

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

MARCUS VINICIUS PASCHOAL DA SILVA

**PROTEÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONALIS VIA PATENTE DE
INVENÇÃO: COMPARAÇÃO DAS ESTRATÉGIAS UTILIZADAS NOS
ESCRITÓRIOS AMERICANO, BRASILEIRO E EUROPEU**

Rio de Janeiro

2019

Marcus Vinicius Paschoal da Silva

Proteção de anticorpos monoclonais via patente de invenção: comparação das estratégias utilizadas nos escritórios americano, brasileiro e europeu

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Orientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Propriedade Intelectual e Inovação “Economista Cláudio Treiguer” – INPI
Bibliotecário Evanildo Vieira dos Santos CRB7-4861

S586p Silva, Marcus Vinicius Paschoal da.

Proteção de anticorpos monoclonais via patente de invenção: comparação das estratégias utilizadas nos escritórios americano, brasileiro e europeu. / Marcus Vinicius Paschoal da Silva, Rio de Janeiro, 2018. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) – Academia de Propriedade Intelectual Inovação e Desenvolvimento, Divisão de Programas de Pós-Graduação e Pesquisa, Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Rio de Janeiro, 2018.

139 f.; fig. ; quadros.

Orientadora: Iolanda Margherita Fierro

1. Patentes – Medicamentos. 2. Patentes – Anticorpos monoclonais. 3. Patentes – Brasil. 4. Patentes – Europa. 5. Patentes – Estados Unidos. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil).

CDU: 347.771:57.08

Proteção de anticorpos monoclonais via patente de invenção: comparação das estratégias utilizadas nos escritórios americano, brasileiro e europeu

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Propriedade Intelectual e Inovação, do Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Aprovada em: 17 de janeiro de 2019

Orientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Banca Examinadora:
Dra. Claudia Santos Magioli
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Dra. Ana Claudia Dias de Oliveira
IPI Patentes Consultoria
Prof. Dr. Celso Luiz Salgueiro Lage
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

A ata da defesa, com as respectivas assinaturas dos membros da banca, encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço ao fato de sempre ter muito mais coisas a agradecer do que reclamar na vida.

Agradeço a Deus, por sempre me apresentar as melhores escolhas, ainda que eu não consiga interpretá-las como a melhor no momento em que me são apresentadas.

Agradeço também aos meus pais, sem os quais com total certeza não conseguiria terminar mais esse desafio.

Agradeço ainda a todo o pessoal do escritório, que entenderam minhas ausências e me ajudaram no cumprimento dos mais diversos prazos.

Por fim, agradeço a minha orientadora, Iolanda, por sempre me motivar a estudar e escrever, equilibrando a vida profissional e acadêmica.

Alguns homens veem as coisas como são, e dizem ‘Por quê?’ Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo ‘Por que não?’

George Bernard Shaw

RESUMO

DA SILVA, Marcus Vinicius Paschoal. **Proteção de anticorpos monoclonais via patente de invenção: comparação das estratégias utilizadas nos escritórios americano, brasileiro e europeu.** 2018. 118 f. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2018.

A produção de medicamentos de base biológica vem cada vez mais incorporando novas tecnologias e apresentou um desenvolvimento produtivo exponencial nos últimos anos. Os anticorpos monoclonais, em especial, têm se afirmado como uma das principais categorias de medicamentos biológicos, com a inclusão de técnicas de produção inovadoras – que vão desde o desenvolvimento de hibridomas até a utilização de camundongos transgênicos e uso de bacteriófagos – e volume impressionante de vendas. De forma a proteger essas técnicas e produtos inovadores, a propriedade intelectual e, mais especificamente, a proteção patentária, é amplamente utilizada pelas empresas, de *startups* a multinacionais. Neste trabalho foram comparadas as principais argumentações apontadas pelo escritório americano (USPTO), brasileiro (INPI) e europeu (EPO) de marcas e patentes no exame de pedidos de patente de três anticorpos monoclonais e as estratégias utilizadas pelos depositantes para respondê-las. Concluiu-se que, embora cada escritório tenha sua própria interpretação em campos como métodos terapêuticos e de diagnóstico, vários argumentos apresentados são uniformes nos três escritórios, e uma alteração apropriada do quadro de reivindicações, anteriormente ao pedido de exame, poderia encurtar o período de exame e, em última instância, o atraso na análise dos pedidos de patente na área de biotecnologia.

Palavras-chave: Patentes. Medicamentos. Biológicos. Anticorpos. Monoclonais. Brasil. Europa. Estados Unidos.

ABSTRACT

DA SILVA, Marcus Vinicius Paschoal. **Protection of monoclonal antibodies via patents of invention: a comparison of strategies used in the American, Brazilian and European Patent Offices.** 2018. 118 f. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2018.

The production of biological drugs progressively includes new technologies and displayed an exponential development in recent years. Monoclonal antibodies in particular have proved to be one of the main categories of biological drugs, incorporating innovative production techniques - ranging from the development of hybridomas to the use of transgenic mice and bacteriophages - with impressive sales volume. In order to protect these innovative techniques and products, intellectual property, and more specifically patent protection, is widely used by companies, from startups to multinational ones. The present study aims at comparing the main arguments pointed out by the USPTO, INPI and EPO during the examination of monoclonal antibodies patent applications, and the strategies used by the applicants to overcome these objections. It was concluded that, although each office has its own interpretation on fields such as therapeutic and diagnostic methods, several arguments presented are uniform in the three offices, and an appropriate amending of the claim chart previously to the examination request could shorten the examination period and in last instance the backlog in biotechnology fields.

Keywords: Patents. Drugs. Biologicals. Antibodies. Monoclonal. Brazil. Europe. United States.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Novas moléculas aprovadas pelo FDA desde 1930.....	19
Figura 2 –	Número de fusões e aquisições e valor das transações entre empresas nas áreas de farmácia e biotecnologia entre os anos de 1988 e 2014.....	25
Figura 3 –	Países dos <i>pharmerging</i> divididos por camadas e suas taxas compostas de crescimento anual (CAGR) com o equivalente em milhões de dólares.....	30
Figura 4 –	Número de pedidos de patente por ano contendo a palavra “anticorpo” no título, nas reivindicações ou no resumo.....	35
Figura 5 –	Representação esquemática de um anticorpo mostrando diferentes domínios na configuração de folhas β	45
Figura 6 –	Representação esquemática das diferentes regiões do anticorpo monoclonal infliximabe em configuração de nuvem eletrônica.....	46
Figura 7 –	Representação esquemática das subdivisões de um anticorpo.....	46
Figura 8 –	Representação esquemática das diferentes regiões de um anticorpo.....	47
Figura 9 –	Representação esquemática de uma das regiões variáveis do anticorpo monoclonal infliximabe.....	48
Figura 10 –	Representação esquemática de uma das regiões variáveis do anticorpo monoclonal infliximabe representando a ligação da região variável (VH e VL) e as CDR com o antígeno específico (TNF- α).....	48
Figura 11 –	Esquema simplificado de produção de anticorpos monoclonais através da produção de um hibridoma.....	50
Figura 12 –	Esquema representativo de diferentes anticorpos monoclonais evidenciando as diferentes nomenclaturas e estruturas.....	54
Figura 13 –	Exemplos de imunoconjungados de mAbs com outras substâncias.....	61
Figura 14 –	Visão esquemática geral das etapas para a concessão de um pedido de patente pelo EPO.....	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Principais <i>startups</i> na área de biotecnologia no Vale do Silício.....	24
Quadro 2 –	Os maiores mercados farmacêuticos nos anos de 2011 e 2017 e a projeção para o ano de 2022 por vendas em milhões de dólares.....	29
Quadro 3 –	Os dez medicamentos mais vendidos no mundo em 2017 e a projeção de vendas para 2024.....	35
Quadro 4 –	Os vinte medicamentos biológicos com maiores vendas em 2013.....	36
Quadro 5 –	Novos medicamentos aprovados pelo FDA no período 2001-2017.....	37
Quadro 6 –	Custo anual para tratamento da artrite reumatoide com os principais anticorpos monoclonais do mercado.....	40
Quadro 7 –	Lista de medicamentos prioritários para o programa de PDP de acordo com o Ministério da Saúde.....	42
Quadro 8 –	Isotipos de anticorpos em mamíferos.....	49
Quadro 9 –	Nomenclatura de anticorpos monoclonais.....	54
Quadro 10 –	Exemplos de anticorpos monoclonais divididos por área de aplicação....	58
Quadro 11 –	Família de patentes para o adalimumabe no Brasil.....	63
Quadro 12 –	Principais argumentações do INPI para o documento PI 9707379-2.....	72
Quadro 13 –	Principais argumentações do INPI para o documento PI 9715219-6.....	79
Quadro 14 –	Principais argumentações do EPO/oponentes para o documento EP 0929578.....	90
Quadro 15 –	Principais argumentações do USPTO para o documento US 6,090,382..	103
Quadro 16 –	Principais argumentações do INPI para o documento PI 0812913-4.....	108
Quadro 17 –	Principais argumentações do EPO para o documento EP 2170959.....	110
Quadro 18 –	Principais argumentações do USPTO para o documento US 8,354,509..	113
Quadro 19 –	Principais argumentações do INPI para o documento PI 0113110-9.....	117
Quadro 20 –	Principais argumentações do EPO/oponentes para o documento EP 1309691.....	119
Quadro 21 –	Principais argumentações do USPTO para o documento US 7,250,165..	122
Quadro 22 –	Comparação das principais argumentações do INPI, EPO e USPTO durante a análise dos pedidos de patente do adalimumabe, pembrolizumabe e infliximabe.....	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDR	Regiões determinantes de complementariedade
EPC	<i>European Patent Code</i>
EPO	<i>European Patent Office</i>
Fab	<i>Fragment of antigen binding</i>
Fc	<i>Fragment crystallizable</i>
FDA	<i>Food & Drug Administration</i>
HAMA	<i>Human anti-mouse antibody</i>
Ig	Imunoglobulina
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPER	<i>International Patentability Examination Report</i>
IPRP	<i>International Preliminary Report on Patentability</i>
ISR	<i>International Search Report</i>
LPI	Lei da Propriedade Industrial
mAbs	<i>Monoclonal antibodies</i>
MS	Ministério da Saúde
NCBI	<i>National Center of Biotechnology Information</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PHS	<i>Public Health System</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVOS	15
OBJETIVO GERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
METODOLOGIA.....	16
JUSTIFICATIVA	17
1. O POSICIONAMENTO DO MERCADO FARMACÊUTICO.....	18
1.1 AS DIFICULDADES DAS GRANDES INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS	18
1.2 O <i>BOOM</i> DAS STARTUPS DE BIOTECNOLOGIA	21
1.3 FUSÕES E AQUISIÇÕES NO MERCADO FARMACÊUTICO.....	24
1.4 AUMENTO DOS CUSTOS DE LITÍGIOS.....	26
1.5 O CRESCIMENTO DOS “ <i>PHARMERGING</i> ”	27
2. O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	32
2.1 DEFINIÇÃO HISTÓRICA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	32
2.2 O CRESCIMENTO DO MERCADO...	34
2.3 O CRESCIMENTO DO MERCADO BRASILEIRO.....	39
3. ANTICORPOS MONOCLONALIS	44
3.1 ANTICORPOS	44
3.2 ANTICORPOS MONOCLONALIS	50
3.2.1 <i>Anticorpos monoclonais murinos</i>	51
3.2.2 <i>Anticorpos monoclonais químéricos</i>	52
3.2.3 <i>Anticorpos monoclonais humanizados</i>	53
3.2.4 <i>Anticorpos monoclonais humanos</i>	53
3.2.5 <i>Diferenciação entre os diferentes anticorpos monoclonais</i>	53
3.3 TÉCNICAS DE PRODUÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONALIS	54
3.3.1 <i>Tecnologia de utilização de fagos (phage display)</i>	55
3.3.2 <i>Tecnologia de utilização de camundongos transgênicos</i>	56
3.4 USO DOS ANTICORPOS MONOCLONALIS	57
3.5 TRANSFORMAÇÕES NOS ANTICORPOS MONOCLONALIS	59

4. COMPARAÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE PROTEÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIAS VIA PATENTE DE INVENÇÃO	62
4.1 ADALIMUMABE (HUMIRA®)	62
4.1.1 Brasil: PI 9707379-2	64
4.1.2 Brasil: PI 9715219-6	72
4.1.3 Europa: EP 0929578	79
4.1.4 Estados Unidos: US 6,090,382	90
4.2 PEMBROLIZUMABE (KEYTRUDA®)	103
4.2.1 Brasil: PI 0812913-4	104
4.2.2 Europa: EP 2170959	108
4.2.3 Estados Unidos: US 8,354,509	110
4.3 INFILIXIMABE (REMICADE®)	113
4.3.1 Brasil: PI 0113110-9	113
4.3.2 Europa: EP 1309691	117
4.3.3 Estados Unidos: US 7,250,165	119
4.4 NIVOLUMABE (OPDIVO®)	113
4.5 COMPARAÇÃO DOS ARGUMENTOS APONTADOS	123
CONCLUSÃO.....	126
REFERÊNCIAS	127

INTRODUÇÃO

O segmento industrial farmacêutico, intensivo em tecnologia, é um dos que mais investe capital em pesquisa e desenvolvimento (P&D). O desenvolvimento de um novo medicamento, a partir de um composto inédito, dura entre 10 e 15 anos desde a pesquisa até a comercialização, com um custo total variando entre US\$ 1,5 e 2 bilhões (DA SILVA, BRITO, ANTUNES, 2010). Portanto, o lançamento de produtos inovadores constitui elemento central no padrão competitivo da indústria farmacêutica, que precisa estar sempre atualizada e a par de futuros nichos de mercado.

O desenvolvimento de novos medicamentos sempre levou mais tempo que o desenvolvimento de produtos em outras áreas tecnológicas e esse tempo vem aumentando devido tanto à complexidade das novas técnicas utilizadas quanto ao papel multidisciplinar da tecnologia em si, além de outras dificuldades regulatórias inerentes ao ramo. Em tecnologias do ramo das telecomunicações, por exemplo, é possível notar ciclos de inovações a cada três anos, com novos aparelhos ou mesmo novos métodos de comunicação. Na indústria farmacêutica, por outro lado, ciclos de inovação chegam a levar décadas, e, atualmente, contam com a inclusão de diversos outros campos de conhecimento, como a nanotecnologia, a biotecnologia e a robótica.

Assim, é de suma importância que a indústria farmacêutica tenha mecanismos estruturados de transformação de novos conhecimentos científicos em tecnologias, de forma a sustentar seu próprio negócio.

Por exemplo, apesar do crescimento do volume de recursos investido em P&D e das novas tecnologias disponíveis para o apoio ao processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, a produtividade da P&D vem caindo na indústria farmacêutica. O ritmo de lançamento de novos medicamentos tem diminuído nos últimos anos, passando de 40 a 50 moléculas inéditas lançadas por ano no mundo na década de 1990 para em torno de 30 moléculas inéditas nos anos 2000 (DA SILVA, BRITO, ANTUNES, 2010). Desta forma, as grandes indústrias farmacêuticas se viram diante de duas opções principais: produzir inovações incrementais em moléculas já presentes no mercado ou promover inovações radicais em novos nichos, como os medicamentos de base biológica.

A partir da década de 1980, os medicamentos biológicos vêm conquistando uma importância cada vez maior na área de saúde em todo o mundo. Entre eles estão produtos

inovadores para o tratamento de doenças crônicas, como câncer, diabetes, artrite reumatoide e esclerose múltipla, além de condições agudas, como infarto do miocárdio e derrame cerebral. Além do mais, estes compostos são uma promessa para tratar enfermidades complexas e ainda sem cura.

O número de medicamentos de base biológica com aprovação no *Food and Drug Administration* (FDA), órgão federal americano responsável pela proteção e promoção da saúde pública, passou de oito, em 2001, para 24 em 2015, um crescimento de 200%, enquanto os medicamentos de base química aprovados cresceram apenas 33%. Entre 2000 e 2010, a classe de antibióticos, moléculas largamente conhecidas pelos consumidores, cresceu apenas 4% em vendas, ao passo que o mercado de vacinas, um dos carros-chefes dos medicamentos biológicos, cresceu 16,4%. Em 2006, o mercado de medicamentos biológicos gerou US\$ 12 bilhões de lucro, que aumentou para aproximadamente US\$ 30 bilhões em 2009 e US\$ 40 bilhões em 2015 e o número de candidatos na base de dados de testes clínicos de medicamentos biológicos nos Estados Unidos aumentou de 102 para 250 entre 2002 e 2013. Por fim, entre os anos de 2005 e 2015, seis grandes indústrias farmacêuticas realizaram 16 fusões e aquisições de empresas de biotecnologia e desenvolvimento de medicamentos biológicos, movimentando extraordinários US\$ 104 bilhões (HAMAD, 2010; DOSIO et al., 2014; KAITIN, 2015).

Nas últimas décadas, a biotecnologia tem sido um dos campos de mais rápido crescimento tecnológico. Pesquisadores têm conseguido melhorar a compreensão do funcionamento do corpo humano e seu sistema imunológico, dando origem a medicamentos promissores para condições atualmente consideradas como intratáveis. Exemplos de patentes para tais medicamentos são abundantes, como insulina glargina, eritropoietina humana e o Herceptin®, um anticorpo monoclonal contra o câncer de mama (EPO, 2016).

Analizando-se apenas o ano de 2017, entre os 10 medicamentos mais vendidos no mundo, seis eram de base biológica, somando vendas anuais de mais de US\$ 39 bilhões. Desses seis medicamentos, cinco eram anticorpos monoclonais – incluindo os dois primeiros colocados em vendas –, somando um total de mais de US\$ 32 bilhões, o que corresponde a aproximadamente 75% do valor total de vendas (EVALUATE PHARMA, 2018).

Partindo de um começo desanimador na década de 1980, os anticorpos monoclonais terapêuticos (mAbs) tornaram-se um eficaz e rentável grupo de medicamentos na atualidade. Os mAbs compreendem agora a maioria das proteínas recombinantes atualmente utilizadas na clínica, batendo recorde de vendas e com mais de 150 produtos em estudos clínicos, patrocinados por indústrias farmacêuticas em escala global.

Adicionalmente, começando com ideias geradas na academia e tendo poucos recursos, as pequenas empresas de biotecnologia foram pioneiras nas tecnologias e técnicas para produzir mAbs terapêuticos. Essas empresas perseveraram e agora estão sendo recompensadas, seja pela venda de seus medicamentos, pela exploração de sua propriedade intelectual ou pela aquisição da empresa como um todo. As principais indústrias farmacêuticas foram inicialmente relutantes em adotar as novas tecnologias, mas, atualmente, a maioria possui um ou mais mAbs em estudo clínico. Como um grupo, os mAbs geneticamente modificados têm geralmente probabilidades mais elevadas de sucesso de aprovação (entre 18 a 29% no FDA) do que os medicamentos de base química, e por isso são úteis para a diversificação do portfólio da empresa (REICHERT et al., 2005).

Com todo o desenvolvimento dos medicamentos de base biológica e, mais especificamente, dos anticorpos monoclonais, não é de se espantar que o número de pedidos de patente protegendo esses produtos tenha aumentado exponencialmente. Inventores têm depositado pedidos de patentes de biotecnologia há mais de cem anos. Um exemplo clássico é o do microbiologista Louis Pasteur, em 1873, que depositou na França um pedido de patente sobre um novo método de produção de cultura de leveduras.

De acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), apenas em 2014 foram depositados quase 11.000 pedidos de patentes no campo tecnológico da biotecnologia, sob o regime do Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT, do inglês *Patent Cooperation Treaty*), com os três maiores depositantes sendo os Estados Unidos, a Europa e o Japão. Esses três territórios correspondem, respectivamente, a 41,0%, 25,1% e 11,4% do número de depósitos mundial, ou seja, 77,5% do total de depósitos na área de biotecnologia. Os BRICS (acrônimo que se refere aos países membros fundadores Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul, que juntos formam um grupo político de cooperação em um estágio similar de desenvolvimento econômico) correspondem a 6,7% do número de depósitos mundial, com o Brasil sendo responsável por 5,7% desse montante (0,4% da produção mundial). O Brasil apresentou crescimento do número de depósitos na área farmacêutica desde a mudança da lei que passou a permitir a proteção de produtos e processos farmacêuticos. A inclusão da classe biotecnologia nos depósitos nacionais via PCT, fez com que o número de depósitos fosse de quatro em 1999 para 46 em 2014 (OCDE, 2018).

Durante boa parte do século XX, o Brasil não reconheceu patentes para produtos e processos farmacêuticos. Foi na metade da década de 1980, no âmbito da Rodada Uruguai do Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT, do inglês *General Agreement on Tariffs and*

Trade) que o panorama começa a sofrer uma transformação radical, as negociações comerciais sobre tarifas evoluem e negocia-se a formação da Organização Mundial do Comercio (OMC) que passaria a tratar, também, de propriedade intelectual. Destas negociações emerge o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS, do inglês *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*,), que faz os países membros ampliarem o escopo da proteção, inclusive sobre produtos farmacêuticos. Dessa forma, o Brasil muda a sua legislação para atender aos requisitos de TRIPS através da aprovação da Lei de Propriedade Industrial (LPI) - Lei 9.279/1996.

Adicionalmente, houve a intervenção do Ministério da Saúde (MS) no processo de concessão de patentes, preocupado com o patenteamento maciço de medicamentos, a consequente elevação dos seus preços e as repercussões sobre o Sistema Único de Saúde (SUS). A Lei 9.279 é modificada para incluir a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como interveniente no processo de exame dos pedidos de patente de medicamentos, mudança que, apesar de contribuir na melhoria do processo da análise técnica dos pedidos, introduziria uma etapa adicional de exame no já longo sistema. Por fim, recentemente as portarias conjuntas INPI e ANVISA nº 1 e 2, de 12 de abril e 20 de outubro de 2017, respectivamente, definiram a participação das duas instituições na análise de patentes, interpretando a opinião da ANVISA sobre os requisitos de patenteabilidade como subsídios ao exame técnico do INPI.

Com o aumento contínuo do número de depósitos sem a contrapartida do aumento do número de exames, o tempo médio de análise de um pedido de patente foi aumentando no decorrer dos anos, aproximando-se dos 15 anos em 2015 para pedidos de medicamentos. A demora na concessão de patentes gera um custo para o país, na medida em que a duração estendida do privilégio evita a concorrência ao impedir a entrada de genéricos e similares no mercado, prevalecendo por mais tempo a existência de preços de monopólio. É difícil quantificar o custo global desta perda, mas há um setor em que as particularidades da legislação brasileira tornam esta quantificação mais fácil, o setor de saúde e o SUS, devido aos aumentos dos custos na compra de medicamentos pelo Estado.

Em 2015 o INPI divulgou novas diretrizes de exame em biotecnologia, que foram objeto de consultas internas, consultas públicas e analisadas pela Procuradoria Federal Especializada junto ao Instituto. As novas diretrizes visaram uniformizar as matérias passíveis de proteção, alinhando os quadros reivindicatórios dos pedidos aos procedimentos de exame.

Diante deste contexto, nesta dissertação foram analisadas as estratégias utilizadas em pedidos de patente na área de biotecnologia, mais especificamente de anticorpos monoclonais, produtos com grande volume de vendas e valor agregado.

O trabalho está dividido em quatro capítulos apresentando i) o posicionamento do mercado farmacêutico mundial, em especial uma comparação entre empresas multinacionais e *startups* e sua participação no mercado; ii) o mercado de medicamentos biológicos, mostrando seu crescimento e relevância dos produtos de alto valor agregado; iii) os anticorpos monoclonais e suas peculiaridades que podem ser matéria protegida em uma patente de invenção e; iv) a comparação das estratégias de proteção de anticorpos monoclonais nos escritórios americano, brasileiro e europeu, salientando as principais diferenças no exame substantivo.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo geral do presente estudo é analisar as estratégias de proteção de anticorpos monoclonais via patentes de invenção utilizadas pelas empresas detentoras de pedidos de patentes na área e a avaliação desses pedidos pelos escritórios de patentes americano, brasileiro e europeu.

Objetivos específicos

Buscar e selecionar os anticorpos monoclonais de interesse, a nível econômico, com pedido de proteção patentária nos três escritórios, exame concluído e uma decisão já publicada.

Analizar o exame substantivo dos pedidos de patente de invenção destes anticorpos.

Selecionar os principais argumentos apontados durante o exame nos três escritórios e fazer a compilação dos mesmos.

METODOLOGIA

A base do INPI foi utilizada para a busca de pedidos ou patentes de anticorpos monoclonais no Brasil, utilizando palavras-chave como anticorpos, imunoglobulina, Ig, monoclonais, mAb e TNF- α ; e a classificação internacional de patentes (CIP), nas classes A61K, C07K e C12N, uma vez que não existe uma base de dados no país que vincule patentes com medicamentos, similar ao *Orange Book* – e mais recentemente o *Purple Book* – americano.

Para a seleção de quais anticorpos monoclonais seriam analisados foram considerados aqueles com (i) pedido de proteção patentária nos escritórios americano, brasileiro e europeu (USPTO, INPI e EPO, respectivamente) e (ii) exame concluído e uma decisão já publicada, uma vez que o tempo necessário para essa conclusão pode variar muito entre os três escritórios. Desta forma, foi possível analisar todas as alterações propostas durante o exame, desde o primeiro quadro reivindicatório depositado até o quadro concedido, ou indeferido, avaliando a existência, ou não, de conformidade entre as mesmas. Adicionalmente, foram considerados aqueles listados entre os mais vendidos mundialmente, uma vez que apresentam grande valor econômico e projeção ainda alta de vendas para os próximos cinco anos (ver Quadro 3). O USPTO e o EPO concentram 66% do total de pedidos de patente depositados no mundo na área de biotecnologia sob o regime do PCT (OCDE, 2018).

JUSTIFICATIVA

A área de medicamentos de base biológica tem crescido exponencialmente e o Brasil vem expandindo o mercado para esses produtos, acompanhando esse crescimento. Segundo dados do Ministério da Saúde, do total de gastos com medicamentos de alto custo, cerca de 40% são para medicamentos biológicos, enquanto em volume estes representam apenas 2%, o que mostra seu alto valor. Contudo, o país tem perdido oportunidades e aumentado, ano após ano, o gasto com estes medicamentos pelo SUS.

Parte deste custo se deve ao monopólio de exploração pela proteção da propriedade intelectual via patentes de invenção e também ao tempo despendido na análise de pedidos de patente de medicamentos. Devido ao *backlog* na área de biotecnologia, os pedidos sendo analisados são de cerca de 10 anos antes. Como esta é uma área de intensa inovação e com vários ciclos de rupturas de novas tecnologias, um pequeno intervalo de tempo pode gerar uma discrepância significativa entre o desenvolvimento tecnológico da matéria protegida em um pedido de patente e o conhecimento do examinador, gerando uma dificuldade extra no exame e tornando-o mais lento.

Uma análise de como os medicamentos biológicos são protegidos via patentes de invenção no Brasil e em outros escritórios de patentes é relevante para a determinação de pontos de convergência e divergência, ajudando examinadores e profissionais da área no desenvolvimento de argumentação técnica. Por outro lado, o usuário do sistema, de posse destes conhecimentos, pode produzir um documento melhor elaborado, facilitando o exame substantivo, reduzindo o nível de exigências, e, porque não, reduzindo, em última análise, o tempo total de exame e o *backlog*.

1. O POSICIONAMENTO DO MERCADO FARMACÊUTICO

1.1 As dificuldades das grandes indústrias farmacêuticas

As raízes da indústria farmacêutica podem ser encontradas na Idade Média, com os boticários e medicamentos baseados no conhecimento tradicional. Mas a indústria farmacêutica, tal como se conhece atualmente, tem suas origens na segunda metade do século XIX, na união de dois conceitos fundamentais para o seu crescimento: a revolução científica nascida do iluminismo no século XVII, com seus ideais de racionalismo e experimentação, e a revolução industrial no século XVIII, com o conceito de produção em massa. Esse segmento industrial sempre se centrou na valorização da pesquisa, na invenção e na inovação, ou seja, na introdução de produtos inovadores no mercado. Contudo, produtos farmacêuticos inovadores são geralmente tão disruptivos quanto adaptáveis – difíceis de serem concebidos e concretizados inicialmente, mas relativamente fáceis de serem reproduzidos, adaptados e, por vezes, até melhorados, estando sujeitos a melhorias incrementais bastante rápidas, além da concorrência de imitação e produtos genéricos.

Assim, apesar de, historicamente, a busca por novos produtos na indústria farmacêutica ser constante, uma inovação – a introdução bem-sucedida de uma invenção no mercado –, como uma nova entidade molecular com novas propriedades terapêuticas, não é assim tão comum. Em toda a história do *Food and Drug Administration* (FDA), um total de 1453 novas moléculas foi aprovado nos EUA (KINCH et al., 2014). A indústria farmacêutica moderna começou com um desenvolvimento mais intenso durante a década de 1930, mas com uma taxa de aprovação de novas moléculas relativamente baixa até 1950 (Figura 1). Desde então, esta taxa aumentou, passando de cerca de 15 moléculas por ano para 25-30 no início da década de 1990, mantendo-se sem maiores variações até hoje.

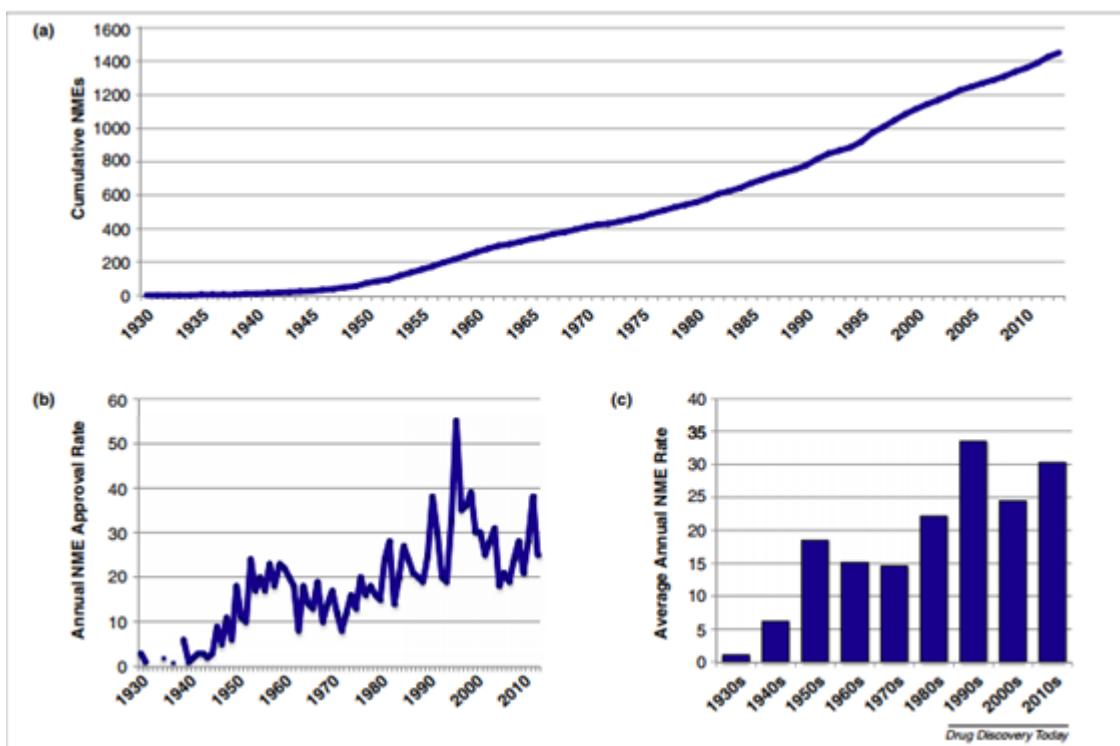


Figura 1 - Novas moléculas aprovadas pelo FDA desde 1930. (a) Número total acumulado de moléculas aprovadas. (b) Número de moléculas aprovadas anualmente. (c) Número médio de moléculas aprovadas por década.

Fonte: Kinch et al. (2014).

Contudo, o desenvolvimento de novas moléculas é apenas uma parte das atividades inovadoras dentro da indústria. As inovações farmacêuticas incluem ainda novas combinações entre moléculas já conhecidas, novas formas de dispensação, melhorias farmacocinéticas, entre outras. Na maioria dos países, e na indústria farmacêutica como um todo, observa-se uma coexistência de dois tipos básicos de empresas, ambas mapeando conjuntos tecnológicos de competências e abordagens competitivas distintas (BOTTAZZI et al., 2001).

Resumidamente, o primeiro grupo de empresas corresponde a um tipo de "oligopólio" da indústria, que empreende às vezes chamado de pesquisa e desenvolvimento (P&D) pioneiros e gera, ainda hoje, a maioria das moléculas inovadoras. Essas empresas recebem todas as vantagens inerentes a um lançamento – como a definição do primeiro preço – uma vez que, embora os grandes avanços inovadores sejam relativamente raros, após a chegada ao mercado experimentam taxas extremamente elevadas de crescimento em vendas, diferentemente de produtos com menor inovação agregada, onde um crescimento nas vendas ocorre de forma mais lenta. Já o segundo grupo compromete-se principalmente com a P&D imitativa, gerando

inovações incrementais e medicamentos similares, de preço mais competitivo, presentes em maior quantidade nos mercados genéricos após expiração de patentes (SUTTON, 1998).

De qualquer forma, se uma nova molécula inovadora transforma-se em um sucesso de vendas, sua rápida aceitação ocorre, em parte, pelo deslocamento competitivo de medicamentos “mais velhos” – supondo que já existam medicamentos para a condição patológica na qual essa nova molécula seja eficaz – e ainda mais importante, através da criação do seu próprio nicho de mercado quando a inovação por trás dessa molécula é disruptiva. Contudo, quanto maior o sucesso de um novo medicamento, maior o número de novos concorrentes e o mercado outrora singular do produto é invadido por medicamentos concorrentes e/ou “análogos criativos” que restringem o crescimento do primeiro monopolista. Tudo isso pode acontecer muito antes da expiração da patente original – ainda que a expiração dê origem a outro “choque de mercado”, com medicamentos genéricos e novas empresas em expansão (SNEADER, 1996).

Assim, na história evolutiva da indústria farmacêutica, existem, então, dois processos dinâmicos de competitividade (MATRAVES, 1999). O primeiro diz respeito à multiplicação de possíveis mercados, através da introdução de novas famílias de produtos, de forma geral orientados para alvos terapêuticos novos (ou para os mesmos alvos, porém com nova forma de ação). Um exemplo deste processo estaria no mercado de medicamentos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, com duas famílias de produtos, os antagonistas de receptores histamínicos (Zantac®, Tagamet® e Pepcidine®), o produto mais antigo, e os inibidores da bomba de prótons (Losec®, Takepron® e Prevpac®), que reduziram o mercado da primeira família de produtos, principalmente devido a menor incidência de efeitos adversos e maior tempo de ação. O segundo processo considera a concorrência *stricto sensu* dentro de um mesmo mercado, onde a disputa é pautada na competição direta por um mesmo alvo terapêutico, como é o caso dos medicamentos antivirais análogos de nucleosídeos. O primeiro inovador, o aciclovir (Zovirax®), apesar da redução de mercado devido à introdução de competidores mais recentes como a ribavirina (Virazole®), manteve o predomínio até a expiração de sua patente, em 1997, quando diversos competidores genéricos chegaram ao mercado (BOTAZZI et al., 2001).

Um conjunto final de características da dinâmica evolutiva da indústria farmacêutica refere-se à natureza do próprio mercado de medicamentos. Na verdade, observa-se uma distribuição altamente distorcida: tanto do tamanho do mercado como da proporção entre renda e venda de produtos realmente inovadores e adaptações, onde um fator acaba por retroalimentar

o outro. Por exemplo, alguns poucos medicamentos *blockbusters*¹ se tornam as maiores fontes de renda de grandes empresas multinacionais, sendo sucessos terapêuticos que acabam por criar seu próprio nicho de mercado. Estes medicamentos, por sua vez, impulsionam a P&D da empresa na busca tanto de novos *blockbusters* como na grande gama de adaptações e melhorias incrementais, de renda menor, mas não necessariamente de vendas menores (BOTTAZZI, 2000).

Neste ciclo de sucesso de mercado e reimpulsionamento do setor de P&D, as patentes se tornam instrumentos cruciais de proteção intelectual, sendo o ativo utilizado pelas grandes empresas para proteger seus medicamentos inéditos da exploração indevida por terceiros e, ao mesmo tempo, garantir o retorno financeiro via definição de preços pela exclusividade. Distorcido ou injusto com as diferentes realidades socioeconômicas mundiais, as patentes são fundamentais no mercado farmacêutico atual.

