 apresentou-se a 12% e em 2011 subiu para 19% e estima-se que em 2016 haja um total de vendas de 50%. (Muller, 2013)

O investimento em biofarmacêuticos constitui uma estratégia de modo a superar a competitividade com os genéricos. (Abou-gharbia & Childers, 2013b)

Na última década, os biológicos constituíram 1/3 dos novos fármacos aprovados. (PhRMA, 2013)

Tabela 1: 10 Fármacos mais vendidos em 2013 nos EUA e na UE. (Adaptado de King, 2014)

<b>Fármacos mais vendidos em 2013</b>					
<b>Produto</b>	<b>Indicação Primária</b>	<b>Empresa</b>	<b>Vendas em 2013 (€m)</b>	<b>Vendas em 2012 (€m)</b>	<b>Diferença (€m)</b>
<b>Humira</b>	Artrite Reumatóide	<i>AbbVie</i>	8116	7054	1062
<b>Remicade</b>	Artrite Reumatóide	<i>Johnson &amp; Johnson Merck &amp;Co</i>	6810	6255	555
<b>Rituxan</b>	Linfoma não Hodgkin	<i>Biogen idec/ Roche</i>	6535	6294	241
<b>Enbrel</b>	Artrite Reumatóide	<i>Pfizer/Amgen</i>	6338	6070	268
<b>Seretaide/Advair</b>	Asma/DPOC	<i>GSK</i>	6276	6005	271
<b>Lantus</b>	Diabetes	<i>Sanofi</i>	5778	5014	764
<b>Avastin</b>	Cancro colo-rectal	<i>Roche</i>	5136	4733	403
<b>Herceptin</b>	Cancro da mama	<i>Roche</i>	4992	4836	156
<b>Crestor</b>	Dislipidemia	<i>AstraZeneca</i>	4280	4837	-557
<b>Abilify</b>	Esquizofrenia	<i>Otsuka/BMS</i>	3927	4041	-114

Tabela 2: Comparação entre Biológicos e Pequenas Moléculas. (Adaptado de Gabionline.net, 2012; Petricciani, n.d.)

	<b>Biológicos</b>	<b>Pequenas moléculas</b>
<b>Tamanho e Estrutura</b>	Grande Apenas podem ser produzidos em células vivas. Elevada dimensão e mais complexa Elevado PM	Pequena O p.a. possui uma estrutura química que é simples e pequena Baixo PM
<b>Custo</b>	+++++	+++
<b>Imunogenicidade</b>	+	-
<b>Estabilidade</b>	+ sensível às alterações ambientais	-
<b>Caraterização</b>	Estrutura complexa	Estrutura Simples
<b>Produção consistente</b>	Produzida numa única célula viva; cópias idênticas não podem ser produzidas	Facilmente produzida; cópias idênticas facilmente obtidas
<b>Garantia da Qualidade do Produto</b>	Cerca de 50 testes simples e de controlo são necessários para identificar a estabilidade, a qualidade e a potência do produto	Cerca de 250 testes complexos e de controlo são necessários para identificar a estabilidade, a qualidade e a potência do produto

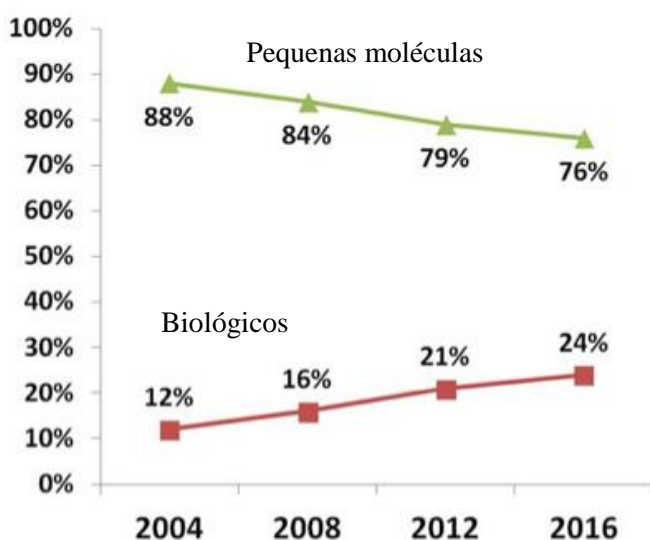


Figura 4: Percentagem de vendas de Biológicos e de Pequenas moléculas e as suas tendências. (Adaptado de Thomas, 2013)

## 2- Genéricos

Segundo a WHO, os genéricos são compostos farmacêuticos que têm o objetivo de substituir os compostos originais. A sua produção ocorre sem autorização da empresa inovadora e quando a patente ou outros direitos são perdidos. A sua eficácia é assegurada, e o preço é inferior ao produto inovador. (WHO, n.d.)

Para a sua produção, apenas é necessário que o produto possua a mesma substância ativa e que seja bioequivalente.

O recurso aos genéricos, tem vindo a aumentar. Em parte deve-se aos diversos mecanismos que promovem o seu uso, como os incentivos em planos de seguros que muitas vezes cobrem o preço na totalidade caso se opte por genéricos. Adicionalmente, a lei também permitiu que o doente optasse, podendo escolher desta forma o mais barato a não ser que o médico não autorize. (Grabowski, Long, & Mortimer, 2014)

## 3- Biossimilares

Nos últimos 30 anos, tem-se denotado um grande crescimento e evolução dos biológicos na IF.

A UE, possui o mercado mais avançado para os biossimilares sendo que representam 80% do mercado. (IMS HEALTH, 2011)

O primeiro biossimilar aprovado por EMA foi em 2006, o filgastrim, e em 2013 foi aprovado o primeiro mAc.

Os compostos que apresentam propriedades similares biológicas aos produtos que já foram anteriormente aprovados são designados por “Biossimilares”. (EMA, 2012)

Estes surgem por consequência do sucesso e impacto provocado pelos biológicos.

No entanto, apesar de não serem idênticos, é importante avaliar-se a imunogenicidade, que pode ser obtida pelo processos de fabrico e purificação.

Apesar das semelhanças apresentadas com os compostos biológicos, estes não são considerados genéricos. O genéricos, são compostos que derivam das semelhanças com as pequenas moléculas apresentadas, sendo de reprodutibilidade exata. (Abraham, 2013; Epstein et al., 2014; European Commission, 2013)

Estes exibem o mesmo mecanismo de ação, a mesma via de administração, dosagem e forma farmacêutica. (Epstein et al., 2014)

Os biossimilares foram estabelecidos em três áreas na Europa; EPOs para o tratamento da anemia causada pela diálise renal, G-CFSs para a contagem de leucócitos após quimioterapia e hGH. (IMS HEALTH, 2011)

Ao se comparar a biossimilaridade entre os biológicos e os biossimilares é importante seguir-se metodicamente três etapas; a primeira etapa consiste em analisar as propriedade físico-químicas e biológicas, comparando-as; os estudos não clínicos e posteriormente, os estudos clínicos. (European Commission, 2013)

Relativamente ao seu processo de fabrico, estes são produzidos da mesma forma que os medicamentos de referência e as autoridades reguladoras realizam inspeções periódicas das instalações de fabrico. (EMA, 2012)

Devido aos elevados custos que o tratamento através de biológicos apresentam, os biossimilares surgem na tentativa de se recorrer ao tratamento e diagnóstico de doenças a um menor custo comparativamente com os biológicos.

Desta forma, surgem exclusivamente quando os direitos tais como a patente ou a proteção de dados dos compostos biológicos são expirados.

Assim, pode-se aceder ao tratamento com compostos biológicos a um menor custo, garantindo a sustentabilidade financeira do sistema de saúde. (IMS HEALTH, 2011)

Os biossimilares são valorizados na área da investigação tendo um impacto positivo na qualidade de vida do doente. De notar que a regulamentação constitui um passo importante para garantir o acesso à terapêutica biológica. (APIFARMA, 2013a)



Tabela 3: Alguns exemplos de biossimilares aprovados pela EMA. (Adaptado de Gabionline.net, 2014)

<b>Biossimilares aprovados pela EMA</b>				
<b>Nome do produto</b>	<b>Substância Ativa</b>	<b>Área terapêutica</b>	<b>Data de produção</b>	<b>Empresa</b>
<b>Abasria</b>	Insulina Glargina	Diabetes	Opinião positiva do CHMP <sup>2</sup> 26 junho 2014	<i>Eli Lilly/Boehringer Ingelheim</i>
<b>Bemfola</b>	Folitropina alfa	Anovulação (IVF)	Opinião positiva do CHMP <sup>2</sup> 23 janeiro 2014	<i>Finox Biotech</i>
<b>Remsima</b>	Infiximab	Espondilite anquilosante Doença de Crohn; - Artrite Psoriásica; Psoríase Artrite Reumatóide; Colite Ulcerativa	10 setembro 2013	<i>Celltrion</i>

<sup>2</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

Ao analisar-se o top de vendas das marcas dos compostos biológicos, que tiveram sucesso, nomeadamente a Humalog, Aranesp, Remicade entre outras, como a sua patente está brevemente a expirar, os biossimilares surgem como uma forma de se poder aceder ao medicamento a um custo não tão elevado.

Estes produtos são bastante prometedores em várias áreas, nomeadamente no cancro, diabetes e artrite reumatóide, com a atenção focada nos preços do mAc, para a oncologia Anti-TNF e insulinas devido ao elevado custo. (IMS HEALTH, 2011)

#### **4- Fármacos órfãos**

*“Os medicamentos órfãos destinam-se à prevenção e/ou tratamento de doenças cronicamente debilitantes que afetam mais de cinco em cada 10.000 pessoas na União Europeia, ou que, por razões económicas, não seriam susceptíveis de serem desenvolvidos sem incentivo”.* (EMA, 2007)

Existem cerca de 7 000 doenças raras identificadas tendo como alguns exemplos a Fibrose Quística, Esófago de *Barrett*, Síndrome de *Cushing*, Doença de *Crohn*. (www.hon.ch, 2014)

Desenvolver fármacos para uma população de pequena dimensão da população, é um grande desafio desde o início do desenvolvimento porque, torna-se mais difícil identificar a dose apropriada havendo a possibilidade de surgir problemas relacionados com a efetividade e com os efeitos adversos. (Bai et al., 2013)

O desenvolvimento de fármacos com vista a tratar as doenças raras é robusta, incidindo-se assim em determinadas doenças como o cancro no pâncreas, pulmão, ovários, rins, fígado e no mieloma.

No que respeita às áreas terapêuticas, as cinco mais investidas são doenças infecciosas, distúrbios neurológicos, doenças alimentares e metabólicas, cancro e doenças sanguíneas (Stephens & Blazynski, 2014)

O número de doenças raras tem vindo a aumentar progressivamente, tornando-se um problema para a saúde pública e cerca de 30 milhões de indivíduos que vivem na Europa sofrem desta doença. (Sepodes & Mota-filipe, 2000; Jenkins 2013)

Por consequência, é necessário uma maior investigação por parte da IF de modo a que novos fármacos sejam introduzidos no mercado. O enquadramento regulamentar europeu para os medicamentos órfãos visa estimular a investigação e o desenvolvimento

de medicamentos para doenças raras, oferecendo incentivos à IF, porque é verificado um retorno no investimento em fármacos órfãos. (Stephens & Blazynski, 2014)

Deste modo, cumpre-se a equidade entre todos os doentes, havendo a mesma qualidade, segurança e eficácia dos fármacos a serem administrados. Estes beneficiam de uma proteção de dados entre 10-12 anos. (Sepodes & Mota-filipe, 2000; Jenkins 2013)

De notar, que o desenvolvimento destes fármacos é longo e de elevado dispêndio. (Muthyala, 2011)

O investimento nem sempre é aplicado devido à baixa prevalência das doenças e um elevado custo nos ensaios clínicos e na aprovação dos fármacos.

Apesar de haver uma progresso no desenvolvimento de fármacos órfãos, devido ao aumento da prevalência das doenças a IF mantém um preço muito elevado e muitas vezes não há alternativa de terapêutica. (Stephens & Blazynski, 2014) Numa outra perspetiva, também é mais difícil para a IF encontrar terapêuticas melhores para as doenças frequentemente deparadas, de modo que a IF tende a se direccionar para o investimento em fármacos órfãos. (Reardon, 2014)

A terapia genómica, os sistema biológicos, a medicina translacional e o reposicionamento de fármacos, são vias que podem ajudar a reduzir os custos. (Stephens & Blazynski, 2014)

Um dos contributos da APIFARMA para o PNS 2011-2016 é nas doenças raras, sendo umas das áreas em que haverá um maior ganho em saúde de forma sustentável. (APIFARMA, 2010)

Durante muitos anos, a IF investiu em doenças que afetavam maioritariamente a população. No entanto, ao longo dos anos, contactou-se que através do investimento em fármacos órfãos há retorno, sendo assim viável. (Helfand, 2013)

Tanto as pequenas como as grandes empresas, como a GSK e a *Novartis*, visualizam um grande potencial. (Weinstein, 2012)

Tabela 4: Dados fornecidos através da *European Commission*, (2014) acerca dos últimos fármacos órfãos aprovados

Nome Comercial	DCI	Terapêutica
<b>Sylvant</b>	Siltuximab	Doença multicêntrica de <i>Castleman</i> com VIH negativo e HHV 8 <sup>4</sup> negativo
<b>Delyba</b>	Delamanid	Terapêutica combinada para a Multiresistência ao <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Vimizim</b>	Elosulfase alfa	Mucopolissacaridose tipo IVA
<b>Granupas</b>	Ácido Para-aminisalicílico	Terapêutica combinada para o tratamento da multirresistência à tuberculose nos adultos e nas crianças a partir dos 28 dias, quando o regime não pode ser utilizado devido a condições de resistência ou segurança.

