

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

ALEX GONÇALVES DE ALMEIDA

**INIBIDOR DE QUINASE – UMA NOVA ABORDAGEM PARA O TRATAMENTO DA  
ARTRITE REUMATOIDE E A PROTEÇÃO PATENTÁRIA NO BRASIL**

Rio de Janeiro

2019

Alex Gonçalves de Almeida

**Inibidor de quinase – uma nova abordagem para o tratamento da artrite  
reumatoide e a proteção patentária no Brasil**

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. Adelaide Maria de Souza Antunes

Coorientadora: Profa. Dra. Iolanda Margherita Fierro

Rio de Janeiro

2019

A447i Almeida, Alex Gonçalves de.

Inibidor de quinase: uma nova abordagem para o tratamento da artrite reumatoide e a proteção patentária no Brasil. / Alex Gonçalves de Almeida. Rio de Janeiro, 2019.  
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, 2019.

117 f.; quad.; figs.

Orientadora: Adelaide Maria de Souza Antunes  
Coorientadora: Iolanda Margherita Fierro

1. Propriedade industrial – Brasil. 2. Patentes – Medicamento – Artrite reumatoide.  
3. Patente – Inibidor de quinase. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil).  
II. Fierro, Iolanda Margherita.

CDU: 347.771:615

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

---

Assinatura

---

Data

Alex Gonçalves de Almeida

**Inibidor de quinase – uma nova abordagem para o tratamento da artrite reumatoide e a proteção patentária no Brasil**

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 24 de janeiro de 2019

Orientadora: Profa. Dra. Adelaide Maria de Souza Antunes  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

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

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Elizabeth Ferreira da Silva  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial  
Profa. Dra. Cristina D'Urso de Souza Mendes Santos  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial  
Prof. Dr. Luiz Antônio d'Ávila  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

**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

Dedico o presente trabalho aos meus pais Celso e Ivone, ao grande amor da minha vida, a minha esposa Ursula, e aos meus dois tesouros, minhas filhas Letícia e Carolina. Eles são o meu alicerce. Eles me fazem buscar todos os dias ser um filho melhor, um marido melhor, um parceiro melhor e um pai melhor. Eles são as minhas maiores riquezas e me fortalecem para seguir em frente nessa caminhada. AMO VOCÊS!

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a essa força maior que comanda o Universo, por colocar na minha vida vários anjos que me ajudaram a enfrentar essa difícil tarefa de redigir uma dissertação de mestrado.

Agradeço em especial a minha esposa Ursula, por todo o apoio e compreensão, pelos finais de semana, dias e noites ao longo dos últimos meses, cuidando das nossas filhas, para que eu pudesse me dedicar a este trabalho. Aproveito para pedir desculpas por sobrecarrega-la e pelos momentos de lazer com a família e amigos de que fomos privados durante esse período. Sem esse anjo na minha vida eu não seria hoje agente da propriedade industrial, eu não estaria aqui agora escrevendo esse texto.

Agradeço a minha filha Letícia, que com apenas cinco anos entendeu as minhas ausências e a minha filha Carolina, com apenas um aninho, que muitas vezes dormiu no meu colo enquanto eu estudava e me dedicava para finalizar este trabalho.

Agradeço aos meus pais Celso e Ivone, que sempre me apoiaram em todas as decisões e momentos da minha vida, e a minha sogra Cristina, também me dando atenção e cuidando das minhas filhas para que eu pudesse me dedicar ao mestrado. Sem eles nada disso seria possível.

Agradeço MUITO as minhas duas ORIENTADORAS, Profa. Adelaide e Profa. Iolanda, por terem acreditado em mim, por todos os puxões de orelha, pela paciência e carinho que tiveram comigo desde o início.

Agradeço a todos os professores e profissionais da Academia do INPI. Em particular agradeço a Patrícia Trotte, que sempre estive disponível para me ajudar e me mostrar os caminhos.

Agradeço aos meus colegas de classe, por toda a troca e ajuda, são pessoas que irei carregar comigo para a vida.

Agradeço aos meus sócios Leonor, Caio e Pedro, por terem me apoiado e segurado a barra nos momentos em que estive fora do escritório, assistindo às aulas do mestrado e redigindo essa dissertação.

A todos vocês, meus mais sinceros agradecimentos!

## RESUMO

ALMEIDA, Alex Gonçalves de. **Inibidor de quinase – uma nova abordagem para o tratamento da artrite reumatoide e a proteção patentária no Brasil**. 2019. 117 f. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2019.