Adicionalmente, as patentes representam não só o maior volume público de informações tecnológicas como também a principal ferramenta de negociação em ações judiciais. Patentes farmacêuticas e sua concessão apresentam características ímpares independente do território ou do período temporal nas quais são concedidas. Uma vez que essa concessão por várias vezes também esteja relacionada a questões envolvendo saúde pública e maior acesso a medicamentos, é relativamente fácil perceber o viés polêmico que a mesma pode adotar.

1.2 O *boom* das *startups* de biotecnologia

É uma ideia comum, no entanto, que o uso da proteção patentária de invenções e a inserção de novos produtos farmacêuticos no mercado seja uma exclusividade de grandes corporações, muitas vezes multinacionais com locais de produção globalizados. É ainda usual o pensamento que novas descobertas e estudos de novos medicamentos ou aplicações sejam feitos quase que exclusivamente dentro dessas empresas, protegidos pelo arcabouço legal inerente a essas grandes companhias. A realidade, todavia, é que no mundo da biotecnologia atual as universidades são o motor do descobrimento, enquanto as *startups* são o veículo da inovação. A criatividade e o conhecimento de pesquisadores autônomos têm o potencial de explorar novas aplicações e impulsionar a indústria de medicamentos (TAJONAR, 2014).

¹ Blockbusters são medicamentos com vendas expressivas, capazes de gerar uma receita anual de pelo menos US\$ 1 bilhão para a empresa detentora dos direitos de produção.

Uma *startup* é uma empresa jovem que está começando a se desenvolver, na primeira etapa de suas operações. Em geral são empresas pequenas e inicialmente financiadas e operadas por um grupo de fundadores ou por um único indivíduo, pois tentam capitalizar o desenvolvimento de um produto ou serviço para o qual os fundadores acreditam que há uma demanda, ou seja, não está sendo oferecido por outras empresas em um mercado alvo, ou que está sendo oferecido de forma inferior. Devido à receita limitada e, algumas vezes, custos elevados, a maioria das operações dessas empresas são em pequena escala e não sustentáveis em longo prazo sem financiamento adicional de capital de risco. Como as *startups* não têm muito histórico e podem ainda ter lucro, investir nelas é considerado de alto risco (DURAI et al., 2006).

Por muitos séculos as universidades foram vistas como locais alheios aos acontecimentos sociais e econômicos. As mudanças em suas funções ocorreram lentamente e foram possibilitadas por uma primeira revolução acadêmica, ocorrida no final do século XIX, em que as atividades de pesquisa foram adicionadas a estas funções. Uma segunda revolução acadêmica permitiu-lhes direcionar suas atividades a fim de contribuir para o desenvolvimento econômico. Assim, as universidades apresentaram no século XX substancial amadurecimento em seu desempenho, evidenciado pela criação de estruturas internas com o objetivo de facilitar o transbordamento do conhecimento científico para o meio empresarial, mediante o desenvolvimento de pesquisas conjuntas entre universidades e empresas, a geração de *spinoffs*² acadêmicas e o licenciamento de patentes pelas universidades (TORKOMIAN, 1997; ETZKOWITZ, 2003).

Já as *startups* são um excelente veículo para esta transição de conhecimento entre academia e empresa por três razões principais (TAJONAR, 2014). A primeira, elas podem abordar os principais riscos técnicos e chegar aos pontos de decisão com quantidades relativamente baixas de capital. *Startups* são incentivadas a ouvir seus investidores e conselheiros e a agir com extrema rapidez, uma façanha raramente alcançada na academia. Se a empresa deseja sobreviver, a concretização de objetivos não é opcional. Assim, cada experimento é adaptado para responder perguntas de sim ou não. Os dados encontrados devem ser não apenas dignos de publicação em revistas acadêmicas, mas, mais importante, devem

² *Spinoff* é um termo utilizado para designar aquilo que foi derivado de algo já desenvolvido ou pesquisado anteriormente. É utilizado em diversas áreas, como em negócios, na mídia, em tecnologia. Em tecnologia, ocorre *spinoff* quando uma tecnologia resulta do desdobramento de outras já existentes. Por exemplo, quando é criada uma tecnologia e outros cientistas partem deste princípio para criarem novas, a partir daquela já criada.

valer o capital dos investidores e os anos de trabalho. A segunda, os fundadores de uma *startup* devem avaliar constantemente o risco e selecionar o melhor mercado para uma tecnologia com várias aplicações potenciais. As pressões seletivas são extremamente elevadas quando todos os contribuintes para um modelo comercial viável são considerados. Essas pressões permitem um mercado competitivo para as melhores ideias. A terceira, estudantes e docentes podem dedicar tempo para construir uma oportunidade, algo que antigos pesquisadores de uma universidade normalmente não podem fazer. As *startups* das áreas de ciência e tecnologia envolvem frequentemente os inventores originais por trás de uma inovação aliados a um forte senso de responsabilidade social – desde pós-doutores até estudantes de graduação que podem abordar facilmente questões-chave de prova de conceito³ e desenvolver a tecnologia original. Na maioria dos casos, foi nas mãos desses jovens cientistas que a invenção se materializou, então o senso de propriedade é forte, e eles permanecem muito apaixonados e motivados para ver seu trabalho abordar uma necessidade do mundo real e colher os benefícios de seus esforços (TAJONAR, 2014).

A biotecnologia explora a grande e crescente variedade de ferramentas científicas que usam células vivas e suas moléculas para produzir produtos biológicos para diferentes indústrias. Os cuidados de saúde humana e animal, agricultura, silvicultura, meio ambiente e produtos químicos especiais estão entre as indústrias que mais se beneficiaram da biotecnologia. Embora este seja um setor de alto crescimento, mover uma descoberta de pesquisa promissora para o mercado é uma tarefa complexa, dispendiosa e desafiadora. Os desafios de iniciar uma empresa de biotecnologia incluem levantamento de capital, construção de parcerias estratégicas, recrutamento, motivação e retenção de talentos científicos, além do cumprimento das exigências dos órgãos reguladores. Dirigir uma empresa de biotecnologia implica desafios na fabricação, vendas e *marketing*, reembolso e vários outros desafios gerenciais (DURAI et al., 2006).

Assim, as empresas de biotecnologia emergentes são compostas basicamente por laboratórios de P&D, empregando recursos humanos altamente qualificados, saídos de universidades e laboratórios públicos, e dependendo da pesquisa acadêmica em estado quase puro. De forma a ilustrar esse cenário, a fusão da academia com Wall Street representou cerca de 50% das empresas de biotecnologia fundadas nos Estados Unidos, que atraem grandes

³ É uma implementação de um método ou de uma ideia com o propósito de verificar que o conceito ou teoria em questão é suscetível de ser explorado de uma maneira útil.

investimentos de capital de risco, em especial na área da baía de São Francisco, o polo da biotecnologia na área do Vale do Silício (Quadro 1).

Quadro 1 - Principais startups na área de biotecnologia no Vale do Silício até 2015

Bay Area Biotech Startups Q2 2015

FOUNDED	STARTUP	LOCATION	FUNDING Q2
2015	Denali Therapeutics	South San Francisco	\$217 million
2012	MyoKardia	South San Francisco	\$46 million
2013	Zymergen	Emeryville	\$44 million
2013	Twist Bioscience	San Francisco	\$37 million
2013	True North Therapeutics	South San Francisco	\$35 million
2015	Kezar Life Sciences	South San Francisco	\$23 million
2015	Alexo Therapeutics	South San Francisco	\$18 million
2014	Corvus Pharmaceuticals	Burlingame	\$17 million
2012	Amphivena Therapeutics	San Francisco	\$9.7 million
2014	Unchained Labs	Pleasanton	\$6 million

Fonte: PwC MoneyTree™ Life Sciences Report Quarterly Q2 (2015).

1.3 Fusões e aquisições no mercado farmacêutico

Diante dessas realidades, na última década houve um aumento exponencial do número de *startups* na área farmacêutica, em especial envolvendo a biotecnologia, o que despertou o interesse das grandes empresas multinacionais, aquecendo o mercado de fusões e aquisições (FISHER, 2015).

Em 2015, as ofertas de compras de *startups* farmacêuticas atingiram US\$ 59,3 bilhões, um aumento de 94% em relação ao ano anterior e o maior valor desde 2009, de acordo com a Thomson Reuters (2015). O movimento de fusões e aquisições na indústria farmacêutica tem se tornando tão grande que está começando a modificar a dinâmica do setor (Figura 2), onde várias pequenas empresas desenvolvem moléculas inéditas e as grandes indústrias desenvolvem produtos menos inovadores (JACOBS, 2015).

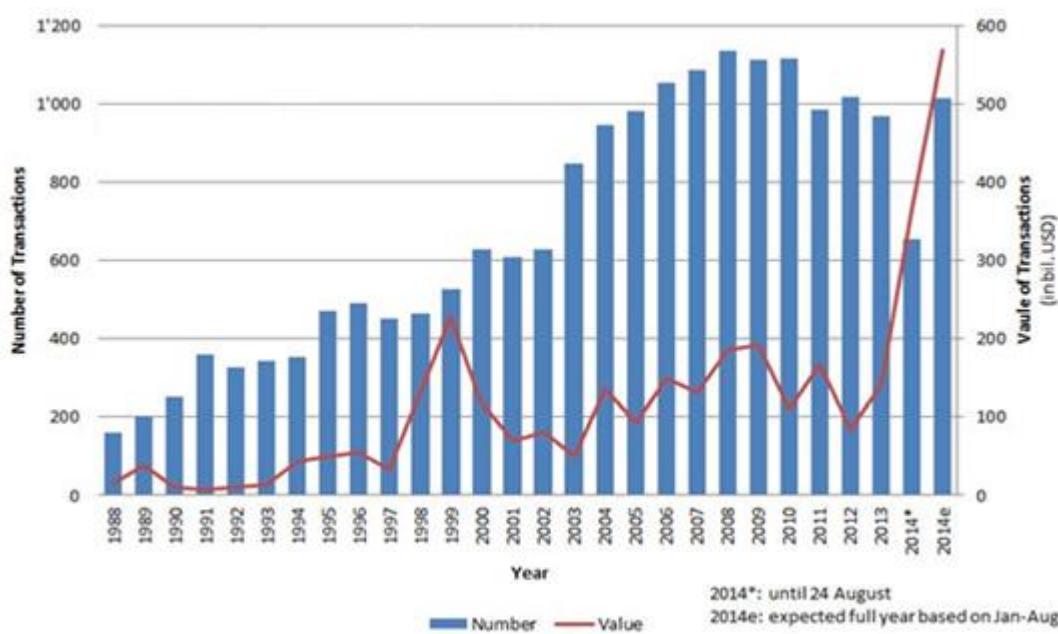


Figura 2 - Número de fusões e aquisições e valor das transações entre empresas nas áreas de farmácia e biotecnologia entre os anos 1988 e 2014.

Fonte: Kummer (2014).

Diante desse cenário, onde a inovação se concentra nas pequenas empresas, aliado ao fato de os avanços na biotecnologia promoverem todo o conceito de um novo medicamento em tempo recorde, a indústria farmacêutica está sendo impelida a criar produtos em uma velocidade maior do que os seus departamentos de P&D podem fazê-lo (FISHER, 2015).

Apesar da ciência de que é necessário o investimento de bilhões até um medicamento atingir o mercado, a diminuição do custo de tecnologias importantes, como modelagem molecular, *design* de drogas assistido por computador e sequenciamento de DNA, está permitindo que a pesquisa ocorra a custos mais baixos, especialmente nos estágios iniciais. Uma pequena equipe de bons cientistas, por exemplo, pode fazer avançar a investigação de um produto de forma mais rápida do que grandes departamentos burocráticos. Isso significa que as empresas da *Big Pharma*⁴ não têm necessariamente uma vantagem em relação às *startups* durante os estágios iniciais do ciclo de vida do produto, tornando a aquisição dessas pequenas empresas pelas multinacionais ainda mais interessante (TAJONAR, 2014).

⁴ Big Pharma: grupo de grandes empresas farmacêuticas com lucro bruto acima do bilhão de dólares. Também pode se referir a um grupo de empresas farmacêuticas que possui influência política sobre preços e linhas de pesquisa de novos medicamentos.

1.4 Aumento dos custos de litígios

Com o aumento do número de empresas no já competitivo mercado farmacêutico e o consequente aumento do número de depósitos de pedidos de patentes – seja com o intuito de proteger o produto da exploração indevida ou para criação de um portfólio interessante para a fusão e aquisição pelas grandes indústrias farmacêuticas –, uma questão cada vez mais comum é o custo dos processos de litígio de patentes farmacêuticas e os vereditos recordes dos processos de infração. No ano de 2016, uma disputa judicial entre as gigantes multinacionais Merck e Gilead sobre uma família de patentes do fármaco sofosbuvir, para hepatite C, resultou em uma decisão de 2,5 bilhões de dólares, o maior valor na história dos processos de litígio em qualquer ramo de aplicação tecnológica (YASIEJKO, DECKER, 2016).

O litígio de propriedade intelectual reflete competição e conflito. As empresas que competem em pesquisa e produção muitas vezes infringem, ou desafiam diretamente, os direitos de patente entre si. Essas empresas enfrentam a decisão de apresentar um processo e, de acordo com o mesmo, resolver suas diferenças com base na negociação ou tomar a rota exponencialmente mais custosa do julgamento. Uma análise empírica de como essas escolhas estão relacionadas às características dos acordos de propriedade intelectual e seus proprietários, e à estrutura da indústria farmacêutica em geral, oferece uma janela útil para ver a interação estratégica entre as empresas (LANJOUW, SHANKERMAN, 1997).

Os depositantes são mais propensos a recorrer ao tribunal para proteger patentes que formam a base de uma cadeia cumulativa ou trajetória tecnológica. Isso sugere que a capacidade das empresas de apropriar as rendas de suas subsequentes "invenções de melhoria", seja através de fabricação direta ou licenciamento, depende de seu controle sobre a invenção inicial.

Para os depositantes corporativos, as citações a uma de suas patentes, por empresas que atuam em campos de tecnologia estreitamente relacionados, comumente servem de alerta para uma possível violação da inovação patenteada. Porém, quando essa "sobreposição" tecnológica é menor e, portanto, há menores benefícios na construção de uma reputação de proteção agressiva da propriedade intelectual, as empresas não são mais susceptíveis de litigar do que os depositantes individuais, em sua maioria inventores isolados ou pequenas empresas, como *startups*.

Isso sugere que o ônus da aplicação dos direitos de propriedade é mais severo para certos tipos de depositantes. Se os acordos de pré-julgamento forem facilitados, por exemplo, por licenciamento cruzado e outros tipos de troca de portfólio de patentes, ou se os benefícios de

litigar uma patente se sobrepõem à proteção de outros ativos através de efeitos de reputação, então as considerações de execução apenas fariam a mesma patente valer mais nas mãos de uma grande empresa do que com uma *startup*, uma vez que o portfólio de uma empresa é significativamente maior. Assim, maiores taxas de litígio para grandes empresas em relação às *startups* favorecem vantagens na negociação via acordos, uma vez que os custos dos litígios são quase certamente mais altos. Já menores taxas de litígio para grandes empresas favorecem proteção para efeitos de reputação. De qualquer forma, visto que é comum que a propriedade intelectual seja o principal ativo de empresas iniciantes, como *startups*, altos custos de proteção podem enfraquecer seus incentivos para P&D e entrada no mercado (LANJOUW, SHANKERMAN, 1997).

Logo, o litígio pode ajudar a extrair retorno de inovações patenteadas. Mas a importância do litígio é perdida se a empresa grande ou pequena se concentrar apenas no custo médio do processo. Isso não deve ser surpreendente, pois está bem documentado que existe uma heterogeneidade substancial no valor das patentes. O que é interessante, contudo, é que a heterogeneidade reflete a exposição ao risco de litígio. Embora a taxa de litígio geral seja de cerca de 1%, as patentes com mais reivindicações e mais citações por depositantes subsequentes são substancialmente mais propensas a se envolverem em litígios. Para as patentes de ativos farmacêuticos mais "valiosos", a probabilidade estimada de litígio durante a vigência da patente é de mais de 25%, comparativamente a de 10% em outros campos de tecnologia. Considerando patentes efetivamente utilizadas, essas taxas de litígio seriam ainda maiores (LANJOUW, 1998).

1.5 O crescimento dos “pharmerging”

No Brasil, a proteção patentária para medicamentos e produtos farmacêuticos afins sempre foi um tema de constante debate, possuindo ramificações em diferentes contextos históricos nacionais. Até dezembro de 1923, o Brasil adotava o sistema de livre concessão para quaisquer invenções. A partir do Decreto nº 16.264, de 19/12/1924, implantou-se o sistema de exame prévio para proteção. Em 27/08/1945, em meio ao governo Vargas, o Decreto-Lei nº 7.903 determinou que medicamentos e alimentos de qualquer gênero não fossem mais passíveis

de proteção. Em seguida, com a Rodada Uruguai do GATT⁵, a harmonização da legislação nacional ao cenário internacional se tornou premente, culminando com a Lei nº 9.279, de 14/05/1996, que tornou medicamentos e produtos farmacêuticos novamente passíveis de proteção. Por fim, em 14/02/2001, foi sancionada a Lei nº 10.196, que altera e acresce dispositivos (artigo 229) à Lei nº 9.279, como a participação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no exame dos pedidos de patente de produtos e processos farmacêuticos, os quais, desde então, só poderiam ser concedidos com a sua anuência prévia. Em resumo, o Brasil, em menos de 100 anos, alterou quatro vezes a legislação sobre a concessão de patentes farmacêuticas, mais do que quaisquer outros ramos de aplicação tecnológica.

Paralelamente, o mercado farmacêutico brasileiro também sofreu alterações, apresentando um crescimento contínuo desde a introdução do reconhecimento das patentes farmacêuticas. Esse crescimento do mercado interno foi expressivo ao ponto de incluir o Brasil no grupo dos *pharmerging*.

Os *pharmerging*, termo criado a partir da junção das palavras *pharmaceutical* e *emerging*, são um grupo de 17 países que compõem os mercados emergentes alvo de empresas farmacêuticas, países que apresentam um crescimento absoluto de vendas de mais de US\$ 1 bilhão e PIB per capita inferior a US\$ 25 mil na paridade do poder de compra (IMS HEALTH, 2014). Fatores como o aumento da população, devido a baixas taxas de mortalidade infantil, e o foco no desenvolvimento de medicamentos genéricos deverão aumentar o crescimento do mercado dos *pharmerging*, com Brasil, China e Índia mantendo uma parcela significativa deste mercado (IMS HEALTH, 2013).

O crescimento dos *pharmerging* se deve, também, a uma grande desaceleração em mercados amadurecidos, como os EUA, Europa (em especial os cinco maiores mercados: França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido), Japão e Canadá, que enfrentam expirações de patentes e a prevalência de medicamentos genéricos de baixo custo, com o crescimento mínimo de 1-3% (Quadro 2). Nos *pharmerging*, por outro lado, as estimativas apontam um crescimento de 15-17%, com vendas de US\$ 170-180 bilhões, impulsionadas pelo aumento de gastos do governo com saúde (IMAP, 2011).

⁵ GATT: *General Agreement on Tariffs and Trades*, ou Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio em português, foi uma rodada de negociações entre diferentes países que durou de setembro de 1986 até agosto de 1994 e teve como um dos acordos resultantes o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio ou TRIPS (do inglês, *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), que estabeleceu a obrigatoriedade da concessão de patentes em todos os setores tecnológicos.

Quadro 2 - Os maiores mercados farmacêuticos nos anos de 2011 e 2017 e a projeção para o ano de 2022 por vendas em milhões de dólares

2012			2017			2022		
RANK	COUNTRY	INDEX	RANK	COUNTRY	INDEX	RANK	COUNTRY	INDEX
1	U.S.	100	1	U.S.	100	1	U.S.	100
2	▲ 3 China	24	2	China	26	2	China	28
3	▼ 1 Japan	24	3	Japan	18	3	Japan	13
4	Germany	11	4	Germany	10	4	Germany	9
5	▼ 2 France	10	5	France	7	5	▲ 1 Brazil	8
6	Italy	7	6	▲ 1 Brazil	7	6	▼ 1 France	6
7	▲ 3 Brazil	6	7	▼ 1 Italy	6	7	Italy	6
8	U.K.	6	8	U.K.	6	8	U.K.	5
9	▼ 2 Spain	5	9	Spain	5	9	▲ 2 India	5
10	▼ 1 Canada	5	10	Canada	4	10	▼ 1 Spain	4
11	▲ 3 India	4	11	India	4	11	▼ 1 Canada	4
12	▼ 1 South Korea	3	12	▲ 2 Russia	3	12	Russia	4
13	▼ 1 Australia	3	13	▼ 1 South Korea	3	13	South Korea	3
14	▲ 6 Russia	3	14	▼ 1 Australia	3	14	Australia	2
15	▼ 2 Mexico	2	15	Mexico	2	15	▲ 1 Turkey	2
16	▲ 10 Argentina	2	16	▲ 7 Turkey	2	16	▼ 1 Mexico	2
17	▲ 7 Saudi Arabia	2	17	▲ 1 Poland	2	17	▲ 2 Argentina	2
18	▲ 1 Poland	2	18	▼ 1 Saudi Arabia	1	18	▼ 1 Poland	1
19	▼ 2 Switzerland	2	19	▼ 3 Argentina	1	19	▼ 1 Saudi Arabia	1
20	▼ 2 Belgium	2	20	▼ 1 Switzerland	1	20	Switzerland	1

Fonte: IQVIA Institute (2018).

O mercado dos *pharmerging* pode ser dividido em camadas, caracterizadas pela taxa de crescimento econômico e contribuição no montante de vendas: Camada I, apenas a China; Camada II, que inclui Brasil, Índia e Rússia e Camada III, que inclui Argentina, Egito, Indonésia, México, Paquistão, Polônia, Romênia, África do Sul, Tailândia, Turquia, Ucrânia, Venezuela e Vietnã (Figura 3). Estes países tiveram 11% de *market share* em 2009 e, juntos, apresentam previsões de crescimento de US\$ 60 bilhões até 2024. A maior parte da expansão é impulsionada por um crescimento explosivo da China, o terceiro maior mercado em vendas de produtos farmacêuticos do mundo (HILL, CHUI, 2009; IMAP, 2011).

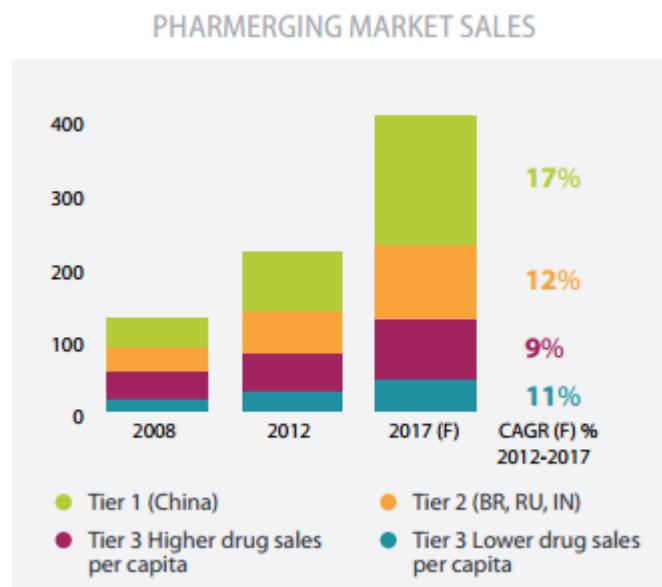


Figura 3 - Países dos *pharmerging* divididos por camadas e suas taxas compostas de crescimento anual (CAGR) com o equivalente em milhões de dólares.

Fonte: IMS Health (2013).

A China, sozinha, representará quase metade do crescimento do mercado dos *pharmerging* e espera-se que se torne o número dois no *ranking* mundial de produtos farmacêuticos em 2024 (incluindo medicamentos chineses tradicionais formulados). É um dos mercados farmacêuticos mais crescentes do mundo com um crescimento de 16,7% previsto entre 2016 e 2024 (IMS HEALTH, 2013). Esse crescimento será impulsionado pelo investimento adicional em cuidados de saúde do governo chinês e pelo crescente poder aquisitivo dos pacientes. Por exemplo, o governo chinês implementou um plano de quatro anos (2012-2015) para a prevenção e controle de doenças crônicas que já representam a maior parte dos gastos com saúde no país. Os desafios importantes que as indústrias farmacêuticas tendem a enfrentar ao entrar no mercado chinês incluem o encolhimento do preço, o sistema de distribuição complexo, a variação nos modelos comerciais em diferentes províncias e regulamentos que favorecem os fabricantes nacionais (IMS HEALTH, 2013).

No Brasil, apesar de uma desaceleração no crescimento econômico, das pressões para diminuição de preços e das medidas de contenção de custos do governo, os cuidados de saúde privados, o consumo de medicamentos e o aprimoramento da provisão de saúde pública atual continuarão a impulsionar o crescimento nas vendas, previsto para 12,7% entre 2016 e 2024. Contudo, prevê-se que o mercado brasileiro seja comoditizado no segmento de varejo, uma vez que as necessidades médicas são principalmente satisfeitas por medicamentos desse segmento. Isso ocorre devido à inovação no mercado brasileiro ser focada no segmento de medicamentos

31
genéricos, já que a demanda por gastos em terapias complexas geralmente é evitada (IMS
HEALTH, 2013; GRAND VIEW RESEARCH, 2016).

2. O MERCADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

2.1 Definição histórica dos medicamentos biológicos

Ao longo do século XX, humanos e outros animais se tornaram cada vez mais expostos à ação farmacêutica de substâncias biológicas. Algumas dessas substâncias se tornaram tão onipresentes na vida cotidiana que até a realização de que são de fato “produtos biológicos” foge à compreensão. Milhares de diabéticos utilizam doses diárias de insulina mantendo uma vida normal; vacinas são administradas nos primeiros meses de vida de uma criança de forma a prevenir doenças por toda a vida da mesma; hormônios de crescimento são aplicados em animais que servirão como alimento; por fim, anticorpos monoclonais são utilizados para o tratamento de uma gama de tumores cancerígenos e outras doenças nas quais sua utilização vem crescendo exponencialmente (SCHWERIN, STOFF, WAHRIG, 2013).

O ano de 1902 parece ter sido crucial na formação desta nova categoria de produtos farmacêuticos para o mundo, pois não só entrou em vigor o *Act to Regulate the Sale of Viruses, Serums and Toxins* (Ato para Regular a Venda de Vírus, Soros e Toxinas), mas também um segundo ato relacionado, aprovado em 1º de julho, que buscava reorganizar a saúde pública e o serviço hospitalar da marinha (mais tarde designado simplesmente como Serviço de Saúde Pública ou PHS da sigla em inglês), ambos nos EUA, com a tarefa de realizar todos os testes e inspeções necessários. Juntos, ambos os atos estabeleceram o quadro legal para a regulamentação federal de produtos biológicos projetados para uso humano e a autoridade das instituições federais para regulamentar os produtos biológicos e garantir sua segurança para o público americano (HARDEN, 1986).

Posteriormente, o PHS passou a estabelecer um regime de controle de vacinas e foi nesse contexto que emergiram vários novos termos. O *Annual Report of the Surgeon General* (Relatório Anual do Cirurgião Geral) do PHS, em 1908, explicou que “todos os cuidados possíveis devem ser tomados para a exclusão do bacilo do tétano de todos os *produtos biológicos*”. Outros autores se referiram a “produtos biológicos” ou “substâncias de uma natureza biológica”, mas esses termos foram usados apenas esporadicamente.

O termo “biológicos” como uma classe de medicamentos surgiu apenas quando interesses econômicos e comerciais entraram em jogo. A seção de interesses comerciais da *Journal of American Pharmaceutical Association* publicou um resumo intitulado “a venda de produtos biológicos” em que os termos “biológicos” e “medicamentos biológicos” foram

usados como sinônimos. Em 1917, o departamento de biologia da multinacional farmacêutica Eli Lilly publicou um pequeno tratado sobre os “elementos dos biológicos”, destinado a fornecer aos representantes da empresa conhecimentos padrão sobre antitoxinas e vacinas. A definição usada para produtos biológicos dizia: “uma linha de produtos, incluindo soros, vacinas para os vírus da varíola e da raiva, vacinas bacterianas, antígenos e extratos, toxinas, etc., cuja fabricação depende do uso de bactérias e produtos bacterianos”. As instruções da Lilly, ainda no início do século XX, sugerem que o mercado de vacinas estava se expandindo. E, de fato, em 1921, 41 estabelecimentos já tinham licença emitida pela agência de vigilância sanitária local (PHS na época) para vender não menos de 102 soros, vacinas e produtos análogos diferentes nos EUA, representando desafios consideráveis para as regulações federais (BOWMAN, 1985).

É válido ressaltar que a institucionalização do controle de biológicos pelos EUA, que envolveu a expansão dos regulamentos existentes sobre vacinas, soros e antitoxinas para medicamentos biológicos, teve grande ajuda do contexto histórico. O alcance das atividades do PHS aumentou exponencialmente com o fim da Primeira Guerra Mundial em 1918, quando os direitos de patente alemães foram cancelados, liberando os fabricantes americanos para estudar e produzir seus próprios medicamentos sem necessidade de licenciamento ou pagamentos de *royalties*. Isso é importante quando se considera a relevância científica da Alemanha na Europa Ocidental naquela época. Em 1920 já existiam 3.525 “produtos biológicos” sendo examinados pela agência de vigilância sanitária americana, se encaminhando para ser uma das principais atividades de pesquisa do país (PARASCANDOLA, 1980).

Em 1934, com o desenvolvimento do PHS e sua renomeação para *National Institutes of Health* (NIH), houve a emissão das primeiras licenças aos fabricantes para a produção de um produto derivado de sangue humano, uma preparação de proteína a partir de extrato placentário humano projetada para imunizar contra o sarampo. Com a entrada dos EUA na Segunda Guerra Mundial, muitos dos avanços científicos conquistados nas décadas anteriores foram impulsionados pela necessidade de fornecer ao poderio militar os melhores cuidados médicos possíveis, incluindo acesso pronto a produtos sanguíneos seguros e proteção contra doenças. Ao longo deste tempo, a Divisão de Controle Biológico estabeleceu padrões para uma série de produtos sanguíneos (KORWEK, 2007).

Atualmente, segundo a definição de Bohnke e Radeke (2007), os produtos biológicos são proteínas e / ou seus derivados que modulam o sistema imunológico, regulam a resposta inflamatória ou a defesa específica contra um tumor. Estes produtos - também conhecidos como

“biológicos” ou “terapêuticos recombinantes” - não representam um grupo homogêneo. Os anticorpos monoclonais, proteínas de fusão (juntamente a outras proteínas, toxinas e radionucleotídeos) e proteínas recombinantes, fatores de crescimento, fatores anti- e pró-angiogênicos e vetores de expressão gerando proteínas *in situ* podem ser incluídos como membros desta classe.

Em um contexto muito prático, o surgimento de termos como “biológicos”, já indica que esses produtos transpassam os limites conceituais e materiais entre componentes inanimados e vivos, entre o organismo como um todo e seus conectivos orgânicos e inorgânicos, entre a natureza e suas modificações técnicas. Consequentemente, aspectos diferentes, mas interdependentes dos produtos biológicos, devem ser também estudados: a produção e regulação de substâncias produzidas a partir de organismos vivos e o reconhecimento de biológicos como medicamentos poderosos. Diante do rápido desenvolvimento de novas entidades biológicas, como produtos derivados de DNA recombinante, biomoléculas e biossimilares, as mudanças de relações entre laboratórios, serviços clínicos, configurações industriais e órgãos reguladores seguem na mesma velocidade, impulsionando o desenvolvimento de substâncias processadas biotecnologicamente (SCHWERIN, STOFF, WAHRIG, 2013).

2.2 O crescimento do mercado

Já no despertar da indústria de medicamentos imunobiológicos, em 1975, com o desenvolvimento da tecnologia de hibridoma e a produção de anticorpos monoclonais murínicos, as patentes estavam presentes. As primeiras patentes relacionadas ao tema, datadas da década de 70, são as patentes americanas US 4172124 (método de produção de anticorpos contra tumores), US 4271145 (método de produção de anticorpos contra o vírus da hepatite) e US 4349528 (anticorpo monoclonal específico contra antígenos carcinoembriônicos de alto peso molecular) (KARNY, 1983; STORZ, 2011).

Desde então, o desenvolvimento do mercado de anticorpos e vacinas apresentou crescimento exponencial constante, com o número de pedidos de patente depositados seguindo a mesma tendência (Figura 4). Muitas dessas patentes hoje estão concedidas, moldando tanto o mercado de novos anticorpos a serem desenvolvidos como o da segunda leva de medicamentos imunobiológicos, os chamados biossimilares (PETERING, Mc MANAMNY, HONEYMAN, 2011).

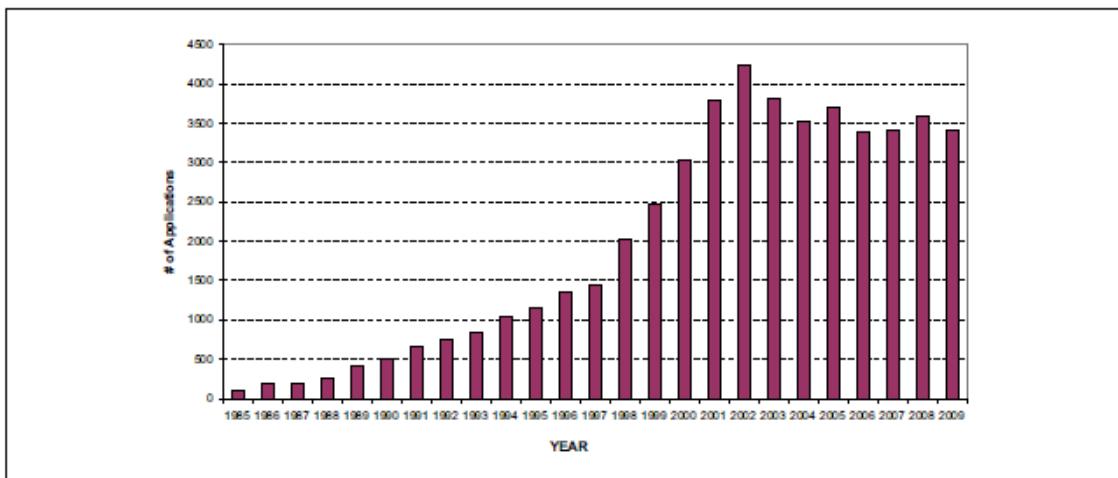


Figura 4 - Número de pedidos de patente por ano contendo a palavra “anticorpo” no título, nas reivindicações ou no resumo.

Fonte: Petering, Mc Manamny, Honeyman (2011).

Dentre os 10 medicamentos mais vendidos mundialmente em 2017, somando vendas de mais de US\$ 39 bilhões, seis foram de base biológica (Humira®, Keytruda®, Opdivo®, Dupixent®, Eylea® e Stelara®), dos quais cinco são anticorpos monoclonais (adalimumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, dupilumabe e ustekinumabe), incluindo os dois medicamentos mais vendidos (Quadro 3).

Quadro 3 - Os dez medicamentos mais vendidos no mundo em 2017 e a projeção de vendas para 2024

Rank	Product	Generic Name	Company	Pharmacological Class	WW Product Sales (\$m)			Market Status
					2017	2024	CAGR	
1.	Humira	adalimumab	AbbVie + Eisai	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) MAb	18,922	15,233	-3%	Marketed
2.	Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co + Otsuka Holdings	Anti-programmed cell death-1 (PD-1) MAb	3,823	12,686	+19%	Marketed
3.	Revlimid	lenalidomide	Celgene + BeiGene	Immunomodulator	8,191	11,931	+6%	Marketed
4.	Opdivo	nivolumab	Bristol-Myers Squibb + Ono Pharmaceutical	Anti-programmed cell death-1 (PD-1) MAb	5,725	11,247	+10%	Marketed
5.	Eliquis	apixaban	Bristol-Myers Squibb	Factor Xa inhibitor	4,872	10,535	+12%	Marketed
6.	Imbruvica	ibrutinib	AbbVie + Johnson & Johnson	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	3,196	9,557	+17%	Marketed
7.	Ibrance	palbociclib	Pfizer	Cyclin-dependent kinase (CDK) 4 & 6 inhibitor	3,126	8,284	+15%	Marketed
8.	Dupixent	dupilumab	Sanofi	Anti-IL-4 & IL-13 MAb	247	8,058	+64%	Marketed
9.	Eylea	afiblivercept	Regeneron Pharmaceuticals + Bayer + Santen Pharmaceutical	Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFr) kinase inhibitor	6,282	6,827	+1%	Marketed
10.	Stelara	ustekinumab	Johnson & Johnson	Anti-IL-12 & IL-23 MAb	4,011	6,466	+7%	Marketed

Fonte: Evaluate Pharma (2018).