<sup>4</sup> Vírus do Herpes Humano 8

## **CAPÍTULO XII- Fases de Desenvolvimento – R&D**

O objectivo da IF na investigação é compreender a doença de modo a descobrir novas terapêuticas que sejam seguras e eficazes para os pacientes.

Deste modo, é estudada toda a base da doença desde genes, proteínas e células.

Os investigadores procuram deste modo validar os alvos terapêuticos; encontrar a molécula ideal, a que tem potencial e tem a capacidade de interagir com o alvo escolhido; testar a nova molécula clínica e laboratorialmente de modo a se comprovar a segurança e eficácia e por fim conseguir a aprovação da molécula, disponibilizando para os médicos e pacientes. (innovation.org, 2007)

A informação recolhida inclui a administração do fármaco que está a ser investigado, o seu perfil de segurança e eficácia, a experiência do paciente e se é conveniente a nova terapêutica. (Smed & Getz, 2013)

### **1. Identificação do alvo e Validação**

Anteriormente à fase da descoberta, há a formulação de uma ideia; foco numa determinada área, numa determinada patologia.

Na formulação da ideia, deve-se ter em vista o impacto no tratamento, ou seja, se há redução de sintomas, se há cura ou se apenas trata, e se a qualidade de vida não diminui. (Novartis, n.d.; Research Quality Association, 2012)

Os alvos das doenças poderão ser ácidos nucleicos, hormonas, proteínas de transporte, enzimas, canais iónicos entre outros.

Com recurso à sequência genómica, através das tecnologias poder-se-ão descobrir novos alvos. (Kamal, Shankaraiah, & Nekkanti, 2014)

### **2- Descoberta**

A fase da descoberta, tem como base do estudo da doença bem como das potenciais moléculas que possam a vir ser comercializadas. Assim é estudada a capacidade da molécula de conseguir alterar o decurso da doença.

O objetivo desta fase é identificar moléculas com potencial, para se proceder aos ensaios pré-clínicos. (innovation.org, 2007; Research Quality Association, 2012)

É possível descobrir, qual a molécula com potencial, podendo ser através da sua natureza, *de novo* ou biotecnologicamente por HTS.

Devido aos avanços na química, os investigadores podem criar novas moléculas, a partir de uma molécula base ou recorrendo aos métodos computacionais, podem selecionar a molécula com maior potencial. Este é assim chamado o processo *de novo*.

Com o recurso à biotecnologia, os investigadores podem geneticamente manipular as moléculas que consigam combater a doença. (innovation.org, 2007)

### **3- Testes Pré-clínicos**

Os testes pré-clínicos são realizados em animais e no laboratório, de modo a testar se o fármaco em causa pode ser aplicado em humanos.

Com base na informação obtida nos testes, a informação recolhida é analisada de modo a verificar-se a segurança do fármaco.

Esta fase tem uma duração entre 3-6 anos e são estudadas técnicas e estratégias para aumentar a quantidade de fármaco em estudo para se poder utilizar nos diferentes ensaios clínicos. (APIFARMA, 2013b; innovation.org, 2007)

Identificar o alvo para um fenótipo específico é essencial que encadear uma optimização e compreensão do penitencial de toxicidade. (Fang, 2014)

### **4- Ensaios Clínicos**

Com o objetivo de desenvolver novos tratamentos e fármacos mais apropriados para cada doença, os ensaios clínicos constituem uma componente essencial para assegurar a segurança e a eficácia dos medicamentos.

Estes, encontram-se envolvidos por questões éticas e associados a um risco, sendo necessário avaliar o impacto gerado no doente. Assim, os investigadores, médicos e outros profissionais envolvidos, devem avaliar o risco-benefício da participação num ensaio clínico. (Roche, 2014)

Quando o mecanismo da doença é homogéneo e considera-se um grupo pequeno, como por exemplo nas doenças raras, é recomendado o *proof-of-concept- PoC* nos ensaios clínicos, ou

seja, a validação do conceito. Tem-se vindo a verificar que através deste método, há uma taxa de sucesso maior em relação ao desenvolvimento de novos fármacos.

O principal objetivo do *PoC* é identificar onde é que a molécula é eficiente no pequeno grupo ou que o alvo encontra-se nos voluntários que estão envolvidos nos ensaio clínicos. (Fishman, 2013)

A estratégia e o modelo do *PoC* requerem experiência clínica. Quando a empresa, não possui muitos recursos, é necessário proceder a um processo colaborativo principalmente, com instituições público-privadas.

Este modelo é muito útil, pois é possível analisar o investimento e, o quão atrativa será quando for comercializada. (Novac, 2013)

#### **4.1- Fase 0**

Nesta fase inicial, o fármaco é testado pela primeira vez em humanos numa dimensão muito reduzida.

São utilizadas doses sub-terapêuticas com o intuito de verificar e confirmar o efeito sob o alvo terapêutico, evitando o risco de eventos adversos. (Quintanilha, 2013)

O ensaio de fase 0 cria uma ponte entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos de modo a compreender melhor a farmacocinética, farmacodinâmica antes dos ensaios de fase 1.

Após esta fase estar otimizada, poderá haver uma redução do custo nos estudos pré-clínicos iniciais bem, como do tempo em que é testado pela primeira vez nos humanos. (Coloma, 2013)

#### **4.2- Fase I**

Nesta fase, são realizados os ensaios numa pequena amostra saudável (20-100 voluntários) e, como o próprio nome indica o fármaco é testado pela primeira vez. (innovation.org, 2007)

Contudo, muitos dos voluntários apresentam determinada doença e recorrem aos ensaios com o objectivo de se conseguir tratar.

Nesta fase, o objetivo primordial é testar se o fármaco é seguro e tolerante. Também se procede a um estudo farmacocinético onde inicialmente se administram baixas doses e aumenta-se gradualmente com o tempo, medindo a resposta clínica; a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). (innovation.org, 2007; Pfizer, n.d.)

### **4.3- Fase II**

Por norma, os participantes são selecionados por médicos em centros de investigação, clínicas e hospitais das diferentes partes do mundo para se tratar a doença com o fármaco em estudo.

Os investigadores também analisam a dosagem, a posologia e a via de administração adequada e se a molécula estiver dentro dos parâmetros passa para a fase III. (innovation.org, 2007; Pfizer, n.d.)

### **4.4- Fase III**

A fase III é a fase mais longa e mais dispendiosa em termos monetários; é a fase determinante acerca da segurança e eficácia do medicamento experimental.

É importante que a amostra seja estatisticamente significativa entre 1000-5000 pacientes de modo a poder-se analisar o risco-benefício.

Normalmente estes ensaios, são aleatórios ou de dupla ocultação, ou seja, nem o investigador nem o médico sabem se foi administrado o placebo, o medicamento experimental ou um outro medicamento comparativo. (innovation.org, 2007; Pfizer, n.d.)

No geral, caso a molécula demonstre ser eficaz, nesta fase é recebida a aprovação pela FDA. (Gupta, Sung, Prasad, Webb, & Aggarwal, 2013)

## **5- Registo**

Após sustentada toda a informação acerca do medicamento experimental, procede-se à comercialização sendo primeiro necessário fazer o registo.

Na Europa, o pedido de autorização para a comercialização de um medicamento é feito à EMA. Com base no processo clínico fornecido contendo toda a informação acerca do medicamento estudado, a entidade analisa e valida a sua segurança, eficácia e a qualidade deste. (APIFARMA, 2013b; Pfizer, n.d.)

## **6- Fase IV**

Esta fase também é conhecida como ensaios clínicos “Pós-comercialização”, em que se recolhe informação na vida real dos pacientes.

É importante continuar a monitorizar cautelosamente o fármaco de modo a verificar a existência de efeitos adversos devendo-se reportar periodicamente à EMA.



Por vezes, também pode ser solicitado mais testes para além dos já realizados de modo a obter informação adicional acerca dos riscos e da segurança a longo prazo.

É necessário o envio de relatórios a tempo definido e com qualquer outro tipo de informação relacionado com o risco-benefício. (innovation.org, 2007; Pfizer, n.d.)

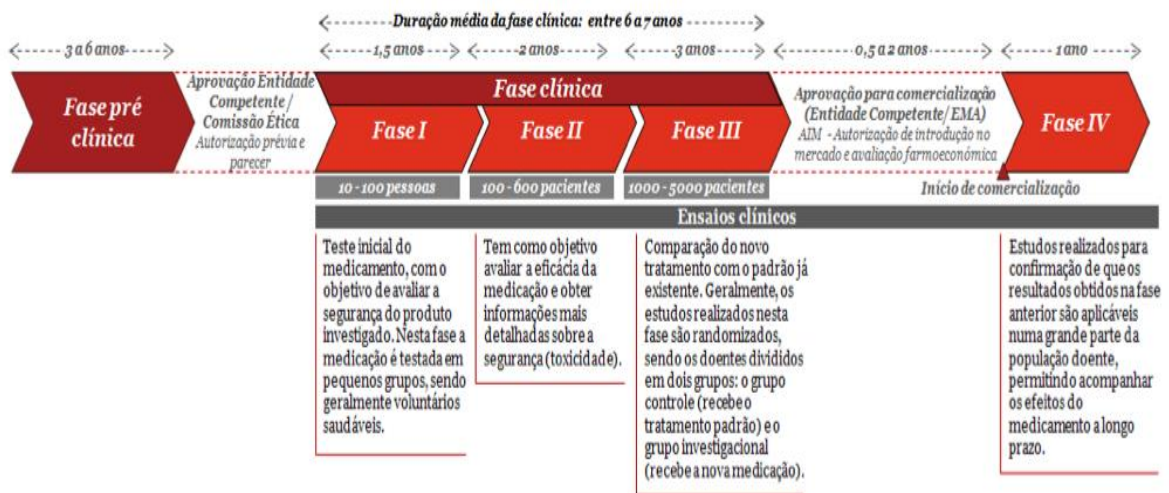


Figura 5: Processo de desenvolvimento de novos fármacos (Retirado de APIFARMA, 2013b)

## **CAPÍTULO XIII- Reposicionamento de moléculas**

### **1- Definição**

Dado todo o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, ter um elevado dispêndio tanto de custo, como de tempo, a IF recorre ao reposicionamento de moléculas. (Sekhon, 2013)

Este conceito começou a progredir em 1990 e consiste numa estratégia de reposicionamento de moléculas já existentes, tanto pequenas como biológicas, permitindo a descoberta de novos alvos terapêuticos.

Ocorre um desenvolvimento de novas indicações terapêuticas, de todos os tipos de moléculas havendo assim uma maximização da terapêutica. (Green & Hudson-Farmer, 2013; Sekhon, 2013; Zhang, Agarwal, & Obradovic, n.d.)

As moléculas reposicionadas, já foram expostas a alguns ensaios pré-clínicos mas não foram aprovadas. (Sardana et al., 2011 & Green& Hudson-Farmer, 2013)

Quando se executa o reposicionamento, é importante que a primeira indicação não esteja em risco, através da dose, do regime, do tipo de indivíduos, que podem originar preocupações desnecessárias. (Thomson Reuters, 2012)

São assim consideradas como potenciais candidatas, moléculas que foram introduzidas no mercado, ou que tinham potencial para serem introduzidas mas que por condições de segurança não foram. (Z. Liu et al., 2013; Zhang et al., n.d.)

Moléculas também que perderam os direitos de patente, ou cuja a patente tenha expirado, também são de interesse para o reposicionamento.

Para as moléculas que ainda possuem a patente, são investigadas novas aplicações terapêuticas existindo o risco de argumentar acerca da proteção de dados, de modo a existir exclusividade no mercado. (Oprea & Mestres, 2012)

A combinação de fármacos também pode ser considerada como um modo de reposicionamento. (Sekhon, 2013)

Através do reposicionamento de moléculas, o processo de desenvolvimento de fármacos diminui para cerca de 3 a 12 anos, enquanto que pelo método normal dura cerca de 10 a 17 anos pois, vários passos não são executados, porque foram anteriormente realizados. (Dudley, Deshpande, & Butte, 2011; Hurle et al., 2013)

Este método, tem vindo a suscitar interesse para a IF, o governo e para as universidades. (Zhang et al., n.d.)