A artrite reumatoide (AR), é uma doença crônica e progressiva, levando o paciente a uma perda da capacidade laboral e da qualidade de vida. A progressão da doença resulta em significativo impacto pessoal, social e econômico, com elevados custos diretos e indiretos. Nos últimos anos o tratamento avançou significativamente, levando o país a considerar cada vez mais a incorporação das novas opções terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a fim de reduzir os custos para o sistema. Nesse sentido, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) vem desempenhando um papel importante na análise do impacto econômico que a incorporação de novas tecnologias pode representar para o país, como a recente recomendação e posterior incorporação feita pelo Ministério da Saúde do citrato de tofacitinibe no tratamento da AR no âmbito do SUS. No presente trabalho foi realizado um levantamento das patentes e/ou pedidos de patentes referentes aos inibidores da Janus quinase (JAK), mais especificamente o citrato de tofacitinibe, recentemente aprovado para uso no Brasil, e o baricitinibe, novo medicamento aprovado para uso na Europa e Estados Unidos da América (EUA). Para a busca de documentos, inicialmente foi utilizada a base de dados *Orange Book*, da agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA). Com os documentos e informações levantadas nessa primeira etapa, a busca foi realizada em outras bases como: a base do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), do Escritório Norte-Americano de Marcas e Patentes (USPTO), do Escritório Europeu da Patentes (EPO) e a *Thomson Reuters Integrity*. A partir dos resultados obtidos nas buscas ficou evidente que a demora do exame no Brasil dos principais pedidos de patente correspondentes aos referidos medicamentos se dá por uma série de fatores, como por exemplo, a falta de alinhamento entre as instituições envolvidas nas políticas públicas de assistência à saúde e na falta de investimento no INPI ao longo dos anos. O potencial de desenvolvimento da indústria nacional fica limitado pela grande demora no exame e concessão de pedidos de patente no Brasil. Portanto, o presente estudo mostra a necessidade de se discutir iniciativas, em adição às muitas que já foram tomadas nos últimos anos pelo próprio INPI, junto com o Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC), atualmente incorporado pelo Ministério da Economia, que possam, de fato, contribuir para um funcionamento mais célere e efetivo do sistema de proteção dos direitos da propriedade industrial no Brasil.

Palavras-chave: Tofacitinibe. Baricitinibe. SUS. Artrite. Reumatoide. Patente. Janus quinase. INPI.

## ABSTRACT

ALMEIDA, Alex Gonçalves de. **Kinase inhibitor – a new approach for the treatment of rheumatoid arthritis and the patent protection in Brazil**. 2019. 117 f. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2019.

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and progressive disease, leading the patient to a loss of work capacity and quality of life. The progression of the disease results in a significant personal, social and economic impact, with high direct and indirect costs. In the last years the treatment has advanced significantly, leading the country to consider the incorporation of new therapeutic options under the Unified Health System (SUS), in order to reduce costs for the system. In this sense, the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) has played an important role in the analysis of the economic impact that the incorporation of new technologies may represent for the country, such as the recent recommendation and later incorporation made by the Ministry of Health of tofacitinib citrate in the treatment of RA under the SUS. In the present work a searching for patents and/or patent applications concerning Janus kinase inhibitors (JAK) was conducted, more specifically concerning the tofacitinib citrate, recently approved for use in Brazil, and the baricitinib, a new drug approved for use in Europe and United State of America (USA). For the search of documents, the Orange Book database of the US Food and Drug Administration (FDA) was initially used. With the documents and information collected in the first stage, the search was carried out in other bases such as: the data bases of the National Institute of Industrial Property (INPI), the US Patent and Trademark Office (USPTO), the European Patent Office (EPO) and Thomson Reuters Integrity. From the results obtained it was evident that the delay of the exam in Brazil of the main patent applications corresponding to these medicines is due to a series of factors, such as the lack of alignment between the institutions involved in the public health care policies and the lack of investment in INPI over the years. The development potential of the domestic industry is limited by the large delay in the examination and granting of patent applications in Brazil. Therefore, the present study shows the need to discuss initiatives, in addition to the many that have already been taken in recent years by INPI itself, together with the Ministry of Industry, Foreign Trade and Services (MIDIC), currently incorporated by Ministry of Economy, which may, in fact, contribute to a faster and more effective functioning of the system of protection of industrial property rights in Brazil.

Keywords: Tofacitinib. Baricitinib. SUS. Arthritis. Rheumatoid. Patent. Janus kinase. INPI.