Considerando apenas os medicamentos biológicos, no ano de 2013, dentre os 20 mais vendidos, sete (Humira®, Remicade®, Rituxan/MabThera®, Avastin®, Herceptin®, Lucentis® e Erbitux®) foram anticorpos monoclonais, com vendas superiores a US\$ 40 bilhões. O produto mais lucrativo foi o adalimumabe (Humira®), com vendas globais de US\$ 11 bilhões (Quadro 4).

Quadro 4 - Os vinte medicamentos biológicos com maiores vendas em 2013

Table 3 The 20 top-selling biopharmaceutical products in 2013						
Ranking	Product	Sales (\$ billions) ^a	Year first approved	Company	Patent expiry (EU)	Patent expiry (US)
1	Humira (adalimumab; anti-TNF)	11.00	2002	AbbVie & Eisai	2018	2016
2	Enbrel (etanercept; anti-TNF)	8.76	1998	Amgen, Pfizer, Takeda Pharmaceuticals	2015	2028
3	Remicade (infliximab; anti-TNF)	8.37	1998	J&J, Merck & Mitsubishi Tanabe Pharma	2015	2018
4	Lantus (insulin glargine)	7.95	2000	Sanofi	2014	2014
5	Rituxan/MabThera (rituximab; anti CD20)	7.91	1997	Biogen-IDEA, Roche	2013	2016
6	Avastin (bevacizumab; anti-VEGF)	6.97	2004	Roche/Genentech	2019	2017
7	Herceptin (anti-HER2)	6.91	1998	Roche/Genentech	2014	2019
8	Neulasta (pegfilgrastim)	4.39	2002	Amgen	2015	2014
9	Lucentis (ranibizumab; anti-VEGF)	4.27	2006	Roche/Genentech, Novartis	2016	2016
10	Epogen/Procrit/Eprex/ESPO (epoetin alfa)	3.35	1989	Amgen, J&J, KHK	Expired	2013
11	Novolog/Novorapid (insulin aspart)	3.13	1999	Novo	2015	2015
12	Avonex (IFN-β-1a)	3.00	1996	Biogen Idec	2015	2015
13	Humalog mix 50:50 (insulin lispro)	2.61	1996	Lilly	2015	2014
14	Rebif (IFN-β-1a)	2.59	1998	Merck Serono	2015	2013
15	Aranesp/Nesp (darbepoetin α)	2.42	2001	Amgen, KHK	2016	2024
16	Advate/Recombinate (Octocog α)	2.37	1992	Baxter		
17	Levemir (insulin detemir)	2.15	2004	Novo	[Levemir]	2014
18	Actrapid/Novolin (insulin)	2.02	1991	Novo	2017	
19	Erbitux (cetuximab; anti-EGF)	1.92	2004	Bristol-Myers Squibb, Merck Serono	2014	2016
20	Eylea (afibbercept; anti-VEGF)	1.88	2011	Regeneron, Bayer	2020	2021

^aFinancial data from LaMerle Business Intelligence. J&J, Johnson & Johnson

Fonte: Walsh (2014).

Atualmente, o futuro de muitas empresas farmacêuticas está nos produtos biológicos. Muitos desses medicamentos já tiveram a patente original expirada, ou estão na iminência da expiração das mesmas, proporcionando a oportunidade e incentivo à entrada no mercado de seus biossimilares. Estima-se que os medicamentos Herceptin® (trastuzumabe), Humalog® (insulina lis-pro), Rituxan® (rituximabe), Remicade® (infliximabe) e Aranesp® (alfadarbepoetina) ao perderem a proteção de patente em diversos países do mundo, terão a sua receita reduzida em expressivos US\$ 28 bilhões (PALMER, 2013).

Ao contrário dos medicamentos de base química, onde a entrada é bem estabelecida, há barreiras substanciais à entrada de um medicamento biológico novo ou similar no mercado (BLACKSTONE, FUHR, 2013). O registro de P&D de empresas farmacêuticas mostra que

aproximadamente 95% de todos os projetos de biológicos nunca chegam ao mercado. O custo médio do desenvolvimento de um novo fármaco biotecnológico em dezembro de 2012 foi estimado em aproximadamente US\$ 1,9 bilhão. Além disso, apenas um em cada 10 medicamentos biológicos aprovados se torna um sucesso comercial e o tempo médio para obter aprovação para comercializar um medicamento é, na média mundial, de 13,5 anos. Somente 9% dos medicamentos que entraram em ensaios clínicos de fase I⁶ entre 2004 e 2010 obtiveram aprovação regulatória, e apenas 22% dos medicamentos biológicos que entram em ensaios clínicos de fase II alcançaram a aprovação (Quadro 5) (SILVER, 2013).

Quadro 5 - Novos medicamentos aprovados pelo FDA no período 2001-2017

**FDA Approval Count (NMEs & Biologicals) vs. 5th Year after Launch
USA Product Sales**

Source: Evaluate, May 2018

Year	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
No. of NMEs Approved	17	21	31	18	18	16	21	20	15	24	34	25	30	33	15	36
No. of Biologicals Approved	9	14	7	10	11	9	10	15	11	11	10	10	21	23	12	19
Total NMEs + Biologicals	26	35	38	28	29	25	31	35	26	35	44	35	51	56	27	55
% Chg.	+35%	+9%	-26%	+4%	-14%	+24%	+13%	-26%	+35%	+26%	-20%	+46%	+10%	-52%	+104%	
USA Sales 5yrs Post Launch \$bn	12.6	8.5	13.9	7.7	9.4	4.2	5.3	5.6	13.6	12.0	12.6	14.8	24.1	27.7	12.5	33.2
% Chg.	-33%	+63%	-44%	+22%	-55%	+24%	+6%	+145%	-12%	+4%	+17%	+63%	+15%	-55%	+165%	
5yr USA Sales per Approval \$m	485	242	365	275	324	170	170	159	523	344	286	421	472	495	463	603
% Chg.	-50%	+50%	-25%	+18%	-47%	-0%	-6%	+229%	-34%	-17%	+47%	+12%	+5%	-6%	+30%	

Note: The number of biologicals approved include biologicals from both CDER and CBER. In 2017 there were 12 CDER biologicals approved and EvaluatePharma estimates that there were 7 novel CBER biologicals approved: Hepatitis-B, Kedrav, Kymriah, Luxturna, Rebinly, Shingrix and Yescarta.

Fonte: Evaluate Pharma (2018).

Além disso, a complexidade dos medicamentos biológicos, em especial dos anticorpos monoclonais, faz com que seus custos de desenvolvimento e fabricação sejam muito maiores do que os medicamentos convencionais que estão atualmente no mercado. Adicionalmente, as empresas com experiência na fabricação de grandes lotes de medicamentos biológicos terão uma vantagem considerável em relação àquelas sem experiência de fabricação. Portanto, essas

⁶ Segundo descrição do Ministério da Saúde (RDC 251 de 07 de agosto de 1997) e informações dispostas no site do FDA, os estudos clínicos são divididos, basicamente, em 4 fases distintas (I a IV). Na fase I o medicamento é avaliado em um pequeno grupo de pessoas (20 – 100 pessoas) voluntárias, geralmente saudáveis, embora, em raras ocasiões, possa envolver indivíduos com doenças específicas como câncer ou AIDS com o objetivo de estabelecer segurança, tolerabilidade e farmacocinética e do produto e quando possível, determinar um perfil farmacodinâmico. Aproximadamente 70% dos produtos mostram-se seguros e são testados na próxima fase. Os estudos de fase II são realizados em pacientes portadores de determinadas doenças e objetivam estabelecer a segurança do produto a curto prazo, estabelecer a dose-resposta e avaliar a eficácia, isto é, se o produto funciona. O número de pacientes que participam desta fase é maior que a fase anterior, porém ainda é considerado pequeno (70-centenas).

empresas experientes podem dominar o mercado, razão pela qual as várias alianças entre corporações de tamanhos diferentes, permitem que esses empreendimentos nascentes possam ser concorrentes mais fortes (BLACKSTONE, FUHR, 2013).

Outra grande barreira à entrada de medicamentos biológicos no mercado é a falta de padrões de aprovação e diferença entre as legislações ao redor do mundo que, associadas ao alto custo de entrada, pode desencorajar pequenas empresas, uma vez que seu sucesso precisa estar associado a vendas e projetos substanciais. Produtos biológicos e biossimeulares são sensíveis e alterados por mudanças no processo de fabricação. O órgão regulatório responsável deve aprovar até as mínimas mudanças no processo de fabricação e a obtenção de um produto suficientemente uniforme é difícil e onerosa, mesmo em diferentes lotes do mesmo produto, o que torna a entrada no mercado arriscada e pode desencorajar alguns potenciais participantes. A fabricação desses medicamentos requer experiência científica e exige uma curva de aprendizado íngreme, que dá a grandes empresas estabilizadas uma vantagem de custo efetiva e substancial (VAN ARNUM, 2012; PALMER, 2013).

Uma última barreira é a dificuldade para envolver pacientes em ensaios clínicos de medicamentos biológicos. As doenças associadas a estes medicamentos comumente são de alta gravidade e os pacientes relutam em participar dos ensaios porque, dependendo do estudo proposto, alguns podem receber o medicamento padrão com efetividade presumivelmente reduzida, ou ainda o contrário, quando o paciente prefere a confiança proporcionada pelo medicamento padrão para o tratamento (KITAMURA, WAINER, 2013). Outra complicação dos testes clínicos com medicamentos biológicos se refere à baixa incidência de algumas doenças para as quais o medicamento é voltado. Uma vez que mais de uma empresa esteja tentando desenvolver o mesmo medicamento para uma doença de menor incidência, como, por exemplo, a espondiloartrite, de incidência bem menor que a artrite reumatoide, pode ser difícil obter voluntários suficientes, ou ainda existem dificuldades na obtenção do medicamento padrão de tratamento para os ensaios, uma vez que estes possuem um alto custo associado (COPEY, 2013).

Porém, mesmo tendo em conta a incerteza em torno dos biológicos, existem oportunidades comerciais consideráveis. As vendas globais de produtos biológicos totalizaram US \$ 157 bilhões em 2011 e mais de US \$ 200 bilhões em 2016. As despesas com medicamentos especiais (principalmente produtos biológicos) aumentaram em quase 20% em 2016 e o crescimento desse segmento está previsto para 40% até 2021. Existem mais de 45

anticorpos monoclonais em todo o mundo no mercado, com receitas superiores a US \$ 40 bilhões (ARIS, 2012).

Finalmente, devido aos anticorpos monoclonais serem altamente rentáveis, há incentivos para que entrem no mercado, uma vez que, apesar do risco econômico inerente, esses medicamentos têm o potencial de recuperar, mais que outros ramos de P&D, os investimentos, sendo o principal motivo para o aumento das alianças de empresas nos últimos cinco anos (BLACKSTONE, FUHR, 2013).

2.3 O crescimento do mercado brasileiro

O sistema de saúde brasileiro é um sistema produtivo com alto potencial de geração de conhecimento, mão de obra qualificada e um dos principais responsáveis pelo êxito - ou fracasso - das políticas públicas de medicamentos. Esse último ponto deve ser salientado, uma vez que o mercado de medicamentos brasileiro, que alimenta o sistema, é altamente concentrado no mercado institucional, isto é, a causalidade entre políticas de produção de medicamentos – seja de base química ou biológica – e o desenvolvimento da saúde pública nacional é extremamente dependente de compras governamentais (TANAKA, AMORIM, 2014).

Na visão das grandes companhias farmacêuticas, preços elevados e resultados lucrativos são os instrumentos necessários para garantir os incentivos e investimentos em P&D, e esse retorno financeiro é assegurado através do sistema de propriedade intelectual, notadamente através do sistema de patentes. Para países em desenvolvimento, como o Brasil, medidas como o financiamento governamental através do Sistema Único de Saúde (SUS) e políticas de produção de medicamentos genéricos, a exemplo da política de tratamento do HIV/AIDS, são essenciais. Essa situação é ainda mais evidente quando se refere aos medicamentos de base biológica e seu alto custo associado.

No Brasil, a existência de um modelo de atenção à saúde, pautado pelo acesso universal, associado às mudanças nos padrões demográficos e epidemiológicos, tem ampliado consideravelmente a demanda por serviços de saúde e pressionado os gastos públicos com medicamentos, principalmente no que se refere à incorporação de medicamentos produzidos por rota biotecnológica nas compras do SUS. Quando se analisa, por exemplo, que do ponto de vista epidemiológico cresce o peso das doenças crônico-degenerativas, para as quais nem sempre há tratamento, comprehende-se o potencial de consumo do país.

A demanda do SUS por medicamentos de base química e de base biotecnológica tem aumentado nos últimos anos. Segundo dados do Ministério da Saúde (MS), o total dos gastos com medicamentos de alto custo no ano de 2008 foi de R\$ 2,3 bilhões, quando comparado ao de 2003 que foi de R\$ 513 milhões. Desse total 41% foram para medicamentos biológicos; em volume os biológicos representam apenas 2%, o que mostra seu alto valor (REIS, PIERONI, SOUZA, 2010). A magnitude do custo de tratamento de doenças complexas pode ser vista no quadro 6, com o custo de tratamento anual por paciente e por faixa de peso com medicamentos biológicos para o tratamento de artrite reumatoide (doença crônica cuja opção de tratamento, dependendo da fase da doença, pode ser apenas a utilização de produtos biológicos) (TANAKA, AMORIM, 2014).

Quadro 6 - Custo anual para tratamento da artrite reumatoide com os principais anticorpos monoclonais do mercado

Princípio Ativo	Custo Anual por Paciente	
	70 Kg	110 Kg
adalimumabe	R\$ 29.211,12	R\$ 29.211,12
inliximabe	R\$ 20.460,60	R\$ 27.280,80
etanercepte	R\$ 29.568,00	R\$ 29.568,00
abatacepte	R\$ 33.304,84	R\$ 44.406,46
certolizumab pegol	R\$ 13.610,44	R\$ 13.610,44
golimumabe	R\$ 25.922,76	R\$ 51.845,51
tocilizumabe	R\$ 30.319,36	R\$ 47.644,72
rituximabe	R\$ 16.400,00	R\$ 16.400,00

Em 2014, por paciente, em duas faixas de peso, 70 e 110 Kg.

Pressupostos: Todos os meses com quatro semanas; um ano com 48 semanas.

Fonte: Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (2012).

O crescimento do segmento de medicamentos biológicos tem impactos diferentes nos mercados farmacêuticos ditos maduros e nos emergentes. Nos mercados emergentes, o Estado é o principal (ou exclusivo) comprador e cada governo tem sua política de compra e/ou de saúde. Nos mercados maduros, as decisões de compra consideram a racionalização dos

recursos. Nas emergentes, a preocupação maior é o equilíbrio entre acesso e capacidade do fundo público arcar com despesas crescentes (a perspectiva é de aumento na demanda por produtos de saúde) (TANAKA, AMORIM, 2014).

Dado o imenso mercado potencial, os mercados emergentes podem responder pela maior parte do crescimento do mercado farmacêutico previsto para os próximos anos - a perspectiva é de maior inclusão de contingentes populacionais na demanda por produtos de saúde. Por esses motivos, países com base industrial-tecnológica suficientemente robusta estão voltados para a incorporação de competências em biotecnologia. Brasil, China, Índia e Israel têm utilizado incentivos regulatórios, financiamento e política industrial na busca por capacitação na produção de medicamentos biológicos e, em especial, de biossimilares (CAMPBELL, 2011).

Nos países emergentes, que detêm 7,5% de participação no mercado de biológicos mundial, podem estar grandes oportunidades de adesão aos biossimilares, dada a demanda não atendida (seja por insuficiência técnica ou demora no aproveitamento de oportunidades), desde que estruturem regulação favorável à produção de biossimilares e biológicos não originais, a exemplo da experiência europeia (TANAKA, AMORIM, 2014).

Na Argentina, por exemplo, existem programas ativos do Ministério da Ciência e Tecnologia para subsidiar pesquisa e produção das empresas de tecnologia nacional que incluem medicamentos biossimilares. A primeira geração de biossimilares, como eritropoetinas, alguns interferons, filgrastim e insulinas vem ganhando um espaço cada vez maior neste mercado.

Com estratégia semelhante, o governo brasileiro criou as parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDP), objetivando a transferência de tecnologia das indústrias para os laboratórios públicos, como alternativa de desenvolvimento da produção nacional, contemplando tanto os medicamentos sintéticos quanto os biológicos.

Para cada PDP, o laboratório privado, nacional ou não, se compromete a transferir aos laboratórios públicos brasileiros a tecnologia para a produção de determinado medicamento em até 10 anos. Como benefício, o poder público garante a exclusividade na compra dos produtos durante o mesmo período. Após o prazo, o laboratório público nacional inicia, de forma autônoma, a produção completa do medicamento.

De acordo com o último balanço das PDP, realizado em julho de 2015 pelo MS, existem atualmente 74 PDP para o desenvolvimento de 44 medicamentos e 5 vacinas. Os laboratórios envolvidos são nacionais e estrangeiros, com medicamentos para o tratamento de doenças

sexualmente transmissíveis, doenças crônicas não transmissíveis, doenças degenerativas, doença de Crohn, tuberculose, dentre outras (BRASIL, 2017).

Os produtos fabricados a partir das parcerias já representam 25% das compras feitas pelo MS. Além disso, desde a criação das PDP, até meados de 2015, a economia aos cofres públicos já ultrapassou os R\$ 2,4 bilhões (BRASIL, 2015).

Este valor, somado à redução de custos gerada por inovação tecnológica e melhor gestão de recursos em negociações e centralização de compras, levará a uma redução de gastos equivalente a mais R\$ 1,7 bilhão por ano. Com essas parcerias, a previsão atual é de que mais 33 produtos passem a ser fabricados por instituições públicas nacionais em 2017, dos quais 10 são produtos prioritários e, destes, seis são biológicos (Quadro 7) (BRASIL, 2015).

Quadro 7 - Lista de medicamentos prioritários para o programa de PDP de acordo com o Ministério da Saúde

MEDICAMENTO	TRATAMENTO
Adalimumabe*	Artrite e outras autoimunes
Filgrastina*	Neutropenia
Infliximabe*	Artrite e outras autoimunes
Rituximabe*	Artrite/Oncologia
Somatropina*	Hormônio de crescimento
Micofenolato de mofetila	Imunossupressor
Donepezila	Alzheimer
Sulfato de Salbutamol, Budesonida e Budesonida + Formoterol	Asma
Docetaxel	Oncológico
l-asparaginase*	Oncológico

* Medicamentos biológicos

Fonte: Balanço das parcerias para o desenvolvimento produtivo (2015).

Outro aspecto da estrutura industrial no Brasil é a baixa produção de medicamentos biológicos, o que faz com que a demanda seja suprida em sua maioria por importações. Isto é um ponto de atenção, pois, quando se analisa o desempenho da balança comercial, o déficit

vem aumentando acentuadamente nos últimos anos: cerca de 85% do consumo interno é de importações. Na perspectiva estratégica, para os laboratórios nacionais, a produção de medicamentos biotecnológicos é crucial para a manutenção da competitividade a médio e longo prazo. As instituições mais importantes na produção de medicamentos biológicos são o Instituto de Tecnologia em Imunológicos da Fiocruz (ligado ao MS) e o Instituto Butantã (ligado à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo) (GADELHA, 2009).

A busca de competências nas novas plataformas da biotecnologia em saúde humana é considerada estratégica pelo governo federal, objetivando o aumento da produção doméstica de biofármacos (parcela significativa do déficit na balança comercial do complexo econômico industrial da saúde). A incorporação da rota biotecnológica por parte da indústria farmacêutica nacional apresenta também um elevado impacto econômico em função do potencial de mercado e do elevado valor agregado associado à produção biofarmacêutica. Nesse contexto, no qual a expansão do mercado farmacêutico por meio da estratégia de produção de medicamentos genéricos já foi assimilada pelos grandes grupos farmacêuticos internacionais, o ingresso na produção de biofármacos representa uma “janela de oportunidade” importante para o crescimento e consolidação da indústria de base química e biotecnológica no país. Portanto, o desenvolvimento do parque nacional é visto pelo governo como uma oportunidade que deve ser bem explorada pelas políticas públicas de fomento ao investimento (TANAKA, AMORIM, 2014).

3. ANTICORPOS MONOCLONIAIS

3.1 Anticorpos

Os seres humanos, e uma infinidade de outros seres vivos, têm a capacidade de se proteger de uma grande variedade de agentes externos, agentes patogênicos – vírus, bactérias, parasitas –, através do sistema imune, que pode ser conceitualmente classificado em subsistemas, o sistema imune inato ou natural e o sistema imune adaptativo ou adquirido (RHOADES, PFLAZER, 2002).

Se a resposta inata não for suficiente, ou se houver persistência da injúria, haverá ativação da resposta adaptativa, que recebe este nome pois é a imunidade que um indivíduo desenvolve após ter tido contato com um agente externo injuriante específico. Em função da natureza deste agente, a resposta imune adaptativa pode seguir dois caminhos distintos, com a proliferação de linfócitos T CD8+ (imunidade celular) ou a ativação de linfócitos B (imunidade humoral).

A imunidade humoral é o componente do sistema imune adaptativo mediada por macromoléculas encontradas no sangue e em fluidos extracelulares, tais como anticorpos secretados, proteínas do sistema complemento e certos peptídeos antimicrobianos, sendo assim chamada porque envolve substâncias encontradas nos humores ou fluidos corporais, contrastando com a imunidade mediada por células. Os seus aspectos envolvendo anticorpos são frequentemente chamados de imunidade mediada por anticorpos (JANEWAY et al., 2001).

Um anticorpo, também chamado imunoglobulina (Ig), é uma grande proteína na forma de um Y, produzida principalmente pelos linfócitos B, que neutraliza agentes externos, os抗ígenos. Um抗ígeno é uma molécula capaz de induzir uma resposta imune com a produção de anticorpos pelo hospedeiro. Cada anticorpo é produzido especificamente para um抗ígeno, após as células do sistema imune entrarem em contato com o mesmo. Isso permite uma identificação e correspondência precisa do抗ígeno e o início de uma resposta humoral adaptada. Por vezes, como nas doenças autoimunes, os抗ígenos fazem parte do próprio hospedeiro (LYZACK, WETZLER, 2004).

Cada molécula de anticorpo é constituída de quatro cadeias polipeptídicas, incluindo duas cadeias pesadas idênticas e duas cadeias leves idênticas ligadas por ligações dissulfeto. Cada cadeia é composta de 70 a 110 aminoácidos e contém uma região variável e uma região constante (BARCLAY, 2003). As regiões de ligação dessas cadeias possuem uma característica

de dobra em que duas folhas β ⁷ criam uma forma de "sanduíche" (Figura 5), mantidas unidas por interações entre cisteínas (contendo o enxofre das ligações dissulfeto) e outros aminoácidos carregados (WOOF, BURTON, 2004).

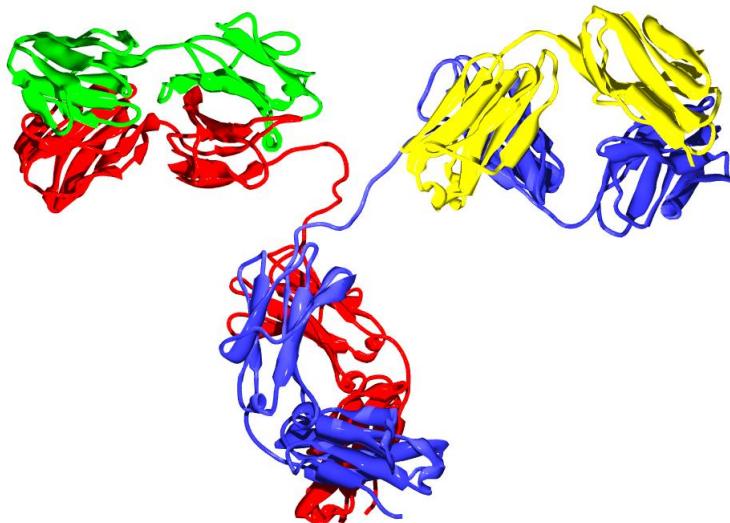


Figura 5 - Representação esquemática de um anticorpo mostrando diferentes domínios na configuração de folhas β .

As cadeias pesadas são os domínios azul e vermelho enquanto as cadeias leves são os domínios verde e amarelo
Fonte: Janeway et al. (2001).

Os sítios de ligação aos抗ígenos (em geral, idênticos) encontram-se nos “braços” da estrutura em Y. Esta região do anticorpo é chamada de região Fab (do inglês *fragment of antigen binding*) e é composta por um domínio constante e um domínio variável de cada uma das cadeias pesada e leve do anticorpo. A “base” do Y desempenha um papel na modulação da atividade das células do sistema imune. Esta região é chamada Fc (do inglês *fragment crystallizable*), sendo composta por duas cadeias pesadas com domínios constantes. A região Fc garante que cada anticorpo gere a resposta apropriada a um determinado抗ígeno, pela ligação a receptores específicos para Fc e a outras moléculas, como proteínas do sistema complemento (Figura 6). Em resumo, a região Fab do anticorpo determina a especificidade para o抗ígeno, enquanto a região Fc determina o efeito de cada classe de anticorpo (PUTNAM, LIU, LOW, 1979).

⁷ Folhas β são uma das conformações tridimensionais secundárias adotadas por uma proteína, diferente da hélice α . As conformações adotadas são primária (cadeia de aminoácidos), secundária, terciária (associação de folhas e hélices) e quaternária (combinação de várias folhas e hélices).

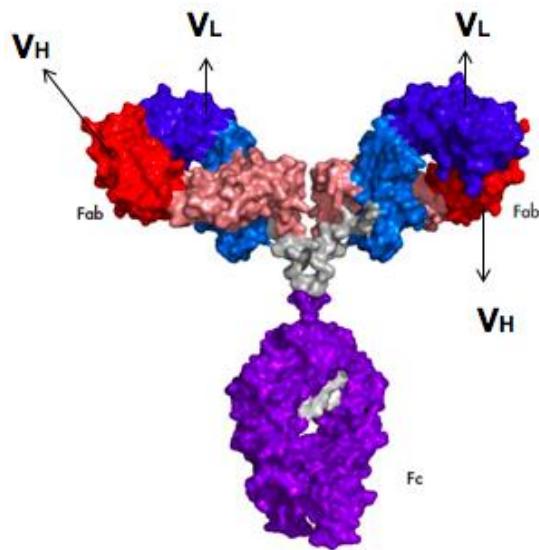


Figura 6 - Representação esquemática das diferentes regiões do anticorpo monoclonal infliximabe em configuração de nuvem eletrônica.

Regiões azul e vermelho: ligação ao antígeno; regiões azul claro e vermelho claro: domínios constantes dentro da região Fab; região cinza: região de dobra; e região roxa: região Fc.

Fonte: Adaptada de Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (2008).

A região Fab de um anticorpo possui subdivisões importantes no entendimento do mecanismo de ligação do antígeno. A porção do anticorpo responsável pela ligação ao antígeno é denominada de parátopo, enquanto a porção do antígeno que se liga é denominada de epítopo (Figura 7). O parátopo fica localizado nas extremidades amino-terminais ($-\text{NH}_2$) do anticorpo (“braços” do Y) nos domínios variáveis das cadeias pesada (V_H) e leve (V_L) (PUTNAM, LIU, LOW, 1979).

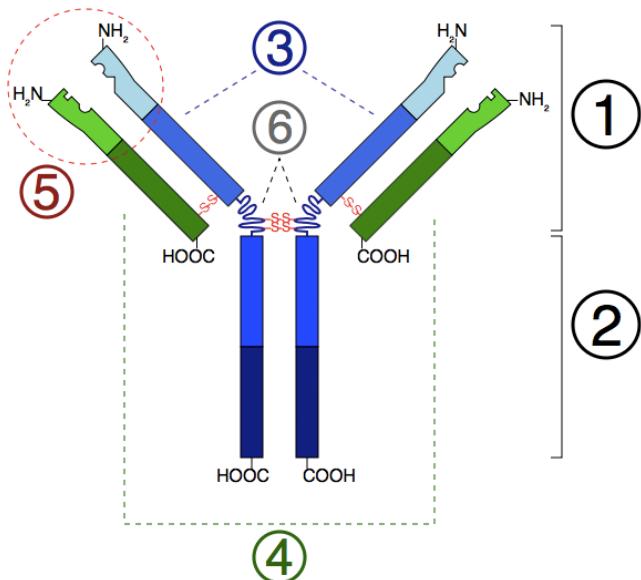


Figura 7 - Representação esquemática das subdivisões de um anticorpo.

1: região Fab; 2: região constante (Fc); 3: cadeias pesadas contendo a região variável (azul claro) seguida do primeiro domínio constante na região variável (azul), da região de dobra e de outros dois domínios constante (azul e azul escuro); 4: cadeias leves contendo a região variável (verde claro), seguida do domínio constante (verde escuro); 5: região de ligação ao antígeno (parátopo); e 6: região de dobra (maior incidência de pontes dissulfeto).
Fonte: Al-Lazikani, Lesk, Chothia (2010).

Dentro da região do parátopo encontram-se as regiões determinantes de complementariedade (CDR, da sigla em inglês), que são as partes mais variáveis em um anticorpo e cruciais para a diversidade das especificidades de ligação com os抗ígenos. Existem três CDR (CDR1, CDR2 e CDR3), dispostas de forma não consecutiva, na sequência de aminoácidos das regiões variáveis (V_H e V_L) da região Fab (região de ligação ao antígeno) de um anticorpo (Figura 8). Uma vez que os receptores de antígeno são tipicamente compostos por dois domínios variáveis (em duas cadeias polipeptídicas diferentes, V_H e V_L), existem seis CDR (cada “braço” do Y) que podem coletivamente entrar em contato com um antígeno. Uma única molécula de anticorpo possui dois receptores de antígeno e, portanto, contém doze CDR (Figura 9). Uma vez que a maioria das variações de sequências associadas a anticorpos é encontrada nas CDR, essas regiões são também denominadas de regiões hipervariáveis. CDR1 e CDR2 possuem segmentos de cadeia presentes apenas na cadeia pesada da região variável (V_H), enquanto CDR3 possui segmentos tanto na cadeia pesada quanto leve (V_H e V_L), sendo o mais variável (Figura 10).

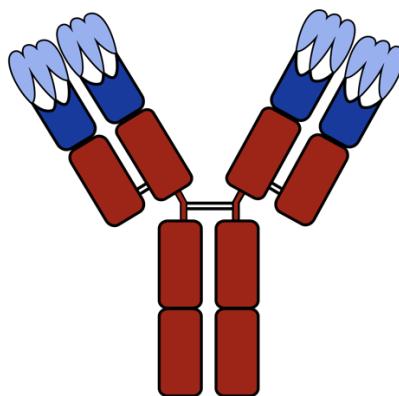


Figura 8 - Representação esquemática das diferentes regiões de um anticorpo.
Fonte: Abbas, Lichtman (2003).

A estrutura terciária de um anticorpo é importante para analisar e projetar novos anticorpos. As estruturas tridimensionais das CDR foram agrupadas e classificadas por Chothia e colaboradores (1997) e, mais recentemente, por North e colaboradores (2010). A modelagem

de homologia é um método computacional para construir estruturas terciárias a partir de sequências de aminoácidos.

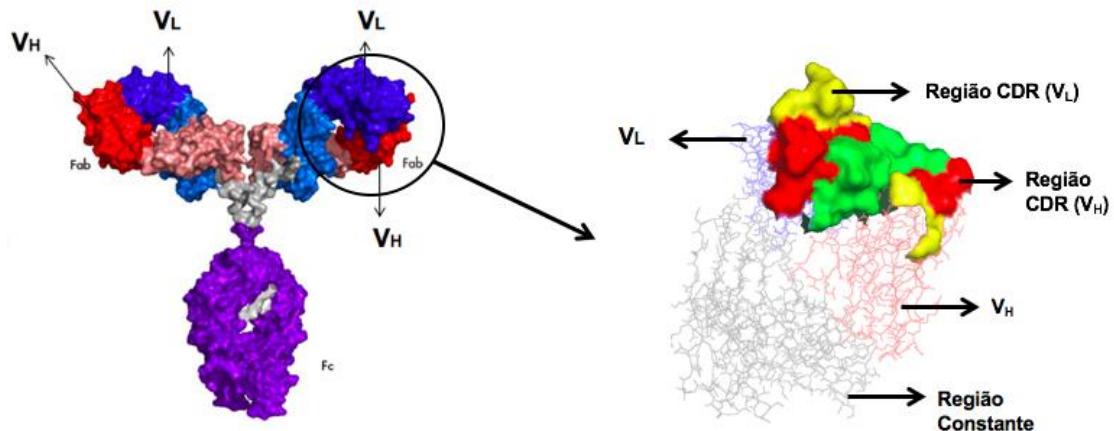


Figura 9 - Representação esquemática de uma das regiões variáveis do anticorpo monoclonal infliximabe.
As regiões determinantes de complementariedade (CDR) na forma de nuvem eletrônica estão em amarelo, vermelho e verde, e o restante da região na forma simples de cadeia de aminoácidos.
Fonte: Adaptada de Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (2008).

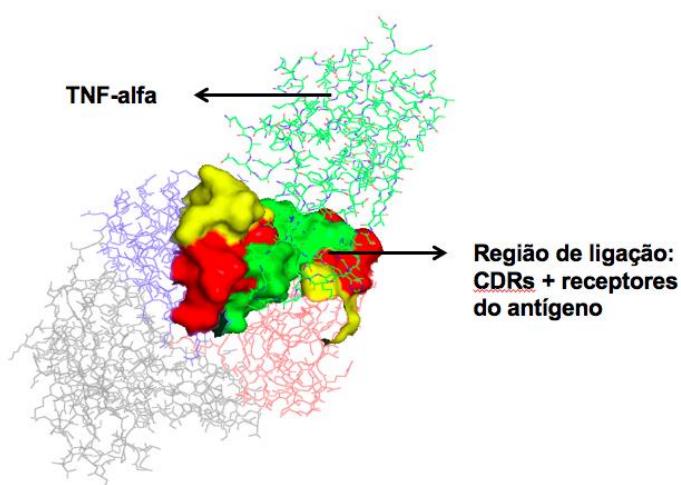


Figura 10 - Representação esquemática de uma das regiões variáveis do anticorpo monoclonal infliximabe representando a ligação da região variável (VH e VL) e as CDRs com o antígeno específico (TNF-α).
Fonte: Autoria própria.

Os anticorpos podem ser classificados com relação a características estruturais e funcionais, são os isotipos ou classes. Nos mamíferos placentários existem cinco isotipos de anticorpos conhecidos (Quadro 8). Cada um deles é nomeado com um prefixo “Ig”, que representa a imunoglobulina, diferindo em suas propriedades biológicas e funcionais. Os anticorpos também podem ocorrer em duas formas físicas, uma forma solúvel que é secretada

da célula para o plasma e uma forma ligada à membrana que está unida à superfície de uma célula B, na forma de um receptor. Isso influencia inclusive na quantidade de CDR disponíveis em um anticorpo. Por exemplo, a quantidade de CDR disponíveis em uma IgM ligada à membrana de um linfócito B é de 60, em contraste com uma IgG que possui apenas seis (BARCLEY, 2003).

Quadro 8 - Isotipos de anticorpos em mamíferos

Isotipo	Descrição	Configuração	Representação
IgD	Receptor de antígeno em células B que não foram expostas a antígenos (pré-liberação). Ativa basófilos e mastócitos para produzir fatores antimicrobianos.	Monômero	
IgE	Liga-se a alérgenos e desencadeia a liberação de histamina de mastócitos e basófilos. Também protege contra vermes e parasitas.	Monômero	
IgG	Fornece a maioria da imunidade baseada em anticorpos contra patógenos invasores. Único anticorpo capaz de atravessar a placenta para dar imunidade passiva ao feto.	Monômero	
IgA	Encontrado em mucosas, como o intestino, trato respiratório e trato urogenital, previne a colonização por agentes patogênicos. Também encontrado na saliva, lágrimas e leite materno.	Dímero	
IgM	Expresso na superfície das células B e em uma forma segregada (pós-liberação). Elimina os agentes patogênicos nos estágios iniciais da imunidade mediada por células B (humoral) antes de haver IgG suficiente.	Pentâmero	

Fonte: Underdown, Schiff (1986); Geisberger, Lamers, Achatz (2006); Chen et al. (2009).

3.2 Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAb) são produzidos por um único linfócito B em resposta a um epítopo específico (Figura 11). Para que um anticorpo seja útil em pesquisas, ou comercialmente viável, deve estar disponível em grandes quantidades, o que não é possível usando células B cultivadas *in vitro*, pois estas células só podem dividir-se um número limitado de vezes (TANSEY, CATTERALL, 1994).