O reposicionamento constitui cerca de 10-50% do processo de R&D e muitas empresas, possuem departamentos específicos que estão a cabo deste processo, considerando-se assim, um passo essencial no percurso do desenvolvimento de novos fármacos porque é possível renovar a molécula que falhou e obter novas indicações terapêuticas. (Hurle et al., 2013; Novac, 2013)

O facto de haver uma origem comum entre as diversas doenças, estima-se que cerca de 90% das moléculas aprovadas, possuem indicações secundárias podendo ser utilizadas para outros fins. (Gupta et al., 2013)

Durante estes últimos anos, o reposicionamento de moléculas constitui cerca de 30% das moléculas e vacinas aprovadas pela FDA. (G. Jin & Wong, 2014)

As novas indicações terapêuticas, advêm das informações obtidas a nível genético, interações entre proteínas e das vias que possuem sinalização. (Hurle et al., 2013)

Fármacos reposicionados para o mercado ou para a *pipeline* são uma medida custo-efetiva, pois estes compostos apresentam um perfil de segurança e é necessário uma investigação mais profunda para a procura novas indicações terapêuticas. Muitos destes compostos também não possuem um alvo em específico. (Roy et al., 2011)

## 2- Razões

Há várias razões que contribuem para este fenómeno, nomeadamente a patente expirada; havendo a necessidade de procurar novas indicações terapêuticas, num tempo inferior à introdução de novos fármacos no mercado e, a pressão dos genéricos. As empresas têm vindo a tornar-se cada vez mais competitivas e uma forma que encontram para se destacar é através do reposicionamento. (Murteira, Ghezaiel, Karray, & Lamure, 2013; Aris Persidis, 2011)

Ao se reposicionar uma molécula já conhecida, antecipa-se os custos associados à sua síntese que já foi realizada, tornando-se assim em termos económicos mais atrativo, pois há uma redução de cerca 50% dos custos. (Paul & Lewis-Hall, 2013)

Um outro ponto a favor, é o facto de a patente ser alargada, ou seja, há uma garantia da exclusividade no mercado sendo um grande interesse para a IF. (Oprea & Mestres, 2012)

As moléculas também podem ser reposicionadas por não apresentarem

um perfil de segurança e de eficácia perante o alvo, ou ainda porque a população não se enquadrava no portfólio não havendo assim a resposta pretendida. (Sekhon, 2013)

Ocorre um alargamento do período na fase II de R&D superior ao tempo no modelo convencional. (Elvidge, 2013)

Cerca de 80% dos fármacos na fase II são rejeitados porque não cumprem os requisitos de eficácia e, recorrendo ao reposicionamento de moléculas, é possível aproveitar o potencial das moléculas. (Olds, 2014)

Entre o 2008 e 2010, cerca de 55 compostos tiveram término na fase III. Desta forma, e entrada de novas substâncias na fase de desenvolvimento é afetada, havendo assim uma redução de cerca 50%. A principal razão deste sucedido é o facto das substâncias serem pouco eficazes na população. (Novac, 2013)

Com a abordagem de reposicionamento definida e a identificação de alvo o *screening* da molécula pode ocorrer. (Allarakhia, 2013)

A via 505(b)2 é uma nova aplicação que contém relatórios de efetividade e segurança das moléculas. Esta pode acelerar o processo para moléculas que sofrem pequenas alterações e em especial, quando estas já tenham sido anteriormente aprovadas. As potenciais candidatas são as que sofrem novas indicações: alteração na dose, na forma farmacêutica, posologia e via de administração, nova combinação de fármacos, novo p.a. ou um pró-fármaco de uma molécula já existente. (Camargo Pharmaceutical Services, n.d.)

Esta nova via de aprovação de moléculas pela FDA, é um exemplo de uma aceitação do desenvolvimento de fármacos a um custo baixo, porque a informação fornecida é uma estratégia para a optimização no desenvolvimento e rápida aprovação para posterior introdução no mercado. Estes fármacos podem ser introduzidos em menos de 3 anos.

Por este meio, pode-se ter três, cinco ou até sete anos de exclusividade no mercado. (Green & Hudson-Farmer, 2013)

Na Europa, a EMA apresenta uma abordagem semelhante no Artigo 10 da Directiva 2004/27/CE constatando que não existem razões de ordem pública para não se realizar testes em humanos ou animais de modo repetitivo não havendo uma causa primordial. (Sekhon, 2013; EMA, 2001)

### 3- Benefícios

O reposicionamento de moléculas é algo benéfico e contribui para o crescimento das *pipelines*, ao contrário dos genéricos. São ainda considerados potentes, seguros, simples e ainda de baixo custo comparativamente com os novos fármacos.

A grande vantagem deste processo é o facto de as moléculas apresentarem um perfil farmacocinético, farmacodinâmico e toxicidade já conhecido devido aos ensaios pré-clínicos e à Fase I. Há assim, uma “reciclagem” dos compostos que apresentam biodisponibilidade e possuem um perfil de segurança, acelerando assim o processo de R&D, reduzindo os custos, havendo um aumento na produtividade. (Gupta et al., 2013; Novac, 2013)

Os melhores indicadores para o reposicionamento de fármacos provêm dos estudos da inflamação e dos diabetes. (Cornicelli et al, 2014)

Há vários fatores que favorecem a implementação do reposicionamento de moléculas, como a fácil disponibilidade dos composto ativos, no sentido de que este já são conhecidos.

Com o reposicionamento de fármacos há um aumento da taxa de sucesso e uma diminuição do tempo de desenvolvimento e da investigação quando comparado com o modelo convencional. Há também um elevado número de compostos com potencial para serem reposicionados e um aceleração no desenvolvimento de fármacos, como as moléculas já passaram pelos ensaios de segurança, eficácia e toxicidade. (Paul & Lewis-Hall, 2013; Thomson Reuters, 2012)

Desta forma, através do reposicionamento de moléculas, a IF tem a oportunidade de desenvolver fármacos aliando os recursos humanos com os avanços tecnológicos, havendo um sistema mais colaborativo. (Turner, 2012)

Os recursos humanos representam o conhecimento e as aptidões que cada indivíduo contribui para a empresa. (Teixeira & Tavares-Lehmann, 2014)

No entanto, é de salientar que este método nem sempre é falível. Várias empresas não obtiveram sucesso, não se sabendo a causa ao certo, sendo necessário a empresa ter uma base muito forte e sustentável ou, conseguir aliar-se a outras empresas. (Novac, 2013)

#### 4- Desafios

A grande questão colocada relativamente aos fármacos reposicionados, é quando é que são valorizados e reconhecidos.

O problema da patente e a prática realizada pelos médicos através da prescrição *off-label* não só com os genéricos mas com todos os fármacos. Esta via de utilização é independente de os fármacos serem reposicionados ou se ocorreu validação dos ensaios clínicos na respectiva empresa. (B. A. Persidis, 2011)

Ao se obter a patente do produto, ou seja, proteger o fármaco reposicionado, este irá estar condicionado em grande parte pela disponibilidade dos genéricos que podem substituir os fármacos reposicionados através do uso *off-label* recorrendo à mesma terapêutica que a molécula reposicionada. (Smith, 2011)

Apesar do reposicionamento de moléculas, apresentar um menor dispêndio monetário e de tempo, também apresenta alguns inconvenientes. O processo não se sucede da mesma forma como o desenvolver de novos fármacos.

O facto de ultimamente não haver grandes feitos de fármacos reposicionados, reflete a existência de algumas barreiras.

Os fármacos candidatos ao reposicionamento, poderão falhar na fase final e mesmo após serem introduzidos no mercado.

Por norma, falham na fase final devido ao tempo limitado para o desenvolvimento de uma nova indicação. Um fármaco reposicionado apresenta a mesma probabilidade de falhar que o fármaco original.

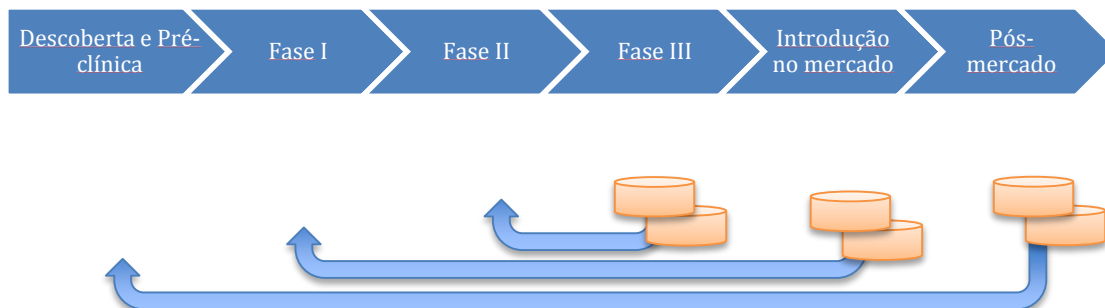
Para além de que há um processo regulamentar que varia consoante a nova indicação e do que é que foi alterado.

Este método não vem a substituir o método convencional nem é um caminho assegurado para o sucesso.

Para que as moléculas reposicionadas tenham sucesso, é importante obter exclusividade no mercado, ou seja, uma combinação entre a propriedade intelectual e um sistema regulamentar exclusivo. (Novac, 2013; Palthur, 2013; Sekhon, 2013)

Relativamente ao reembolso, todos os produtos farmacêuticos são arriscados e em especial os reposicionados, porque a sua comercialização tem um risco associado, sendo necessário assegurar a segurança do produto.

a) Modelo convencional de reposicionamento



b) Processo alternativo de modo a alargar a estratégia de reposicionamento

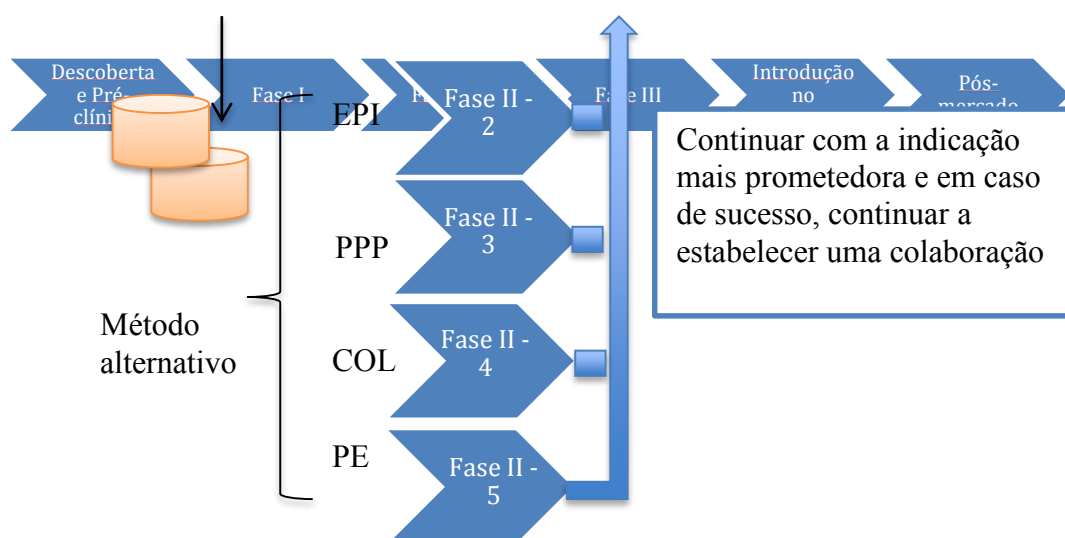


Figura 6: Modelos de reposicionamento. a) modelo de reposicionamento convencional; quando o composto falha na fase final ou os compostos introduzidos no mercado são introduzidos numa *pipeline* de R&D para uma nova indicação terapêutica. b) alternativa ao modelo convencional de modo a alargar a estratégia de reposicionamento. Os compostos que demonstraram segurança na fase I, são sujeitos a um plano de indicação alternativo, onde os dados públicos e do proprietário são reavaliados com vista a se analisar as indicações mais promissoras. Consoante o plano de indicação, os compostos são testados de diferentes formas; através do ensaio patrocinado pelo investigador (EPI), Parceria público-privada (PPP), Colaboração com outra farmacêutica ou universidade; Patente expirada (PE). (Adaptado de Novac, 2013)

## **5- Abordagem ao Reposicionamento de moléculas**

O reposicionamento de moléculas, tem como base vários conceitos científicos. Desde a capacidade das moléculas conseguirem interagir com vários alvos; os alvos associados à doença, possuem vários mecanismos biológicos, considerando-se desta forma, várias vias para a mesmo alvo.

Pode-se assim considerar duas abordagens para o reposicionamento de moléculas; numa é conhecida a molécula e o local de ação, e na outra, o alvo e a nova indicação terapêutica.

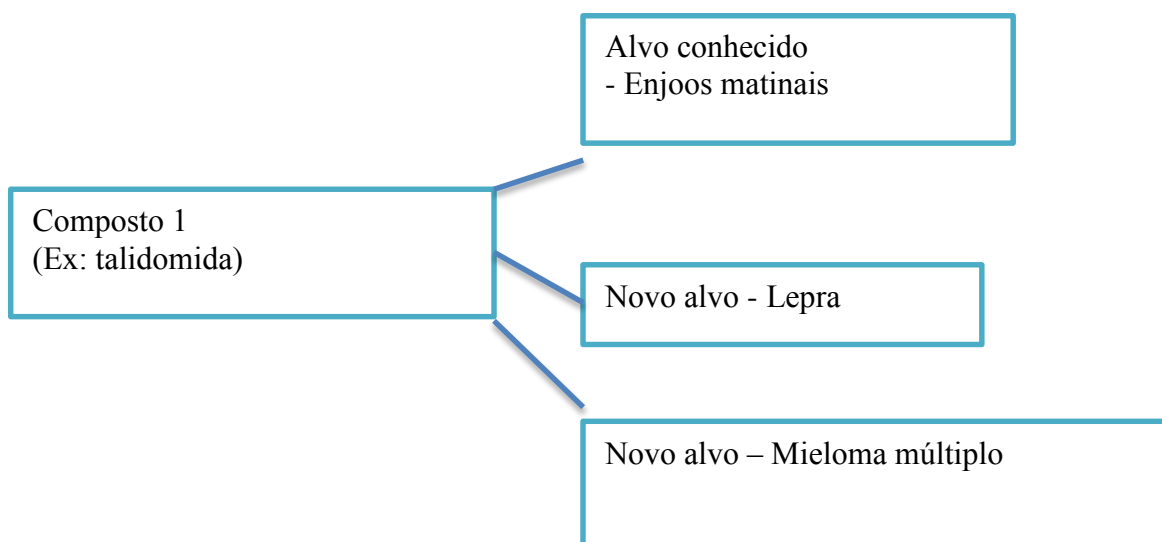
A clorpromazina, por exemplo, é um fármaco que segue as duas abordagens. (Dudley et al., 2011; Green & Hudson-Farmer, 2013; Sekhon, 2013)

Muitas empresas começam antecipadamente por reposicionar nas fases iniciais logo que se conheça o sistema biológico destas.

Assim, um efeito adverso dum fármaco pode ser uma indicação terapêutica para outro. (Quantacea.eu, n.d.)



**Composto Conhecido → Novo alvo**



**Alvo Conhecido (Mecanismo) → Nova indicação**

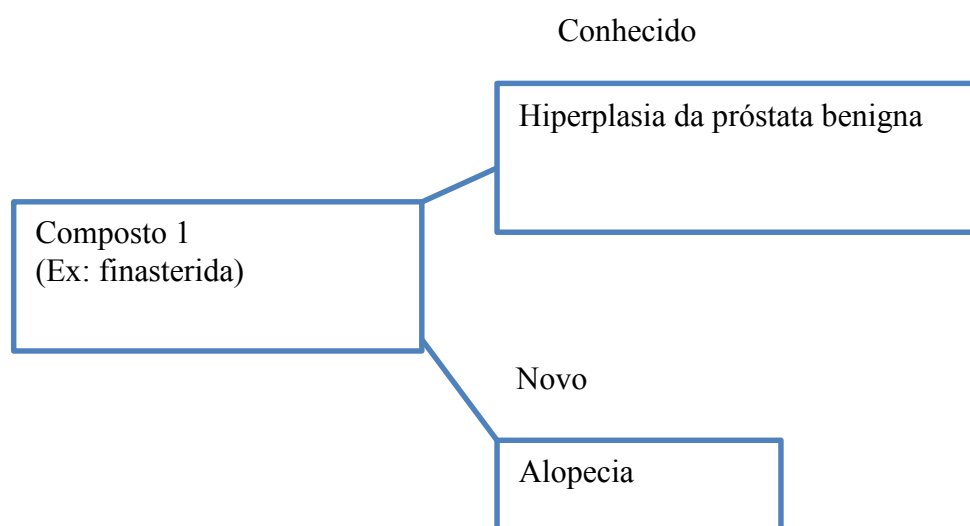


Figura 7: Abordagem ao reposicionamento de moléculas. (Adaptado de Sekhon, 2013)

## **6- Tipos de empresas**

As pequenas indústrias, são as mais afetadas pela crise económica. Devido ao elevado tempo durante todo o processo associado à descoberta e desenvolvimento de moléculas estas encontram-se numa situação financeira crítica.

Recorrendo a um programa correto de reposicionamento, as pequenas indústrias poderão introduzir moléculas no mercado a um baixo custo e risco associado.

O reposicionamento de moléculas, tornou-se uma estratégia utilizada pelas pequenas indústrias, e também, para as indústrias inovadoras. (Smith, 2011)

Tem-se vindo a verificar uma grande transferência de conhecimentos para as universidades, prevendo-se que estas serão uma mais valia, devido ao aumento da percentagem de descoberta de novos fármacos e de atividades de reposicionamento.

Devido à situação financeira deparada no setor farmacêutico é necessário a formação de parcerias entre a IF e as universidades. (Oprea & Mestres, 2012)

No entanto, nem todas as grandes empresas como a *Pfizer* e a *AstraZeneca*, (Allarakhia, 2013) adotam o sistema de reposicionamento; muitas delas apresentam outras formas de aproveitar as moléculas. Contudo, isto não significa que não lhes é de interesse, e este encontra-se a ser cada vez mais adotado.

As médias empresas, por sua vez, estão mais direcionadas para o reposicionamento de fármacos, e o seu número de atividades encontram-se relacionadas com este.

Dependendo das indicações que resultarem, pode-se formar parcerias com grande empresas ou com empresas especializadas em fármacos órfãos. (Green & Hudson-Farmer, 2013)

Com vista a acelerar o processo de reposicionamento, há uma cooperação entre fundações, o governo e o *National Institutes of Health* (NIH) que poderão criar um suporte informativo acerca das moléculas que terão potencial para serem reposicionadas. (Shineman et al., 2014)

Nos últimos anos, tem-se vindo a verificar uma forte parceria entre a IF, governo e universidades de modo a que o reposicionamento de moléculas deixe de ocorrer por via accidental, passando a ocorrer com uma base científica, tornando-se assim racional.

A nível europeu, existe um projeto denominado de PONTE que tem o objetivo de criar uma plataforma com os pacientes que podem participar nos ensaios clínicos do

reposicionamento de moléculas melhorando assim a eficácia dos ensaios clínicos, reduzindo os custos aumentando a segurança. Assim este projeto apoia o recrutamento de pacientes para ensaios clínicos de fármacos já existentes para outras indicações terapêuticas.

Este projeto está a cargo da *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS), sendo um dos centros mais recentes do NIH. (NCATS, n.d.; Palthur, 2013; Shineman et al., 2014)

Tabela 5: Iniciativas criadas para o reposicionamento de moléculas com o apoio de empresas do setor publico, privado e organizações sem fins lucrativos. (Adaptado de Allarakhia, 2013)

Setor público	Setor privado	Organizações sem fins lucrativos
Iniciativa <i>NCATS</i>	Unidade de descoberta de novas indicações no Instituto Novartis para as ciências biomédicas	<i>Center for World Health and Medicine Saint Louis University*</i>
Parceria <i>MRC/AstraZeneca</i>	Mecanismo de Investigação Comum da <i>Bayer Healthcare</i>	<i>WIPO Re:Search Consortium*</i>
CTS Portal Farmacêutico Activo	Unidade de Pesquisa de Indicações da <i>Pfizer</i>	<i>The Johns Hopkins Clinical Compound* Screening Initiative* Cures Within Research*</i>
Parceria <i>Lilly/NCATS</i>	Parceria entre a <i>Roche/Broad Institute</i>	<i>The Learning Collaborative*</i>
Iniciativa <i>CSIR-OSDD</i>		<i>Sanford-Burnham Medical Research Institute*</i>

## 7- Método

O número de estudos acerca do reposicionamento de fármacos tem vindo a aumentar devido à variedade de métodos computacionais existentes. (G. Jin & Wong, 2014)

É importante inicialmente estudar-se a farmacocinética das moléculas e como passaram por alguns testes, os parâmetros de eficácia já estão avaliados. (Olds, 2013)

Os métodos computacionais poderão atenuar os problemas relacionados com a integração das moléculas, fornecendo informação e os mecanismos ainda desconhecidos.

Através do *screening* de fármacos fenotípicos, são descobertas acidentalmente várias moléculas com potencial, enquanto que com o método *Target-based* é melhorado o processo de reposicionamento através do fornecimento de informação acerca do alvo nos estudos acerca do reposicionamento.

Os métodos computacionais podem ser classificados como *Target-based*, *knowledge-based*, *signature-based*, *pathway* ou *network-based* e o método *de targeted-mechanism-based*. (G. Jin & Wong, 2014)

A combinação com os métodos computacionais com os sistemas biológicos representam um passo prometedora para interpretar a informação farmacogenómica e, estabelecer um forte ligação com a descoberta de fármacos. (Kadioglu & Efferth, 2014)

### 7.1.1- Método de Pesquisa às cegas ou *screening*

Este método não inclui informação biológica e os mecanismos de ação também não apresentam qualquer tipo de relevância.

A maioria, depende assim da identificação ao acaso, ou seja, ocorre por via “acidental” através da realização de testes para doenças específicas ou fármacos.

A vantagem deste método, é que há uma grande flexibilidade em aplicar uma grande variedade de fármacos ou de doenças. (G. Jin & Wong, 2014)

### 7.1.2- Método de *Target-based*

Este é um método que utiliza informações de proteínas alvo que inclui processos moleculares, similaridades apresentadas entre sequências proteicas.

Este é um método que tem demonstrado ser útil na identificação dos alvos sendo os resultados confirmados por bioensaios e estudos de cristalografia. (X. Liu et al., 2014)

Neste método encontram-se incluídos HTS ou *highcontent-screening in vivo e in vitro* de proteínas do fármaco ou biomarcadores de interesse e *in silico*. (G. Jin & Wong, 2014)

O processo de reposicionamento *in silico*, encontra-se dividido em três passos que estão interligados entre si.

Inicialmente começa-se por se reposicionar com um propósito; depois são debatidos os vários estádios comuns nos estudos de reposicionamento – reposicionar com uma estratégia; e por fim, surge o mais importante reposicionar confidencialmente.

Quando se reposiciona com um propósito, poderá haver um foque no fármaco ou na doença.

Ao se centralizar no fármaco, consideram-se os fármacos que apresentaram segurança na fase I mas que apresentaram problemas de eficácia na fase II e III.

Quando há um foque na doença, normalmente são doenças crónicas, cujo o tratamento é a longo prazo. As doenças raras também se enquadram, sendo o reposicionamento apropriado devido ao baixo retorno no investimento pois esta afeta um pequeno número de indivíduos.

Esta é a chave do método bioinformático que pode ser melhorado ao longo do tempo para melhorar o reposicionamento de fármacos *in silico*. (Z. Liu et al., 2013; Sekhon, 2013)

Através do método *in silico* é possível prever absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) do composto. (Ma, Chan, & Leung, 2012)

A expressão genética, tornou-se efetiva para restabelecer conexões entre fármacos, doenças e genes envolvidos nos mesmos processos biológicos através da combinação da coleção da expressão de genes após o tratamento com o fármaco, com o método de comparação de padrões. (Iorio, Rittman, Ge, Menden, & Saez-Rodriguez, 2013)

O método atividade-base ao ser utilizado com o método *in silico* complementam-se entre si, pois este não recorre a informações acerca da estrutura das proteínas ou da base de dados podendo identificar as proteínas ou as células alvo ao contrario do método *in silico*. (Shim & Liu, 2014)

Ao se comparar este método com o anteriormente descrito, este tem uma maior probabilidade de sucesso pois há um associação direta entre o fármaco à doença.

Devido a este método que surgiu posteriormente ao método de pesquisa às cegas, deixou de se descobrir o reposicionamento de fármacos por via “acidental” e passando-se a ter uma base científica através da componente química na fase inicial da descoberta de fármacos.

Ao contribuir-se com o aumento de informação acerca do alvo no processo de reposicionamento, há uma maior benefício porque se poderão associar outros fármacos semelhantes. (Reaume, 2011)

### **7.1.3- Método de *knowledge-based***

Este é método ao qual se recorre às abordagens bioinformáticas e quimioinformáticas de modo a recolher a informação disponível acerca dos fármacos nomeadamente os efeitos adversos, os ensaios clínicos, a estrutura química dos fármacos e o seu alvo.

Com este método, é possível oferecer uma oportunidade de se descobrir moléculas sem que ocorra ocasionalmente. (Z. Liu et al., 2013)

São também obtidas informações de modo a compreender-se os mecanismos, alvos, similaridades entre fármacos desconhecidos e novos biomarcadores para as doenças.

Desta forma, a informação recolhida com este método, torna-se bem mais útil do que a informação obtida pelo método anterior para o reposicionamento de moléculas.

Na área hemato-oncológica pediátrica, este método tem sido utilizado para reposicionar moléculas. (G. Jin & Wong, 2014)

### **7.1.4- Método de *Signature-based***

É utilizada a informação genética proveniente da doença com ou sem tratamento, de modo a se descobrir os mecanismos e alvos ainda não conhecidos e identificados. Ao se comparar este método com os anteriores, o nível de informação de mecanismos moleculares obtido é bastante superior. (G. Jin & Wong, 2014)

### **7.1.5- Método *Pathway* ou *network-based***

São utilizadas informações de doenças, disponibilidade do caminho metabólico e do sinal, e a interação de proteínas para reconstruir um caminho específico para uma dada doença, fornecendo assim, os principais alvos para os fármacos reposicionados.

A vantagem deste método, é que a partir dum grande sinal derivado do elevado número de proteínas, é possível especificar-se o sinal com algumas proteínas. (G. Jin & Wong, 2014)

Há um grande incentivo, para a utilização deste método, porque o reposicionamento provém duma compilação genética obtida que pode ser utilizada para capturar a interação entre o alvo e as proteínas, descobrir estrutura de rede, criar uma ponte entre os perfis e os fenótipos.

Este é um método que tem sido aplicado com sucesso porque associam novos genes a uma determinada doença. (Emig et al., 2013; Sekhon, 2013)

O método *network-based*, divide-se em métodos locais que abrangem os genes das doenças vizinhas para descobrir novos candidatos, ou globais que abrangem toda a rede e a topologia para identificar candidatos com doenças associados.

O *neighborhood scoring* e a interconetividade que são métodos locais e o *network propagation* e *Random Walks* sendo estes métodos globais. (Emig et al., 2013)

Para novos alvos de fármacos já existentes, utiliza-se o método de *Shared Neighborhood scoring* através do grau de ligação entre o fármaco e a doença. (Pinto, Machado, Xavier, & Futschik, 2014)

Estudos também indicam que é possível reposicionar moléculas a partir dos efeitos secundários obtidos.

Até ao momento atual, os efeitos adversos são a melhor forma de refletir as características das doenças mesmo que não sejam equivalentes à patologia sintomática descrita. Ou seja, os efeitos adversos constatados, podem não ter sido gerados nos alvos conhecidos. (Ye, Liu, & Wei, 2014)

Além disso, os efeitos semelhantes manifestados poderão também partilhar as mesmas propriedades terapêuticas através do seu mecanismo de ação. (Sekhon, 2013)

Recorre-se a este método, quando se pretende avaliar a resposta à terapêutica medicamentosa. (Siatkowski, Liebscher, & Fuellen, 2013)

#### **7.1.6- Método de *Target-mechanism based***

Neste método, inclui-se a informação do tratamento, informação acerca do sinal, a rede de proteínas de interação de modo a delinear-se o mecanismo de ação ainda não conhecido.

Com este método não se pretende somente descobrir o mecanismo de ação, pretende-se também identificar diretamente o tratamento para uma doença em específico.