Em 1975, Köhler e Milstein desenvolveram uma tecnologia, que lhes rendeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1984, para fundir células cancerígenas imortais – células que possuem potencial de divisão celular virtualmente ilimitado – com linfócitos B. A célula resultante é chamada hibridoma, e possui características das células linfocíticas e cancerígenas, uma célula imortal com a capacidade de produzir anticorpos idênticos, o anticorpo monoclonal. Esta linhagem celular, uma vez estabilizada através de clonagem de célula única, pode ser congelada e armazenada indefinidamente, permitindo que o anticorpo seja produzido *in vitro*, em grandes quantidades quando necessário (MARKS, 2010). Uma grande dificuldade dos primeiros anticorpos monoclonais foi o fato de que sua produção estava limitada pela existência de uma linhagem celular de mieloma adequada, além do fato dos hibridomas também poderem ter baixo rendimento ou serem geneticamente instáveis (LI et al., 2010).

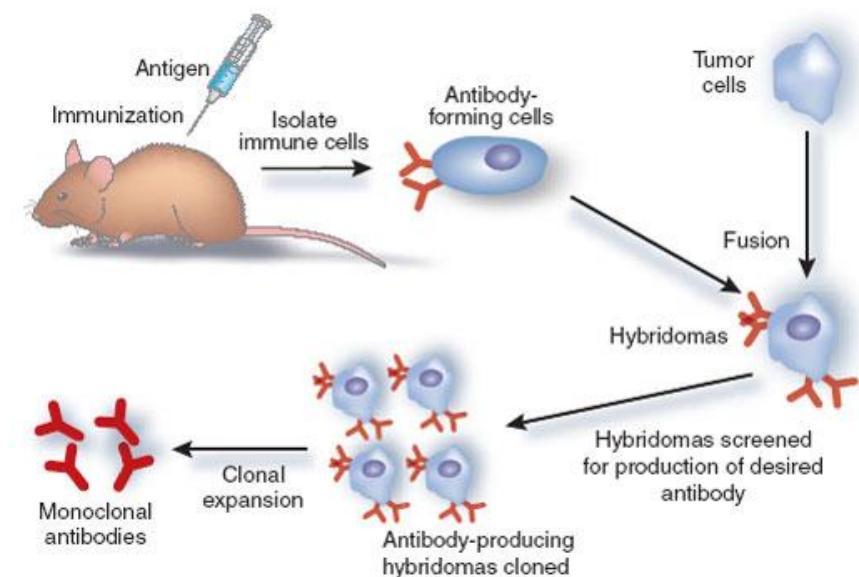


Figura 11 - Esquema simplificado de produção de anticorpos monoclonais através da produção de um hibridoma.

Fonte: Michnick, Sidhu (2008).

A imunoterapia que se desenvolveu na década de 1970, após a descoberta da estrutura dos anticorpos e o desenvolvimento da tecnologia do hibridoma, teve um sucesso limitado e, geralmente, de curta duração contra uma série de enfermidades para as quais, acreditava-se, o tratamento específico seria mais eficaz. Pesquisas da época constataram que não somente a seletividade do alvo seria importante na personalização do tratamento, mas também o organismo imunizado, ou seja, o tipo de anticorpo produzido influenciaria na resposta imune do organismo a receber esse anticorpo monoclonal. Os resultados foram fundamentais para decifrar a compatibilidade e o grau de rejeição dos anticorpos produzidos com o organismo humano (KÖHLER, MILSTEIN, 1975). A partir daí foram então desenvolvidos alguns tipos de anticorpos monoclonais.

3.2.1 Anticorpos monoclonais murinos

São os mAbs de primeira geração, produzidos a partir de esplenócitos (células de baço, incluindo linfócitos B) de camundongos imunizados fundidos com células de mieloma (um câncer dos plasmócitos da medula óssea) para formar um hibridoma. Os hibridomas bem-sucedidos seriam verificados para que produzissem anticorpos clones que reconhecessem um antígeno específico. O anticorpo monoclonal resultante teria cadeias pesadas e leves originárias de camundongos.

O sucesso dos anticorpos monoclonais murinos levou o FDA a aprovar, em 1986, o primeiro anticorpo terapêutico, o Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3), para uso na prevenção da rejeição ao transplante renal (LEAVY, 2010). No entanto, a dissimilaridade entre o sistema imune murino e humano levou à insuficiência clínica desses anticorpos, e o uso do OKT3 foi limitado a casos agudos (SGRO, 1995). A tecnologia do hibridoma acabou sendo substituída pela tecnologia do DNA recombinante, camundongos transgênicos ou utilização de fagos⁸ (HUDSON, SOURIAU, 2003).

Os mAbs murinos são reconhecidos pelo corpo humano como substâncias estranhas e provocam frequentemente uma resposta imune – conhecida como resposta HAMA (ou *human anti-mouse antibody*, em inglês) – que neutraliza os anticorpos externos ao organismo, reduz a capacidade de recrutar células imunes conforme previsto e acelera sua remoção. Isto,

⁸ Fagos: também chamados de bacteriófagos, são um tipo de vírus que infecta apenas bactérias. O material genético desejado é inserido no fago que infecta a bactéria determinada *in vitro* e utiliza o seu maquinário para se reproduzir, criando várias cópias desse material genético.

obviamente, reduz a eficácia destes mAbs e pode até resultar em efeitos secundários deletérios, com risco de vida (STERN, HERRMANN, 2005). Assim, os mAbs murinos, embora ainda em uso, têm valor terapêutico limitado.

3.2.2 Anticorpos monoclonais quiméricos

Para reduzir a imunogenicidade (ativação do sistema imune do paciente contra o anticorpo) promovida pelos anticorpos murínicos, a ideia foi remover o conteúdo imunogênico dos mesmos, de forma a aumentar sua eficiência imunológica. Isto foi alcançado com o desenvolvimento dos anticorpos quiméricos (STERN, HERMANN, 2005). O abciximabe, o infliximabe e o *blockbuster* rituximabe são exemplos de anticorpos monoclonais quiméricos.

Estes são os mAbs de segunda geração; um anticorpo quimérico é codificado por genes de mais de uma espécie, tecnicamente uma molécula de fusão, produzida por métodos de engenharia genética. Uma cadeia quimérica contém um domínio variável estrangeiro (V_H e V_L), proveniente de uma espécie diferente da humana, ou ainda sintético, conectado a uma região constante (C_H e C_L) de origem humana. Portanto, em um mAb quimérico, enquanto as regiões variáveis estrangeiras conferem especificidade de epítopo para o alvo terapêutico pretendido, o domínio constante humano – introduzido por engenharia genética para substituir o domínio constante estrangeiro análogo – elimina a maior parte da potencial imunogenicidade (ou seja, a possibilidade de resposta HAMA) sem alterar sua especificidade (HUDSON, SOURIAU, 2005).

Existem outras proteínas quiméricas de uso terapêutico que não são anticorpos. O etanercept, por exemplo, é um fármaco biológico bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF⁹)- α , sendo construído via engenharia genética através da fusão da região variável do receptor do TNF (TNFR) com o segmento Fc de uma IgG humana. Na proteína quimérica resultante, a parte TNFR fornece especificidade para o alvo e o segmento Fc de anticorpo garante a estabilidade e a entrega localizada do fármaco. O etanercept tem aprovação na União Europeia para tratar artrite reumatoide, artrite psoriática, psoríase e espondilite anquilosante (CHAMES, BATY, 2009).

⁹ TNF- α : proteína produzida por leucócitos que medeia a resposta imune e inflamatória através de recrutamento e ativação celular. A inibição da sua ação pelo etanercept reduz a resposta inflamatória, o que é especialmente útil para tratar doenças autoimunes.

3.2.3 Anticorpos monoclonais humanizados

São os mAbs terapêuticos de terceira geração, projetados para ser uma melhoria em relação aos mAbs quiméricos, que possuem um maior trecho de proteína não humana. No processo de "humanização", a sequência proteica estrangeira do anticorpo é geneticamente modificada para aumentar a sua semelhança com os anticorpos humanos, intercalando sequências humanas dentro dos segmentos CDR murinos, no domínio variável do epítopo específico, visando reduzir ainda mais uma resposta HAMA, e resultando em uma molécula aproximadamente 95% humana (QUEEN et al., 1989). Estes anticorpos se ligam ao antígeno muito mais fracamente do que o anticorpo monoclonal murino parental, com diminuição de afinidade em até centenas de vezes (CARTER et al., 1992).

Contudo, as sequências proteicas dos anticorpos humanizados ainda são parcialmente distintas dos anticorpos homólogos que ocorrem naturalmente em seres humanos e, portanto, potencialmente imunogênicas, dando origem à preocupação de que outros fatores como a natureza do antígeno, a doença tratada e o cronograma de administração podem contribuir para a imunogenicidade indesejada de um mAb (RIECHMANN et al., 1988).

3.2.4 Anticorpos monoclonais humanos

Representam a quarta geração de mAbs terapêuticos. Um anticorpo monoclonal é classificado como humano quando as duas cadeias poliméricas, constante e variável, são de origem humana. Desde a descoberta dos anticorpos monoclonais, os cientistas visaram a criação de compostos o mais próximo de "humano" possível, de forma a reduzir os efeitos adversos de anticorpos quiméricos ou humanizados. Esta classe de anticorpos é melhor definida de acordo com a técnica de produção, e foram desenvolvidas diferentes tecnologias para auxiliar na produção de mAbs humanos, como a utilização de fagos (*phage display*) e camundongos transgênicos (LONBERG, HUSZAR, 1995).

3.2.5 Diferenciação entre os diferentes anticorpos monoclonais

A diferenciação entre os tipos de anticorpos monoclonais pode ser feita tanto na estrutura da cadeia de aminoácidos utilizados como na nomenclatura escolhida (Figura 12). A nomenclatura de anticorpos comprehende um prefixo, dois termos intermediários e um sufixo.

O prefixo é o termo diferenciador, que não segue regra fixa além de ser usado para diferenciar os anticorpos. Já o sufixo é sempre o mesmo, “mab”, que designa anticorpos monoclonais (*monoclonal antibodies*). Os termos intermediários descrevem a natureza do anticorpo, de acordo com o quadro 9. Dessa forma, sabe-se, por exemplo, que o ada-l(im)-u-mab é um anticorpo monoclonal humano imunomodulador, enquanto o tras-t(u)-zu-mab é um anticorpo monoclonal humanizado para o tratamento de tumores (WHO, 2009).

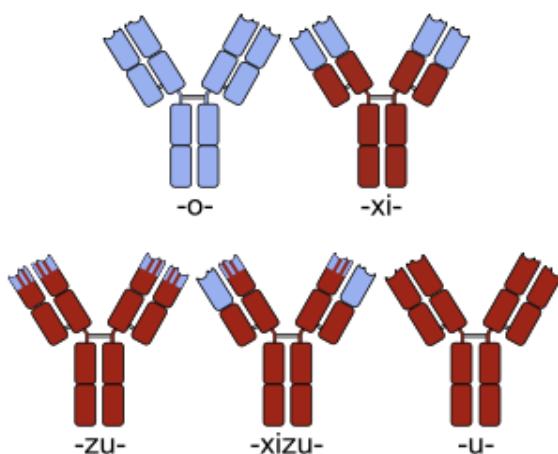


Figura 12 - Esquema representativo de diferentes anticorpos monoclonais evidenciando as diferentes nomenclaturas e estruturas.

Na ordem murino (-o-), químérico (-xi-), humanizado (-zu-), químérico-humanizado (-xizu-) e humano (-u-).
Fonte: World Health Organization (WHO) (2009).

Quadro 9 - Nomenclatura de anticorpos monoclonais

<i>-b(a)-</i>	bacterial	<i>a</i>	rat
<i>-c(i)-</i>	cardiovascular	<i>axo (pre-sub-stem)</i>	rat/mouse
<i>-f(u)-</i>	fungal	<i>e</i>	hamster
<i>-k(i)-</i>	interleukin	<i>i</i>	primate
<i>-l(i)-</i>	immunomodulating	<i>o</i>	mouse
<i>-n(e)- (under discussion)</i>	neural	<i>u</i>	human
<i>-s(o)-</i>	bone	<i>xi</i>	chimeric
<i>-tox(a)</i>	toxin	<i>-xizu- (under discussion)</i>	chimeric/humanized
<i>t(u)</i>	tumour	<i>zu</i>	humanized
<i>-v(i)-</i>	viral		

Fonte: World Health Organization (WHO) (2009).

3.3 Técnicas de produção de anticorpos monoclonais

Hoje, os mAbs humanos e humanizados compreendem 63% dos mAb aprovados (MEININGER, 2016). De todos os mAbs humanos aprovados para tratamento na Europa e nos EUA, 7% são derivados de técnicas de utilização de fagos e 25% de camundongos transgênicos projetados para expressar repertórios de anticorpos humanos; em relação aos anticorpos listados em ensaios clínicos de Fase III, as porcentagens são de 11% com produção por fagos e 42% com produção por camundongos transgênicos, respectivamente (THERAPEUTIC ANTIBODY DATABASE, 2016). Logo, a utilização de anticorpos monoclonais humanos parece ter se estabelecido como padrão de tratamento atual.

Desde a década de 1990, quando se iniciaram as tecnologias transgênicas de utilização de fagos ou camundongos transgênicos, várias outras tecnologias de produção de anticorpos monoclonais humanos foram desenvolvidas e, diferentemente da tecnologia tradicional de hibridoma, utilizam técnicas de biologia molecular para amplificar as cadeias leves e pesadas dos anticorpos e reproduzi-las em sistemas bacterianos ou de mamíferos via tecnologia recombinante sem a imunização prévia do organismo. Outra vantagem das novas técnicas é a utilização em múltiplos animais, como coelhos e galinhas (SEEBER et al., 2014).

3.3.1 Tecnologia de utilização de fagos (*phage display*)

O avanço das técnicas de DNA recombinante permitiu o desenho de moléculas recombinantes de anticorpos artificiais que se comportam de forma idêntica ao anticorpo original. Os anticorpos recombinantes são normalmente produzidos na forma de fragmentos polipeptídicos que preservam o parátopo do anticorpo original.

Com o desenvolvimento das novas técnicas de biologia molecular, o uso de um fago, ou bacteriófago, hoje se configura como uma técnica incrivelmente poderosa para produzir anticorpos *in vitro*. Suas vantagens incluem o fato de que, uma vez que uma biblioteca de fragmentos de interesse é feita, a mesma pode ser usada para gerar novos fragmentos e não precisa ser refeita; não são necessárias imunizações uma vez que todo o processo é feito *in vitro* e os anticorpos podem ser obtidos muito mais rapidamente do que pelo método tradicional com hibridomas.

A utilização de fagos foi descrita pela primeira vez por George P. Smith em 1985. Nesta técnica, um gene que codifica uma proteína de interesse especificamente modelada (por exemplo, um anticorpo) é inserido no material genético responsável pela produção da proteína de revestimento do fago (capsídeo), fazendo com que o fago "exiba" essa proteína modelada

no seu exterior, enquanto contém o gene dessa mesma proteína no seu interior, resultando em uma conexão entre o genótipo e fenótipo. Estes fagos são então replicados dentro de uma bactéria, como a *Escherichia coli*, e a proteína exposta em sua superfície pode ser selecionada. Desta forma, grandes bibliotecas de proteínas humanas podem ser rastreadas e amplificadas em uma seleção *in vitro*, o que é análogo à seleção natural (SMITH, 1985). Um fragmento Fab geneticamente desenhado, por exemplo, pode ser inserido no DNA do fago e produzido *in vitro* infinitamente. Finalmente, outra vantagem dos fagos é sua utilização para gerar anticorpos contra抗ígenos tóxicos que não podem ser empregados para imunizar um animal (HOOGENBOOM et al., 2010).

As bibliotecas que exibem milhões de anticorpos diferentes em fagos são frequentemente utilizadas pela indústria farmacêutica para isolar possíveis anticorpos terapêuticos altamente específicos, e posterior desenvolvimento de medicamentos, principalmente para terapias anticâncer ou anti-inflamatórias. Um dos anticorpos monoclonais mais bem-sucedidos, produzido com utilização de fagos foi o adalimumabe, o primeiro anticorpo totalmente humano do mundo, que alcançou vendas anuais superiores a US\$ 1 bilhão (LAWRENCE, 2007).

3.3.2 Tecnologia de utilização de camundongos transgênicos

No início da década de 1990, desenvolveram-se cepas de camundongos transgênicos, nas quais os genes produtores de um anticorpo específico foram substituídos por genes humanos. Esta cepa, então, contém genes humanos e produz anticorpos humanos e possíveis hibridomas murinos-murinos – que continuam a imortalizar células B ativadas por抗ígeno – podem produzir grandes quantidades de mAbs humanos específicos com baixíssimas taxas de rejeição, uma vez que as células do hibridoma são todas murinas. O golimumabe e ustekinumabe são exemplos de anticorpos produzidos por essa técnica. No entanto, a diversidade de anticorpos (no que concerne o reconhecimento do epítopo) é criada em um organismo murino, onde os anticorpos sofrem maturação por afinidade, em oposição a um ambiente humano ou *in vitro*. Embora essa característica promova maior diversificação e seleção natural mais bem explorada, com menor despesa que a tecnologia de utilização de fagos, pode dar origem à preocupação de um reconhecimento limitado. Atualmente, existem cepas de camundongos com uma quantidade cada vez maior de genes humanos para resolver essa questão (BRÜGGEMAN, CASKEY, TEALE, 2015).

Os camundongos transgênicos foram testados com sucesso para o desenvolvimento de novos anticorpos com imunogenicidade diminuída, além de potência, especificidade e estabilidade melhoradas (SCOLNICK, 2009; ECKER, JONES, LEVINE, 2016). Nelson e colaboradores (2010) descrevem que, inclusive, anticorpos derivados de plataformas de camundongos transgênicos apresentaram maior sucesso na transição da fase clínica II para a III, e maiores índices de aprovação por órgãos regulatórios se comparados com outras técnicas de produção de mAbs terapêuticos humanos.

A melhoria constante dessa tecnologia também foi alcançada na criação de cepas de camundongos que expressam um repertório completo de anticorpos humanos. Pesquisadores desenvolveram a tecnologia necessária para inserir grandes segmentos de DNA humano nos locais certos no genoma murino para maior disponibilidade do repertório de anticorpos humanos (FOLTZ, KAROW, WASSERMAN, 2013). Como resultado, camundongos geneticamente manipulados agora atuam como motores robustos para a geração de diversos tipos de anticorpos monoclonais, contendo regiões variáveis totalmente humanas com propriedades intrínsecas, atuando como fármacos bem-sucedidos, incluindo alta potência, especificidade, capacidade de fabricação, solubilidade e baixo risco de imunogenicidade (GREEN, 2014).

3.4 Uso dos anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais terapêuticos atuam através de mecanismos múltiplos, como o bloqueio de funções de moléculas direcionadas, indução de apoptose em células que expressam o alvo ou modulando diversas vias de sinalização (BREEDVELD, 2000). No quadro 10 estão alguns exemplos de anticorpos monoclonais clinicamente importantes.

Um possível tratamento para câncer envolve anticorpos monoclonais que se ligam apenas a抗ígenos específicos de células cancerosas, e induzem uma resposta imune contra a célula alvo. Estes mAbs podem ser ainda modificados para a liberação de diferentes substâncias acopladas como uma toxina, radioisótopo, citocina ou outro conjugado ativo para criar anticorpos biespecíficos que podem se ligar com suas regiões variáveis (Fab) tanto ao抗ígeno alvo quanto a uma célula do sistema imune. Todo anticorpo intacto pode se ligar a receptores celulares ou a outras proteínas com sua região constante (Fc).

Os anticorpos monoclonais utilizados para doenças autoimunes como o infliximabe e o adalimumabe são eficazes na artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ulcerativa e

espondilite anquilosante por sua capacidade de se ligar e inibir o TNF α . O basilixim e o daclizumabe inibem a produção de citocinas nas células T ativadas e, assim, ajudam a prevenir a rejeição aguda dos transplantes de rim. O omalizumabe inibe a imunoglobulina E (IgE) humana e é útil na asma alérgica moderada a grave (RANG, 2003). A terapia de anticorpos monoclonais direcionados pode ser ainda empregada para tratar doenças como a esclerose múltipla, psoríase e várias formas diferentes de câncer, incluindo linfoma não-Hodgkin, câncer colo-rectal, câncer de cabeça e pescoço e câncer de mama (VOGEL et al., 2001; DOGRELL, 2003; PLOSKER, FIGGIT, 2003; KRUEGER et al., 2007).

Existem ainda algumas deficiências imunes de origem genética, como a agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X e hipogamaglobulinemia, que resultam em insuficiência parcial ou total de anticorpos e ausência de linfócitos B, causando infecções recorrentes (LEBIEN 2000). Essas doenças são muitas vezes tratadas induzindo uma forma de imunidade de curto prazo chamada imunidade passiva. A imunidade passiva é conseguida através da transferência de anticorpos pré-fabricados sob a forma de soro humano ou animal, imunoglobulina combinada ou anticorpos monoclonais, no indivíduo afetado (GHAFFER, 2006).

Quadro 10 - Exemplos de anticorpos monoclonais divididos por área de aplicação

Categoria Principal	mAb	Aplicação	Tipo
Anti-inflamatório	Infliximabe	Atrite reumatoide Doença de Crohn Colite ulcerativa Espondilite anquilosante	Quimérico
	Adalimumabe	Atrite reumatoide Doença de Crohn Colite ulcerativa Espondilite anquilosante	Humano
	Basiliximabe	Rejeição de transplante de rim	Quimérico
	Daclizumabe	Rejeição de transplante de rim	Humanizado

	Omalizumabe	Asma	Humanizado
	Gemtuzumabe	Leucemia mielóide	Humanizado
Anticancerígeno	Alemtuzumabe	Leucemia de linfócitos B	Humanizado
	Rituximabe	Linfoma não-Hodgkin's Artrite reumatoide	Quimérico
	Trastuzumabe	Câncer de mama	Humanizado
	Nimotuzumabe	Carcinoma de células escamosas Glioma	Humanizado
	Cetuximabe	Carcinoma de células escamosas Carcinoma colorectal	Quimérico
	Bevacizumabe	Previne coagulação em angioplastia coronária	Humanizado

Fonte: Adaptado de Pharmacology (2003).

3.5 Transformações nos anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais podem ser criados contra uma série de diferentes alvos. As suas características específicas podem ser identificadas e selecionadas, e requisitos de sensibilidade e níveis de reatividade cruzada podem ser especificados, selecionando anticorpos monoclonais para identificar quaisquer linhagens celulares que exibam as características desejadas. Esse processo se tornou uma ferramenta importante na descoberta e produção de novos medicamentos (RIECHMANN et al., 1988).

Os anticorpos monoclonais produzidos também podem ser melhorados. Os alvos para melhorar a eficácia do anticorpo incluem: imunogenicidade, afinidade de ligação ao antígeno, eficácia e farmacocinética. A imunogenicidade envolve a minimização de sequências não humanas criando versões quiméricas, humanizadas ou humanas dos anticorpos (HARDING et al., 2010). A afinidade de ligação ao antígeno pode ser melhorada usando bibliotecas de fagos para isolar anticorpos com fortes afinidades para o antígeno. Contudo, às vezes, anticorpos com menor afinidade para o antígeno podem ser necessários para permitir uma melhor penetração em um tumor (THURBER, SCHIMIDT, WITTRUP, 2008). A eficácia pode ser melhorada pela engenharia genética, para conter mutações pontuais (LIU, 2014).

Os anticorpos monoclonais também podem ser modificados para ter efeitos adicionais. Teicher e Chari (2011) discutem as possibilidades de imunoconjugados que envolvem o acoplamento de moléculas terapêuticas a anticorpos monoclonais (por exemplo, toxinas vegetais ou bacterianas, enzimas, radionuclídeos, drogas citotóxicas, etc.) (Figura 13). O acoplamento químico de moléculas terapêuticas a anticorpos monoclonais é geralmente feito com a ajuda de ligantes químicos (isto é, moléculas de ligação). Os sítios de ligação podem ser adicionados em qualquer lugar em um anticorpo monoclonal usando mutagênese direcionada ao local, embora a função do anticorpo monoclonal não seja prejudicada (ACCHIONE et al., 2012). Por exemplo, um anticorpo ligado a uma toxina pode ser direcionado contra um tumor. Esse composto híbrido também pode ser produzido por engenharia genética, onde uma sequência de DNA que codifica a toxina específica pode ser adicionada ao final da região da cadeia scFv no genoma para que sejam transcritas ao mesmo tempo (AHMAD et al., 2012). Por fim, anticorpos biespecíficos podem atingir dois epítopos separados por cada braço da porção Fab. Eles podem ser produzidos pela união de fragmentos de interesse via *cross-link*¹⁰ ou através da geração de um "hibridoma híbrido" (BYRNE et al., 2013).

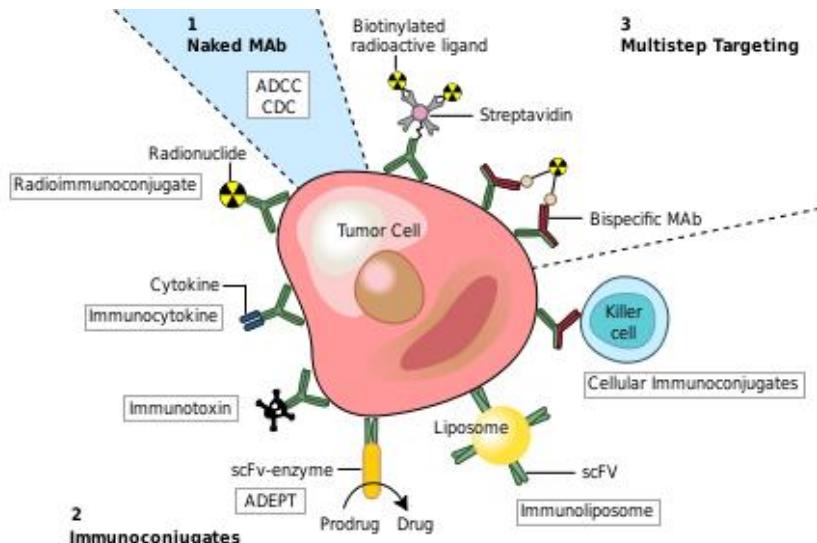


Figura 13 - Exemplos de imunoconjugados de mAbs com outras substâncias.

Outras substâncias sendo radionuclídeos, células do sistema imunológico, pró-drogas, toxinas, citocinas ou ainda fragmentos de anticorpos.

Fonte: Carter (2001).

¹⁰ *Cross-link*: ligação que une uma cadeia polimérica à outra. Essa “cadeia polimérica” pode se referir a polímeros sintéticos ou naturais, como as proteínas. Reações *cross-link* são comumente usadas na preparação de conjugados de anticorpos.

Contudo, não são apenas características positivas que permeiam o mercado dos anticorpos monoclonais. Uma relativa falta de sucesso comercial desses anticorpos pode ser atribuída aos altos custos de sua administração. Por exemplo, um tratamento de leucemia linfocítica crônica pode chegar a custar aproximadamente US\$ 48 mil anuais, utilizando o alemtuzumabe (SHAUGHNESSY, 2012). Além disso, no tratamento de câncer, os anticorpos são raramente, se alguma vez, curativos. Por exemplo, o bevacizumabe (Avastin®) apenas estende o tempo médio de sobrevivência em 30% (20,3 contra 15,6 meses em comparação com a quimioterapia padrão) (HURWITZ et al., 2004). Assim, as questões que envolvem os custos de administração, a necessidade de maior eficácia clínica e os efeitos secundários ainda precisam ser abordadas para que os anticorpos monoclonais se tornem mais comercialmente viáveis. Outros fatores que influenciam o aumento da comercialização de anticorpos monoclonais no longo prazo incluem o controle de qualidade, adesão do paciente, mercado farmacêutico competitivo e incentivos fiscais para o desenvolvimento de anticorpos (LIU, 2014).

4. COMPARAÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE PROTEÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONALAS VIA PATENTE DE INVENÇÃO

A partir dos critérios descritos na metodologia, foram selecionados três anticorpos – adalimumabe, pembrolizumabe e infliximabe – e, em seguida, buscadas a fase nacional nos Estados Unidos e na Europa desses pedidos brasileiros, de forma a comparar o mesmo quadro reivindicatório inicial.

Como foram encontrados diversos documentos brasileiros relacionados a um mesmo antícorpo (família de patentes), o mais antigo foi escolhido para a busca de fases nacionais, uma vez que teria maiores chances de um exame concluído.

4.1 Adalimumabe (Humira®)

O adalimumabe é um antícorpo monoclonal totalmente humano, comercializado sob a marca Humira® entre outras. É usado sob prescrição em 11 diferentes indicações, para adultos e crianças, incluindo artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase crônica, hidradenite supurativa e artrite idiopática juvenil. Na artrite reumatoide, tem uma taxa de resposta semelhante à do metotrexato e, em combinação, quase duplica a taxa de resposta do metotrexato sozinho (WELCH, 2008). Seu perfil de segurança e eficácia foi provado por mais de 12 anos de estudos publicados e mais de 70 estudos clínicos globais, compreendendo mais de 26.000 pacientes. No Brasil, é aprovado para oito indicações (ABBVIE, 2015).

Este antícorpo é um inibidor do TNF- α , ligando-se aos seus receptores e reduzindo a resposta inflamatória em doenças autoimunes. O TNF- α é uma citocina descoberta por Carswell e colaboradores em 1975, e assim denominada por promover a necrose de células tumorais. Produzido principalmente por macrófagos, além de aumentar a necrose e a lise de células tumorais, pode estimular a resposta inflamatória e a liberação de outras citocinas com importante papel no combate a infecções. O TNF- α está no grupo das citocinas que são glicoproteínas, não imunoglobulinas, que agem não enzimaticamente, regulando diversas funções celulares (BAEYENS, 1999).

A partir de 2012 até a expiração da patente nos Estados Unidos, em 2016, o Humira® liderou a lista de produtos farmacêuticos mais vendidos e, em 2016, apresentou US\$ 16 bilhões em vendas globais (PHILIPPIDIS, 2017).

No Brasil, o adalimumabe é comercializado pelos laboratórios Abbvie e Vetter Pharma, ambos produzindo a solução injetável de 40 mg. Já em relação às PDP, atualmente existe uma parceria vigente (PDP fase II), feita em 2017, entre a instituição pública Butantan e a privada Libbs farmacêutica, para a produção da solução injetável de 40 mg. O adalimumabe possui o maior número de propostas de PDP de todos os medicamentos listados como de interesse pelo MS, tendo apenas duas aprovações.

Em relação à situação patentária do adalimumabe, diversos pedidos foram depositados no Brasil, protegendo características tanto do anticorpo propriamente dito como de possíveis formulações (Quadro 11).

Quadro 11 - Família de patentes para o adalimumabe no Brasil

Documento	Título	Situação	Depósito	PCT
PI 9707379-2	Composições farmacêuticas compreendendo anticorpo humano recombinante geneticamente engenheirado, e anticorpo humano recombinante geneticamente engenheirado	Concedido	10/02/1997	US1997002219
PI 9715219-6	Vetor recombinante de expressão e célula hospedeira procariótica	Concedido	10/02/1997	US1997002219
PI 9715284-6	Anticorpo humano isolado, ou uma porção deste de ligação a antígeno, ácido nucléico isolado codificando um domínio CDR3, vetor de expressão recombinante, célula hospedeira, e método de sintetização de um anticorpo humano que se liga a TNF humano	Indeferido	10/02/1997	US1997002219
PI 0206289-5	Processos de administração de anticorpos anti-TNF(alfa)	Em Exame	06/06/1997	US2002017790
PI 0306444-1	Uso de anticorpos anti-TNF(alfa) e outra droga	Arquivado	24/04/2003	US2003012976
PI 0312785-0	Tratamento de desordens relacionadas a TNF(alfa)	Em Exame	18/07/2003	US2003022566
PI 0313492-0	Formulação de anticorpos humanos para tratar distúrbios associados ao TNF-alfa	Em Exame	15/08/2003	IB2003004502

PI 0315597-8	Processos de baixa dose para tratamento de distúrbios em que a atividade de TNF(alfa)é prejudicial	Arquivado	24/10/2003	US2003033973
PI 0509326-0	Regime de dose múltiplo-variável para tratar distúrbios relacionados a TNF(alfa)	Em Exame	11/04/2005	US2005012007
PI 0512874-9	Composições e métodos para o tratamento de distúrbios inflamatórios	Arquivado	29/06/2005	GB2005002553
PI 0520880-7	Construtos de polipeptídeo de anticorpo com domínio único, bem uso de composições e métodos para tratamento de distúrbios inflamatórios compreendendo os mesmos	Em Exame	29/06/2005	GB2005002553
PI 0615026-8	Imunoglobulina de domínio variável duplo e seus usos	Em Exame	18/06/2006	US2006032398
PI 0618085-0	Processos e kits para diagnóstico de espondilite anquilosante usando biomarcadores	Arquivado	31/10/2006	US2006042564
PI 0709726-3	Purificação de anticorpo	Em Exame	04/04/2007	US2007008359
PI 0717335-0	Anticorpos anti-TNF(alfa) cristalinos	Arquivado	25/10/2007	US2007022622
PI 0819714-8	Formulações de proteína e métodos de produção das mesmas	Em Exame	28/11/2008	US2008085066
PI 0920027-4	Isolamento e purificação de anticorpos usando cromatografia de afinidade a proteína a	Em Exame	20/10/2009	US2009061329
PI 1014446-3	Formulações estáveis de anticorpos anti-TNF-alfa humanos com alto teor de proteína	Retirado	03/05/2010	US2010033387

Dos pedidos encontrados, há apenas três com o exame concluído, sendo dois concedidos e um indeferido. As duas patentes concedidas são originárias do mesmo PCT, facilitando a busca da fase nacional americana e europeia, respectivamente US 6090382 e EP 0929578.

4.1.1 Brasil: PI 9707379-2

O documento PI 9707379-2 é uma fase nacional brasileira do PCT/US1997/002219, depositado em 10/02/1997 e que já possui exame concluído, tendo sido concedido em 03/11/2011.

O quadro reivindicatório inicialmente depositado possuía 77 reivindicações e o primeiro despacho do processo administrativo de exame foi um conhecimento de parecer técnico (7.1), publicado na Revista da Propriedade Industrial (RPI) 1877, de 26/12/2006.

As argumentações do examinador nesse parecer não estão disponíveis para consulta pública, mas a resposta do depositante, peticionada pelo seu procurador legal, sim. Nela, as reivindicações 1-8 e 21-23 foram retiradas do pedido principal e formaram um pedido dividido, de número PI 9715219-6 (ver item 4.1.2).

O primeiro quadro reivindicatório protege um anticorpo monoclonal denominado de D2E7 e definido pelas sequências SEQ ID NO: 1 com 107 aminoácidos e SEQ ID NO: 2 com 121 aminoácidos. Durante o exame do INPI, as duas sequências foram analisadas frente ao programa *NCBI GenBank Blast*, comparando-as a mais de quatro milhões de outras do banco de dados. Ao fim da análise foram encontradas duas sequências mais próximas: uma 97% similar à SEQ ID NO: 1 e outra 84% similar à SEQ ID NO: 2.

A primeira argumentação do depositante diz respeito à reivindicação 15, lida como:

“15. Anticorpo humano isolado, ou sua porção de ligação ao antígeno, caracterizado pelo fato de ter uma região variável de cadeia leve (LCVR) compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1 e uma região variável de cadeia pesada (HCVR) compreendendo a sequência de aminoácido SEQ ID NO: 2. “

O depositante acrescentou trechos à reivindicação de forma a deixar claro que o dito anticorpo humano isolado é sintético. É explicitado que o anticorpo possui características recombinantes, ou seja, um anticorpo monoclonal desenvolvido em laboratório utilizando genes sintéticos, e geneticamente engenheirado, tendo sua sequência de aminoácidos propositalmente definida. A reivindicação 15 (reivindicação 7 no novo quadro reivindicatório) passou a ser lida como:

*“7. Anticorpo humano **recombinante**, geneticamente engenheirado, ou sua porção de ligação ao antígeno, caracterizado pelo fato de ter*

uma região variável de cadeia leve (LCVR) compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1 e uma região variável de cadeia pesada (HCVR) compreendendo a sequência de aminoácido SEQ ID NO: 2. “

Modificações desta natureza são feitas para que as reivindicações do pedido internacional sejam adequadas às requisições da lei brasileira, mais especificamente ao disposto no inciso IX do artigo 10 da Lei Nº 9.279 de 14 de maio de 1996 (Lei da Propriedade Industrial - LPI), que dispõe que o todo ou parte de materiais biológicos, ainda que isolados, ou produzidos de forma sintética, mas que possuam correspondentes de ocorrência natural, não havendo como distingui-los destes, não será considerado invenção.