Como há dificuldades em adquirir modelos computacionais apropriados, há muitos poucos estudos acerca deste método. (G. Jin & Wong, 2014a)

A farmacovigilância torna-se uma componente também essencial, para a descoberta de novas terapêuticas.

Os métodos de HTS e *Virtual screening* poderão atuar em sinergia com a farmacovigilância, sendo desta forma importante a monitorização dos efeitos adversos.

O método de *Virtual screening* permite identificar as moléculas tendo um alta afinidade para os ligandos com uma boa relação de custo-efetividade e eficácia. (Flower, 2013; Sekhon, 2013)

Este, torna-se útil para pequenas empresas e para as universidades porque permite explorar o reposicionamento de fármacos para novos alvos. (Ma et al., 2012)

Segundo Wang, Chen, Deng, & Wang, (2013), é sugerido um método de reposicionamento através da integração de *Kernel-base*. Este método designa-se por *Predict Drug Repositioning (PreDR)* e é caracterizado através do perfil da estrutura química, proteína-alvo, os efeitos adversos e define-se a função *kernel* para relacionar o fármaco à doença. Com a máquina do vector de suporte, prevê-se as novas interações entre fármaco e a doença. Ao se combinar estas propriedades heterogêneas, maior serão as associações detetadas.

## 7.2- Bases de Dados

As bases de seguidamente mencionadas, são apenas alguns exemplos das inúmeras bases de dados existentes.

### **Connectivity Map (CMap)**

O CMap é uma base de dados pública que permite recolher informação a nível genómico. Tem assim como objetivo criar um “mapa” que estabelece conexões entre a expressão genética e o estado da doença.

Através da informação transcriptómica resultante da expressão genética sendo esta a “linguagem comum” de modo a interligar a biologia, a química, as condições clínicas para se encontrar a associação doença-gene-fármaco. (Qu & Rajpal, 2012)

Esta base de dados contém cerca 7,000 perfis expressos que representam, 1,309 compostos.

Esta é muito útil, pois através desta é possível obter uma visão panorâmica da doenças expressas de diferentes formas nas células humanas. (Iorio, Rittman, Ge, Menden, & Saez-Rodriguez, 2013; Nair, 2013; www.broadinstitute.org, n.d.)



### ***Gene Expression Omnibus (Geo)***

Geo, é uma base de dados que armazena níveis de transcrição de diferentes níveis de cancro. (Shigemizu et al., 2012)

### ***Mode of Action by Network Analysis (MANTRA)***

MANTRA é uma ferramenta computacional que permite avaliar o modo de ação de novos fármacos e identificar potenciais fármacos para o reposicionamento. (mantra.tigem.it, n.d.)

## **8- Áreas Terapêuticas**

Historicamente, o reposicionamento de moléculas tem um enorme incentivo ao ser investido nas doenças raras e nas doenças pediátricas. Também tem-se vindo a denotar um interesse na área das doenças neurodegenerativas porque não há um tratamento modificado. (Shineman et al., 2014)

Em diversas áreas, o sucesso foi constatado, nomeadamente, na cessação tabágica, obesidade, cancro, psicoses, síndrome do tecido irritável e nas doenças infecciosas. (Blatt & Corey, 2013; Corbett, Williams, & Ballard, 2013)

Na obesidade, que resulta de um distúrbio de origem complexa também é útil; vários fármacos utilizados para esta intervenção, falham em diferentes categorias podendo-se atingir o alvo por diferente vias. (Sirk, 2012)

Com o reposicionamento de moléculas há intervenção em diversas áreas, onde se revela existir uma heterogeneidade da doença, como por exemplo, no *Alzheimer*, na distrofia muscular de *Duchenne* e na doença de *Crohn*. (Iorio et al., 2013)

As áreas seguidamente referidas, são apenas algumas das áreas em que se recorreu ao reposicionamento de moléculas.

### **8.1-Diabetes**

Doenças crónicas como a doença cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), diabetes e o cancro, estão entre as mais comuns e dispendiosos problemas de saúde. (CDC, 2014)

Para a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estão associadas a administração de insulina e os antidiabéticos orais. Contudo, esta abordagem nem sempre é eficaz e possui alguns efeitos adversos graves.

A combinação de dois fármacos pode ser uma forma de se obter uma terapêutica para novas indicações.

Realizou-se um estudo em que foram selecionados o Trolox C, um análogo da vitamina E um anti-oxidante, com a Citisina um alcalóide. Nenhum destes possui alguma indicação para a diabetes. Verificou-se que esta combinação é eficaz, mas quando administrados sozinhos não há efeito anti-diabético. (L. Jin et al., 2014)

O salicilato, utilizado para a inflamação juntamente com o reumatismo, revelou ter ação também perante a DM2. (Cornicelli, McIntosh, Rocheford, & Charles, 2014)

## 8.2- Cancro

O cancro é uma das principais causas de morte, e o seu número tem vindo a crescer progressivamente. Apesar de ser uma das maiores áreas de investigação, o processo de desenvolvimento é demoroso e dispendioso e a terapêutica associada possui muitos efeitos adversos.

Desta forma, é de interesse identificar fármacos aprovados noutras áreas que possam ter alguma ação anticancerígena de modo a encurtar o processo de desenvolvimento. (Stenvang et al., 2013)

A ciclopirox olamina, um antifúngico utilizado no tratamento de dermatofitoses, candidíases cutâneas e ungueais e *ptíriase versicolor*, (Infarmed, 2014), apresentou recentemente ter uma ação anticancerígena.

Esta ação apresentou-se tanto *in vitro*, como *in vivo* através da inibição da proliferação e indução da apoptose das células tumorais tais como o rhabdomiosarcoma (Rh30) e do carcinoma da mama (MDA-MB231). (Huang, 2013)

Também tem-se vindo a estudar o reposicionamento contra o Ack1, um alvo do cancro destacando-se na próstata e na mama, verificando-se que provoca apoptose celular.

Recorreu-se ao *Virtual screening*, seguidamente à similaridade química genómica para identificar os inibidores Ack1 não detectados por *Virtual screening* e por fim ao método do gráfico bipartido onde é possível calcular a similaridade entre dois vértices (fármacos) com as arestas partilhadas (proteínas). (Phatak & Zhang, 2013)

A metformina, o antidiabético mais utilizado por via oral revelou estar associado a uma diminuição de desenvolver cancro. (Pantziarka et al., 2014)

Mostrou-se que doentes diabéticos que tomavam metformina de 250-500mg por dia, houve uma diminuição do risco de incidência de cancro e a através de um largo estudo

prospetivo, a incidência do cancro gastrointestinal foi reduzida em diabéticos que tomavam metformina 500mg por dia. (Gupta et al., 2013)

Os resultados providos duma meta-analise comprovam que através da toma de metformina há um diminuição da incidência de cancro para 30-50%.

O cancro e a diabetes, são duas doenças que se encontram relacionadas; ambos apresentam os mesmos fatores de risco como a idade, o sexo e a obesidade. Contudo, este efeito anticancerígeno ainda não é claro. (Quinn, Kitagawa, Memmott, Gills, & Dennis, 2013)

A ácido acetilsalicílico (AAS) é outro fármaco que revela ter efeito anticancerígeno após o diagnóstico. No entanto, tem principal atenção no Síndrome de *Lynch* para situações de profilaxia. (Pantziarka et al., 2014)

Em relação à sua ação anticancerígena, este está associado a uma diminuição de cerca 50% de metástases nos pulmões. Estudos recentes demonstram que a toma diária de 75mg pode produzir efeitos benéficos no cancro gastrointestinal, esofageal, pancreático, cérebro e nos pulmões.

Estudos ainda indicam que 75mg de AAS durante 1-5 anos está associado a uma diminuição do risco colo-rectal. (Gupta et al., 2013)

### **8.3- Pediatria**

Cerca de 10% dos compostos com indicação primária na área da pediatria foram reposicionados na e na pediatria.

Os fármacos incluídos são fármacos que tiveram indicação recente na área hemat-oncologia pediátrica ou que tiveram a probabilidade de indicação nesta área.

A ciclofosfamida que foi inicialmente indicada para a área oncológica mas foi reposicionada para os processos malignos hematológicos. (Blatt & Corey, 2013)

### **8.4- Doença de Alzheimer (DA)**

A DA é uma doença que afecta cerca de 35 milhões de pessoas a nível mundial estimando-se que em 2050, irá afetar cerca de 115 milhões de pessoas.

Esta doença, possui um elevado custo associado, havendo assim uma preocupação para a saúde pública e por consequência, a necessidade de procurar novas terapêuticas. (Corbett et al., 2012)

A reposicionamento de molécula é uma estratégia atrativa devido ao tempo e ao custo associado.

Estudos revelam que os fármacos oncológicos poderão ser úteis para o tratamento da DA.

Vários estudos, sugerem uma relação inversa entre o cancro e a DA; pessoas com cancro têm menos probabilidade de desenvolver DA e vice-versa.

A BCNU ou carmustina uma terapêutica usada nos tumores cerebrais e nos gliomas malignos revelam ter potência em reduzir a produção de A $\beta$  através das células de cultura APP, o precursor da proteína amiloide (Araki, 2013)

A insulina tem múltiplos efeitos no SNC; esta é essencial para o funcionamento e proteção dos neurónios.

Indivíduos que apresentam DM2 possuem maior risco para desenvolver DA, ou seja, os que são resistentes à insulina têm maior probabilidade.

Ao se administrar insulina para o cérebro por via nasal, há uma melhoria no níveis cognitivos como a memória e a atenção. A cavidade nasal, é a única via em que os neurónios sensoriais olfatorios estão expostos diretamente com o ambiente externo na parte nasal superior. (Corbett et al., 2013; Craft, Cholerton, & Baker, 2013)

A prevenção dos fatores de risco como a hipertensão, atrasa ou limita as alterações cerebrais como a DA ou outro tipo de deterioração dos neurónios. (Rodrigue, 2013)

Vários anti-hipertensores, têm vindo a ser considerados como potenciais candidatos para o tratamento da DA, nomeadamente, o valsartan e a nivaldipina. (Corbett et al., 2013)

## **8.5 Doenças raras**

O reposicionamento tem grande interesse na área das doenças raras. (Gramatica et al., 2014)

As doenças raras como por exemplo o tumor do estroma gastrointestinal afeta uma pequeno número de indivíduos. A auranofina um antirreumático ao ser reposicionado, consegue inibir a tioerdoxina reductase e induzir a produção de compostos de oxigénio havendo desta forma a inibição da proliferação e da viabilidade das células tumorais. (Pessetto, Weir, Sethi, Broward, & Godwin, 2014)

### **8.5.1- Doenças Tropicais Negligenciadas**

Para se descobrir novas terapêuticas para as doenças parasitárias é um grande desafio. As diferenças entre as diferentes formas clínicas associadas a cada doença, os requisitos farmacocinéticos, a pré-existência da resistência de fármacos, limitações na cultura dos organismos e na manipulação genética, são os fatores que tornam a descoberta tão

complexa e tão limitada. O reposicionamento, surge assim como uma abordagem de desenvolver antiparasitários. (Andrews, Fisher, & Skinner-Adams, 2014)

Investigadores da Universidade Britânica da Columbia, demonstraram que a avermectina, um anti-helmíntico tem ação na tuberculose e nas suas diferentes formas de resistência. Os três membros da família, a ivermectina, a selamectina e a moxidectina, são as que apresentam ter ação na tuberculose e nas formas de resistência. Para a leishmaniose, a anfotericina B utilizada para as infecções fúngicas, o tamoxifeno para o cancro da mama e a miltefosina que um antineoplásico revelaram desempenhar funções perante esta. (Allarakhia, 2013)

As infecções causadas por parasitas nemátodos filariais são muito difíceis de serem tratadas. A terapêutica para esta infeção, é com ivermectina ou com dietilcarbamazina. Contudo esta terapêutica ataca preferencialmente a fase inicial da larva.

É então necessário que surjam compostos que tenham ação nos estados mais avançados da doença.

Um alvo para os tumores ultimamente identificado, tem sido o Hsp90, uma proteína de choque térmico. Deste modo, há um desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras do Hsp90.