A característica de ser um anticorpo isolado foi retirada da reivindicação. Uma vez que tal característica apenas define que um anticorpo é retirado de um meio, o que incluiria anticorpos naturais, não apresenta nenhuma alteração ou incremento às características de ser recombinante ou sintético.

Foram levantadas ainda exigências relativas a outras reivindicações, nomeadamente reivindicações 9, 12, 20, 26 e 27 (reivindicações 1, 4, 12, 15 e 16 do novo quadro reivindicatório). Essas reivindicações definem principalmente características relacionadas às CDR, mas também outras características relacionadas a grau de afinidade e ácido nucleico isolado.

De acordo com a resposta do depositante, assim como a exigência feita para a reivindicação 15, a exigência que liga todas essas reivindicações é a possibilidade da proteção de um anticorpo natural. O depositante passou a incluir, então, o seguinte texto, exemplificado pelas alterações na reivindicação 9. No texto da reivindicação inicial se lê:

“9. Anticorpo humano isolado, ou sua porção de ligação ao antígeno, caracterizado pelo fato de as seguintes características:

- a) Dissocia do TNF α humano com uma constante do índice K_{off} de 1 x 10^{-3} s $^{-1}$ ou menos, como determinado por ressonância de plásmon superficial;*
- b) Tem um domínio CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido SEQ ID NO: 3, ou modificado da SEQ ID NO: 3 por*

substituição única de alanina nas posições 1, 4, 5, 7 ou 8 ou por um a cinco substituições de aminoácido conservativo nas posições 1, 3, 4, 6, 7, 8 e/ou 9;

- c) *Tem um domínio CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 4 ou modificado da SEQ ID NO: 4 por substituição única de alanina nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 ou 11 ou por um a cinco substituições de aminoácido conservativo nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 e/ou 12. ”*

Enquanto na nova reivindicação 9 (1), o seguinte texto se encontra:

“1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo humano recombinante, geneticamente engenheirado, ou sua porção de ligação a antígeno, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que o anticorpo, ou sua porção de ligação ao antígeno, possui as seguintes características:

- d) Dissocia do TNF α humano com uma constante do índice K_{off} de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ou menos, como determinado por ressonância de plásmon superficial;*
- e) *Tem um domínio CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido SEQ ID NO: 3, ou modificado da SEQ ID NO: 3 por substituição única de alanina nas posições 1, 4, 5, 7 ou 8 ou por um a cinco substituições de aminoácido conservativo nas posições 1, 3, 4, 6, 7, 8 e/ou 9;*
- f) *Tem um domínio CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 4 ou modificado da SEQ ID NO: 4 por substituição única de alanina nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 ou 11 ou por um a cinco substituições de aminoácido conservativo nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 e/ou 12. ”*

Percebem-se duas preocupações principais nas modificações propostas. A primeira, como já apontado, é o afastamento da possibilidade de proteção de anticorpos naturais.

Adotando expressões como “recombinante” e “engenheirado”, o depositante garante que os anticorpos produzidos são de fato sintéticos. Adicionalmente, ao utilizar a expressão “quantidade terapeuticamente eficaz”, o depositante se refere a uma quantidade necessária para conseguir um efeito terapêutico, obtida através de técnicas de expressão recombinantes, uma vez que anticorpos “naturais” são encontrados apenas no soro humano e não estariam presentes em quantidades terapeuticamente eficazes, excluindo, assim, a possibilidade do anticorpo produzido ser natural.

A segunda preocupação se refere à determinação da reivindicação como de composição ao invés de anticorpo, transformando uma reivindicação de composto em produto. As características dessa reivindicação, nomeadamente o grau de dissociação e os domínios CDR, permaneceram idênticas, mesmo com a possibilidade de substituições previstas.

As CDR, em especial a CDR3, citada em cada uma das reivindicações 1, 4, 12, 15 e 16 (antigas reivindicações 9, 12, 20, 26 e 27, respectivamente), incluindo as SEQ IDs NO: 3 e 4, desempenham um papel importante na especificidade de um anticorpo em sua ligação ao antígeno. Possuem, de acordo com o relatório descritivo da patente, grande importância na dissociação cinética lenta ($K_D = 1 \times 10^{-8}$) e no alto grau de afinidade entre o anticorpo monoclonal D2E7 produzido e o TNF- α (K_{off} de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$). Essas características, em conjunto com exemplos que mostram propriedades de ligação, capacidades de neutralização e eficácia *in vivo*, demonstram, de acordo com o depositante, a suficiência descritiva do anticorpo monoclonal D2E7.

A taxa de ligação (K_{on}) e a taxa de dissociação (K_{off}) de um anticorpo ao seu alvo (antígeno) dependem da afinidade, e o equilíbrio entre estas taxas é determinado através da constante de dissociação (K_D), que é inversamente proporcional à afinidade do anticorpo pelo seu alvo.

Adicionalmente, de acordo com o depositante, a invenção é apenas o anticorpo monoclonal que apresenta todas essas características que, associadas a métodos de produção e listagem dos constituintes de uma composição contendo o anticorpo, permitiriam a um técnico no assunto reproduzir um anticorpo monoclonal contendo as sequências de aminoácidos de interesse, refletindo nas características de dissociação e afinidade com o alvo terapêutico.

O segundo despacho do processo administrativo de exame foi uma exigência (6.1), publicada na RPI 1911 de 21/08/2007.

A principal exigência do examinador nesse despacho é a modificação de diversas reivindicações de forma a definir de forma clara e evidente o escopo de proteção. Em um

primeiro momento, o examinador afirma que a expressão “quantidade terapeuticamente eficaz” deve ser retirada, pois a quantidade de anticorpo utilizada em uma composição farmacêutica deve ser definida através de unidades de medidas apropriadas.

Outra exigência diz respeito ao termo empregado nas reivindicações de composição, que são formadas pelo anticorpo recombinante “ou sua porção de ligação ao antígeno”. Essa expressão não define especificamente qual é a sequência de aminoácidos empregada e deve ser substituída pela sequência de referência, identificada pelo preâmbulo SEQ ID NO.

Uma terceira exigência diz respeito às taxas de dissociação (K_{off}). Essas constantes são características intrínsecas dos anticorpos e podem servir para diferenciá-los, porém, mais uma vez, o examinador afirma que devem estar claramente definidas. As constantes precisam estar associadas a sequências específicas e não ao anticorpo como um todo, uma vez que anticorpos completamente diferentes podem possuir uma mesma constante. Adicionalmente, a expressão “ou menos” não deve estar associada a constantes de dissociação, já que, apesar de não aumentarem o escopo, não definem claramente o valor da constante.

Por fim, exigências pontuais são feitas para diversas reivindicações peticionadas na resposta ao parecer técnico (primeiro despacho do processo administrativo). Na reivindicação 12, o examinador afirma que a expressão “ou” acaba por propor duas composições e que as mesmas podem ser pleiteadas em reivindicações diferentes.

“12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo humano recombinante, geneticamente engenheirado, ou sua porção de ligação ao antígeno, compreendendo ou uma região variável de cadeia leve (LCVR) tendo domínio CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácido compreendendo uma sequência de aminoácido selecionada do grupo consistindo das SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 ou uma região variável de cadeia pesada (HCVR) tendo um domínio CDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos selecionados do grupo consistindo de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ

70

ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33 e SEQ ID NO: 34.”

Nas reivindicações 14 e 19 o examinador afirma que existe uma imprecisão, pois apresentam uma composição com pelo menos um agente terapêutico adicional. A expressão “pelo menos um”, assim, deve ser excluída e os agentes terapêuticos adicionais devem ser restritos aos exemplos. Diversos agentes são citados no relatório descritivo, contudo, nenhum aplicado aos exemplos e, dessa forma, a associação com outros agentes terapêuticos deve ser removida das reivindicações.

“14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que ainda compreende pelo menos um agente terapêutico adicional.”

“19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que ainda compreende pelo menos um agente terapêutico adicional.”

Adicionalmente, o examinador afirma que a expressão “ou sua porção de ligação ao antígeno” das reivindicações 7 e 17 deve ser retirada, uma vez que não define especificamente as sequências das cadeias leve e pesada da região de ligação do anticorpo, definição esta que é feita através da sequência peptídica representada por SEQ ID.

“7. Anticorpo humano recombinante, geneticamente engenheirado, ou sua porção de ligação ao antígeno, caracterizado pelo fato de compreender uma região variável de cadeia leve (LCVR) compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1 e uma região variável de cadeia pesada (HCVR) compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 2.”

“17. Anticorpo humano recombinante, geneticamente engenheirado, ou sua porção de ligação ao antígeno, caracterizado pelo fato de eu

liga à TNF α humano e é um anticorpo D2E7 ou uma sua porção de ligação a antígeno. “

Por fim, o examinador afirma que o título utilizado para o pedido de patente poderia ser reformulado para tornar mais evidente o objeto da invenção, no caso anticorpos anti-TNF- α e composições farmacêuticas contendo os mesmos. O título da invenção é lido como:

“Composições farmacêuticas compreendendo anticorpo recombinante, geneticamente engenheirado, ou sua porção de ligação ao antígeno”

Uma nova busca no *GenBank* é realizada comparando-se as SEQ ID NO: 1 e 2 com o estado da técnica e, mais uma vez, não foi encontrada qualquer sequência, sintética ou natural, 100% idêntica às reivindicadas. Assim, o examinador por fim reconhece a novidade e a atividade inventiva das referidas sequências e prossegue o exame, requerendo manifestação do depositante em até 90 dias.

A resposta da depositante foi peticionada 88 dias após a publicação da exigência, em 19/11/2007. Cada uma das exigências foi acatada pelo depositante, removendo as expressões “quantidade terapeuticamente eficaz”, “ou menos” e “ou sua porção de ligação ao antígeno”. Adicionalmente, o depositante alterou o título, que passou a ser lido como:

“Composições farmacêuticas compreendendo anticorpo humano recombinante geneticamente engenheirado, e anticorpo humano recombinante geneticamente engenheirado”

O examinador reconheceu a patenteabilidade do pedido e o encaminhou para a anuência prévia da ANVISA em 03/11/2008, de acordo com o artigo 229-C da Lei 9.279/96, que foi concedida em 12/12/2008. O pedido, assim, teve deferimento (9.1) publicado na RPI 2002 de 19/05/2009 e concessão (16.1) publicada na RPI 2026 de 03/11/2009.

No quadro 12 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido brasileiro PI 9707379-2.

Anticorpo monoclonal deve ser sintético (sinteticamente engenheirado, recombinante)
Os termos “quantidade terapeuticamente eficaz” e “porção de ligação ao antígeno” não são claros
Sequências das CDR devem ser definidas pela SEQ ID
Constantes de dissociação definidas (K_D) devem ser associadas a sequências SEQ ID
Expressões não definidas (“ou menos” e “ou sua porção de ligação ao antígeno”) devem ser removidas
Reformular o título de acordo com as modificações feitas

4.1.2 Brasil: PI 9715219-6

O pedido de patente de invenção PI 9707379-2, depositado em 10/02/1997, com 77 reivindicações, teve requisição de divisão em 19/06/2006, gerando o pedido de patente de invenção divisional PI 9715219-6, com 20 reivindicações, incluindo as reinvindicações 1-8 e 21-23 do pedido original. Esse pedido divisional também já se encontra concedido e teve como primeiro despacho do processo administrativo de exame um parecer técnico (7.1), publicado na RPI 1877, de 26/12/2006.

Diferentemente do pedido original, os argumentos do examinador para esse despacho estão disponíveis para consulta pública, ainda que o quadro reivindicatório originalmente depositado não esteja. É válido ressaltar que o relatório descritivo e resumo devem abranger toda a invenção – assim como o pedido original e a prioridade americana US 6258562 – descrevendo anticorpos monoclonais anti-TNF- α , o processo de inibição desses anticorpos e a administração e uso dos mesmos. O quadro reivindicatório, porém, é muito mais restrito, protegendo as sequências de ácido nucleico que codificam regiões e domínios dos anticorpos anti-TNF- α , além dos vetores de expressão carreando os mesmos, células hospedeiras com os vetores e o processo de produção dos anticorpos.

A primeira argumentação do examinador diz respeito à sobreposição de sequências de ácidos nucleicos em diferentes SEQ IDs. Os principais exemplos apontados dizem respeito à SEQ ID NO 1 com 107 aminoácidos, que abrange as SEQ ID NO: 3, 5, 7 e 11 a 26; e à SEQ ID NO 2 com 121 aminoácidos, que abrange as SEQ ID NO: 4, 6, 8 e 27 a 34. Diante dessas

sobreposições, o examinador elegeu as SEQ ID NO: 1 e 2 como as sequências principais e utilizou-as na comparação frente ao programa NCBI GenBank Blast, encontrando sequências naturais com alta homologia, respectivamente 97% idêntica à SEQ ID NO: 1 e 84% idêntica à SEQ ID NO: 2, caracterizando um produto biológico natural, não passível de proteção, como disposto no artigo 10 inciso IX da LPI¹¹.

O examinador corrobora esse entendimento afirmando que o depositante cita, no relatório descritivo, que o material de partida para a expressão dos anticorpos monoclonais protegidos constitui moléculas de DNA derivadas de linhagem germinativa humana, e que moléculas obtidas por métodos de tecnologia de DNA recombinante, mesmo não sendo essencialmente naturais, são indistinguíveis das moléculas encontradas naturalmente.

Um dos argumentos utilizados pelo examinador para afirmar que os anticorpos monoclonais produzidos de fato recaem no descrito no artigo 10 inciso IX da LPI é o fato de que, ainda que os anticorpos tenham sido gerados *in vitro* (mutações aleatórias ou sítio-dirigidas), é informado no relatório descritivo que as mutações que ocorrem nesse caso são, preferencialmente, menos que cinco e conservadoras, ou seja, não interferem na constante de dissociação do anticorpo. Essas mutações, nesse sentido, não diferem das possíveis de ocorrerem naturalmente, uma vez que o efeito desejado ou obtido nas moléculas de ácido nucleico protegidas pode ser gerado de forma independente da ação humana. Adicionalmente, é informado no relatório descritivo que mesmo mutações conservadoras não devem ocorrer em posições críticas para a ligação ao TNF- α humano.

De forma análoga, as reinvindicações que protegem os vetores de expressão e células, uma vez que estes contêm as sequências de ácido nucleico, se forem caracterizados unicamente pelas SEQ IDs que carreiam, sem que qualquer outro elemento essencial tenha sido discriminado, também recaíram nos argumentos já levantados de sequências naturais e no artigo 10 inciso IX da LPI. O examinador alegou ainda que a falta de elementos caracterizantes para

¹¹ Art. 10º - *Não se considera invenção nem modelo de utilidade:*

IX – o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais.

algo protegido sem a contrapartida no relatório descritivo configura falta de suficiência descritiva, conforme artigos 24¹² e 25 da LPI¹³.

As reivindicações de células hospedeiras, consequentemente, também recaem na mesma exigência, uma vez que são caracterizadas apenas por conterem vetores de expressão carreando as sequências de ácidos nucleicos. Como essas sequências não podem ser protegidas e os vetores não são apropriadamente caracterizados, as células hospedeiras recaem nas mesmas exigências.

Finalmente, as reivindicações de processo produtivo do anticorpo monoclonal protegido, de acordo com o examinador, também não apresentam características que permitam definir clara e precisamente tal processo e, assim, recaem nos artigos 24 e 25 da LPI e a falta de suficiência descritiva.

Dessa forma, no parecer técnico (7.1), o examinador rechaçou por completo o quadro reivindicatório originalmente depositado, por não se adequar aos artigos 10 (IX), 24 e 25 da LPI, abrindo prazo de 90 dias para a resposta do depositante.

A análise da manifestação do depositante, dessa forma, começou aproximadamente sete meses após a publicação do parecer técnico.

Os argumentos do depositante foram divididos entre o artigo 10 (IX) e os artigos 24 e 25 da LPI.

O depositante alega que as sequências de nucleotídeos protegidas codificam anticorpos, ou porções de anticorpos, específicos para se ligarem ao TNF- α humano. Logo, essas sequências não produzem qualquer outro anticorpo capaz de se ligar a qualquer outro antígeno que não o TNF- α humano. Se as sequências protegidas fossem de fato naturais, seriam transcritas em moléculas de RNA humano, caracterizando a não infração do artigo 10 (IX).

Adicionalmente, em relação aos vetores de expressão, o depositante afirma que, além de definir as sequências de nucleotídeos contidas nos mesmos, através do termo SEQ ID NO, os vetores por si só estão definidos. De acordo com o relatório descritivo, vetores são “moléculas de ácidos nucleicos capazes de transportar outros ácidos nucleicos aos quais estes

¹² Art. 24º – relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução
Parágrafo único – No caso de material biológico essencial à realização prática do objeto do pedido, que não possa ser descrito na forma deste artigo e que não estiver acessível ao público, o relatório será suplementado por depósito do material em instituição autorizada pelo INPI ou indicada em acordo internacional

¹³ Art. 25º – As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção.

foram ligados”, enquanto vetores de expressão são “vetores capazes de direcionar a expressão de genes aos quais se acham operativamente ligados”.

O depositante alega ainda que vetores e vetores de expressão não são definições que nasceram no referido pedido de patente, o que, de acordo com a data de depósito, é procedente. Vetores são estruturas reconhecidas no estado da técnica desde o desenvolvimento da tecnologia de anticorpos monoclonais, capazes de carrear material genético em seu interior e direcionar sua expressão. Adicionalmente, vetores são estruturas construídas de ácidos nucleicos que, por terem funções tão específicas, não podem ser encontradas na natureza.

De forma a comprovar essa afirmação, o depositante anexou à manifestação uma anterioridade publicada em 1994 contendo o termo “vetor de expressão”, assim bem conhecido antes do depósito do pedido. O depositante também salientou que nenhuma sequência era 100% idêntica às SEQ ID NO: 1 e 2 na pesquisa feita no NCBI GenBank Blast, ou seja, não havia anticorpos no estado da técnica, à época da realização da pesquisa, idênticos aos anticorpos reivindicados. De acordo com o depositante, essa informação contesta não só a novidade das sequências reivindicadas como a característica de serem sintéticas, uma vez que alta homologia não significa que os anticorpos sejam iguais. O depositante alegou ainda que a sequência encontrada pelo examinador com 97% de homologia corresponde de fato a um anticorpo humano, mas produzido por um camundongo transgênico. Esse resultado também pode ser extrapolado para a SEQ ID NO:2.

Em relação à sobreposição de algumas sequências reivindicadas, o depositante afirma que cada uma está integralmente descrita no relatório descritivo e que representam regiões de interesse dentro de uma mesma sequência, servindo a um propósito específico dentro da reivindicação. Por exemplo, as SEQ ID NO: 1 e 2 representam, respectivamente, as cadeias leves e pesadas do anticorpo monoclonal de interesse. Já as SEQ ID NO: 3 e 4 representam, respectivamente, o domínio CDR3 da cadeia leve e pesada. Assim, as SEQ ID NO: 3 e 4 estão naturalmente presentes nas SEQ ID NO: 1 e 2.

O depositante não fez objeções em relação às exigências do examinador para as células hospedeiras. Contudo, inseriu uma reivindicação protegendo as células hospedeiras, ainda contendo vetores de expressão como na antiga reivindicação, no novo quadro reivindicatório peticionado juntamente com a manifestação ao parecer técnico. A nova reivindicação é lida como:

“17. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que dentro da qual o vetor recombinante de expressão, conforme definido na reivindicação 16, tenha sido introduzido.”

Por fim, o depositante afirma que a reivindicação que protege o método de produção do anticorpo humano descreve, com base no relatório descritivo, um processo *in vitro* com etapas de cultivo da célula hospedeira em meio de cultura até que o anticorpo humano que se ligue ao TNF- α seja sintetizado.

Em vista do exposto, o depositante peticionou novo quadro reivindicatório com 18 reivindicações, sendo sete independentes.

O novo quadro, em conjunto com as argumentações do depositante, foi analisado e uma exigência (6.1) foi publicada na RPI 1917 de 02/10/2007.

O examinador continuou com as exigências em relação aos vetores de expressão, admitindo que o processo de clonagem em vetores de expressão, bem como as etapas necessárias à expressão de um gene de interesse ou seu fragmento, sejam de conhecimento de um técnico no assunto. No entanto, a discriminação do tipo de vetor a ser utilizado, como os plasmídeos ou vetores virais descritos no relatório descritivo, precisa estar nas reivindicações, uma vez que o termo “vetor recombinante de expressão” é amplo. Os vetores precisam estar caracterizados de forma a facilitar a compreensão dos elementos em seu interior e dos genes que serão expressos, de forma a permitir sua reprodução por um técnico no assunto.

O examinador voltou ainda na argumentação sobre as células hospedeiras, mencionadas no relatório descritivo como sendo preferencialmente de mamíferos, por serem mais adequadas à expressão de anticorpos, e, dessa forma, infringindo o artigo 10 inciso IX, além do artigo 18 inciso III, da LPI¹⁴.

Os argumentos contra o processo produtivo do anticorpo anti-TNF α também foram retomados pelo examinador. Desta vez, além de corroborar a falta de suficiência descritiva das reivindicações que protegem tal processo, o examinador alegou que as mesmas infringem o

¹⁴ Art. 18 – Não são patenteáveis:

III – todo ou parte dos seres vivos, exceto os microrganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial – previstos no art. 8 e que não sejam mera descoberta.

Parágrafo único – para os fins desta lei, microrganismos transgênicos são organismos, exceto o todo ou parte de plantas ou animais que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais.

artigo 229 inciso A da LPI¹⁵, pois resulta na geração de produto farmacêutico não passível de privilégio.

O examinador retornou às mesmas exigências apontadas no parecer técnico anterior, mas fundamentou-as em outros artigos da LPI, ainda que não tenha dito que aceitou as modificações em relação às sobreposições de diversas SEQ ID e ao grau de homologia dessas SEQ ID com outras sequências do estado da técnica. As novas reivindicações peticionadas pelo depositante protegendo vetores de expressão, células hospedeiras e processo produtivo de anticorpos continuaram negadas.

Em 28/12/2007, o depositante peticionou uma resposta à exigência, juntamente com um novo quadro reivindicatório. Sua primeira ação foi excluir uma e emendar a outra das duas reivindicações que protegiam células hospedeiras no quadro reivindicatório peticionado na manifestação ao parecer técnico. O depositante garantiu que a reivindicação emendada refletisse que a célula hospedeira protegida é procariótica, de acordo com a reivindicação 18 abaixo:

“18. Célula hospedeira procariótica, caracterizada pelo fato de que dentro da qual o vetor recombinante de expressão, conforme definido na reivindicação 16, tenha sido introduzido.”

O depositante reformulou ainda as reivindicações que protegiam os vetores de expressão. Os vetores passaram a compreender um marcador selecionável e uma sequência de controle transcricional operativamente ligada ao ácido nucleico, além dos ácidos nucleicos que codificam os anticorpos da invenção. A reivindicação 1 principal peticionada juntamente com a resposta à exigência, por exemplo, pode ser lida como:

“1. Vetor recombinante de expressão, caracterizado pelo fato de compreender um ácido nucleico compreendendo uma sequência que codifica um domínio CDR3 de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO:3, ou modificado da SEQ ID NO:3 por uma substituição única de alanina nas posições 1, 4, 5, 7 ou

¹⁵ Art. 229-A. Consideram-se indeferidos os pedidos de patentes de processo apresentados entre 1º de janeiro de 1995 e 14 de maio de 1997, aos quais o art. 9º, alínea "c", da Lei nº 5.772, de 21 de dezembro de 1971, não conferia proteção, devendo o INPI publicar a comunicação dos aludidos indeferimentos.

8, ou por uma a cinco substituições conservativas de aminoácidos nas posições 1, 3, 4, 6, 7, 8 e/ou 9, onde o vetor compreende um marcador selecionável e uma sequência de controle transcricional operativamente ligada ao ácido nucleico.”

O depositante volta à argumentação utilizada para o termo “vetor de expressão recombinante” já ser conhecido no estado da técnica. Logo, os elementos do vetor como escolha da célula hospedeira a ser transformada e nível desejado de expressão da proteína não precisam ser definidos nas reivindicações, uma vez que são apreciados por técnicos no assunto. De forma a comprovar esse ponto de vista, o depositante peticiona, juntamente com a resposta à exigência, um artigo científico, publicado seis anos antes da data de depósito do pedido de patente, que define termos como “vetores” e “vetores de expressão”. Por fim, afirma que vetores de expressão possuem inúmeras características que podem ser reivindicadas, porém, adicionar todas como matéria pleiteada reduziria sensivelmente o escopo de proteção.

A resposta do examinador veio na RPI 1935 de 06/02/2008. As argumentações propostas pelo depositante, em conjunto com o novo quadro reivindicatório, foram integralmente aceitas. O examinador fez apenas uma exigência, requisitando a adequação do título da invenção na primeira folha do relatório descritivo e resumo, o que gerou a publicação de uma segunda exigência (6.1), respondida pelo depositante. O título da invenção passou a ser lido como:

“VETOR RECOMBINANTE DE EXPRESSÃO, E CÉLULA HOSPEDEIRA PROCARIÓTICA”

Com todas as exigências formuladas satisfatoriamente respondidas, o pedido seguiu o caminho administrativo para a anuência prévia da ANVISA. Com a anuência prévia concedida, o pedido foi deferido em 30/06/2009 e publicado na RPI 2010 de 14/07/2009. O depositante pagou a taxa de requerimento da carta-patente em 24/08/2009, mas o despacho de concessão foi publicado apenas na RPI 2042 de 23/02/2010.

A argumentação do pedido dividido acabou sendo mais técnica do que a do pedido original. Os principais pontos discutidos podem ser conferidos no quadro 13.

Sobreposição das SEQ ID
Material de partida de produção dos anticorpos é de linhagem humana e, portanto, natural
Ainda que os anticorpos tenham sido gerados <i>in vitro</i> (mutações aleatórias ou sítio-dirigidas), as mutações que ocorrem são, preferencialmente, menos que cinco e conservadoras, ou seja, não interferem na constante de dissociação do anticorpo, não diferindo das que podem ocorrer naturalmente
Vetores de expressão e células hospedeiras caracterizadas somente por conterem material genético que pode ser igual ao naturalmente encontrado são igualmente naturais
Processo produtivo do anticorpo não apresenta características que permitam definir clara e precisamente a produção
O processo de clonagem em vetores de expressão, bem como as etapas necessárias à expressão de um gene de interesse ou seu fragmento, já é de conhecimento do técnico no assunto
O termo “vetor recombinante de expressão” é amplo

4.1.3 Europa: EP 0929578

A via administrativa na Europa segue um caminho diferente da brasileira no que diz respeito à participação de terceiros nas decisões do Escritório Europeu de Patentes (*European Patent Office* ou EPO).

No Brasil, o processo administrativo compreende várias etapas onde o escritório nacional, o INPI, avalia o pedido de patente tanto em aspectos formais quantos técnicos, e o depositante possui diversas possibilidades de expor seus argumentos e propor alterações no quadro reivindicatório. A apresentação de subsídios técnicos de terceiros às etapas de exame de um pedido de patente é permitida e o INPI os aproveita para decidir a favor do deferimento ou indeferimento do pedido. No caso do pedido enfim ser concedido – o que pode levar muitos anos –, o processo de nulidade por requerimento de terceiros é aberto e o INPI apenas recebe as argumentações de ambos os lados para definir se a patente de fato deve ser concedida ou anulada.

Na Europa, o processo é, em teoria, mais curto. O EPO analisa o pedido uma vez em relação às questões formais e uma vez em relação às questões técnicas, em ambas abrindo

espaço para a resposta do depositante. Após a argumentação técnica do depositante, o escritório decide se o pedido de patente deve ou não ser concedido. A partir desse ponto, se inicia o *opposition proceedings* (Figura 14), quando terceiros podem opinar sobre se a patente deveria ou não ser concedida. Esse é o ponto principal de divergência entre os *prosecutions*, isto é, o caminho administrativo de um pedido de patente nos dois escritórios: o *opposition proceedings* pode ter apenas uma etapa – onde terceiros e depositante entram em acordo na delimitação do escopo do quadro reivindicatório concedido, acelerando a concessão – ou pode levar anos e possuir várias etapas, necessitando da intervenção do escritório europeu para a definição final. O *opposition proceedings* permite até três períodos para manifestações de terceiros – sejam eles quantos forem – seguidas de três respostas do depositante e, a cada contra resposta, uma apresentação oral das duas partes diante de representantes do EPO para compilar os argumentos. Cada apresentação oral representa a finalização de uma etapa e, caso não haja acordo, ao fim da terceira apresentação, o escritório decide pela manutenção da concessão como publicada, concessão com emendas no quadro reivindicatório ou revogação da concessão.

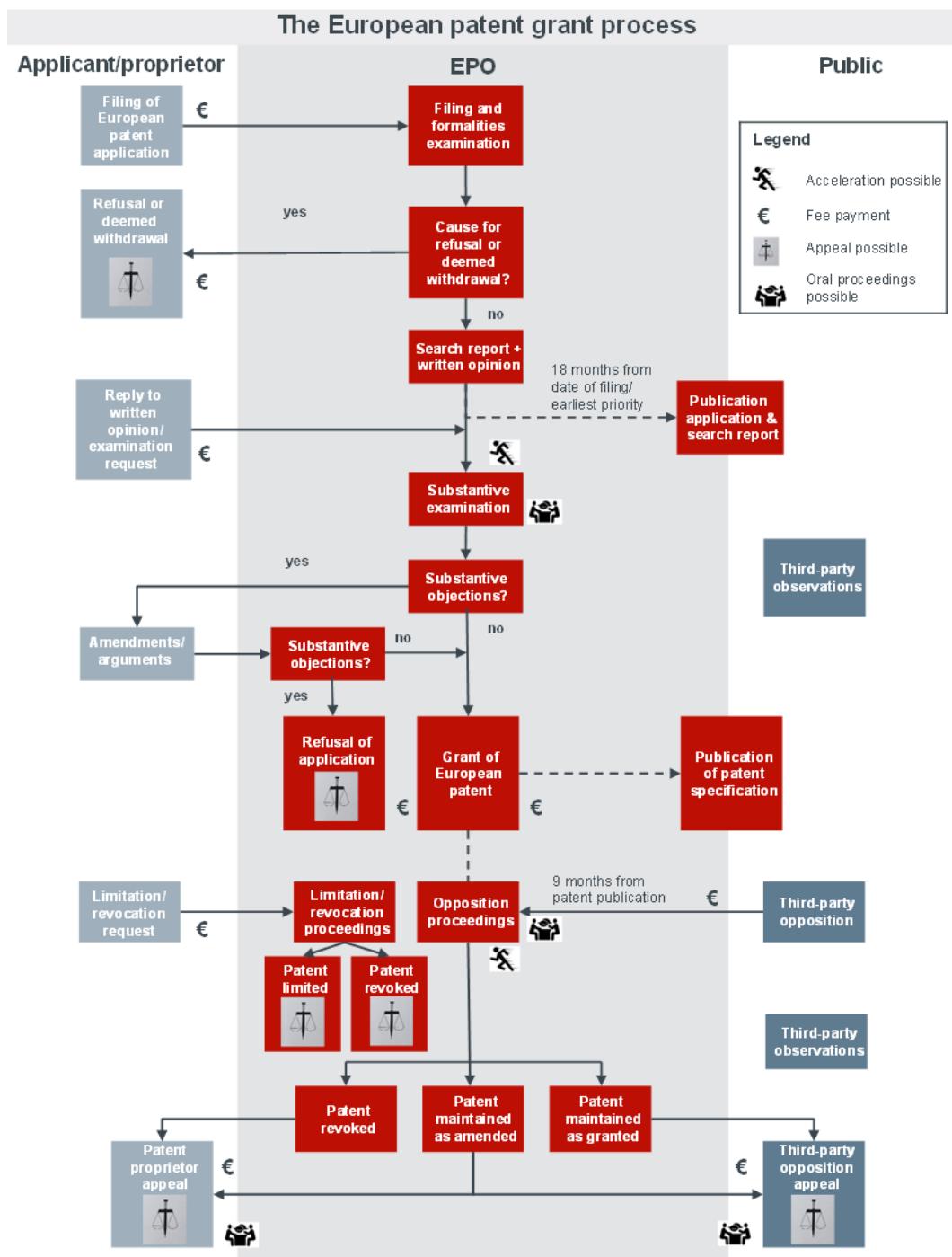


Figura 14 - Visão esquemática geral das etapas para a concessão de um pedido de patente pelo EPO.
Fonte: EPO (2017).

O pedido de patente europeu do adalimumab (EP 0929578) foi depositado em 10/02/1997 e teve sua primeira comunicação feita pelo EPO em 25/08/2000, através do documento *communication from the examining division*, que funciona como o despacho de

exigência (6.1) no Brasil. O quadro reivindicatório originalmente depositado compreendia 59 reivindicações, com a inclusão das reivindicações 60-63 anteriormente ao exame.

De maneira geral, o examinador alegou que a matéria reivindicada nas novas reivindicações 60-63 se estende além do conteúdo do pedido de patente como originalmente depositado e que um embasamento dessa matéria deveria ser provido, de acordo com o Artigo 123(2) da *European Patent Convention* (EPC), equivalente à LPI da Comunidade Europeia. Adicionalmente, o examinador alega que a reivindicações 20-22 não possuíam suporte no relatório descritivo, conforme Artigo 83 da EPC¹⁶, uma vez que não existiam testes experimentais mostrando que o anticorpo que se liga ao TNF- α humano também se liga ao TNF- α de outros animais. Por fim, as reivindicações 1 e 19 (e suas dependentes) não especificam as características técnicas que permitem a produção do anticorpo reivindicado por um técnico no assunto, como a definição da sequência de aminoácidos ou o número de depósito do anticorpo em um banco de material biológico, de acordo com o Artigo 29(1) da EPC¹⁷. A reivindicação 1 como originalmente depositada pode ser lida como (tradução livre):

“1. Um anticorpo humano isolado, ou uma porção de ligação ao antígeno, que se dissocia do TNF- α humano com um K_D de $1 \times 10^{-8} M$ ou menor e uma taxa constante de K_{off} de $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ ou menos, ambas determinadas por ressonância de plasma superficial, e neutraliza a citotoxicidade do TNF- α humano em um teste L929 padrão in vitro com uma $IC50$ de $1 \times 10^{-7} M$ ou menos.”

Apesar do quadro originalmente depositado possuir um escopo de proteção bem restrito para o primeiro exame, a resposta da depositante veio em 01/06/2001, através do documento *reply to communication from the examining division*. Nesta resposta, o depositante afirma que o embasamento das reivindicações 60-63 está presente no relatório descritivo originalmente depositado, mostrando as linhas e as páginas onde se exemplificam agentes terapêuticos que podem ser combinados com o anticorpo da invenção. Em relação às reivindicações 20-22, o

¹⁶ Art. 83: *The European patent application shall disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art.*

¹⁷ Art. 29(1): *The human body, at the various stages of its formation and development, and the simple discovery of one of its elements, including the sequence or partial sequence of a gene, cannot constitute patentable inventions.*

depositante também mostra tabelas, linhas e páginas com os dados experimentais da ligação do anticorpo ao TNF- α não humano.

Finalmente, em relação às reivindicações 1 e 19, a impossibilidade de reprodução por um técnico no assunto do anticorpo reivindicado com base no relatório descritivo, o depositante solicita considerar o estado da técnica para a produção de anticorpos capazes de se ligarem ao TNF- α humano e seus usos na terapêutica, conforme salientado no relatório descritivo do pedido, nas anterioridades e na parte experimental. Os anticorpos utilizados à época apresentavam diversas desvantagens ligadas à sua natureza externa (o organismo humano produz anticorpos anti-anticorpos murínicos ou quiméricos), além de afinidade reduzida e baixo grau de dissociação. Os anticorpos produzidos no pedido de patente são completamente humanos (anti-hTNF- α), com menor grau de rejeição e maior afinidade ao alvo terapêutico que também é, preferencialmente, humano. Assim, apresentam maior grau de neutralização, evidenciado pelo fato dos anticorpos produzidos estarem em fase III de estudos clínicos à época do exame.