Estudos recentes demonstraram atividade de inibidores específicos contra a variedade de parasitas tropicais., tais como, *Plasmodium*, *Trypanosoma sp*, *Leishmania sp* e *Brugia*. (Gillan, O'Neill, Maitland, Sverdrup, & Devaney, 2014)

Tabela 6: Exemplos de fármacos reposicionados para doenças parasitárias. (Adaptado de Andrews et al., 2014)

Composto ativo	Indicação primária	Nova Indicação após reposicionada
<b>Clindamicina</b>	Antibacteriano	Malária - agente atuação esquizonticida sangue lento; utilizado em combinação com anti-maláricos ação rápida; toxoplasmose
<b>Doxiciclina</b>	Antibiótico de largo espectro	Malária; usado com antimaláricos de ação rápida
<b>Trimetropim+sulfametoxazole</b>	ITU, otite média, shigelose, <i>P. carinii</i> pneumonia	<i>P. falciparum</i> em adultos não grávidas e crianças; inibidor da redutase de di-hidrofolato; toxoplasmose
<b>Eflornitina (DMFO)</b>	Anti-tumoral, hirsutismo, infecções por VIH, <i>P. carinii</i>	Eficaz contra o <i>T.b. gambiense</i> mas não contra o <i>T.b. rhodsiense</i>
<b>Miltefosina</b>	Cancro da mama	Leishmaniose visceral
<b>Paromomicina</b>	Antibiótico; amebíase intestinal aguda ou crónica; adjuvante de coma hepático	tratamento por via parentérica de leishmaniose visceral; A leishmaniose tegumentar
<b>Anfotericina B</b>	Infeções fúngicas como o <i>Aspergillus</i> e o <i>Criptococcus</i>	Leishmaniose visceral

Tabela 7: Moléculas que sofreram novas indicações. (Adaptado de Novac, 2013)

<b>Fármaco</b>	<b>Indicação Original</b>	<b>Nova Indicação</b>	<b>Ano</b>
<b>Amfetamina</b>	Estimulante	Hipercinese nas crianças (atenção ao défice de hiperatividade)	1943
<b>Aloupurinol</b>	Síndrome	Gota	1967
<b>Zidovudina</b>	Cancro	VIH	1985
<b>Minoxidil</b>	Hipertensão	Alopecia	1988
<b>Bupropiona</b>	Depressão	Cessaçãõ Tabágica	1997
<b>Sibutramina</b>	Depressão	Obesidade	1997
<b>Finasteride</b>	Hiperplasia Benigna da Próstata	Alopecia	1997
<b>Metotrexato</b>	Cancro	Artrite Reumatóide	1999
<b>Fluoxetina</b>	Depressão	Distúrbio disfórico pré-menstrual	2000
<b>Atomoxetina</b>	Parkinson	Atençãõ ao Défice de hiperatividade	2002
<b>Talidomida</b>	Enjoos matinais	Mieloma Múltiplo	2003
<b>Cymbalta</b>	Depressão	Neuropatia periférica diabética	2004
<b>Topiramato</b>	Epilepsia	Enxaqueca	2004
<b>Paclitaxel</b>	Cancro	Restenose	2004
<b>Sildenafil</b>	Angina	Disfunçãõ eréctil	2005
<b>Requip</b>	<i>Parkinson</i>	Síndrome das pernas inquietas	2005
<b>Lumigan</b>	Glaucoma	Hipotricose simples	2009
<b>Dapoxetina</b>	Analgésico e Depressão	Ejaculaçãõ Prematura	2009
<b>Milnacipran</b>	Depressão	Síndrome da fibromialgia	2009

Segundo a tabela referida anteriormente, podemos ver que o último sucesso no reposicionamento foi no Síndrome de *Cushing*, sendo este útil também em doenças raras (síndrome da fibromialgia, ejaculação prematura, entre outras).

Há vários fatores a se ter em conta no reposicionamento de fármacos e como em todos os projetos é necessário que haja um investimento monetário, eleger corretamente a população, como no caso da Talidomida, o que falhou inicialmente foi a existência de um indivíduo do sexo feminino com uma gravidez com menos de três meses. (Novac, 2013)

### **9- Exclusividade no mercado**

Com toda a investigação realizada, a proteção da patente é essencial para assegurar o retorno no investimento.

O grande caso na Europa foi a decisão G2/08 tomada pelo Conselho de Amplificação da *European Patent Organization* onde a patente passa a estar disponível para fármacos conhecidos que têm utilidade em novos tratamentos. Os potenciais patenteados são: nova dose de regime, nova via de administração, tratamento da mesma doença com etiologia diferente e nova população alvo. (Srinivasan & Newman, 2013)

De modo a se proteger a propriedade intelectual, as moléculas reposicionadas podem ser protegidas de várias formas, nomeadamente, através de uma nova via de administração ou através de uma combinação de fármacos que oferece vantagens para o paciente. (Elvidge, 2013)

Uma patente forte é aquela que protege a “composição de matéria”, ou seja, o p.a..

A patente, cobre o produto que contém o p.a., acompanhada com patentes de formulação única e mecanismos.

O grande interesse é proteger o p.a. e a sua formulação original. Desta forma, o pedido de patente ocorre na fase mais precoce do ciclo de desenvolvimento de fármacos e o tempo de patente após a introdução do composto no mercado, é muito curto ao se comparar com o tempo de investigação e de desenvolvimento.

No entanto as composições de matéria, podem ser úteis para o reposicionamento de fármacos, onde pode conter a patente da formulação e da entidade química, a patente dos mecanismos de entrega ou a patente de combinação dos p.as. como é o caso da prednisolona com a ciclosporina no tratamento da conjuntivite alérgica. (Ashton, n.d.; Novac, 2013; Smith, 2011)



Também se pode recorrer à patente do “método do uso” mas esta não é muito útil devido às prescrições de fármacos *off-label*. (Sem, 2014)

Esta patente, cobre por exemplo o produto para uma dada indicação ou o método da dose que não é tão eficaz como a patente que protege a composição de matéria.

Contudo, nas situações apropriadas, poderá ser tão efetiva como a patente de composição de matéria para proteger fármacos reposicionados.

A exclusividade do mercado pode emergir por duas vias: novas entidades químicas (NEQ) ou novo uso/formulação exclusiva.

O NEQ está ligado aos fármacos aprovados pela FDA, que contém o p.a.

Através desta via, prevenir-se-á que outro fármaco produzido seja considerado com os dados de segurança e eficácia durante pelo menos 5 anos.

No novo uso/formulação exclusiva, a informação será protegida durante 3 anos.

Os fármacos órfãos terão exclusividade durante 7 anos e os pediátricos mais 6 meses.

Por esta via, os fármacos reposicionados, terão alterações significativas, relativas à forma farmacêutica, nova indicação, população-alvo, condições de uso, mas não inclui um novo p.a. (Smith, 2011)

Estratégias que incluem a propriedade intelectual e os direitos legais exclusivos, podem transformar fármacos reposicionados não viáveis em fármacos reposicionados com sucesso. (Sekhon, 2013)

### **CAPÍTULO XIII- Conclusão**

Fármacos que já tenham sido aprovados ao nível da segurança, apresentando perfis farmacocinéticos e toxicológicos favoráveis, ao serem reaproveitados causam um grande impacto na inovação do desenvolvimento de compostos.

Recorrendo à estratégia de reposicionamento, há uma diminuição de dispêndio de tempo de 10-17 para 3-12 anos e dinheiro e uma maximização do potencial da molécula.

Várias vantagens e benefícios são encontrados, nomeadamente, abordagens inovadoras no tratamento de doenças através de mecanismos biológicos desconhecidos, início do processo em fase II, taxa de sucesso do fármaco havendo assim um bom retorno no investimento.

Pode-se assim dizer, que certamente esta é uma medida para assegurar a sustentabilidade de uma empresa bem como uma via alternativa para manter e aumentar o processo de inovação visto o setor farmacêutico ser um setor promissor.

Para além do reposicionamento, um empresa também necessita de recorrer a outras estratégias para garantir a sustentabilidade da empresa; é necessário proceder à colaboração com outras empresas doutras dimensões, organizações sem fins lucrativos ou ainda com as universidades porque cada vez as universidades investem mais na investigação.

Através da colaboração, que na realidade é o grande suporte do reposicionamento de moléculas, há partilha de recursos humanos e tecnológicos, partilha de informação acerca das moléculas. Desta forma é possível cruzar inúmeros dados porque há mais informação. Esta é assim uma forma de ultrapassar diversas barreiras existentes na empresa.

Como todos os processos de inovação, também é necessário um grande investimento, apesar de ser uma estratégia custo-efetiva.

Graças aos métodos computacionais e à exploração ao nível genómico, este método promete ter poucas probabilidades de insucesso não significando a ausência deste. Deste modo, não são encontradas novas terapêuticas por via “acidental”, indo ao encontro do alvo terapêutico em específico.

Em função dos métodos computacionais pode-se ir em busca da doença em causa, do mecanismo molecular partilhado entre moléculas, dos efeitos adversos causados ou ainda através da estrutura molecular de cada uma.

Através do método *in silico*, pode-se prever o ADMET dos compostos e também permite-nos ver novas atividades biológicas de determinados fármacos.

Ocorre assim uma abordagem multidimensional que vão ao encontro dos mecanismos biológicos que também se tratam de processos multidimensionais, sendo deste modo, todo o processo acelerado ocorrendo assim uma rentabilidade do mesmo.

O reposicionamento de moléculas tanto é utilizado em pequenas moléculas como em biológicos. Contudo, apesar de haver inúmeras bases de dados, as pequenas moléculas são as mais reaproveitadas, porque não apresentam uma complexidade e heterogeneidade tão elevada.

No que respeita às áreas terapêuticas, esta têm vindo a suscitar um grande interesse nas doenças raras como as doenças tropicais negligenciadas e o cancro.

Áreas em que a dimensão da população é pequena, são de grande dispêndio e também pouco exploradas pois o retorno não é certo. No entanto, tem-se verificado nos últimos tempos que o investimento tem vindo a aumentar.

Como exemplos de grande sucesso com esta estratégia, tem-se a lidocaína que possuía ação como anestésico local, passando a ser utilizada na arritmia; o minoxidil que tinha como indicação primária a hipertensão, tendo indicação agora para a alopecia; o lítio para o distúrbio bipolar passando a ter indicação para neutropénia, e muitos outros que contribuíram para a melhoria na qualidade em saúde que não foram mencionados.

De salientar que, existem ainda barreiras e desafios: podem falhar na fase final, a entrada facilitada de genéricos no mercado, a utilização *off-label* de qualquer tipo de fármacos, a patente expirada, a propriedade intelectual.

Em resposta ao elevado dispêndio de tempo e custo através custo do método convencional, descobrir novas aplicações para fármacos já existentes é uma abordagem que atrai cada vez mais a IF e as unidades de investigação. Moléculas que poderão não apresentar condições ideais para serem reposicionadas, poderão ter um grande potencial se tiverem uma forte exclusividade regulamentar e uma propriedade intelectual.

## CAPÍTULO XIV- Bibliografia

- Abou-gharbia, M., & Childers, W. E. (2013a). Discovery of Innovative Therapeutics: Today's Realities and Tomorrow's Vision. 1. Criticisms Faced by the Pharmaceutical Industry.
- Abou-gharbia, M., & Childers, W. E. (2013b). Discovery of Innovative Therapeutics: Today's Realities and Tomorrow's Vision. 2. Pharma's Challenges and Their Commitment to Innovation. *Medicinal Chemistry*.
- Abraham, J. (2013). Developing oncology biosimilars: an essential approach for the future. *Seminars in Oncology*, 40 Suppl 1(6), S5–24. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.09.015
- Allarakhia, M. (2013). Open-source approaches for the repurposing of existing or failed candidate drugs: learning from and applying the lessons across diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 753–66. doi:10.2147/DDDT.S46289
- Alvim-Gaston, M., Grese, T., Mahoui, A., Palkowitz, A. D., Pineiro-Nunez, M., & Watson, I. (2014). Open Innovation Drug Discovery (OIDD): a potential path to novel therapeutic chemical space. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(3), 294–303. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283973>
- Andrews, K. T., Fisher, G., & Skinner-Adams, T. S. (2014). Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 4(2), 95–111. doi:10.1016/j.ijpddr.2014.02.002
- APIFARMA. (2010). Contributos APIFARMA ao Plano Nacional de Saúde 2011-2016. Lisboa.
- APIFARMA. (2013a). Conclusões da Conferência Inovação Biofarmacêutica e Biossimilares- A identidade dos Bioóxicos. Disponível em <http://www.APIFARMA.pt/salaimprensa/noticias/Paginas/Conclus%C3%B5es-da-Confer%C3%A2ncia-Inova%C3%A7%C3%A3o-Biofarmac%C3%A2utica-e-Biossimilares---A-Identidade-dos-Biol%C3%B3gicos.aspx>
- APIFARMA. Ensaios clínicos em Portugal (2013). Disponível em [http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica\\_em\\_Portugal\\_jun2013vf.pdf](http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf)
- Araki, W. (2013). Potential repurposing of oncology drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 11, 82. doi:10.1186/1741-7015-11-82
- Ashton, P. K. (n.d.). Valuing Repositioned Drugs, *0550(978)*, 1–9.
- Bai, J. P. F., Barrett, J. S., Burckart, G. J., Meibohm, B., Sachs, H. C., & Yao, L. (2013). Strategic biomarkers for drug development in treating rare diseases and diseases in neonates and infants. *The AAPS Journal*, 15(2), 447–54. doi:10.1208/s12248-013-9452-z

- Baras, A. I., Baras, A. S., & Schulman, K. a. (2012). Drug development risk and the cost of capital. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 11(5), 347–8. doi:10.1038/nrd3722
- Barnieh, L., Manns, B., Harris, A., Blom, M., Donaldson, C., Klarenbach, S., Husereau, D., Lorenzetti, D. & Clement, F. (2014). A synthesis of drug reimbursement decision-making processes in organisation for economic co-operation and development countries. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17(1), 98–108. doi:10.1016/j.jval.2013.10.008
- Bayer Healthcare. (n.d.). Small and large molecules : drugs on a chemical and biological basis. Retrieved May 23, 2014, from <http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/technologies/small-and-large-molecules/index.php>
- Berkeley, U. of C. (n.d.). Program in Open Innovation (formerly center for Open Innovation). Disponível em [http://openinnovation.berkeley.edu/what\\_is\\_oi.html#researching](http://openinnovation.berkeley.edu/what_is_oi.html#researching)
- Blatt, J., & Corey, S. J. (2013). Drug repurposing in pediatrics and pediatric hematology oncology. *Drug Discovery Today*, 18(1-2), 4–10. doi:10.1016/j.drudis.2012.07.009
- Burcharth, A. L. D. A., Knudsen, M. P., & Søndergaard, H. A. (2014). Neither invented nor shared here: The impact and management of attitudes for the adoption of open innovation practices. *Technovation*, 34(3), 149–161. doi:10.1016/j.technovation.2013.11.007
- Camargo Pharmaceutical Services. (n.d.). Understanding the 505(b)(2) Approval Pathway. Disponível em [www.camargopharma.com](http://www.camargopharma.com)
- CDC. (2014). Chronic Diseases : The Leading Causes of Death and Disability in the United States. Consultado a 5 de setembro, 2014, em <http://www.cdc.gov/chronicdisease/overview/>
- Chen, L., Lu, J., Zhang, N., Huang, T., & Cai, Y.-D. (2014). A hybrid method for prediction and repositioning of drug Anatomical Therapeutic Chemical classes. *Molecular bioSystems*, 10(4), 868–77. doi:10.1039/c3mb70490d
- Coloma, P. M. (2013). Phase 0 clinical trials : theoretical and practical implications in oncologic drug development, 119–126.
- Corbett, A., Pickett, J., Burns, A., Corcoran, J., Dunnett, S. B., Edison, P., Hagan, J., Holmes, C., Jones, E., Katona, C., Kearns, I., Kehoe, P., Mudher, A., Passmore, A., Sheperd, N., Walsh, F. & Ballard, C. (2012). Drug repositioning for Alzheimer's disease, 11(novembro), 833–846. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3869>