O depositante faz menção ainda a diversas diretrizes de exames na Europa, que guiam a definição de redação de reivindicações e a relação das mesmas com a suficiência descritiva. Os trechos das diretrizes em questão mais relevantes para a análise aqui estudada são a parte C, capítulo III, itens 6.2 e 6.3 traduzidas livremente abaixo, respectivamente, e com partes grifadas pelo depositante:

"A maioria das reivindicações são generalizações de um ou mais exemplos particulares, A extensão possível da generalização é a matéria a qual o examinador é capaz de julgar em cada caso particular à luz do estado da técnica. Logo, uma invenção que inicia um novo campo tem direito a maior generalização nas reivindicações do que uma invenção relacionada a avanços em uma tecnologia conhecida."

e

"De maneira geral, uma reivindicação deve ser considerada como suportada pelo relatório descritivo a menos que, excepcionalmente, haja razões bem fundamentadas para acreditar que um técnico no assunto não seria capaz, com base nas informações disponíveis no pedido de patente como depositado, de reproduzir a invenção com base na rotina, análise e métodos de experimentação."

O depositante afirma que não há evidências nas diretrizes de exame europeu, à época do exame, da necessidade de incorporação de sequências, ou de um número de depósito do anticorpo em um banco de material biológico para caracterização de um anticorpo – diferentemente da realidade do exame brasileiro. O depositante afirma ainda que outras características do anticorpo, como K_D , K_{off} e IC_{50} , são suficientemente caracterizantes. Por fim, afirma que os exemplos descritos no relatório descritivo são suficientes para a reprodução dos anticorpos da invenção.

Os argumentos do depositante foram analisados pelo examinador, que publicou uma resposta em 19/06/2001. De maneira resumida, o examinador aceitou os argumentos relacionados às reivindicações 60-63 e 20-22, mas rejeitou os argumentos relativos às reivindicações 1-19.

O examinador alega que o desenvolvimento dos anticorpos não se configura como um novo campo de aplicação, uma vez que os anticorpos produzidos apresentam maior afinidade e grau de neutralização quando comparado aos já produzidos pelo organismo humano, sendo meramente um melhoramento de anticorpos já produzidos no estado da técnica. Assim, não são elegíveis para uma maior generalização do escopo de proteção. Sobre a redação das reivindicações 1-19, o examinador alega que o depositante usou métodos de seleção para chegar ao anticorpo com as melhores características técnicas e pretende obter o monopólio de quaisquer anticorpos produzidos com o grau de afinidade e neutralização deste. De forma a afastar um futuro indeferimento do pedido, o examinador requer, mais uma vez, que as sequências de aminoácidos do anticorpo produzido estejam presentes nas reivindicações dependentes.

No dia 21/02/2002 foi peticionado um novo quadro reivindicatório contendo ainda 63 reivindicações, mas onde a reivindicação principal foi emendada com as sequências de aminoácidos de interesse, conforme abaixo (tradução livre):

“1. Um anticorpo humano isolado, ou fragmento de ligação ao antígeno, com as seguintes características:

a) Se dissocia do TNF- α humano com uma taxa constante de K_{off} de $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ ou menor, como determinado por ressonância de superfície de plasma;

- b) *Possui o domínio CDR3 da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido SEQ ID NO:3, ou modificada da SEQ ID NO:3 por uma única substituição de alanina na posição 1, 4, 5, 7 ou 8 ou por uma ou cinco substituições conservadoras nas posições 1, 3, 4, 6, 7, 8 e/ou 9;*
- c) *Possui o domínio CDR3 da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido SEQ ID NO:4, ou modificada da SEQ ID NO:4 por uma única substituição de alanina na posição 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 ou 11 ou por uma ou cinco substituições conservadoras nas posições 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11 e/ou 12.”*

Foi definido em 26/02/2002 que, a menos que as sequências de aminoácidos estivessem presentes nas reivindicações, o pedido seria indeferido (publicação feita após a petição das referidas reivindicações). No mesmo dia foi publicado um indeferimento do pedido, e revogado em 26/03/2002. Finalmente, em 14/06/2002, o EPO anunciou o deferimento do pedido (uma vez que as sequências já haviam sido adicionadas), abrindo espaço para o *opposition proceedings*.

A primeira oposição foi feita por John Malcolm Hepworth, do Reino Unido, em 02/04/2004. John Malcolm requereu a revogação do deferimento recém-concedido devido à falta de atividade inventiva, de suficiência descritiva e adição de matéria, com base em 36 anterioridades apontadas. Foi requerida ainda uma apresentação oral diante dos representantes do Escritório Europeu e do depositante.

Em 22/09/2005, o depositante requereu a desqualificação da oposição e também uma apresentação oral.

Em 04/05/2006, a apresentação oral entre as partes interessadas foi marcada para 13/12/2006, com prazo final para apresentação de novos documentos em 12 de outubro de 2006.

O oponente (John Malcolm) apresentou, no dia 07/07/2006, mais uma anterioridade relevante e informações técnicas sobre a estrutura de anticorpos em 12 de outubro de 2006. No mesmo dia, o depositante apresentou argumentos técnicos e o nome de três especialistas que estariam presentes na apresentação oral. Por fim, o oponente, no dia 16/11/2006, portanto fora do prazo estipulado pelo EPO, apresentou dois exemplos experimentais mais argumentos técnicos. No dia 05/12/2006, o depositante questionou a apresentação de dados experimentais

fora do prazo estipulado e apresentou quatro requerimentos extras somados à desqualificação da oposição requerida em 22/09/2005.

O primeiro ponto abordado pelo examinador do EPO, na forma de uma análise dos argumentos apontados pelo oponente, diz respeito à adição de matéria. O examinador discorda que haja adição, uma vez que os experimentos com culturas de células para avaliação da inibição do TNF- α foram claramente realizados *in vitro* e a análise da expressão *in vivo* em documentos futuros não infringe o Artigo 132(2) do EPC¹⁸, sendo apenas uma complementação do entendimento.

O segundo ponto diz respeito à admissibilidade dos dados experimentais apresentados pelo oponente após o prazo final para envio de documentos. Ainda que os documentos tenham sido submetidos após o prazo final estipulado, fica a critério do examinador decidir se serão aceitos ou não, definindo se são *prima facie* relevantes. O oponente alega que os experimentos enviados são relevantes, uma vez que o depositante faz afirmações contraditórias sobre o que deve ser inserido nas reivindicações, mais precisamente as CDR e os domínios do anticorpo (dAbs).

Analizando a reivindicação 1, traduzida acima, o examinador identifica duas entidades distintas: i) o anticorpo como um todo e ii) uma porção de ligação ao antígeno. Conforme redigida, a reivindicação não faz distinção entre as características citadas em a, b e c – nomeadamente a taxa de dissociação K_{off} e as cadeias leve e pesada da CDR3. O examinador afirma que, de acordo com a decisão do *opposition proceeding* T190/99, de 06/03/2001, e que lhe serviu de base, a interpretação de uma reivindicação que atribui características presentes na mesma reivindicação para apenas parte da matéria protegida é ilógica. Seguindo o raciocínio do oponente, retirar as características a, b e c da porção de ligação ao antígeno é afirmar que essa parte é capaz de se ligar a qualquer antígeno.

A reivindicação 19 (e dependentes, não traduzidas aqui) descreve a habilidade de ligação ao TNF- α mas não ao TNF- β , caracterizando a porção de ligação ao antígeno. Dessa forma, a apresentação dos dados experimentais pelo oponente foi negada pelo examinador.

O terceiro ponto diz respeito à atividade inventiva. O problema o qual a invenção soluciona é a produção de um anticorpo neutralizante humano com alta afinidade e baixa dissociação do TNF- α humano. As duas anterioridades mais próximas apontadas são i) um

¹⁸ Art. 123 (2): *The European patent application or European patent may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.*

anticorpo murino que se liga ao TNF- α humano e ii) um método de obtenção de um anticorpo humano para um epítopo único a partir da seleção guiada com utilização de fagos.

Em relação à anterioridade i), não há obviedade na produção de um anticorpo humano através dos ensinamentos de produção de um anticorpo murino, uma vez que o último é capaz de produzir uma resposta imune no organismo humano contra ele mesmo. Em relação à anterioridade ii), a pergunta a ser respondida é se um técnico no assunto recorreria a essa anterioridade para resolver o problema a que se destina a invenção. A seleção de anticorpos humanos utilizando-se fagos para determinação de epítopos específicos está presente e é comum no estado da técnica, não produzindo resultados inovadores ou ainda não esperados no cotidiano de um pesquisador. Logo, um técnico no assunto poderia recorrer a essa anterioridade, mas dificilmente produziria o anticorpo conforme revelado na invenção.

As sequências específicas apresentadas nas partes b e c da reivindicação principal se configuram como requerimentos específicos que devem ser alcançados utilizando-se outras técnicas não apontadas na anterioridade ii). Um anticorpo humano capaz de se ligar ao TNF- α humano e neutraliza-lo não é necessariamente o mesmo que um anticorpo com as mesmas características, mas sequências de CDR tais que apresentem estrutura tridimensional diferente e afinidade aprimorada. Logo, a definição das sequências – e do método capaz de produzi-las – não é algo óbvio ou trivial quando se observa os anticorpos murinos e a utilização de fagos nas anterioridades apontadas. Adicionalmente, não é válido o argumento de que tentativas suficientes pela técnica de utilização dos fagos acabariam por revelar o anticorpo da invenção. Ainda que tecnicamente possível, o número de repetições necessárias para se atingir a mesma sequência protegida supera o número de tentativas plausíveis para um técnico no assunto. Desta forma, de acordo com o EPO, a definição das sequências é crucial para obtenção da atividade inventiva presente no anticorpo analisado, de acordo com decisão publicada em 29/12/2006.

Em 07/03/2007 o oponente (John Malcolm) peticionou nova oposição, juntamente com três novas anterioridades, além de uma apresentação oral. O depositante, por sua vez, peticionou nova desqualificação da oposição e mais uma apresentação oral em 16/06/2008, alegando que as novas anterioridades apontadas eram inadmissíveis.

Uma segunda apresentação oral foi então marcada para 04/05/2011. Contudo, em 21/12/2010, o oponente apresentou sete novos documentos, e a indagação se a apresentação oral de fato continuava necessária. Em 01/04/2011, o oponente alegou que não participaria da apresentação oral marcada. Em 12/04/2011, o EPO publicou uma carta alegando que, enquanto não houvesse a retirada do pedido de apresentação oral, uma disputa estava vigente entre as

partes e a apresentação era necessária e ocorreria. Em 13/04/2011 o oponente retirou seu pedido de apresentação oral, contudo, em 21/04/2011, o depositante alegou que a apresentação oral era de seu interesse. Em 04/05/2011 a apresentação oral ocorreu com a presença de apenas uma das partes.

A argumentação por parte do oponente se deu por via escrita. O oponente afirma que no parágrafo [0031] do relatório descritivo da patente sob contestação a expressão “porção de ligação ao antígeno” pode ter outra interpretação além das definidas pelas características a, b e c da reivindicação 1. Nomeadamente, o oponente alega que expressões como “domínio variável isolado”, “domínio de anticorpo (dAb)” ou ainda “CDR isolado” estão todas inseridas na expressão “porção de ligação ao antígeno”.

O oponente mais uma vez se sustenta no Artigo 83 do EPC, argumentando que uma “porção de ligação ao antígeno” deve proteger características essenciais à mesma, o que não engloba as características a, b e c, mas sim “CDR isolado”, como descrito no parágrafo [0031].

O oponente alega ainda que não há qualquer explicação de como um CDR isolado, compreendendo uma sequência de 12 aminoácidos da CDR3 de cadeia pesada acoplados a uma sequência de nove aminoácidos da CDR3 de cadeia leve, é manufaturado contendo todas as características da reivindicação 1. Para o oponente, um técnico no assunto se sentiria forçado a fazer modificações nas sequências de CDR3 para conter as características assinaladas, nomeadamente K_{off} , ligação ao TNF- α e capacidade de neutralização, porém isso não caracterizaria a CDR isolado como tal. Como não há explicação de produção, mais uma vez não há suficiência descritiva.

Por fim, o oponente alega que existe apenas um único exemplo de anticorpo com substituições conservadoras, nomeadamente o exemplo VH1-D2.N/LOE7.T, em contraste com as cinco substituições conservadoras reivindicadas. Um técnico no assunto, com base na patente sob contestação, não conseguiria reproduzir outros anticorpos com substituições conservadoras contendo as características a,b e c da reivindicação 1.

Diante de todas as argumentações apresentadas tanto pela depositante quanto pela oponente, o EPO teve de tomar uma decisão pela manutenção ou revogação da concessão da patente.

O problema a ser resolvido era, à época, o desenvolvimento de um anticorpo humano com alta afinidade e baixa dissociação capaz de neutralizar o TNF- α humano.

O documento mais próximo do estado da técnica descrevia um anticorpo murino capaz de se ligar ao TNF- α com propriedades desejadas. Logo, a principal melhoria do anticorpo da

presente invenção frente a sua anterioridade mais próxima era a redução da resposta imunológica (HAMA) que um anticorpo anti-hTNF- α murino pode causar no organismo humano. De forma a se obter um anticorpo capaz de se ligar ao TNF- α humano e sendo 100% humano, um técnico no assunto poderia recorrer aos ensinamentos do segundo documento mais próximo do estado da técnica, que ensinava a seleção guiada (*screening*) de fragmentos de anticorpos humanos através de um repertório de fagos. Dessa forma, o EPO considerou a hipótese de um técnico no assunto chegar ao anticorpo humano anti-TNF- α humano da presente invenção através da seleção de fragmentos de anticorpos presentes em um repertório de fagos utilizando uma técnica de seleção guiada.

Em um primeiro momento, o EPO constatou que a técnica de seleção guiada foi utilizada na patente concedida, mas não apresentou sucesso. Os anticorpos selecionados que eram de fato humanos não apresentavam taxa de neutralização e/ou dissociação apropriadas. A substituição direta de aminoácidos na estrutura de um anticorpo murino também não apresentou resultados satisfatórios, uma vez que a estrutura tridimensional dos anticorpos murinos e humanos é diferente.

Dessa forma, de acordo com o entendimento do EPO, um técnico no assunto, à época de produção do anticorpo da presente invenção, estava diante de um anticorpo murino com indução de resposta HAMA e uma técnica de seleção guiada para produção de anticorpos que possuía baixas chances de construção de um anticorpo humano e, ainda que anticorpos humanos fossem de fato produzidos, possuiriam baixa taxa de neutralização e dissociação do TNF- α humano.

Assim, de acordo com os entendimentos do EPO, um técnico no assunto, diante das anterioridades mais próximas, não produziria de maneira óbvia ou com considerável expectativa de sucesso um anticorpo monoclonal que apresentasse ao mesmo tempo as características de ser completamente humano – assim não induzindo uma resposta HAMA – e ser altamente eficaz na neutralização do TNF- α humano, tendo uma baixa taxa de dissociação do mesmo. Para ser capaz de produzir tal anticorpo, o depositante se utilizou também da seleção guiada de fagos, mas associada a diversas outras técnicas que permitiram o desenvolvimento de um anticorpo aprimorado se comparado aos conhecimentos da época, chegando às sequências presentes nos itens b e c da reivindicação 1.

O EPO decidiu pela continuação da concessão da patente analisada em 13/12/2011, com o encerramento do *opposition proceedings* sendo publicado em 19/01/2012.

As principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido europeu estão resumidas no quadro 14.

Quadro 14 - Principais argumentações do EPO/opONENTES para o documento EP 0929578

O anticorpo anti-TNF- α humano também poderia se ligar ao TNF- α de animais
As características que permitem a reprodução do anticorpo (SEQ ID e/ou n° de depósito) devem ser definidas na reivindicação principal
O uso de métodos de seleção (ex: seleção por fagos) para definir o anticorpo com as melhores características é óbvio
Necessidade de testes <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> para corroborar as características melhoradas
Características que definem a ligação ao antígeno não definem o anticorpo
A expressão “porção de ligação ao antígeno” deve ser definida
As etapas de produção de uma CDR (e características - K_{off} , ligação ao antígeno e neutralização) devem ser especificadas
Devem existir variados exemplos de substituições conservadoras para se reivindicar essa característica

4.1.4 Estados Unidos: US 6,090,382

O pedido americano do adalimumabe (US 6090382) foi depositado em 09/02/1996 e serviu como prioridade para os pedidos brasileiro e europeu. A primeira comunicação do USPTO foi feita em 29/03/1997 com uma exigência (*office action*), na qual o examinador requisitou um *restriction or election requirement* para a totalidade do quadro reivindicatório inicialmente depositado, com 64 reivindicações.

De acordo com o procedimento do Escritório Americano (*United States Patent and Trademark Office* ou USPTO), o examinador pode requerer que o depositante restrinja o exame a uma única invenção dentro do quadro reivindicatório, de acordo com o a Lei 37 do *Code of Federal Regulations* (CFR), inciso 1.142(a), que afirma o seguinte (tradução livre):

“Se duas ou mais invenções independentes e distintas forem reivindicadas em um único pedido, o examinador, em uma ação do Instituto, exigirá que o requerente, na resposta a essa ação, escolha uma invenção à qual as reivindicações serão restrinvidas, sendo essa ação oficial chamada de requisito para restrição (também conhecida como requisito para divisão). Tal exigência será normalmente feita antes de qualquer ação sobre o mérito; no entanto, pode ser feito a qualquer momento antes da ação final.”

Este procedimento difere do requerimento para divisão de um processo no Brasil em um ponto fundamental: o conceito inventivo.

De acordo com o procedimento de exame americano, o examinador, ao se deparar com o quadro reivindicatório pendente, se baseia nas diferentes classificações que a matéria reivindicada pode ter – o que muda a estratégia de busca empregada – e solicita a divisão dos pedidos de acordo com essa estratégia. Já no Brasil, o examinador analisa o quadro em busca de um conceito inventivo único e, a menos que sejam consideradas duas invenções dentro de um mesmo quadro, ou seja, a presença de conceitos inventivos diferentes, não há o requerimento de divisão de um pedido de patente.

Tomemos como exemplo um pedido de patente para uma composição farmacêutica contendo ativos de base química, como um comprimido de ácido acetil salicílico e/ou paracetamol.

No Brasil, o examinador considera um pedido que contenha no seu quadro reivindicatório proteção para os ativos farmacêuticos, a composição contendo os mesmos, o método de produção e o uso como um único conceito inventivo, sendo todas as reivindicações ligadas a apenas uma única invenção: o comprimido com o princípio ativo. É perfeitamente plausível que o examinador rejeite reivindicações de proteção do ácido acetil salicílico por falta de novidade e reivindicações de uso do comprimido por serem um método de tratamento (Artigo 10 (VIII) da LPI), por exemplo, enquanto considera as reivindicações de composição e método de produção como passíveis de proteção.

Já nos Estados Unidos, o examinador, ao se deparar com este quadro reivindicatório, não examinará as reivindicações em conjunto, publicando um *restriction or election requirement* através de uma *office action*. Através dessa ferramenta, o depositante deve escolher com qual das quatro divisões (ativo, composição, método de tratamento ou método de

produção) ele/ela deseja que o pedido prossiga sendo examinado, sendo as outras partes divididas cada uma em um novo pedido. Dessa forma, o examinador delimita sua estratégia de busca para apenas uma área da invenção com classificação comum.

Em relação ao pedido de patente do adalimumabe, o examinador identificou três invenções distintas no quadro reivindicatório, a saber:

- i. *Reivindicações 1-23 e 44-46: anticorpos que se ligam especificamente ao TNF- α humano e composições contendo os ditos anticorpos;*
- ii. *Reivindicações 24-43: DNA que codifica tais anticorpos, vetores, células hospedeiras transformadas e métodos de produção; e*
- iii. *Reivindicações 47-64: métodos de tratamento para doenças associadas ao TNF- α humano.*

O examinador entendeu que os produtos/processos reivindicados poderiam ser usados em processos materialmente diferentes, como processos de imunopurificação e ensaios diagnósticos. Esse ponto, somado ao fato de que a busca de anterioridade para um grupo de reivindicações não se aplica aos demais, resultou no requerimento de divisão do pedido em análise.

No Brasil, um DNA capaz de codificar um anticorpo, um vetor compreendendo o dito material genético, uma célula hospedeira que tenha seu material genético alterado com o material genético inserido pelo vetor, um anticorpo produzido por essa célula e uma composição compreendendo o dito anticorpo facilmente configuraram um único conceito inventivo. Já no USPTO é avaliado se:

- (1) *o processo para usar o produto como reivindicado pode ser praticado com outro produto materialmente diferente; ou*
- (2) *o produto como reivindicado pode ser usado em um processo materialmente diferente do uso de dito produto¹⁹.*

¹⁹ *Manual of Patent Examining Procedure (MPEP), paragraph 806.5(h) - Product and Process of Using: A product and a process of using the product can be shown to be distinct inventions if either or both of the following*

Em 02/05/1997, o depositante respondeu à exigência requerendo que o exame continuasse para o grupo de invenção (i), nomeadamente anticorpos que se ligam especificamente ao TNF- α humano e composições contendo os mesmos.

O exame teve prosseguimento em 04/08/1997, com uma segunda *office action*, tendo como base as reivindicações 1-23 e 44-46 do quadro originalmente depositado com 64 reivindicações. De forma geral, o quadro foi integralmente contestado devido à falta de clareza e obviedade (falta de atividade inventiva).

Nos Estados Unidos, assim como no Brasil, o relatório descritivo de uma patente precisa permitir que um técnico no assunto reproduza a matéria ali descrita. De acordo com o examinador americano, a invenção não provê no relatório descritivo qualquer evidência de que o material biológico reivindicado é (1) conhecido e disponível ao público; (2) pode ser reproduzido isoladamente; ou (3) foi depositado em algum banco de amostras. De acordo com o examinador, não é claro se uma linhagem celular que produz um anticorpo tendo a exata estrutura e identidade química do anticorpo reivindicado (D2E7) é conhecida e disponível ao público, ou pode ser reproduzida isoladamente sem experimentação indevida. Um técnico no assunto, tendo como base o relatório descritivo do pedido, tampouco conseguiria reproduzir o anticorpo. Dessa forma, a exata replicação da linhagem celular que produz um anticorpo funcionalmente distinto e de tal anticorpo são eventos imprevisíveis e, assim, tal replicação carece de clareza.

Para a falta de atividade inventiva da invenção, o examinador apontou três documentos do estado da técnica: 1. Griffiths et al. (EMBO J.); 2. WO 1995/23813; e 3. Lewis et al. (J. Cell. Biochem.).

A invenção se refere a anticorpos capazes de se ligar ao TNF- α humano. Na referência (1) encontram-se anticorpos direcionados ao TNF- α humano derivados de uma biblioteca de fagos, sendo as características físico-químicas do novo anticorpo, nomeadamente a afinidade e a cinética de ligação ao alvo, a diferença para a presente invenção. Nas referências (2) e (3) encontra-se que a mutagênese por varredura de alanina é capaz de aumentar a afinidade de ligação de anticorpos ao alvo, melhorando a cinética como um todo. Foi observada uma

can be shown: (A) the process of using as claimed can be practiced with another materially different product; or (B) the product as claimed can be used in a materially different process. The burden is on the examiner to provide an example, but the example need not be documented. If the applicant either proves or provides a convincing argument that the alternative use suggested by the examiner cannot be accomplished, the burden is on the examiner to support a viable alternative use or withdraw the requirement.

melhoria de 11 vezes na afinidade de ligação após o uso dessa técnica. Logo, um técnico no assunto esperaria sucesso ao usar a técnica de mutagênese por varredura de alanina descrita nos documentos (2) e (3), tornando a invenção óbvia.

A resposta do depositante foi peticionada em 05/02/1998. Em uma primeira argumentação, a respeito da clareza e suficiência descritiva, este alega que nenhuma reivindicação é direcionada a uma linhagem celular que produz um anticorpo tendo a exata estrutura e identidade química do anticorpo D2E7, uma vez que tal anticorpo é apenas um exemplo dos diversos anticorpos que se ligam ao TNF- α humano. Adicionalmente, alega que um técnico no assunto seria plenamente capaz de produzir anticorpos tendo como base o relatório descritivo do, à época, pedido de patente. Por fim, alega que o relatório descritivo descreve o uso de técnicas de recombinação padrão em biologia molecular para preparar tais anticorpos (página 15, linha 29, até página 20, linha 9), como abaixo (tradução livre):

“O DNA isolado que codifica a região V_H pode ser convertido num gene de cadeia pesada de comprimento completo, ligando operativamente o DNA que codifica a V_H a outra molécula de DNA que codifica regiões constantes de cadeia pesada (CH1, CH2 e CH3). As sequências de genes da região constante da cadeia pesada humana são conhecidas na técnica (ver, por exemplo, Kabat, E.A., et al. (1991)). 91-3242) e os fragmentos de DNA que abrangem estas regiões podem ser obtidos por amplificação por PCR convencional.”

O depositante alega ainda que a afirmação de que “[é] impossível reproduzir o anticorpo da invenção sem experimentação indevida” é infundada, uma vez que o relatório descritivo descreve anticorpos humanos anti-hTNF- α produzidos a partir de anticorpos monoclonais de camundongo anti-hTNF- α (hibridoma MAK 195) utilizando-se o “método de impressão de epítopo”, técnica inclusive utilizada na produção do D2E7. O depositante salienta o seguinte parágrafo do relatório descritivo (página 22, linhas 25-34, tradução livre):

“Em uma forma de realização preferencial, para isolar anticorpos humanos com alta afinidade e baixa constante de dissociação para hTNF- α , um anticorpo anti-hTNF- α murino com alta afinidade e

baixa constante de dissociação para hTNF- α (ex., MAK 195, hibridoma cujo número de depósito é ECACC 87 050801) é utilizado pela primeira vez para selecionar sequências de cadeia pesada e leve humanas com atividade de ligação semelhante para hTNF- α , utilizando os métodos de impressão de epítópos descritos em Hoogenboom et al., publicação PCT N° WO 93/06213. As bibliotecas de anticorpos utilizadas neste método são de preferência bibliotecas scFv preparadas e pesquisadas como descrito em McCafferty et al., publicação PCT N° WO 92/01047, McCafferty et al., Nature (1990) 348: 552-554; e Griffiths et al., (1993) EMBO J 12: 725-734. As bibliotecas de anticorpos scFv são preferencialmente pesquisadas utilizando TNF- α recombinante humano como antígeno.”

Ainda, o depositante afirma que também está descrito no relatório descritivo como melhorar as propriedades de ligação dos anticorpos inicialmente selecionados (página 22, linha 35, até página 23, linha 9, tradução livre):

“(...) para melhorar ainda mais a afinidade e/ou diminuir a constante da taxa de dissociação para a hTNF- α , os segmentos V_L e V_H dos pares V_L/V_H preferidos podem ser mutados aleatoriamente, de preferência dentro da região CDR3 de V_H e/ou V_L , em um processo análogo ao processo de mutação somática in vivo responsável pela maturação da afinidade de anticorpos durante uma resposta imune natural. Esta maturação de afinidade in vitro pode ser conseguida através da amplificação das regiões V_H e V_L utilizando iniciadores de PCR complementares ao V_H CDR3 ou V_L CDR3, respectivamente. (...)”

O depositante afirma, adicionalmente, que o relatório descritivo explica como recuperar, expressar e manipular anticorpos de interesse (página 23, linhas 10-18, tradução livre):

“(...) o ácido nucleico que codifica o anticorpo selecionado pode ser recuperado do pacote de apresentação (ex., genoma de fagos) e subclonado em outros vetores de expressão por técnicas de DNA recombinante padrão. (...) Para expressar um anticorpo humano recombinante isolado por triagem de uma biblioteca combinatória, o DNA que codifica o anticorpo é clonado em um vetor de expressão recombinante e introduzido em células hospedeiras de mamíferos.”

Finalmente, o depositante afirma que o relatório descritivo descreve como preparar os anticorpos da invenção usando-se as sequências de nucleotídeos descritas (por exemplo, página 16, linhas 14-33, tradução livre):

“Para obter um fragmento de DNA que codifica a região variável da cadeia pesada de D2E7, ou um anticorpo relacionado com D2E7, amplifica-se um membro da família V_{H3} dos genes VH da linha germinal humana por PCR padrão. (...) Para obter um fragmento de DNA que codifica a região variável da cadeia leve de D2E7, ou um anticorpo relacionado com D2E7, amplifica-se um membro da família V_{K1} de genes VL de linha germinal humana por PCR padrão. (...) Os iniciadores de PCR adequados para utilização na amplificação das sequências VL da linha germinativa VH e A20 da linha germinal DP-31 podem ser concebidos com base nas sequências nucleotídicas divulgadas nas referências citadas supra, utilizando métodos padrão.”

Em relação à objeção por falta de atividade inventiva, o depositante aponta, em um primeiro momento, a diferença significativa entre a afinidade de ligação ao alvo terapêutico do anticorpo da invenção e dos anticorpos do estado da técnica. Griffiths et al. (documento 1 apontado pelo examinador) mostram anticorpos humanos anti-hTNF- α com K_D de $6,4 \times 10^{-6}$ M. Comparativamente, os anticorpos da reivindicação 1 da invenção apresentam, em média, um K_D de 1×10^{-8} M ou menos, afinidade aproximadamente 640 vezes maior. O anticorpo D2E7, por exemplo, apresenta um K_D de $2,6 \times 10^{-10}$ M, o equivalente a 24.615 vezes a afinidade do anticorpo apresentado no trabalho de Griffiths et al..

Ainda, o depositante afirma que as sequências definidas pela SEQ ID NO: 1 a 6 para identificar as cadeias leve e pesada do anticorpo nas reivindicações 9-20, incluindo as diversas substituições por alanina possíveis, não são descritas ou sequer sugeridas nas anterioridades apontadas e, assim, não haveria motivação para um técnico no assunto chegar às modificações estruturais apontadas na invenção.

Por fim, o depositante alega que, de acordo com as anterioridades, os anticorpos apontados foram preparados de forma diferente. De acordo com o documento WO 1995/23813 (documento 2 apontado pelo examinador) os anticorpos são preparados utilizando hibridomas, enquanto Griffiths et al. utilizam uma biblioteca de fagos. Nenhuma das anterioridades mostra o uso da técnica de impressão de epítópos para melhorar a afinidade dos anticorpos.

O depositante pediu que as objeções de clareza, suficiência descritiva e falta de atividade inventiva frente aos documentos apresentados fossem desconsideradas e peticionou um novo quadro reivindicatório, com as mesmas reivindicações 1-23 e 45-46, mas emendando a reivindicação 44 para ser multidependente e adicionando uma nova reivindicação 65, que se lê (tradução livre):

“65. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 44, compreendendo ainda pelo menos um agente terapêutico adicional.”

Esta nova reivindicação 65 abre margem para a proteção de uma composição compreendendo um agente terapêutico adicional, o que poderia configurar um acréscimo de matéria.

Um ponto de diferença entre o processo americano e o brasileiro se refere à inserção dessa nova reivindicação. De acordo com o Artigo 32 da LPI, Resolução 93/2013 do INPI e com as diretrizes de exame no Brasil, modificações no quadro reivindicatório depois do requerimento de exame devem se limitar a restringir a matéria inicialmente reivindicada. Logo, a inclusão de uma nova classe ou categoria de reivindicação que não tenha sido incluída no quadro reivindicatório pendente quando o exame foi solicitado é contestada pelo INPI. No processo americano, no entanto, a inserção de novas reivindicações no quadro durante o exame é permitida, desde que fundamentadas no relatório descritivo, o que foi apontado pelo depositante.

A resposta final do examinador (*final rejection*) foi publicada em 16/04/1998. De forma geral, o examinador manteve sua objeção para as reivindicações 1-23 e 44 com base na falta de atividade inventiva frente aos documentos anteriormente levantados.

O examinador alega que, ainda que resultados surpreendentes tenham sido alcançados – afinidade de ligação aproximadamente 640 vezes maior que os anticorpos do estado da técnica –, a forma com a qual essa afinidade foi alcançada já havia sido descrita nas anterioridades encontradas. Adicionalmente, a surpreendente melhora na afinidade não foi comprovada para a totalidade dos anticorpos reivindicados, e a reivindicação de uma melhoria para todo um grupo de anticorpos frente a um número limitado de experimentos não comprova a atividade inventiva da invenção.

Em segundo momento, o examinador alega que o artigo de Griffiths et al. já descrevia anticorpos humanos anti-hTNF- α . Com base nessa informação, um técnico no assunto poderia determinar a sequência de DNA que codifica esse anticorpo e submete-la a técnicas *in vitro* de melhoramento da afinidade de ligação de um anticorpo apresentadas nos documentos 2 e 3, incluindo a mutagênese por varredura de alanina. Não apenas a determinação do DNA codificante seria possível, como materiais de partida no desenvolvimento de anticorpos de interesse já estavam comercialmente disponíveis à época. Dessa forma, seria óbvio para um técnico versado em técnicas de biologia molecular e no uso de DNA recombinante produzir um anticorpo como reivindicado.

Por último, o examinador alega que as reivindicações 44 e 65 são óbvias frente às anterioridades 1 e 3 já apontadas e, adicionalmente, frente a Adair et al. (WO 1992/023813). As reivindicações citadas se referem a composições farmacêuticas compreendendo o anticorpo das reivindicações 1-23 em combinação com um segundo ativo. Adair et al. mostram composições compreendendo anticorpos anti-TNF- α humanizados em combinação com outros ativos, como xantinas e/ou outros anticorpos com especificidades diferentes. Um técnico no assunto conseguiria utilizar estas composições e melhorar o grau de afinidade dos anticorpos com seu alvo terapêutico com consideráveis chances de sucesso, uma vez que a composição em si já é utilizada para tratar enfermidades de interesse.

Outro ponto de diferença interessante entre os exames americano e brasileiro pode ser visto na resposta final do examinador. De forma a substanciar sua opinião, este lança mão de outras decisões de exame as quais julga semelhantes à matéria sendo analisada – comumente denominado *case law*. Um exemplo é o MPEP §716.02(d), uma decisão em exame de patentes da área de ciências da saúde que serviu como guia para o examinador atual situar sua opinião.

Ainda que a matéria seja diferente em cada pedido, a pesquisa por decisões anteriores por parte do examinador brasileiro, se realizada, não é claramente referenciada para consulta do depositante, que precisa se basear nas diretrizes de exame e outras resoluções de interesse. Contudo, recentemente, em 24/07/2018, o INPI lançou um relatório contendo um compilado de decisões em segunda instância, de várias áreas técnicas, na RPI 2481, onde qualquer interessado pode consultar o que foi decidido.

Uma vez objetado um pedido de patente, o exame americano segue por um caminho ligeiramente diferente do brasileiro. No Brasil, após um indeferimento (9.2), de certa forma análogo ao *final rejection* americano, é possível peticionar um recurso contra o indeferimento (12.2), que, por sua vez, encontra sua contrapartida americana no *appeal to the Board of Patent Appeals and Interferences*. Ou seja, em ambos os escritórios, o depositante pode entrar com um novo pedido de análise, que será feito por examinadores diferentes dos que analisaram o pedido inicialmente.

A diferença, no entanto, é relativa à matéria analisada no exame em segunda instância. No exame brasileiro, o mesmo quadro reivindicatório anteriormente analisado (a menos que o depositante faça emendas, o que altera apenas ligeiramente o quadro) será analisado por novos examinadores. Já no exame americano, após o *final rejection*, caso o depositante queira que o pedido continue a ser examinado, é necessário promover emendas ao quadro reivindicatório que digam ao novo examinador que é necessário continuar o exame, ou seja, o exame sobre o quadro reivindicatório anterior é definitivo. Tomando como exemplo o quadro reivindicatório analisado, as reivindicações 1-23, 44 e 65 estão definitivamente objetadas e apenas com emendas em todas, ou peticionamento de um novo quadro, é dada a continuação do exame.

O depositante deve peticionar um *request for continued prosecution application (CPA)* com as emendas apropriadas. Todos os documentos e análises da primeira fase do exame continuam válidos, com exceção do quadro reivindicatório objetado.

No caso do documento US 6090382, o depositante peticionou novo quadro reivindicatório, em segunda instância em 06/07/1999, com cinco reivindicações (tradução livre):

“66. Um anticorpo humano isolado, ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo, que se liga ao TNF- α humano e compreende um domínio de CDR3 da cadeia leve compreendendo:

a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, ou modificada da SEQ ID NO: 3 por uma única substituição de alanina na posição 1, 4, 5, 7 ou 8 ou por uma a cinco substituições conservativas de alanina nas posições 1, 3, 4, 6, 7, 8 e/ou 9, e

um domínio CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 ou modificado a partir da SEQ ID NO: 4 por uma única substituição de alanina na posição 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 ou 11 ou uma a cinco substituições conservativas de alanina nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 e/ou 12.