- Corbett, A., Williams, G., & Ballard, C. (2013). Drug repositioning: an opportunity to develop novel treatments for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Basel, Suíça)*, 6(10), 1304–21. doi:10.3390/ph6101304
- Cornicelli, J., Mcintosh, F., Rocheford, E., & Charles, R. (2014). Industry Voices: What's Old is new Again- A Prescription for Drug Repurposing. Consultado a 1, de setembro 2014, em <http://www.fiercebiotech.com/story/industry-voices-whats-old-new-again-prescription-drug-repurposing/2014-05-28>
- Craft, S., Cholerton, B., & Baker, L. D. (2013). Insulin and Alzheimer's disease: untangling the web. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 33 Suppl 1, S263–75. doi:10.3233/JAD-2012-129042
- Craik, D. J., Fairlie, D. P., Liras, S., & Price, D. (2013). The future of peptide-based drugs. *Chemical Biology & Drug Design*, 81(1), 136–47. doi:10.1111/cbdd.12055
- DEPweb. (n.d.). What is Sustainable Development. Consultado a 9 de setembro, 2014, em <http://www.worldbank.org/depweb/english/sd.html>
- DGS. (2008). *Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras* (pp. 1–16).
- DiMasi, J. a. (2013). Innovating by developing new uses of already-approved drugs: trends in the marketing approval of supplemental indications. *Clinical Therapeutics*, 35(6), 808–18. doi:10.1016/j.clinthera.2013.04.004
- Directiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo ao medicamento de uso humano, de 31 de março de 2004, Jornal Oficial da União Europeia
- Dudley, J. T., Deshpande, T., & Butte, A. J. (2011). Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*, 12(4), 303–11. doi:10.1093/bib/bbr013
- Edmondson, G. (2012). *MAKING INDUSTRY-UNIVERSITY PARTNERSHIPS WORK lessons from successful collaborations*.
- EFPIA. (2013). *The Pharmaceutical Industry in Figures* (p. 28). Brussels. Disponível em [www.efpia.eu](http://www.efpia.eu)
- Elvidge, S. (2013). NEW DRUGS FOR OLD: FAILED DRUGS GAINING A SECOND CHANCE. *FierceBiotech*, 10. Disponível em [FierceBiotech.com](http://www.fiercebiotech.com)
- EMA. (2007). *Orphan drugs and rare diseases at a glance* (pp. 9–10). London. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf)
- EMA. (2012). *Perguntas e respostas sobre medicamentos biossimilares ( medicamentos biológicos similares)* (Vol.44). Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)

- Emig, D., Ivliev, A., Pustovalova, O., Lancashire, L., Bureeva, S., Nikolsky, Y., & Bessarabova, M. (2013). Drug target prediction and repositioning using an integrated network-based approach. *PloS One*, 8(4), e60618. doi:10.1371/journal.pone.00606
- Epstein, M. S., Ehrenpreis, E. D., & Kulkarni, P. M. (2014). Biosimilars: The Need, The Challenge, The Future: The FDA Perspective. *The American Journal of Gastroenterology*, 1–4. doi:10.1038/ajg.2014.151
- European Commission. (2013). *What we need to know about Biosimilar Medicinal Products* (p. 43).
- European Commission. (2014). European Commission Public health Orphan medicinal products. Retrieved August 02, 2014, from [http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/index_en.htm)
- Fang, Y. (2014). Label-free drug discovery. *Frontiers in Pharmacology*, 5(março), 52. doi:10.3389/fphar.2014.00052
- FDA. (2014). What is a biological product? Consultado a 8 de julho, 2014, em <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194516.htm>,
- Fishman, M. C. (2013). Power of rare diseases: found in translation. *Science Translational Medicine*, 5(201), 201ps11. doi:10.1126/scitranslmed.3006800
- Flower, D. R. (2013). Pharmacovigilance, Drug Repositioning , and Virtual Screening, 1(1), 1–3.
- Forster, S. P., Stegmaier, J., Spycher, R., & Seeger, S. (2014). Virtual pharmaceutical companies: collaborating flexibly in pharmaceutical development. *Drug Discovery Today*, 19(3), 348–55. doi:10.1016/j.drudis.2013.11.015
- Gabionline.net. (2012). Small molecules versus biological drugs. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*. doi:10.5639/gabij.2012.0101.005
- Gabionline.net. (2014). Biosimilars approved in Europe. consultado a 30 de julho 2014, em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
- Gaffney, A. (2014). EMA Bests FDA in 2013 New Drug Approval Numbers Regulatory Exchange : Latest Updates From the Community, (January), 9–11. Disponível em <http://www.raps.org/focus-online/news/news-article-view/article/4519/ema-bests-fda-in-2013-new-drug-approval-numbers.aspx>
- Gillan, V., O'Neill, K., Maitland, K., Sverdrup, F. M., & Devaney, E. (2014). A repurposing strategy for Hsp90 inhibitors demonstrates their potency against

- filarial nematodes. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(2), e2699. doi:10.1371/journal.pntd.0002699
- Grabowski, H., Long, G., & Mortimer, R. (2014). Recent trends in brand-name and generic drug competition. *Journal of Medical Economics*, 17(3), 207–14. doi:10.3111/13696998.2013.873723
- Gramatica, R., Di Matteo, T., Giorgetti, S., Barbiani, M., Bevec, D., & Aste, T. (2014). Graph theory enables drug repurposing--how a mathematical model can drive the discovery of hidden mechanisms of action. *PloS One*, 9(1), e84912. doi:10.1371/journal.pone.0084912
- Green, M., & Hudson-Farmer, K. (2013). The repositioning revolution : save me from extinction to find me pastures new.
- Gupta, S. C., Sung, B., Prasad, S., Webb, L. J., & Aggarwal, B. B. (2013). Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(9), 508–17. doi:10.1016/j.tips.2013.06.005
- Hahn, K. L. (2011). Old Drugs Are New Again. *Pharmacy Times*, 1–12. Disponível em <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/June2011/Old-Drugs-Are-New-Again->
- Helfand, C. (2013). Top 20 orphan drugs by 2018. *FiercePharma*, 9–11. Disponível em <http://www.fiercepharma.com/special-reports/top-20-orphan-drugs-2018>
- Henkel, J., Schöberl, S., & Alexy, O. (2014). The emergence of openness: How and why firms adopt selective revealing in open innovation. *Research Policy*, 43(5), 879–890. doi:10.1016/j.respol.2013.08.014
- Herstad, S. J., Aslesen, H. W., & Ebersberger, B. (2014). On industrial knowledge bases, commercial opportunities and global innovation network linkages. *Research Policy*, 43(3), 495–504. doi:10.1016/j.respol.2013.08.003
- Hözl, W., & Janger, J. (2014). Distance to the frontier and the perception of innovation barriers across European countries. *Research Policy*, 43(4), 707–725. doi:10.1016/j.respol.2013.10.001
- Hottenrott, H., & Lopes-Bento, C. (2014). (International) R&D collaboration and SMEs: The effectiveness of targeted public R&D support schemes. *Research Policy*, 43(6), 1055–1066. doi:10.1016/j.respol.2014.01.004
- Huang, S. (2013). Repurposing the fungicide ciclipirox olamine for cancer therapy, 2(4), 4172.
- Hudson, J., & Khazragui, H. F. (2013). Into the valley of death: research to innovation. *Drug Discovery Today*, 18(13-14), 610–3. doi:10.1016/j.drudis.2013.01.012



- Hurle, M. R., Yang, L., Xie, Q., Rajpal, D. K., Sanseau, P., & Agarwal, P. (2013). Computational drug repositioning: from data to therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 93(4), 335–41. doi:10.1038/clpt.2013.
- IMS HEALTH. (2011). *Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape* Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape (p. 12). Londres.
- Infarmed, 2014, Resumo das Características do Medicamento
- innovation.org. (2007). *Drug Discovery and Development understanding the R&D Process*. (M. S. Chorghade, Ed.). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. doi:10.1002/047178010
- Insa, R. (2013). By Repositioning we shave 5 or 6 years off drug-development time. Consultad a 30 de agosto, 2014, em <http://www.biocat.cat/en/points-of-view/repositioning-we-shave-5-or-6-years-drugdevelopment-time>
- Iorio, F., Rittman, T., Ge, H., Menden, M., & Saez-Rodriguez, J. (2013). Transcriptional data: a new gateway to drug repositioning? *Drug Discovery Today*, 18(7-8), 350–7. doi:10.1016/j.drudis.2012.07.014
- Jin, G., & Wong, S. T. C. (2014). Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discovery Today*, 19(5), 637–44. doi:10.1016/j.drudis.2013.11.005
- Jin, L., Tu, J., Jia, J., An, W., Tan, H., Cui, Q., & Li, Z. (2014). Drug-repurposing identified the combination of Trolox C and Cytisine for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Translational Medicine*, 12, 153. doi:10.1186/1479-5876-12-153
- Kadioglu, O., & Efferth, T. (2014). Contributions from emerging transcriptomics technologies and computational strategies for drug discovery. *Investigational New Drugs*. doi:10.1007/s10637-014-0081-x
- Kaitin, K. I. (2013). TRANSLATIONAL RESEARCH AND THE EVOLVING LANDSCAPE FOR BIOMEDICAL INNOVATION. *Investig. Med.*, 60(7), 995–998. doi:10.231/JIM.0b013e318268694f.TRANSLATIONAL
- Kamal, A., Shankaraiah, N., & Nekkanti, S. (2014). Recent Horizons in Drug Discovery and Development, 1, 6–11.
- Kandybin, A., & Genova, V. (2012). BIG PHARMA ' S UNCERTAIN. *Booz & Company Inc.*, (66), 12. Disponível em <http://www.strategy-business.com/article/00095?pg=all>
- Karamehic, J., Ridic, O., Ridic, G., Jukic, T., Coric, J., Subasic, D., Panjeta, M., Saban, A., Zunic, L. & Masic, I. (2013). Financial Aspects and the Future of the Pharmaceutical Industry in the United States of America. *Materia Socio-Medica*, 25(4), 286–290. doi:10.5455/msm.2013.25.286-290

- King, S. (2014). FirstWord Lists – Pharma’s 50 biggest selling drugs: AbbVie’s Humira joins the \$10 billion club. Consultado a 16 de julho, 2014, em <http://www.firstwordpharma.com/node/1194000#axzz37eTjlbk>
- Kudrin, A. (2012). Business models and opportunities for cancer vaccine developers. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8(10), 1431–8. doi:10.4161/hv.20629
- Lavinsky, D. (2013). Does Your Business Have Strategic Partners? Why Not? Consultado a 24 de julho, 2014, em <http://www.forbes.com/sites/davelavinsky/2013/04/02/does-your-business-have-strategic-partners-why-not/>
- Liew, W. Te, Adhitya, A., & Srinivasan, R. (2014). Sustainability trends in the process industries: A text mining-based analysis. *Computers in Industry*, 65(3), 393–400. doi:10.1016/j.compind.2014.01.004
- Liu, X., Xu, Y., Li, S., Wang, Y., Peng, J., Luo, C., Luo, X., Zheng, M., Chen, K. & Jiang, H. (2014). In Silico target fishing: addressing a “Big Data” problem by ligand-based similarity rankings with data fusion. *Journal of Cheminformatics*, 6(1), 33. doi:10.1186/1758-2946-6-33
- Liu, Z., Fang, H., Reagan, K., Xu, X., Mendrick, D. L., Slikker, W., & Tong, W. (2013). In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discovery Today*, 18(3-4), 110–5. doi:10.1016/j.drudis.2012.08.005
- Lo Nigro, G., Morreale, A., & Enea, G. (2014). Open innovation: A real option to restore value to the biopharmaceutical R&D. *International Journal of Production Economics*, 149, 183–193. doi:10.1016/j.ijpe.2013.02.004
- Long, G., & Works, J. (2013). Innovation in the Biopharmaceutical Pipeline: A Multidimensional View. *Analysis Group*.
- Lorette, K. (n.d.). The Importance of Marketing for the Success of a Business, 13–15. Disponível em <http://smallbusiness.chron.com/importance-marketing-success-business-589.html>
- Lyman, S. (2012). Virtual Biotech Companies: Built on Solid Bedrock or Unstable Landfill?, 2012–2014. Disponível em <http://www.xconomy.com/seattle/2012/05/03/virtual-biotech-companies-built-on-solid-bedrock-or-unstable-landfill/>
- Ma, D.-L., Chan, D. S.-H., & Leung, C.-H. (2012). Drug repositioning by structure-based virtual screening. *The Royal Society of Chemistry*, 12. doi:10.1039/c2cs35357a
- mantra.tigem.it. (n.d.). Mantra 2.0. Consultado a 23 de agosto, 2014, em <http://mantra.tigem.it/>

- Meier, C., Cairns-Smith, S., & Schulze, U. (2013). Can emerging drug classes improve R&D productivity? *Drug Discovery Today*, 18(13-14), 607–9  
doi:10.1016/j.drudis.2013.05.006
- Mittra, J., Tait, J., & Wield, D. (n.d.). The Future of Pharmaceutical Innovation : New Challenges and Opportunities, (5), 32–34.
- Moors, E. H. M., Cohen, A. F., & Schellekens, H. (2014). Towards a sustainable system of drug development. *Drug Discovery Today*, 00(00), 1–10.  
doi:10.1016/j.drudis.2014.03.004
- Mortara, L., & Minshall, T. (2011). How do large multinational companies implement open innovation? *Technovation*, 31(10-11), 586–597.  
doi:10.1016/j.technovation.2011.05.002
- Mullard, A. (2013a). An audience with... Henry Chesbrough. Interview by Asher Mullard. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 12(5). doi:10.1038/nrd4008
- Mullard, A. (2013b). NEWS & ANALYSIS European Lead Factory opens for business, 12(março).
- Muller, J.-C. (2013). Small molecules or biologics ? Consultado a 8 de julho, 2014, em <http://btbioinnovation.com/small-molecules-or-biologics/>,
- Murteira, S., Ghezaiel, Z., Karray, S., & Lamure, M. (2013). Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature, 1.
- Muthyala, R. (2011). Drug repurposing Orphan / rare drug discovery through drug repositioning. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(3-4), 71–76.  
doi:10.1016/j.ddstr.2011.10.003
- Nair, P. (2013). Second act: Drug repurposing gets a boost as academic researchers join the search for novel uses of existing drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, pp. 2430–2.  
doi:10.1073/pnas.201300188
- NCATS. (n.d.). About NCATS. Consultado a 28 de agosto, 2014, em <http://www.ncats.nih.gov/about/about.html>
- NCATS. (n.d.). News & Events, Consultado a 25 de setembro, 2014, em <http://www.ncats.nih.gov/news-and-events/features/ntu-graphic.html>
- Novac, N. (2013). Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(5), 267–272. doi:10.1016/j.tips.2013.03.004

- Novartis. (n.d.). Novartis Portugal : Descoberta de novas substâncias e processo de desenvolvimento. Consultado a 20 de junho, 2014, em <http://www.novartis.pt/investigacao/descoberta.shtml#page-top>
- Olmos-Peñuela, J., Castro-Martínez, E., & D'Este, P. (2014). Knowledge transfer activities in social sciences and humanities: Explaining the interactions of research groups with non-academic agents. *Research Policy*, 43(4), 696–706. doi:10.1016/j.respol.2013.12.004
- Openinnovation.eu. (n.d.). What is Open Innovation. Consultado a 2 de julho, 2014, em <http://www.openinnovation.eu/open-innovation/>
- Oprea, T. I., & Mestres, J. (2012). Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs. *The AAPS Journal*, 14(4), 759–63. doi:10.1208/s12248-012-9390-1
- Palthur, M. P. (2013). Drug Repositioning: Discovering New Virtues in The Past, 2(2). doi:10.4172/2167-7689.1000e121
- Pammolli, F., Magazzini, L., & Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 10(6), 428–38. doi:10.1038/nrd3405
- Pantziarka, P., Bouche, G., Meheus, L., Sukhatme, V., Sukhatme, V. P., & Vikas, P. (2014). The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) Project. *Ecancermedicalscience*, 8, 442. doi:10.3332/ecancer.2014.442
- Paul, S. M., & Lewis-Hall, F. (2013). Drugs in search of diseases. *Science Translational Medicine*, 5(186), 186fs18. doi:10.1126/scitranslmed.3004452
- Persidis, A. (2011). The benefist of drug repositioning. Spring 11, 8–10.
- Persidis, A. (2014). *Position Paper What Role for Systematic Drug Repositioning?*
- Persidis, B. A. (2011). Drug Repositioning : A Union of Patient Interests , Pipeline Development and Innovation, 1–5.
- Pessetto, Z. Y., Weir, S. J., Sethi, G., Broward, M. A., & Godwin, A. K. (2014). Drug Repurposing gor Gastrointestinal Stromal Tumor. *National Institutes of Health*, 12(7), 1299–1309. doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0968.Drug
- Petricciani, J. (n.d.). How Are Biological Medicines Different from Other Medications? Consultado a 8 de julho, 2014, em <http://www.buildingbiologics.com/how-biologics-differ.html>
- Pfizer. (n.d.). As fases de desenvolvimento. Consultado a 8 de julho, 2014, em <https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>
- Phatak, S. S., & Zhang, S. (2013). A novel multi-modal drug repurposing approach for identification of potent ACK1 inhibitors. *Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing*, (iMDL), 29–40. Disponível em

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3864554&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- PhRMA. (2013). *Biologics Research Promises to Bolster the Future of Medicine* (p. 7).
- Pinto, J. P., Machado, R. S. R., Xavier, J. M., & Futschik, M. E. (2014). Targeting molecular networks for drug research. *Frontiers in Genetics*, 5(Junho), 160. doi:10.3389/fgene.2014.00160
- Pwc. (n.d.). Pricing pressures and shrinking margins. Consultado a 11 de setembro, 2014, em <http://www.pwc.com/il/en/pharmaceuticals/pricing-pressures-shrinking-margins.jhtml>
- Qu, X. a, & Rajpal, D. K. (2012). Applications of Connectivity Map in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 17(23-24), 1289–98. doi:10.1016/j.drudis.2012.07.017
- Quantacea.eu. (n.d.). Drug Repositioning. Consultado a 14 de maio, 2014, em [http://quantacea.eu/?page\\_id=47](http://quantacea.eu/?page_id=47)
- Quinn, B. J., Kitagawa, H., Memmott, R. M., Gills, J. J., & Dennis, P. a. (2013). Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 24(9), 469–80. doi:10.1016/j.tem.2013.05.004
- Quintanilha, A. (2013, março). Ensaios Clínicos - Contextualização abreviada e alguns desafios. *Revista Portuguesa de Cirurgia*, 6
- Reardon, S. (2014). Regulators adopt more orphan drugs. *Nature*, 508(7494), 16–7. doi:10.1038/508016a
- Reaume, A. G. (2011). Drug repurposing through nonhypothesis driven phenotypic screening. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(3-4), 85–88. doi:10.1016/j.ddstr.2011.09.007
- Research Quality Association. (2012). Regulatory Roadmap for the development of human medicinal Products (Europe Focus). Consultado a 6 de agosto, 2014, em <http://www.therqa.com/regulatory-roadmap/discovery-research/>
- Roche. (2014). Ensaios Clínicos. Consultado a 20 de junho, 2014, em [http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao\\_ps/](http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/)
- Rodrigue, K. (2013). Hypertension Could Bring Increased Risk for Alzheimer’s disease. *The University of Texas at Dallas*. Disponível em [http://www.utdallas.edu/news/2013/3/19-22631\\_Hypertension-Could-Bring-Increased-Risk-for-Alzhei\\_article-wide.html](http://www.utdallas.edu/news/2013/3/19-22631_Hypertension-Could-Bring-Increased-Risk-for-Alzhei_article-wide.html)
- Rollet, P., Lemoine, A., & Dunoyer, M. (2013). Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 109. doi:10.1186/1750-1172-8-109

- Roy, A., McDonald, P. R., & Chaguturu, R. (2011). Recent Trends in Collaborative , Open Source Drug Discovery, 130–136.
- Sardana, D., Zhu, C., Zhang, M., Gudivada, R. C., & Jegga, A. G. (2011). Drug repositioning for orphan diseases. doi:10.1093/bib/bbr021
- Schuhmacher, A., Germann, P., Trill, H., & Gassmann, O. (2013). Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discovery Today*. doi:10.1016/j.drudis.2013.07.013
- Segers, J. (2013). Strategic Partnerships and Open Innovation in the Biotechnology Industry in Belgium, (abril), 23–28.
- Sekhon, B. S. (2013). Repositioning drugs and biologics : Retargeting old/existing drugs for potential new therapeutic applications, 4(1).
- Sem, D. S. (2014). Repurposing - Finding New Uses for Old (and Patented) Drugs : Bridging the “ Valley of Death ,” to Translate Academic Research Into New Medicines, 18(1).
- Sepodes, B., & Mota-Filipe, H. (2000). Doenças Raras e Medicamentos Órfãos, *Acta Médica Farmacêutica* 1(2).
- Shigemizu, D., Hu, Z., Hung, J.-H., Huang, C.-L., Wang, Y., & DeLisi, C. (2012). Using functional signatures to identify repositioned drugs for breast, myelogenous leukemia and prostate cancer. *PLoS Computational Biology*, 8(2), e1002347. doi:10.1371/journal.pcbi.1002347
- Shim, J. S., & Liu, J. O. (2014). Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. *International Journal of Biological Sciences*, 10(7), 654–663. doi:10.7150/ijbs.9224
- Shineman, D. W., Alam, J., Anderson, M., Black, S. E., Carman, A. J., Cummings, J. L., Dacks, P., Dudley, J., Frail, D., Green, A., Lane, R., Lappin, D., Simuni, T., Stefanacci, R., Sherer, T. & Fillit, H. M. (2014). Overcoming obstacles to repurposing for neurodegenerative disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, n/a–n/a. doi:10.1002/acn3.76
- Siatkowski, M., Liebscher, V., & Fuellen, G. (2013). CellFateScout - a bioinformatics tool for elucidating small molecule signaling pathways that drive cells in a specific direction. *Cell Communication and Signaling : CCS*, 11, 85. doi:10.1186/1478-811X-11-85
- Sirk, K. (2012). Everything old is new again.
- Smed, M., & Getz, K. a. (2013). Unfulfilled translation opportunities in industry sponsored clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*, 35(1), 80–6. doi:10.1016/j.cct.2013.02.007

- Smith, R. B. (2011). Repositioned drugs: integrating intellectual property and regulatory strategies. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(3-4), 131–137. doi:10.1016/j.ddstr.2011.06.008
- Srinivasan, B. R., & Newman, A. (2013). Patent protection for new uses of known drugs. *Internation J A Kemp*, 16–20.
- Stenvang, J., Kümler, I., Nygård, S. B., Smith, D. H., Nielsen, D., Brüner, N., & Moreira, J. M. a. (2013). Biomarker-guided repurposing of chemotherapeutic drugs for cancer therapy: a novel strategy in drug development. *Frontiers in Oncology*, 3(dezembro), 313. doi:10.3389/fonc.2013.00313
- Stephens, J., & Blazynski, C. (2014). Rare disease landscape: will the blockbuster model be replaced? *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2(8), 797–806. doi:10.1517/21678707.2014.924850
- Teixeira, A. a. C., & Tavares-Lehmann, A. T. (2014). Human capital intensity in technology-based firms located in Portugal: Does foreign ownership matter? *Research Policy*, 43(4), 737–748. doi:10.1016/j.respol.2014.01.001
- Thomas, D. (2013). Industry Growth Fator : Biologics. Consultado a 16 de junho, 2014, em <http://www.biotech-now.org/business-and-investments/2013/07/industry-growth-fator-biologics#>,
- Thomson Reuters. (2012). *Knowledge-based drug repositioning to drive R&D productivity*.
- Turner, M. (2012). What role is # drugrepositioning to take in future drug development? Consultado a 28 de junho, 2014, em <http://www.totalbiopharma.com/2012/04/05/role-drugrepositioning-future-drug-development/#respond>
- Viergever, R. F. (2013). The mismatch between the health research and development (R&D) that is needed and the R&D that is undertaken: an overview of the problem, the causes, and solutions, 1, 1–10.
- Wang, Y., Chen, S., Deng, N., & Wang, Y. (2013). Drug repositioning by kernel-based integration of molecular structure, molecular activity, and phenotype data. *PLoS One*, 8(11), e78518. doi:10.1371/journal.pone.0078518
- Weinstein, D. (2012). Small is the New Big, (Abril), 2011–2013.
- West, J., Salter, A., Vanhaverbeke, W., & Chesbrough, H. (2014). Open innovation: The next decade. *Research Policy*, 43(5), 805–811. doi:10.1016/j.respol.2014.03.001
- WHO. (n.d.). Generic Drugs. Consultado a 9 de setembro, 2014, em <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/>

Why invest in pharmaceutical companies today? (n.d.). Consultado a 30 julho, 2014, em [www.medisan.com/why-invest-in-pharma-today.html](http://www.medisan.com/why-invest-in-pharma-today.html)

WiseGEEK.com. (n.d.). What is a Strategic Partnership Agreement. Consultado a 21 de julho, 2014, from <http://www.wisegeek.com/what-is-a-strategic-partnership-agreement.htm>

www.broadinstitute.org. (n.d.). Connectivity Map. Consultado a 24 de julho, 2014, em <https://www.broadinstitute.org/cmap/>

www.hon.ch. (2014). List of rare diseases. Consultado a 2 de agosto, 2014, em [http://www.hon.ch/HONselect/RareDiseases/index\\_pt.html](http://www.hon.ch/HONselect/RareDiseases/index_pt.html)

Ye, H., Liu, Q., & Wei, J. (2014). Construction of drug network based on side effects and its application for drug repositioning. *PloS One*, 9(2), e87864. doi:10.1371/journal.pone.008786

Žemaitis, E. (2014). Knowledge Management in Open Innovation Paradigm Context: High Tech Setor Perspective. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 110, 164–173. doi:10.1016/j.sbspro.2013.12.859

Zhang, P., Agarwal, P., & Obradovic, Z. (n.d.). Computational Drug Repositioning by Ranking and Integrating Multiple Data Sources.