67. *Anticorpo humano isolado, ou sua porção de ligação ao antígeno, que se liga ao TNF-a humano e compreende uma região variável de cadeia leve (LCVR) possuindo um domínio CDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3, ou modificada da SEQ ID NO: 3 por uma única substituição de alanina na posição 1, 4, 5, 7 ou 8 e com uma região variável da cadeia pesada (HCVR) possuindo um domínio CDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 ou modificado a partir da SEQ ID NO: 4 por uma única substituição de alanina na posição 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 ou 11.*

68. *Anticorpo humano isolado, ou sua porção de ligação ao antígeno, que se liga ao TNF-a humano e compreende uma região variável da cadeia leve (LCVR) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e uma região variável da cadeia pesada (HCVR) uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2.*

69. *Um anticorpo humano isolado, ou uma porção de ligação ao antígeno do mesmo, que se liga ao TNF-a humano e compreende uma região variável de cadeia leve (LCVR) possuindo um domínio CDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID N 20,*

SEQ ID N 21, SEQ ID N 22, SEQ ID N 23, SEQ ID N 24, SEQ ID N 25, SEQ ID N 26 ou uma variável da cadeia pesada (HCVR) possuindo um domínio CDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos selecionada do grupo consistindo em SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID N 31, SEQ ID N 32, SEQ ID N 33 e SEQ ID N 34.

70. Anticorpo humano isolado que se liga ao TNF- α humano e é o anticorpo D2E7 ou uma sua porção de ligação ao antígeno.

71. Composição farmacêutica compreendendo o anticorpo humano isolado de qualquer uma das reivindicações 66, 67, 68, 69 ou 70 e um veículo farmaceuticamente aceitável.”

A resposta do examinador foi publicada em 07/09/1999. A análise se manteve restrita às reivindicações peticionadas em segunda instância (66-70), mas todas as anterioridades e a matéria já revelada nas outras reivindicações foram levadas em conta.

As reivindicações 66 e 67 foram objetadas, uma vez que, de acordo com o examinador, são substancialmente iguais às reivindicações 12 e 15 originalmente depositadas. As reivindicações 12 e 15 podem ser lidas como (tradução livre):

“12. Anticorpo humano isolado, ou porção de ligação ao antígeno do mesmo, com uma cadeia leve da região variável (LCVR) possuindo um domínio CDR3 compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 3, ou modificada da SEQ ID NO: 3 por uma única substituição de alanina nas posições 1, 4, 5, 7 ou 8, e com uma cadeia pesada da região variável (HCVR) possuindo um domínio CDR3 compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 4, ou modificada da SEQ ID NO: 4 por uma única substituição de alanina nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 ou 11.]

15. Anticorpo humano isolado, ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, com uma cadeia leve da região variável (LCVR) compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 1 e uma

cadeia pesada da região variável (HCVR) compreendendo a sequência de aminoácido da SEQ ID NO: 2.”

Por fim, o examinador afirma que a anterioridade 1 apontada, Griffiths et al., não ensina ou sugere uma constante de dissociação K_{off} ou uma constante com as limitações apontadas. O examinador salienta a afirmação do depositante que Griffiths et al. ensinam uma constante de dissociação (K_D) de $6,4 \times 10^{-6}$ M. Contudo, o que é ensinado de fato é uma constante de associação (K_a) de $6,4 \times 10^{-6}$ M, que corresponde, aproximadamente, a uma constante de dissociação (K_D) de $1,56 \times 10^{-7}$ M, porém ainda fora da margem reivindicada. O examinador ainda ressalta que a anterioridade 3 apontada, Lewis et al., não se refere a anticorpos anti-TNF- α , e um técnico no assunto não saberia quão melhor seria a afinidade de ligação obtênia na ligação de um anticorpo da invenção com seu alvo terapêutico quando da aplicação do método de melhoria na afinidade descrito nessa anterioridade.

Em vista do exposto, o pedido de patente teve o seu deferimento publicado em 24/11/1999 e foi concedido em 18/07/2000.

Em mais um ponto de diferença entre os exames americano e brasileiro, o depositante entrou com um pedido de extensão do prazo de vigência da patente americana, tendo a vigência aumentada em 326 dias.

No Brasil, o artigo 40 da LPI prevê que a patente de invenção vigorará pelo prazo de 20 anos contados da data de depósito. Contudo, de acordo com o parágrafo único do mesmo artigo, o prazo de vigência não será inferior a 10 anos para a patente de invenção a contar da data de concessão, ressalvada a hipótese de o INPI estar impedido de proceder ao exame de mérito do pedido, por pendência judicial comprovada ou por motivo de força maior. Já nos Estados Unidos, além da extensão de prazo proveniente de atrasos pelo USPTO, existe também a extensão do prazo de vigência (*Patent Term Adjustment* ou PTA) de pedidos de patentes relacionados a medicamentos, para compensar o tempo de aprovação pelo FDA, isto é, o tempo pelo qual o medicamento está em análise de segurança e eficácia. Isto ocorre devido ao fato da proteção patentária de um medicamento usualmente ocorrer ainda em fase pré-clínica, quando não se sabe ao certo se um medicamento promissor será de fato inovador, e esse tempo de acaba sendo descontado da empresa detentora da patente. É válido ressaltar que essa extensão ocorre nos Estados Unidos devido ao sinergismo do USPTO e do FDA, que, palavras deles, buscam incentivar a pesquisa e o desenvolvimento de novos produtos.

No quadro 15 estão as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido americano.

Quadro 15 - Principais argumentações do USPTO para o documento US 6,090,382

<p>Restrição da invenção aos anticorpos que se ligam ao TNF-α humano e composições contendo os ditos anticorpos</p>
<p>Não é claro se uma linhagem celular que produz um anticorpo tendo a exata estrutura e identidade química do anticorpo reivindicado pode ser reproduzida isoladamente sem experimentação indevida</p>
<p>As anterioridades apontadas demonstram a produção de anticorpos direcionados ao TNF-α humano derivados de uma biblioteca de fagos e a mutagênese por varredura de alanina para aumentar a afinidade de ligação de anticorpos ao alvo</p>
<p>A forma com que a melhoria de afinidade do anticorpo foi alcançada já havia sido descrita no estado da técnica</p>
<p>A melhoria na afinidade não foi comprovada para a totalidade dos anticorpos reivindicados e a melhoria para um grupo de anticorpos frente a um número limitado de experimentos não comprova a atividade inventiva da invenção</p>
<p>O estado da técnica já descrevia anticorpos humanos anti-hTNF-α e o método de varredura de alanina. Diante disso, um técnico no assunto poderia determinar a sequência de DNA que codifica esse anticorpo e submete-la a técnicas <i>in vitro</i> de melhoramento da afinidade de ligação de um anticorpo, incluindo a mutagênese por varredura de alanina</p>

4.2 Pembrolizumabe (Keytruda®)

O pembrolizumabe é um anticorpo humanizado usado na imunoterapia contra o câncer, principalmente no tratamento de melanoma metastático. É um anticorpo do isotipo IgG4 que se liga e bloqueia o receptor de morte celular programada 1 (PD-1, do inglês *programmed cell death*) em linfócitos. O PD-1, também denominado *immune checkpoint molecule*, é um receptor expresso na superfície dos linfócitos ativados que atua reduzindo a resposta imune. Muitos tumores produzem proteínas que se ligam ao PD-1, bloqueando assim a capacidade do organismo de atacar as células tumorais. A inibição do PD-1 permite que o sistema imune destrua as células tumorais, mas também permite que o sistema imune ataque o próprio corpo e, como resultado, os inibidores de PD-1 como o pembrolizumabe, têm efeitos adversos de

disfunção imune, notadamente pneumonia, que ocorreu em 94 (3,4%) dos 2799 pacientes que receberam pembrolizumabe durante estudos clínicos (KEYTRUDA, 2018).

Inicialmente, o pembrolizumabe foi aprovado para o tratamento do melanoma metastático, mas, em 2017, foi também aprovado para qualquer tumor sólido metastático com certas anomalias genéticas. A partir de 2017, o pembrolizumabe é também utilizado via infusão intravenosa para tratar melanoma inoperável ou metastático, câncer de pulmão de células não-pequenas metastático (NSCLC) e, em certas situações, como tratamento de segunda linha para carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) e para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com linfoma de Hodgkin clássico refratário (LHC).

4.2.1 Brasil: PI 0812913-4

O documento PI 0812913-4 é uma fase nacional brasileira do PCT/US2008/007463, depositado em 13/06/2008, e que já possui exame concluído, tendo sido concedido em 07/08/2018.

De forma resumida, os marcos temporais de exame foram:

- Depósito do pedido com 23 reivindicações, através da petição 020090118564 de 17/12/2009;
- Requerimento de exame do quadro reivindicatório original, através da petição 020110061719 de 13/06/2011;
- Envio do pedido a ANVISA para análise de anuência prévia (7.4), publicado na RPI 2336 de 13/10/2015;
- Requerimento de exame prioritário, através da petição 860150304494 de 23/12/2015;
- Concessão do exame prioritário (15.24.2), publicado na RPI 2359, de 22/03/2016;
- Apresentação de subsídios ao exame técnico pela RECEPTA BIOPHARMA S.A., através da petição 870160067298 de 14/11/2016;
- Concessão de anuência prévia pela ANVISA, com comentários sobre a patenteabilidade do pedido, publicada na RPI 2423 de 13/06/2017;
- Conhecimento de parecer técnico (7.1), publicado na RPI 2433, de 22/08/2017;
- Manifestação ao parecer técnico, através da petição 870170089302 de 20/11/2017;
- Exigência técnica (6.1), publicada na RPI 2457, de 06/02/2018;
- Deferimento (9.1), publicado na RPI 2474, de 05/06/2018; e

- Concessão (16.1), publicada na RPI 2483, de 07/08/2018.

Em comparação ao exame do adalimumabe, o exame deste anticorpo foi rapidamente concluído, devido ao requerimento de exame prioritário, através da petição 860150304494 de 23/12/2015 e concedido na RPI 2359, de 22/03/2016, com base no parágrafo 2, artigo 1º da resolução N° 80/2018 que estabelece exame prioritário para invenções relacionadas ao tratamento e/ou profilaxia de câncer.

Adicionalmente, assim como na análise do adalimumabe, a patente original do pembrolizumabe possui um pedido de patente divisional, BR 12 2017 025062 0, que não será analisado nesta dissertação uma vez que ainda não possui exame completo.

Em relação aos subsídios ao exame técnico, no primeiro parecer do INPI (7.1), o examinador alegou que os subsídios peticionados pela RECEPTA BIOPHARMA S.A., bem como as considerações presentes no parecer de concessão da anuência prévia da ANVISA, foram analisados e oportunamente considerados.

Os primeiros argumentos apresentados pelo examinador são exigências formais, como, por exemplo, indicar se a invenção foi obtida com utilização do patrimônio genético nacional e/ou conhecimento tradicional associado e emendar a listagem de sequências, uma vez que o nome do requerente, o título da invenção, o número do documento de prioridade e a data de depósito da prioridade estavam incorretos.

O primeiro argumento técnico apresentado diz respeito à unidade de invenção. De acordo com a subsidiante RECEPTA BIOPHARMA S.A. e com o examinador, a invenção examinada caracteriza dois anticorpos (hPD-1.08A – SEQ ID NOS 9-11 e 12-14; e hPD-1.09A – SEQ ID NOS 15-17 e 18-20) e o mero fato destes anticorpos se ligarem ao mesmo alvo não é suficiente para que exista uma características técnica especial em comum entre eles, uma vez que anticorpos que se ligam ao PD-1 humano já eram conhecidos na técnica. O examinador optou por proceder com a busca de anterioridades mais próximas apenas para o anticorpo hPD-1.09A, considerado o grupo 1 do conceito inventivo.

Outro argumento apresentado pela RECEPTA BIOPHARMA S.A. e aceito integralmente pelo examinador se refere ao fato das reivindicações 17 e 18 se referirem a um método de tratamento, infringindo o artigo 10 (VIII) da LPI. De acordo com o examinador, a matéria pleiteada pelas reivindicações 17-21 abarca um método de manutenção ou melhora da saúde humana ou animal e a reivindicação 17, uma vez que não especifica as condições do

método pleiteado, não exclui de seu escopo que o contato da célula imune com o anticorpo se dê no corpo humano ou animal. Estas reivindicações podem ser lidas como:

"17. Método para aumentar a atividade de uma célula imune, caracterizado pelo fato de que compreende o contato da célula imune com qualquer um dos anticorpos conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

18. Método para aumentar a atividade de uma célula imune, caracterizado pelo fato de que compreende a administração, a um indivíduo em necessidade do mesmo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um anticorpo ou fragmento de anticorpo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

19. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o referido método é usado para:

- a. o tratamento de câncer;*
- b. o tratamento de uma doença infecciosa ou infecção; ou*
- c. como um adjuvante de vacina.*

20. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que compreende ainda medir a ativação de célula T ex vivo em uma amostra derivada do indivíduo, em que o aumento na atividade de célula T indica que o tratamento deverá ser continuado ou prevê a probabilidade de que o tratamento seja bem-sucedido.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o aumento na atividade de célula T é determinado através de:

- a. medição da produção SEB-induzida de uma ou mais citrinas selecionadas do grupo consistindo em: IL-2, TNFa, IL-17, IFNy, GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 e IL-13; ou*
- d. Medição da produção TT-induzida de uma citocina selecionada do grupo consistindo em: IL-2, TNFa, IL-17, IFNy, GM-CSF, RANTES, IL-6, IL-8, IL-5 e IL-13."*

Em relação aos vetores da invenção, o examinador alega que os mesmos, uma vez que apresentam elementos de natureza heteróloga, evidentemente abarcam matéria de ocorrência natural, não atendendo ao disposto no artigo 10 (IX) da LPI. De forma análoga, o examinador alega que o presente pedido de patente pleiteia proteção para célula hospedeira, não atendendo ao artigo 18 (III) da LPI.

Finalizando as exigências não relacionadas aos requisitos de patenteabilidade, o examinador aproveita vários argumentos propostos, para falta de clareza e precisão, apresentados tanto pela RECEPTA BIOPHARMA S.A. quanto pela ANVISA. Os principais argumentos foram:

- a reivindicação 1, independente, deveria contemplar a definição de toda a estrutura de um anticorpo (cadeia pesada, cadeia leve e CDR), além de definir que o mesmo é monoclonal;
- o termo “variante conservativa” não define de maneira clara e precisa as características técnicas pleiteadas;
- um DNA deve ser definido apenas por sua SEQ ID NO específica, não pelo peptídeo que este codifica;
- definições por meio de identidade ou homologia não são aceitas;
- o termo “uma região” não define qual a região em questão;
- os termos “cerca de” e “sob condições” são amplos e não definem a matéria de maneira inequívoca;
- efeitos desejados não são características técnicas; e
- os termos “anticorpo quimérico”, “anticorpo humanizado” e “anticorpo humano são amplos e não definem de maneira inequívoca a matéria pleiteada”.

O examinador ainda levou em consideração argumentos relativos ao suporte de algumas reivindicações. Ao reivindicar anticorpos quiméricos, humanizados e humanos, o examinador alegou que o relatório descritivo do pedido descreve apenas anticorpos quiméricos e humanizados. Além disso, alega que não há informações técnicas no relatório descritivo do uso desses anticorpos para preparar medicamento para tratamento de câncer/doenças infecciosas.

Em relação aos requisitos de patenteabilidade, foi alegada falta de novidade e atividade inventiva em relação aos documentos do estado da técnica WO 2006/121168 (D1) e US

2006/210567 (D2). A RECEPTA BIOPHARMA S.A. citou mais três documentos teoricamente relevantes e argumentos sobre os mesmos, que não foram aceitos pelo INPI.

De forma geral, uma vez que o (à época) pedido de patente reivindicava “variantes conservativas”, vários anticorpos do estado da técnica contra PD-1 com afinidade pelo sítio de ligação semelhante foram considerados como antecipando a novidade e a atividade inventiva da invenção.

Na resposta à manifestação, a depositante acatou praticamente todas as exigências do INPI, com exceção das exigências em relação ao suporte, que foram devidamente rechaçadas com indicação da localização da informação no relatório descritivo. Adicionalmente, devido à remoção da expressão “variante conservativa” do quadro reivindicatório, a depositante alegou que a novidade do pedido estaria garantida, além de evidenciar – através de documentos acessórios na manifestação ao parecer técnico – benefícios clínicos consideráveis do anticorpo hPD-1.09A (pembrolizumabe) da invenção.

Os argumentos da depositante foram aceitos pelo INPI, com deferimento (9.1) e posterior concessão (16.1) do pedido. No quadro 16 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido brasileiro PI 0812913-4.

Quadro 16 - Principais argumentações do INPI para o documento PI 0812913-4

Métodos de tratamento não são passíveis de proteção
Vetores de expressão de natureza heteróloga não são passíveis de proteção
Células hospedeiras não são passíveis de proteção
Anticorpos devem possuir suas estruturas integrantes caracterizadas pelas sequências de aminoácidos (SEQ ID NO)
Os termos “variante conservativa”, “uma região”, “cerca de”, “sob condições”, “anticorpo químérico”, “anticorpo humano” e “anticorpo humanizado” não definem de maneira clara e precisa a matéria a ser protegida
Caracterização do anticorpo por afinidade ou homologia com o alvo não o define de maneira clara e precisa
Efeitos dos anticorpos não são características passíveis de proteção

4.2.2 Europa: EP 2170959

O documento EP 2170959 é o correspondente europeu do pedido brasileiro e foi concedido em 05/09/13.

De forma resumida, os marcos temporais de exame foram:

- Depósito do pedido com 23 reivindicações em 13/06/2008;
- *International Search Report* (ISR) em 06/10/2009;
- *International Preliminary Report on Patentability* (IPRP) em 22/12/2009;
- *Office action* em 02/06/2010;
- Resposta ao *office action* em 09/12/2012;
- Segundo *office action* em 18/07/2011;
- Resposta ao segundo *office action* em 21/11/2011;
- *Intention to grant* em 08/04/2013; e
- Concessão em 05/09/2013.

Observam-se dois pontos de diferença entre os exames do correspondente europeu do adalimumabe e do pembrolizumabe. O primeiro é a ausência de *oral proceedings*, ou seja, a ausência da manifestação de terceiros ao exame técnico. O segundo é o aproveitamento das opiniões técnicas do exame internacional (ISR e IPRP), uma vez que o PCT/US2008/007463 foi utilizado como a prioridade do pedido europeu.

Em relação aos argumentos técnicos, o primeiro *office action* utilizou os mesmos documentos e argumentos apontados no ISR e IPRP do exame internacional do PCT, uma vez que o EPO foi escolhido como órgão de análise. Foi alegada falta de novidade parcial e falta de atividade inventiva integral. Não obstante, outros argumentos relacionados à redação das reivindicações também foram apontados, como o uso de um composto em método de tratamento ou diagnóstico (ainda que o EPO permita o uso de uma composição para tal) e a definição do anticorpo da invenção por uma única CDR ou pelas cadeias leves e pesadas. De acordo com o EPO, é necessária caracterização das três CDR de cada VH e VL.

A depositante emendou o quadro reivindicatório de forma a cumprir as exigências do EPO. Porém, as objeções de método de tratamento, falta de clareza (caracterização das CDR) e falta de atividade inventiva permaneceram. Adicionalmente, uma nova objeção baseada em falta de suporte foi levantada, uma vez que algumas reivindicações apresentaram o termo

“variantes conservativas”, contudo sem mencionar quantas ou quais seriam essas variantes e/ou variações.

A depositante emendou mais uma vez o quadro reivindicatório, limitando o mesmo. Porém, o EPO alegou que algumas dessas modificações excediam o originalmente reivindicado. Por exemplo, ao limitar as “variantes conservativas” a “variantes compreendendo até 20 substituições conservativas de aminoácidos”, a depositante menciona que tal modificação tem suporte em regiões constantes do anticorpo, ao passo que as modificações são feitas na verdade na região variável do mesmo. Dessa forma, o EPO não considerou tais modificações elegíveis. Além disso, as objeções em relação à falta de atividade inventiva e caracterização das CDR permaneceram, em adição ao uso do termo “cerca de”, que foi considerado impreciso.

A depositante emendou uma última vez o quadro reivindicatório – após uma reunião com o examinador –, adequando o mesmo a todas as objeções apresentadas pelo EPO, que considerou as emendas satisfatórias e publicou o *intention to grant* e, posteriormente, concedeu o pedido. No quadro 17 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido europeu EP 2170959.

Quadro 17 - Principais argumentações do EPO para o documento EP 2170959

Métodos de tratamento não são passíveis de proteção
Todas as CDR devem ser caracterizadas por suas SEQ ID NO
As variações conservativas devem ser definidas na área de ligação ao antígeno e não na região constante
O termo “variantes conservativas” não define de forma clara e precisa a matéria a ser protegida

4.2.3 Estados Unidos: US 8,354,509

O documento US 8,354,509 é a fase nacional americana e a patente foi concedida em 15/01/2013.

De forma resumida, os marcos temporais de exame foram:

- Depósito do pedido com 23 reivindicações em 13/06/2008;

- Emenda voluntária do quadro reivindicatório em 10/12/2009;
- *Restriction of election*, juntamente com um *office action*, em 12/10/2011;
- Resposta ao *office action* e ao *restriction of election* em 09/04/2012;
- Segundo *office action* em 30/05/2012;
- Resposta ao segundo *office action* em 30/08/2012;
- *Notice of allowability* em 13/09/2012; e
- Concessão em 15/01/2013.

O exame americano foi o primeiro a apresentar, voluntariamente, um quadro reivindicatório emendado antes do primeiro exame, já com o intuito de cumprir as exigências feitas no exame do pedido internacional. Dessa forma, houve uma leve adequação de termos e exclusão das reivindicações 22 e 23, lidas como (tradução livre):

22. *Uso do anticorpo ou fragmento de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a preparação de um medicamento para:*
- Aumento da ativação de uma célula imune;*
 - Tratamento de câncer; ou*
 - Tratar uma uma infecção ou doença infecciosa.*

23. *Uso do anticorpo ou fragmento de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para uso diagnóstico.*

O examinador identificou três invenções distintas no quadro reivindicatório, a saber:

- Reivindicações 1-11: anticorpos definidos por sequências específicas SEQ ID NO: 5-8, 30, 32-34;*
- Reivindicações 12-16: DNA que codifica tais anticorpos, vetores, células hospedeiras transformadas e métodos de produção; e*
- Reivindicações 17-21: métodos para aumentar a atividade de uma célula do sistema imune.*

Juntamente com o requerimento de restrição da invenção a um dos três grupos acima, o examinador alegou que a invenção não apresentava efeito técnico diferente da anterioridade US 2006/0210567, uma vez que o anticorpo com sequências específicas da reivindicação 1, que liga todos os outros conceitos inventivos presentes, já era adiantado pelas SEQ ID NO: 5-8 da anterioridade apontada. Essa afirmação é baseada no fato que as ditas sequências 5-8 apresentam até 64% de identidade com as sequências reivindicadas na invenção e, uma vez que a reivindicação 1 protege variantes das sequências reivindicadas, existe de fato uma sobreposição de escopo nas matérias reivindicadas.

A depositante restringiu a invenção apenas ao grupo 1 acima, e restringiu as sequências reivindicadas apenas às SEQ ID NO: 7 e 8 (anticorpo 1.09A), além de apresentar novo quadro reivindicatório devidamente emendado.

No primeiro *office action*, o examinador alegou que as reivindicações 1 e 8-11 não possuem suporte no relatório descritivo, uma vez que não há exemplos para a produção de um anticorpo com menos de três CDR, sejam elas na cadeia leve ou pesada, e termos como “pelo menos uma CDR” abrangem anticorpos com caracterização de uma ou duas CDR. Adicionalmente, o examinador alega que uma ligação efetiva do anticorpo com seu epítopo específico requer todos os seis CDR e, portanto, é necessário caracterizar todas as CDR na invenção, uma vez que alterações pontuais na sequência podem alterar drasticamente a afinidade de ligação. O examinador por fim faz ainda exigências relativas a características como substituições conservativas e percentual de identidade, que não permitem a caracterização precisa do anticorpo sem experimentação indevida.

A depositante deixou claro que não concordou com as exigências, que limitaram excessivamente o escopo da invenção. Porém, emendou as reivindicações de forma a acelerar o deferimento. Foram caracterizadas todas as CDR e ainda definidas três substituições conservadoras nas CDR.

Diante dessas limitações, o deferimento do pedido (*notice of allowability*) foi publicado em 13/09/2012 e a patente concedida em 15/01/2013. No quadro 18 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido americano US 8,354,509.

Quadro 18 - Principais argumentações do USPTO para o documento US 8,354,509

A proteção de “variantes” das sequências, ainda que definidas pelas SEQ ID NO, aumenta a chance de sobrepor escopo com alguma anterioridade

Deve haver exemplificação dos métodos de produção do anticorpo para evitar experimentação indevida

Todas as CDR do anticorpo devem ser caracterizadas por suas SEQ ID NO

As substituições conservativas e o percentual de identidade não definem de forma clara e precisa a invenção

4.3 Infliximabe (Remicade®)

O infliximabe é um anticorpo monoclonal IgG, quimérico, que se liga com alta afinidade às formas solúvel (flutuante, livre no sangue) e transmembrana (localizada nas membranas externas das células T e outras células imunes semelhantes) do TNF- α e inibe ou previne a ligação eficaz desta citocina a seus receptores.

Este anticorpo é usado para tratar doenças autoimunes, como a doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, artrite psoriática, espondilite anquilosante e artrite reumatoide. É administrado por infusão intravenosa, tipicamente em intervalos de seis a oito semanas, e fornecido em pó estéril, branco, liofilizado (lioofilizado), pelo que deve ser reconstituído e administrado por um profissional de saúde. Tem uma semivida no soro de 9,5 dias e pode ser detectado no soro oito semanas após o tratamento de infusão.

4.3.1 Brasil: PI 0113110-9

O documento PI 0113110-9 é uma fase nacional brasileira do PCT/US2001/024785, depositado em 07/08/2001 e que já possui exame concluído, tendo sido concedido em 20/03/2018.

De forma resumida, os marcos temporais de exame foram:

- Depósito do pedido com 101 reivindicações, através da petição 020031001292 de 07/02/2003;
- Requerimento de exame do quadro reivindicatório original, através da petição 020041044684 de 05/08/2004;

- Apresentação de subsídios ao exame técnico por E.M.S. S.A., através da petição 020110011618 de 07/02/2011;
- Conhecimento de parecer técnico (7.1), publicado na RPI 2198, de 19/02/2013;
- Manifestação ao parecer técnico, através da petição 020130042782 de 17/05/2013;
- Indeferimento (9.2), publicado na RPI 2224, de 20/08/2013;
- Recurso contra o indeferimento peticionado em 15/10/2013, através da petição 860130004628;
- Exigência em grau de recurso (121), publicada na RPI 2325, de 28/07/2015;
- Cumprimento de exigência em grau de recurso, através da petição 860150220172 de 25/09/2015;
- Envio do pedido A ANVISA para análise de anuência prévia (7.4), publicado na RPI 2343 de 01/12/2015;
- Requerimento de exame prioritário por terceiros, publicado na RPI 2433 de 22/08/2017 (petição não disponível para consulta);
- Concessão de anuência prévia pela ANVISA (7.5), com comentários sobre a patenteabilidade do pedido, publicada na RPI 2435 de 05/09/2017;
- Concessão do exame prioritário (15.24.2), publicado na RPI 2438, de 26/09/2017;
- Conhecimento de parecer técnico em grau de recurso (120), publicado na RPI 2446 de 21/11/2017;
- Manifestação ao parecer técnico em grau de recurso através da petição 870180005359, de 22/01/2018;
- Deferimento em grau de recurso (100), publicado na RPI 2461 de 06/03/2018; e
- Concessão (16.1), publicada na RPI 2463 de 20/03/2018.

Adicionalmente, assim como no caso do adalimumabe e do pembrolizumabe, a patente original do infliximabe possui um pedido de patente divisional, BR 12 2013 012507 8, que não será analisado nesta dissertação, uma vez que ainda não possui exame completo.

Nos pareceres técnicos, diversas objeções foram levantadas, o que era esperado, uma vez que o exame foi requerido para um quadro reivindicatório com 101 reivindicações e suportado por um relatório descritivo com 133 páginas. De forma parecida com o exame americano, o examinador brasileiro separou as reivindicações com base na matéria sendo protegida – porém não fazendo nenhuma objeção em relação à unidade de invenção.

De forma geral, o pedido brasileiro pré-exame protege:

Anticorpo anti-TNF de mamífero isolado, compreendendo uma região contendo a SEQ ID NO: 7 ou 8;

- ✓ Ácido nucléico isolado codificando dito anticorpo;
- ✓ Composição farmacêutica compreendendo dito anticorpo;
- ✓ Anticorpo ou fragmento idiótipo;
- ✓ Método para diagnose ou tratamento;
- ✓ Dispositivo médico para contatar ou administrar o dito anticorpo;
- ✓ Artigo de fabricação compreendendo material de empacotamento e um recipiente compreendendo uma solução ou forma liofilizada do dito anticorpo;
- ✓ Método de produção do dito anticorpo.

Em relação às objeções formais, foi constatada divergência na listagem de sequências apresentada daquela apresentada durante depósito PCT de origem, erros de digitação e concordância no relatório descritivo, além de ausência da expressão “caracterizado por” para separar elementos conhecidos do preâmbulo e elementos novos da expressão caracterizante.

Em relação às objeções técnicas, algumas questões relativas a material não patenteável foram levantadas, como ácidos nucleicos não sendo definidos por suas sequências e podendo ser, portanto, naturais; vetores sendo definidos apenas por conter ditos ácidos nucleicos; células hospedeiras, anticorpos naturais, métodos terapêuticos e métodos de diagnóstico. De forma geral, o quadro não teve qualquer adaptação para se conformar à legislação brasileira, o que, em última instância, contribui para o aumento do *backlog*.

Ainda, para a correta definição de um anticorpo anti-idiótipo direcionado contra as CDR de um anticorpo, o mesmo deve ser definido por suas próprias estruturas, possuindo suas próprias sequências (SED ID NO). Adicionalmente, no Brasil, de acordo com o artigo 4º inciso V da Instrução Normativa 30/2013, de 23 de dezembro de 2013, as reivindicações não devem conter, no que diz respeito às características da invenção, referências ao relatório descritivo ou aos desenhos, do tipo "como descrito em parte do relatório descritivo" ou "bem como representado pelos desenhos". Desta forma, uma reivindicação com referência a desenhos ou SEQs de um mAb que não o anticorpo anti-idiótipo não está corretamente caracterizada, sendo possível interpretar tal reivindicação como sendo do tipo *reach-through*, que objetiva proteção para futuras invenções com base em uma invenção do presente. Foi salientado ainda que, se a

característica de um anticorpo que se deseja proteger é o grau de afinidade com que o mesmo se liga ao seu alvo, o que se deseja proteger é uma funcionalidade do anticorpo e não o anticorpo propriamente dito.

De maneira relativamente óbvia, a depositante apresentou novo quadro reivindicatório com apenas oito reivindicações, acatando basicamente todas as objeções levantadas pelo INPI. Ainda que o exame de 101 reivindicações seja pago, o exame de um quadro reivindicatório dessa magnitude exige um tempo considerável do examinador, que poderia estar sendo utilizado na análise de outro pedido, ou ainda de um quadro bem mais conciso e adaptado à legislação do país. O quadro de um PCT normalmente já embarca diversas reivindicações justamente para que a matéria seja restringida quando do exame em cada escritório de interesse.

De forma resumida, o quadro reivindicatório, deferido em grau de recurso, e finalmente concedido pode ser lido como:

1. Anticorpo, caracterizado pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia pesada tendo sequência de aminoácidos como definida na SEQ ID NO:16 e uma região variável de cadeia leve tendo sequência de aminoácidos como definida 5 na SEQ ID NO:17.

2. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende o anticorpo, como definido na reivindicação 1, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Ou seja, a matéria concedida limitou a invenção ao anticorpo definido por suas sequências e a uma composição farmacêutica contendo o mesmo. No quadro 19 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido brasileiro PI 0113110-9.

Quadro 19 - Principais argumentações do INPI para o documento PI 0113110-9

Métodos de tratamento e diagnóstico não são passíveis de proteção
Vetores definidos apenas por carrear um ácido nucleico que pode ser natural não são passíveis de proteção
Células hospedeiras não são passíveis de proteção

Anticorpos devem possuir suas estruturas integrantes caracterizadas pelas sequências de aminoácidos (SEQ ID NO)
Reivindicações não devem fazer referência explícita ao relatório descritivo ou às figuras
Caracterização do anticorpo por afinidade com o alvo não o define de maneira clara e precisa
Efeitos dos anticorpos não são características passíveis de proteção

4.3.2 Europa: EP 1309691

O documento EP 2170959 é o correspondente europeu do pedido brasileiro e foi concedido em 05/09/13.

De forma resumida, os marcos temporais de exame foram:

- Depósito do pedido com 101 reivindicações em 30/08/2001;
- *International Preliminary Examination Report* (IPER) em 16/12/2002;
- *International Search Report* (ISR) em 04/03/2004;
- *Office action* em 23/05/2005;
- Resposta ao *office action* em 30/11/2005;
- Segundo *office action* em 25/06/2007;
- Resposta ao segundo *office action* em 17/10/2007;
- *Intention to grant* em 17/11/2008;
- *Notice of opposition* em 19/07/2010;
- Segundo *notice of opposition* em 20/07/2010;
- *Oral proceedings* em 23/09/2011;
- Segundo *oral proceedings* em 24/10/2011;
- Rejeição dos argumentos levantados nos *oral proceedings* em 29/03/2012;
- Concessão em 11/07/2012.

Um ponto interessante em contraste com o exame brasileiro diz respeito à utilização dos exames preliminares internacionais, aqui IPER e ISR, para limitarem os quadros reivindicatórios antes do exame substantivo – o que é na verdade a intenção desses exames. É uma estratégia interessante restringir os quadros conforme resultado dos exames internacionais

e levando em consideração a legislação local, de forma a reduzir o número de objeções e acelerar o exame. Isto é comprovado no exame europeu através da observação de que a grande maioria dos argumentos técnicos apresentados provém de subsídios apresentados por terceiros nos *oral proceedings*, nomeadamente apresentados por Teva Pharmaceutical Ltd. e Jonathan Hugh Couchman.

Foram levantados argumentos com relação à correta definição das *Framework Regions* (FR) dos anticorpos da invenção através de suas sequências apropriadas, além da definição explícita de que as sequências CDR apresentadas precisariam estar relacionadas às cadeias leves e pesadas do anticorpo da invenção, no caso o TNV148B. Foi levantado ainda que o TNV48B teria sido experimentado apenas para o tratamento de artrite, e reivindicações de usos mais gerais seriam ampliação de escopo.

Os examinadores alegaram que a definição de um anticorpo por suas estruturas, notadamente todas as CDR, garante a descrição da especificidade de ligação do anticorpo em termos estruturais, definindo, assim, o anticorpo formado. Os examinadores alegaram ainda que um anticorpo que seja definido por todas as CDR da invenção é claramente específico para TNF e, assim, pode ser direcionado para o tratamento de complicações claramente relacionadas à superexpressão de TNF, não se limitando à artrite. Dessa forma, o pedido europeu foi concedido com uma única reivindicação independente, lida como:

1. Um anticorpo compreendendo

- as regiões determinantes complementares da cadeia pesada (CDR) e as regiões estruturais (FRs) variáveis do mAb TNV148 e descritas na figura 4; e*
- as CDRs da cadeia leve e FRs variável do mAb TNV 148 como descrito na figura 5;*
compreendendo ainda opcionalmente a substituição especificada de prolina para serina em FR3 do mAb TNV148B, como descrito na figura 4.

A reivindicação independente europeia concedida faz clara referência às figuras, o que não é permitido no Brasil. Logo, uma análise apropriada de um quadro reivindicatório concedido em diferentes escritórios pode poupar tempo de exame com objeções triviais e

facilmente contornáveis. No quadro 20 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido europeu EP 1309691.

Quadro 20 - Principais argumentações do EPO/opONENTES para o documento EP 1309691

<i>Framework Regions (FR) também devem ser caracterizadas por suas SEQ ID NO assim como quaisquer partes do anticorpo</i>
<i>Todas as CDR devem ser caracterizadas por suas SEQ ID NO</i>
<i>A completa caracterização das seis CDR de um anticorpo define o mesmo em termos estruturais, não sendo necessário definir outras sequências</i>
<i>A definição das seis CDR de um anticorpo define a especificidade do mesmo</i>

4.3.3 Estados Unidos: US 7,250,165

O documento US 7,250,165 é a fase nacional americana e a patente foi concedida em 31/07/2007.

De forma resumida, os marcos temporais de exame foram:

- Depósito do pedido com 101 reivindicações em 01/08/2001;
- *Pre-examination office action* em 22/10/2001;
- Resposta ao *Pre-examination office action* em 06/05/2002;
- *Restriction of election* em 18/08/2003;
- Resposta ao *restriction of election* em 14/10/2003;
- *Office action* em 05/01/2004;
- Resposta ao *office action* em 07/05/2004;
- Segundo *office action* em 28/06/2005;
- Resposta ao segundo *office action* em 19/10/2005;
- Terceiro *office action* em 10/01/2006;
- Resposta ao terceiro *office action* em 13/03/2006;
- *Notice of allowability* em 20/09/2006; e
- Concessão em 31/07/2007.

O exame americano foi o primeiro a apresentar uma exigência formal antes do exame técnico, alegando que as margens dos desenhos não estavam de acordo com o preconizado e as listagens de sequências digital e física não estavam de acordo. As exigências foram tempestivamente cumpridas pela depositante.

Em relação ao *restriction of election*, o examinador identificou três invenções distintas no quadro reivindicatório, a saber:

- i. *Reivindicações 1-3, 9-11, 16, 21-23, 29-31, 36, 41-43, 49-51, 56, 61-63, 69-71, 76, 81-83, 91 e 96: anticorpos anti-TNF;*
- ii. *Reivindicações 4-8, 19, 20, 24-27, 39, 40, 44-48, 59, 60, 64-68, 79, 80, 84-88, 99 e 100: DNA que codifica o anticorpo anti-TNF, vetores, células hospedeiras e métodos de produção;*
- iii. *Reivindicações 12-15, 32-35, 52-55, 72-75 e 92-95: métodos de diagnóstico e de tratamento; e*
- iv. *Reivindicações 17, 18, 37, 38, 57, 58, 77, 78, 97 e 98: composições farmacêuticas.*

A depositante restringiu a invenção apenas ao grupo 1 acima, e restringiu as sequências reivindicadas apenas às SEQ ID NO: 7 e 8 correspondentes às regiões variáveis das cadeias leve e pesada do anticorpo em questão, além de apresentar novo quadro reivindicatório devidamente emendado.

No primeiro *office action*, o examinador alegou que as reivindicações 1-3, 9 e 16 não possuem suporte no relatório descritivo, uma vez que as sequências SEQ ID NO: 7 e 8 são relativas às citocinas MIP-1b e RANTES, e não as CDR do anticorpo anti-TNF da invenção. A depositante não concordou com as objeções e afirmou que as SEQ ID NO: 7 e 8 são, de fato, correspondentes as CDR de um anticorpo anti-TNF.

O examinador americano concordou com a resposta da depositante, constatando que analisou as sequências da invenção erroneamente. Contudo, em um segundo *office action*, alegou que termos como "pelo menos um" e "pelo menos uma atividade de pelo menos uma proteína TNF" são imprecisos e não há experimentação para desenvolvimento do anticorpo da invenção. Por fim, alegou que as sequências reivindicadas podem ser classificadas como

polipeptídeos humanos e a forma de administração do anticorpo formado por essas sequências não está plenamente descrita. A depositante emendou o quadro para rechaçar a possibilidade do anticorpo ou a sequência codificando o mesmo serem classificados como naturais e apontou os parágrafos no relatório descritivo que definem as formas de administração de uma composição farmacêutica contendo os anticorpos da invenção.

Diante dessas limitações, o deferimento do pedido (*notice of allowability*) foi publicado e o pedido posteriormente concedido, onde as reivindicações independentes se leem como (tradução livre):

1. *Um anticorpo isolado humano anti-TNF, compreendendo pelo menos uma região variável, em que a região variável da cadeia pesada compreende a SEQ ID NO: 7 e a região variável da cadeia leve compreende a SEQ ID NO: 8.*
4. *Uma composição compreendendo um anticorpo isolado humano anti-TNF, compreendendo pelo menos uma região variável, em que a região variável da cadeia pesada compreende a SEQ ID NO: 7 e a região variável da cadeia leve compreende a SEQ ID NO: 8 e pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.*
5. *Um dispositivo médico, compreendendo um anticorpo isolado humano anti-TNF, compreendendo pelo menos uma região variável, em que a região variável da cadeia pesada compreende a SEQ ID NO: 7 e a região variável da cadeia leve compreende a SEQ ID NO: 8, em que dito dispositivo é apropriado para contatar ou administrar o dito anticorpo por pelo menos um modo selecionado de parenteral, subcutâneo, intramuscular ou intravenoso.*

O quadro americano é mais um exemplo de adaptações que devem ser analisadas antes da entrada em fase nacional nos diferentes escritórios. No Brasil, a concessão de termos como "pelo menos uma região variável" e a reivindicação de um dispositivo médico, sem a

caracterização além do que tal dispositivo comprehende, teria uma baixa probabilidade. No quadro 21 estão resumidas as principais argumentações apresentadas durante o exame do pedido americano US 7,250,165.

Quadro 21 - Principais argumentações do USPTO para o documento US 7,250,165

Os desenhos precisam de margens definidas de acordo
As sequências depositadas na forma física e digital devem ser as mesmas
Termos como "pelo menos um" e "pelo menos uma atividade de pelo menos uma proteína TNF" são imprecisos
A produção de anticorpos anti-TNF deve ser exemplificada
As sequências das CDR não podem ser humanas
As formas de administração reivindicadas devem ter suporte no relatório descritivo

4.4 Nivolumabe (Opdivo®)

O nivolumabe é mais um anticorpo utilizado na imunoterapia contra melanoma metastático, sendo também um IgG4 anti PD-1.

Os ligantes do receptor PD-1 são a PD-L1 e a PD-L2. O nivolumabe bloqueia a ligação do PD-L1 e age como um inibidor de um ponto de verificação, bloqueando um sinal que teria impedido as células T ativadas de atacar o tumor (SYN et al., 2017). A PD-L1 é expressa em 40-50% dos melanomas, mas tem expressão limitada na maioria dos órgãos viscerais, com exceção do epitélio respiratório e do tecido placentário (JOHNSON, PENG, SOSMAN, 2015). O nivolumabe é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado e ainda para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia.

A patente brasileira, PI 0613361-4, é na verdade um pedido, uma vez que ainda se encontra sob exame, tendo como seu último marco temporal a concessão da anuência prévia (7.5) em 06 de março de 2018. Dessa forma, ainda que seja um anticorpo monoclonal relevante do ponto de vista econômico, não foi considerado para análise técnica.

4.5 Comparaçao dos argumentos apontados pelos escritórios

Os quadros reivindicatórios provenientes de publicações internacionais (PCT e CUP) normalmente têm como objetivo abranger todos os pontos da invenção, sem a preocupação da adequação às peculiaridades de cada escritório nacional.

Observou-se o Brasil (INPI) requerer algumas observações no quadro reivindicatório que não são a prática dos escritórios europeu ou americano. Por exemplo, a inserção da expressão “caracterizado por” é uma preocupação única da análise brasileira, bem como a objeção à referência direta do relatório descritivo ou figuras no quadro reivindicatório, o que é possível nos outros dois escritórios.

Em relação ao exame técnico, o INPI usualmente pede a emenda de reivindicações de uso de um anticorpo em fórmula suíça – “uso de um anticorpo caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para tratar câncer”. De forma análoga, objeta reivindicações de “produto para uso”, também chamadas de reivindicações “EPC 2000”. Essas objeções derivam da interpretação do INPI de que o uso de substâncias para tratamento é caracterizado como método de tratamento e a correta caracterização de um produto é por suas características intrínsecas e não pelo seu uso, o que seria uma característica adicional. Essas interpretações por vezes são diferentes nos escritórios europeu e americano, em especial à interpretação do que de fato seria um método terapêutico.

Por outro lado, diversos pontos em comum na análise foram observados. No caso do INPI, existe uma preocupação com a clareza dos termos utilizados e afastamento da possibilidade do anticorpo ser natural. Várias das exigências apontadas nos exames aqui estudados refletiram a preocupação de definir o anticorpo ou suas CDR pela sequência de aminoácidos específica (SEQ IDs) e afastar o anticorpo da invenção de algum outro naturalmente produzido, preocupação compartilhada pelo EPO e USPTO. Observou-se ainda uma análise do processo de produção, tópicos com testes *in vivo* e *in vitro*, substituições conservadoras e técnicas de produção como biblioteca de fagos, além da produção de anticorpos monoclonais utilizando vetores de expressão e células hospedeiras em todos os escritórios. O exame do escritório brasileiro, porém, foi o único a comparar – ou pelo menos a apresentar a comparação – o anticorpo da invenção com os resultados do *NCBI GenBank Blast*.

O exame dos três escritórios também mostrou preocupação em não definir o anticorpo por suas características de ligação. Ainda que existissem preocupações quanto ao anticorpo poder ser confundido com um naturalmente produzido, foram feitas exigências quanto à correlação entre melhorias na afinidade de ligação e neutralização.

Em relação ao exame americano, observou-se uma análise mais técnica quanto às técnicas de produção, maior preocupação com a reprodutibilidade que os outros escritórios. No exame americano é mais comum a discussão da atividade inventiva do processo de produção, questionando a base técnica da obviedade de se produzir anticorpos com características de afinidade e neutralização aprimoradas ou melhorias dessas características já presentes no estado da técnica.

Essa característica difere do exame europeu, onde grande parte dos argumentos técnicos é proveniente das oposições feitas após a concessão do pedido. O examinador europeu se utiliza forma mais inteligente o exame internacional (ISR, IPRP e IPER) na análise de patenteabilidade dos pedidos – talvez por conta de vários pedidos já apontarem o EPO como autoridade de busca internacional. Desta forma, os argumentos mais técnicos e de maior discussão das melhorias frente ao estado da técnica são enviados por partes interessadas na anulação da concessão do pedido.

Por fim, o exame brasileiro também possui algumas peculiaridades. Devido ao *backlog*, o examinador brasileiro já conta com diversos argumentos e documentos encontrados em exames internacionais quando dá início ao exame do pedido no Brasil, e utiliza os mesmos em seu exame. Consequentemente, não é incomum o depositante já ter ciência do que pode ser objetado e das principais alterações que serão necessárias no escopo de proteção para que o pedido seja deferido. De forma a colocar esse conhecimento em prática, o INPI passou a emitir, em 2018, de forma definitiva, o parecer de pré-exame (despacho 6.20), pelo qual o requerente pode apresentar gratuitamente novas vias do pedido de patente com ajustes já indicados por outros escritórios de propriedade industrial no mundo e indicando as anterioridades citadas no relatório do escritório estrangeiro, que serão consideradas no exame técnico. Assim, a preocupação maior em relação ao exame brasileiro acaba sendo concentrada na interpretação de determinados tópicos, como método de tratamento, anticorpo não natural, definição de todas as sequências, entre outras.

Os principais argumentos dos exames dos pedidos de patente dos anticorpos adalimumabe, pembrolizumabe e infliximabe no Brasil, Europa e Estados Unidos estão resumidos no quadro 22.

Quadro 22 - Comparaçao das principais argumentações do INPI, EPO e USPTO durante a análise dos pedidos de patente do adalimumabe, pembrolizumabe e infliximabe

	INPI	EPO	USPTO
O anticorpo produzido deve ter CDR não humanas	✓	✓	✓
Definição das CDR de um anticorpo pela SEQ ID	✓	✓	✓
Falta de clareza em termos (ex. “porção de ligação”, “variante conservativa”, “uma região”, “cerca de”, “pelo menos um”)	✓	✓	✓
Definição das características de ligação do anticorpo com seu alvo (K_D , K_{off} , afinidade)	✓		
Definição do processo de produção do anticorpo	✓	✓	✓
Definição dos vetores e células hospedeiras	✓		✓
Existência de testes <i>in vivo</i> para corroborar características melhoradas		✓	
Exemplificar substituições conservadoras	✓	✓	✓
Métodos de tratamento e diagnóstico não são passíveis de proteção	✓	✓	
Efeitos dos anticorpos não são passíveis de proteção	✓		
Células hospedeiras não são passíveis de proteção	✓		
As <i>framework regions</i> também devem ser caracterizadas pela SEQ ID		✓	

CONCLUSÃO

O exame de pedidos de patente de anticorpos monoclonais nos escritórios brasileiro, europeu e americano apresenta diversos pontos em comum e as diferenças são provenientes da interpretação que cada um dos escritórios dá à matéria a ser protegida, claramente suportada por leis, diretrizes e jurisprudências.

Por exemplo, os escritórios americano e europeu contam com, respectivamente, o *case law* e o EPC, onde decisões anteriores servem como base para decisões futuras e auxiliam a análise feita pelo examinador. O escritório brasileiro, ainda que tenha elaborado um compilado de decisões em segunda instância no ano de 2018, com função muito similar ao *case law* e EPC, se baseia mais em Instruções Normativas e Resoluções para substanciar o seu exame.

Para uma aceleração do exame, adaptações no quadro reivindicatório deveriam ser feitas, tendo em vista as diferentes interpretações de cada escritório (Quadro 22). Se um pedido de patente, ao entrar em fase nacional brasileira – principalmente levando em consideração o *backlog* na área – tivesse o quadro reivindicatório adaptado antes do requerimento de exame, tanto às interpretações específicas da prática nacional (como métodos de tratamento, EPC 2000 e células hospedeiras) quanto às objeções técnicas levantadas em outros escritórios internacionais com o exame concluído, limitando o escopo de proteção sem perda de características da invenção, haveria redução no tempo de exame.

O pré-exame, incorporado definitivamente como prática no INPI, tem como objetivo algo próximo ao que o presente trabalho constatou. Seria ainda mais interessante, no entanto, que a adequação de quadros reivindicatórios fosse realizada diretamente ao deferimento ou indeferimento, sem nenhum parecer intermediário de exame, como exigências e pareceres técnicos, de forma a acelerar ainda mais o exame substantivo. Obviamente, o depositante deve poder escolher se deseja que seu pedido seja deferido ou indeferido com base no exame internacional e emendas apropriadas, uma vez que essa ideia, apesar de poder acelerar significativamente a concessão, aumenta igualmente o risco de um indeferimento permanente do pedido.

Um exame mais objetivo aceleraria, sem dúvida, a decisão do pedido e, em última instância, contribuiria para a redução do *backlog*.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; Cellular and molecular immunology, 5th Edition. Philadelphia: Saunders, 2004, 562 p.
- ACCHIONE, M.; KWON, H.; JOCHHEIM, C. M.; ATKINS, W. M.; Impact of linker and conjugation chemistry on antigen binding, fc receptor binding and thermal stability of model antibody-drug conjugates. *mAbs*, v. 4, n. 3, p. 362-372, 2012.
- AHMAD, Z. A.; YEAP, S. K.; ALI, A. M.; HO, W. Y.; ALITHEEN, N. B. M.; HAMID, M.; ScFv antibody: principles and clinical application. *Journal of Immunology Research*, v. 2012, p. 1-15, 2012.
- AL-LAZIKANI, B.; LESK, A. M.; CHOTIA, C.; Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins. *Journal of Molecular Biology*, v. 273, n. 4, p. 927-948, 1997.
- ARIS, R.; Biosimilars 2012: what does the current landscape looks like? Pharmaphorum, 2012. Disponível em: <https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/biosimilars_2012_-what_does_the_current_landscape_look_like>. Acessado em 21 de outubro de 2017.
- BAEYENS, K. J., *et al*; The structure of mouse tumour-necrosis fator, a resolution: towards modulation of its selectivity and trimerization". *Acta Crystallographica Section*, v. 55, n. 4, p. 772-778, 1999.
- BARCLAY, A.; Membrane proteins with immunoglobulin-like domains – a master superfamily of interaction molecules. *Seminaries of Immunology*, v. 15, n. 4, p. 215-223, 2003.
- BLACSKSTONE, E. A.; FUHR, J. P.; Generic biopharmaceutical drugs: an economic and policy analysis. *Biotechnology Healthcare*, February, p. 43-48, 2007.
- BOEHNCKE, W. H.; RADEKE, H. H.; Introduction: definition and classification of biologics. *Biologics in General Medicine*. Berlin: Springer, 2007, 189 p.
- BOLETIN BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). Medicamentos biológicos para o tratamento de artrite reumatóide, v. 6, n. 19, p. 1-13, 2012.
- BOTAZZI, G.; Diversification of firms and the law of proportionate effect. *Laboratory of Economics and Management Sant'Anna School of Advanced Studies (Working Paper)*, 2000.

BOTTAZZI, G.; DOSI, G.; LIPPI, M.; PAMOLLI, F.; RICCABONI, M.; Innovation and corporate growth in the evolution of the drug industry. *International Journal of Industrial Organization*, v. 19, p. 1161-1187, 2001.

BOWMAN, W. M.; The sales of biologicals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 4, p. 298-302, 1985.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE; Balanço das parcerias para o desenvolvimento produtivo, 2015. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/servicos/32506-complexo-industrial-brasil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos.html>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE; Balanço das parcerias para o desenvolvimento produtivo, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/14/13.12.2017.GCIS.pdf>>. Acessado em 15 de dezembro de 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE; Balanço das parcerias para o desenvolvimento produtivo, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/06/Apresentacao-Balanco-PDP.pdf>>. Acessado em 13 de novembro de 2017.

BREEDVELD, F. C.; Therapeutic monoclonal antibodies. *The Lancet*, v. 355, n. 9205, p. 735-740, 2000.

BRÜGGERMANN, M.; CASKEY, H.; TEALE, C.; A repertoire of monoclonal antibodies with human heavy chains from transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v. 86, n. 14, p. 6709-6713, 1989.

BYRNE, H.; CONROY, P. J.; WHISSTOCK J. C.; O'KENNEDY R. J.; A tale of two specificities: bispecific antibodies for therapeutic and diagnostic applications. *Trends of Biotechnology*, v. 31, n. 11, p. 621-632, 2013.

CAMPBELL, D.; Pharmerging markets. Partnering for Global Health Forum, Biotechnology. Apresentação de seminário, Washington, DC, 2011.

CARTER, P.; PRESTA, L.; GORMAN, C. M.; RIDGWAY, J. B.; HENNER, D.; WONG, W. L.; ROWLAND, A. M.; KOTTS, C.; CARVER, M. E.; SHEPARD, H. M.; Humanization of

an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v. 89, n. 10, p. 4285-4289, 1992.

CARTER, P.; Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nature Reviews Cancer*, v. 1, p. 118-119, 2001.

CHAMES, P.; BATY, D.; Bispecific antibodies for cancer therapy: the light at the end of the tunnel? *mAbs*, v. 1, n. 6, p. 539-547, 2009.

CHEN, K.; XU, W.; WILSON, M.; HE, B.; MILLER, N. W.; BENGTÉN, E.; EDHOLM, E. S.; SANTINI, P. A.; RATH, P.; CHIU, A.; CATTALINI, M.; LITZMAN, J. B.; BUSSEL, J.; HUANG, B.; MEINI, A.; RIESBACK, K.; CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; PLEBANI, A.; CERUTTI, A.; Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nature immunology*, v. 10, n. 8, p. 889-898, 2009.

COPLEY, C.; Analysis: Roche stays a step ahead of copycat drugmakers. *Reuters*, 2013. Disponível em: <<http://www.reuters.com/article/us-roche-biosimilars/analysis-roche-stays-a-step-ahead-of-copycat-drugmakers-idUSBRE92O0EH20130325>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

DA SILVA, M. L. A.; BRITO, A. C. M.; ANTUNES, A. M. S.; Controvérsias sobre a proteção patentária de segundo uso médico de compostos químicos conhecidos. *Química Nova*, v. 33, n. 8, p. 1821-1826, 2010.

DOGGRELL, S.; Is natalizumab a breakthrough in the treatment of multiple sclerosis? *Expert Opinions in Pharmacotherapy*, v. 4, n. 6, p. 999-1001, 2003.

DOSIO, F.; STELLA, B.; CERIONI, S.; GASTALDI, D.; ARPICCO, S.; Advances in anticancer antibody-drug conjugates and immunotoxins. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, v. 9, p. 35-65, 2014.

DURAI, A.; LI, B.; METKAR, S.; PELAYO, M.; PHILIPS, N.; Challenges in a biotech startup. *Health Industry Management (HIMT) – Kellogg School of Management, HIMT 453*, 2006.

ECKER, D.; JONES, S.; LEVINE, H.; The therapeutic antibody market. *mAbs*, v. 7, n. 1, p. 9-14, 2015.

ETZKOWITZ, H.; Research groups as “quase-firms”: the invention of the entrepreneurial university. *Research Policy*, v. 32, n. 1, p. 109-121, 2003.

EUROPEAN PATENT OFFICE (EPO). Patents on biotechnology. Disponível em: <<https://www.epo.org/news-issues/issues/biotechnology.html>>. Acessado em: 12 de outubro de 2017.

EUROPEAN PATENT OFFICE (EPO), Annex I – Overview of the procedure for the grant of a European patent. Disponível em: <http://www.epo.org/applying/Guide-for-applicants/html/e/ga_ai.html>

EvaluatePharma® World Preview 2018, Outlook to 2024. Disponível em: <[https://www.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP2018.pdf](http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/WP2018.pdf)>. Acessado em: 11 de outubro de 2018.

FISHER, N.; Are M&A replacing R&D in Pharma? *Forbes*, 2015. Disponível em: <<https://www.forbes.com/sites/nicolefisher/2015/04/22/are-ma-replacing-rd-in-pharma>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

FOLTZ, I. N.; KAROW, M.; WASSERMAN, S. M.; Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies. *Basic Science for Clinicians*, v. 127, n. 22, p. 2222-2231, 2013.

GADELHA, C. A.; Perspectivas do investimento em saúde. Rio de Janeiro: UFRJ, 2009.

GEISBERG, R.; LAMERS, M.; ACHATZ, G.; The riddle of the dual expression of IgM and IgD. *Immunology*, v. 118, n. 4, p. 889-898, 2006.

GHAFFER, A.; HAQQI, T.; Immunization, chapter 18 – Immunization, 7th Edition. Columbia: University of South Carolina Press, 2010, 46 p.

GRAND VIEW RESEARCH; Pharmerging Market Analysis, Market Size, Application Analysis, Regional Outlook, Competitive Strategies And Forecasts, 2016 To 2024. Disponível em: <<http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/pharmerging-market>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

GREEN, L.; Transgenic mouse strains as platforms for the successful discovery and development of human therapeutic monoclonal antibodies. *Current Drug Discovery Technologies*, v. 11, n. 1, p. 74-84, 2014.

HAMAD, B.; The antibiotics market. *Nature reviews: drug discovery, news & Analysis*, v. 9, p. 675-676, setembro 2010.

HARDEN, V. A.; Inventing the NIH: federal biomedical research policy, 1887-1937. *The Johns Hopkins University Press*, p. 18-21, 1986.

HARDING, F. A.; STICKLER, M. M.; RAZO, J.; DUBRIDGE, R. B.; The immunogenicity of humanised and fully human antibodies. *mAbs*, v. 2, n. 3, p. 256-326, 2010.

HILL, R.; CHUI, M. The pharmerging future. *Pharmaceutical Executive*, v. 29, n. 7, p. 1-8, 2009.

HÖHLER, G.; MILSTEIN, C.; Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, v. 256, n. 5517, p. 495-497, 1975.

HOOGENBOOM, H. R.; DE BRUÏNE A. P.; HUFTON, S. E.; HOET, R. M.; ARENDS, J.; ROOVERS, R. C.; Antibody phage display technology and its applications. *Immunotechnology*, v. 4, n. 1, p. 1-20, 1998.

HUDSON, P. J.; SOURIAU, C.; Engineered antibodies. *Nature Medicine*, v. 9, n. 1, p. 129-134, 2003.

HURWITZ, H.; FEHRENBACHER, L.; NOVOTNY, W.; CARTWRIGHT, T.; HAINSWORTH, J.; HEIM, W.; Bevacizumab plus irinotecan, fluoroacil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 23, p. 2335-2342, 2004.

IMAP; An IMAP healthcare report: pharmaceuticals & biotech industry global report, 2011. Disponível em:
<http://www imap com/imap/media/resources/IMAP_Report_8_272B8752E0FB3 pdf>. Acessado em 21 de outubro de 2017

IMS HEALTH; Pharmerging markets: picking a pathway to success, 2013. Disponível em: <https://www imshealth com/files/web/Global/Services/Services/IMS_Pharmerging_WP pdf> Acessado em 21 de outubro de 2017.

IQVIA INSTITUTE; 2018 and Beyond: Outlook and Turning Points. Disponível em: <http://www piapr org/clientuploads/PRESENTATIONS/IQVIA_Institute_2018_and_Beyond pdf>. Acessado em 11 de outubro de 2018.

JACOBS, J.; Biotechnology: one of the last great growth frontiers for retail investors. *Forbes*, 2015. Disponível em: <<https://www.forbes.com/sites/johnjacobs/2015/03/04/biotechnology-one-of-the-last-great-growth-frontiers-for-retail-investors/>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

JANEWAY, C. A.; PAUL, T.; WALPORT, M.; SHLOMCHIK, M. J.; Immunobiology, 5th Edition. New York: Garland Science, 2001, 584 p.

JOHNSON, D. B.; PENG C.; SOSMAN, J. A.; Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential. *Therapeutics in Advanced Medical Oncology*, v. 7, n. 2, p. 97–106, 2015.

KAITIN, K. I.; Vaccine products in the R&D pipeline have more than tripled since 2005, *Tufts Center for the Study of Drug Development: Impact Report*, v. 17, n. 4, 2015.

KARNY, G. M.; Patenting Biotechnology. *Recombinant DNA Technical Bulletin*, v. 6, n. 4, p. 145-148, 1983.

KEYTRUDA; Keytruda Safety Data. *Merck Website*. Disponível em: <<https://www.keytruda.com/hcp/classical-hodgkin-lymphoma/adverse-reactions/>>. Acessado em 15 de novembro de 2018.

KINCH, M. S.; HAYNESWORTH, A.; KINCH, S. L.; HOYNER, D.; An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827-2013. *Drug Discovery Today*, v. 19, n. 8, p. 1033-1039, 2014.

KITAMURA, M.; WAINER, D.; Biosimilars lure major drugmakers into the generic biz. *Bloomberg Business Week*, 2013. Disponível em: <<https://www.bloomberg.com/news/articles/2013-03-21/biosimilars-lure-major-drugmakers-into-the-generics-biz>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

KORWEK, E. L.; What are biologics? A comparative legislative, regulatory and scientific analysis. *Food and Drug Law Journal*, v. 62, n. 2, p. 1-49, 2007.

KRUEGER, G.; LANGLEY, R.; LEONARDI, C.; YEILDING, N.; GUZZO, C.; WANG, Y.; DOOLEY, L.; LEBWOHL, M.; A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 6, p. 580-592, 2007.

KUMMER, C.; Biotech & Farma M&A set new record. *Linkedin*. Disponível em: <<https://www.linkedin.com/pulse/20140825051016-3392883-biotech-pharma-m-a-set-new-record>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

LANJOUW, J. O.; Patent protection in the shadow of infringement: simulation estimations of patent value. *Review of Economics Studies*, v. 65, p. 671-710, 1998.

LANJOUW, J. O.; SCHANKERMANN, M.; Stylized facts of patent litigation: value, scope and ownership (Working Paper). *National Bureau of Economics Reports*, n. 6297, 1997, 40 p.

LAWRENCE, S.; Billion dollar babies: biotech drugs as blockbusters. *Nature Biotechnology*, v. 1, n. 8, p. 837-839, 2007.

LEAVY, O.; Therapeutic antibodies: past, present and future. *Nature Reviews Immunology*, v. 10, n. 5, p. 297, 2010.

LEBIEN, T. W.; Fates of human B-cell precursors. *Blood*, v. 96, n. 1, p. 9-23, 2000.

LI, F.; VIJAYASANKARAN, N.; SHEN, A. Y.; KISS, R.; AMANULLAH, A.; Cell culture processes for monoclonal antibody production. *mAbs*, v. 2, n. 5, p. 466-479, 2010.

LIU, J. K. H.; The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 3, p. 113-116, 2014.

LONBERG, N.; HUSZAR, D.; Human antibodies from transgenic mice. *International Reviews of Immunology*, v. 13, n.1, p. 65-93, 1995.

MARKS, L. V.; A healthcare revolution in the making: the story of César Milstein and monoclonal antibodies, 2010. Disponível em: <<http://www.whatisbiotechnology.org/exhibitions/milstein/monoclonals>>. Acessado em 22 de outubro de 2017.

MATRAVES, C.; Market structure, R&D and advertising in the pharmaceutical industry. *The Journal of Industry Economics*, v. 47, p. 169-194, 1999.

MEININGER, D.; Trends in therapeutic antibody discovery. Antibodies for the 21st Century, apresentação de seminário, San Diego, 2016.

MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER (MSKCC); Monoclonal antibodies drugs for cancer treatment, 2008. Disponível em: <<https://www.mskcc.org/blog/monoclonal-antibody-drugs-treatment>>. Acessado em 22 de outubro de 2017.

MICHNICK, S. W.; SIDHU, S. S.; Submitting antibodies to binding arbitration. *Nature Chemical Biology*, v. 4, n. 6, p. 326-329, 2008.

NELSON, A. L.; DHIMOlea, E.; REICHERT, J. M.; Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 9, n. 10, p. 767-774, 2010.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OCDE). Science, Technology and Patents: Patents statistics by Technology. Disponível em: <<http://stats.oecd.org/Index.aspx#>>. Acessado em 11 de outubro de 2018.

PALMER, E. Conquering the complexities of biologics to get to biosimilars. *Fierce Pharma Manufacturing*. Disponível em: <<http://www.fiercepharma.com/regulatory/conquering-complexities-of-biologics-to-get-to-biosimilars>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

PARASCANDOLA, J.; The public health service and the control of biologics. *Public Health Reports*, v. 110, p. 774-775, 1980.

PETERING, J.; Mc MANAMNY, P.; HONEYMAN, J.; Antibody therapeutics: the evolving patent landscape. *New Biotechnology*, v. 25, n. 5, p. 538-544, 2011.

PIER, G. B.; LYCZAK J. B.; WETZLER, L. M.; Immunology, infection and immunity. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2004, 718 p.

PLOSKER, G.; FIGGET, D.; Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*, v. 63, n. 8, p. 803-843, 2003.

PUTNAM, F. W.; LIU, Y. S.; LOW, T. L.; Primary structure of a human IgA1 immunoglobulin: Streptococcal IgA1 protease, digestion, Fab and Fc fragments, and the complete amino acid sequence of the alpha 1 heavy chain. *Journal of Biologic Chemistry*, v. 254, n. 8, p. 2865-2874, 1979.

PwC MoneyTreeTM Life Sciences Report Quarterly Q2, 2015. Disponível em: <<http://www.pwc.com/us/en/technology/moneytree.html>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

QUEEN, C.; SCHNEIDER, W. P.; SELICK, H. E.; PAYNE, P. W.; LANDOLFI, N. F.; DUNCAN, J. F.; AVDALOVIC, N. M.; LEVITT, M.; JUNGHANS, R. P.; WALDMANN, T. A.; A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA*, v. 86, n. 24, p. 10029-10033, 1989.

RANG, H. P.; Pharmacology, 1st Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003, 241 p.

REICHERT, J. M.; ROSENWEIG, C. J.; FADEN, L. B.; DEWITZ, M. C.; Monoclonal antibody success in the clinic. *Nature Biotechnology*, v. 23, n. 9, p. 1073-1078, 2013.

REIS, C.; PIERONI, J. P.; SOUZA, J. O. B.; Biotecnologia para saúde no Brasil. *BNDES Setorial*, v. 32, p. 193-230, 2010.

RHOADES, R. A.; PFLANZER, R. G.; Human Physiology. Belmont: Thomson Learning, 2002, 1058 p.

RIECHMANN, L.; CLARK, M.; WALDMANN, H.; WINTER, G.; Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*, v. 332, n. 6162, p. 323-327, 1988.

SCHWERIN, A.; STOFF, H.; WAHRIG, B.; Biologics, a history of agents made from living organisms in the twentieth century. London: Pickering & Chatto, 2013, 251 p.

SCIENCE NEWSLINE MEDICINE; NIST develops NMR “fingerprint” for monoclonal antibodies, 2015. Disponível em:
<<http://www.sciencenewsline.com/news/2015041600560022.html>>. Acessado em 22 de outubro de 2017.

SCOLNIK, P.; A business perspective. *mAbs*, v. 1, n. 2, p. 179-184, 2009.

SCOTT, J. K.; SMITH, G. P.; Searching for peptide ligands with an epitope library. *Science*, v. 249, n. 4967, p. 386-390, 1990.

SEEBER, S.; ROS, F.; THOREY, I.; TIEFENTHALER, G.; KALUZA, K.; LIFKE, V.; FISCHER, J. A. A.; KLOSTERMANN, S.; ENDL, J.; A robust high throughput platform to generate functional recombinant monoclonal antibodies using rabbit B cells from peripheral blood. *Public Library of Science (PLOS ONE)*, v.9, n. 2, p. 1-14, 2014.

SGRO, C.; Side effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: a bibliographic review. *Toxicology*, v. 105, n.1, p. 23-29, 1995.

SHAUGHNESSY, A. F.; Monoclonal antibodies: magic bullets with a hefty price tag. *BMJ*, v.345, 2012.

SILVER, S.; Industry Surveys: biotechnology. *Standard & Poor's*. Disponível em: <<https://securingalpha.files.wordpress.com/2014/01/biotechnology-2013.pdf>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

SMITH, G. P.; Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*, v. 228, n. 4705, p. 1315-1317, 1985.

SNEADER, W.; Drug Prototypes and their Exploitation. New York: Wiley, 1996, 788 p.

STERN, M. HERRMANN, R.; Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 54, n.1, p. 11-29, 2005.

STORZ, U.; Intellectual property protection: strategies for future antibody inventions. *mAbs*, v. 3, n. 3, p. 310-317, 2011.

SUTTON, J.; Technology and Market Structure, Theory and History. Cambridge: MIT Press, 1998, 692 p.

SYN, N. L. et al.; De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *The Lancet Oncology*. v. 18, n. 12, p. 731–741, 2017.

TAJONAR, A.; How to start a biotech company. *Molecular Biology of the Cell*, v. 25, n. 21, p. 3280-3283, 2014.

TANAKA, R. L.; AMORIM, M. C. S.; O mercado e as possibilidades da indústria de biofármacos no Brasil. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 16, n. 2, p. 86-92, 2014.

TANSEY, E. M.; CATTERALL, P. P.; Monoclonal antibodies: a witness seminar in contemporary medical history. *Medical History*, v. 28, n. 3, p. 322-327.

TEICHER, B. A.; CHARI, R. V. J.; Antibody conjugate therapeutics: challenges and potential. *Clinical Cancer Research*, v. 17, n. 20, p. 6389-6397, 2011.

THERAPEUTIC ANTIBODIES DATABASE (TABS); 3515 Antibodies – June 2016. Disponível em: <<http://tabs.craic.com>>. Acessado em 22 de outubro de 2017.

THURBER, G. M.; SCHIMIDT, M. M.; WITTRUP, K.D.; Antibody tumor penetration: transport opposed by systemic and antigen-mediated clearance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 60, n. 12, p. 1421-1434, 2008.

TORKOMIAN, A. L. V.; Gestão da tecnologia na pesquisa acadêmica: o caso de São Carlos. Tese (Doutorado em Administração), Universidade de São Paulo, 1997, 303 p.

UNDERDOWN, B.; SCHIFF, J.; Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface. *Annual Reviews of Immunology*, v. 4, n. p. 389-417, 1986.

VAN ARNUM, P.; Biosimilars: market weakness and strengths; Biosimilars represent an emerging niche in the biopharmaceutical market, but how strong is their true potential? *Pharmaceutical Technology Sourcing and Management*, v. 8, n. 7, 2012. Disponível em: <<http://www.pharmtech.com/biosimilars-market-weaknesses-and-strengths>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.

VOGEL, C.; COBLEIGH, M.; TRIPATHY, D.; GUTHIEL, J.; HARRIS, L.; FEHRENBACHER, L.; SLAMON, D.; MURPHY, M.; NOVOTNY, W.; BURCHMORE, M.; SHAK, S.; STEWART, S.; First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology*, v. 61, n. Suppl. 2, 37-42, 2001.

WALSH, G.; Biopharmaceutical Benchmarks 2014. *Nature Biotechnology*, v.32, n. 10, p. 992-1000, 2014;

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). General policies for monoclonal antibodies. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/services/inn/generalpoliciesmonoclonalantibodiesjan10.pdf>> Acesso em 22 de outubro de 2017.

WOOF, J.; BURTON, D.; Human antibody-Fc receptor interactions illuminated by crystal structures. *Natural Reviews Immunology*, v. 4, n. 2, p. 89-99, 2004.

YASIKEKO, C.; DECKER, S.; Merck wins record \$2.5 billion patent verdict against Gilead. *Bloomberg*, 2016. Disponível em: < <https://www.bloomberg.com/news/articles/2016-12-15/gilead-told-to-pay-merck-2-54-billion-in-hepatitis-c-royalties>>. Acessado em 21 de outubro de 2017.