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Medicamentos disponíveis no SUS.....	25
Quadro 2 –	Projeção da população elegível para tratamento da AR no SUS.....	29
Quadro 3 –	Taxa de incorporação do tofacitinibe em substituição aos MMCD biológicos.....	29
Quadro 4 –	Custo incremental de cada MMCD Biológico ofertado pelo SUS em relação ao tofacitinibe, na dose de manutenção.....	30
Quadro 5 –	Impacto orçamentário do tofacitinibe (custo total do tratamento), sob perspectiva do SUS com PIS/COFINS e ICMS e desoneração a partir do segundo ano de incorporação.....	31
Quadro 6 –	Impacto orçamentário (com PIS/COFINS e ICMS, considerando desoneração a partir do segundo ano): custos evitados ao longo de cinco anos.....	31
Quadro 7 –	Inibidores da JAK aprovados e novos compostos em estudo clínico.....	36
Quadro 8 –	Busca de documentos de patente no Brasil.....	54
Quadro 9 –	Lista de documentos adicionais relacionados ao citrato de tofacitinibe e seus correspondentes no Brasil.....	56
Quadro 10 –	Resumo dos dados referentes à patente PI 0016263-9.....	57
Quadro 11 –	Resumo dos dados referentes ao pedido PI 0214761-0.....	60
Quadro 12 –	Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112015020453-8..	62
Quadro 13 –	Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112013019223-2..	64
Quadro 14 –	Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112014013224-0..	66
Quadro 15 –	Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112017013253-2..	69
Quadro 16 –	Busca de documentos de patente no Brasil.....	72
Quadro 17 –	Lista de documentos adicionais relacionados ao citrato de tofacitinibe e seus correspondentes no Brasil.....	73
Quadro 18 –	Resumo dos dados referentes ao pedido PI 0909040-1.....	73
Quadro 19 –	Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112017024613-9..	75

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Linha temporal da aprovação regulatória dos inibidores da JAK.....	36
Figura 2 –	Economia em aquisições no âmbito das PDP.....	40
Figura 3 –	Página de busca do Orange Book com setas em vermelho indicando os passos na realização da busca.....	47
Figura 4 –	Página de busca da base PAIR com setas em vermelho indicando os passos na realização da busca.....	48
Figura 5 –	Página de busca da base do INPI com setas em vermelho indicando os passos na realização da busca.....	49
Figura 6 –	Página do Orange Book mostrando o resultado da busca usando a palavra-chave TOFACITINIB.....	51
Figura 7 –	Página do Orange Book com a marcação em vermelho indicando os documentos de patente relacionados ao medicamento Xeljanz® (5mg).....	52
Figura 8 –	Página do Orange Book com marcação em vermelho e azul indicando os documentos de patente relacionados ao medicamento Xeljanz XR®.....	53
Figura 9 –	Página da base PAIR com a marcação em vermelho indicando o número do pedido de prioridade reivindicada pela patente US N° 6,956,041.....	54
Figura 10 –	Página do Orange Book mostrando o resultado da busca usando a palavra-chave BARICITINIB.....	70
Figura 11 –	Página do Orange Book com a marcação em vermelho indicando os documentos de patente relacionados ao medicamento Olumiant® (2mg).....	71
Figura 12 –	Ordem cronológica do processamento da patente PI 0016263-9 .....	78
Figura 13 –	Ordem cronológica do processamento do pedido de patente PI 0909040-1.....	82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPA	<i>Anti-Citrullinated Protein Antibody</i>
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite Reumatoide
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COFINS	Contribuição para Financiamento de Seguridade Social
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COPCORD	<i>Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases</i>
DP	<i>Drug product</i>
DS	<i>Drug Substance</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPO	<i>European Patent Office</i>
EUA	Estados unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAI	Grupo de Articulação Interinstitucional
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
JAK	Janus Kinase
LFM	Laboratório Farmacêutico da Marinha
MDIC	Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença

MS	Ministério da Saúde
NCE	<i>New Chemical Entity</i>
NRTK	<i>Non-Receptor Tyrosine Kinase</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAIR	<i>Patent Application Information Retrieval</i>
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PIS	Programa de Integração Social
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PPH	<i>Patent Prosecution Highway</i>
PTK	<i>Protein Tyrosine Kinase</i>
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RPI	Revista da Propriedade Industrial
RTK	<i>Receptor Tyrosine Kinase</i>
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
TYK2	<i>Tyrosine Kinase two</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
Geral .....	18
Específicos .....	18
<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO 1 – ARTRITE REUMATOIDE .....</b>	<b>20</b>
1.1 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS .....	20
<b>CAPÍTULO 2 – TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E IMPACTO ECONÔMICO .</b>	<b>23</b>
2.1 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E RECOMENDADOS NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) .....	23
2.2 IMPACTO ECONÔMICO NO ÂMBITO DO SUS .....	27
<b>CAPÍTULO 3 – INIBIDORES DE QUINASE .....</b>	<b>33</b>
3.1 NOVA ABORDAGEM NO TRATAMENTO DE ARTRITE REUMATOIDE ....	33
<b>CAPÍTULO 4 – POLÍTICAS PÚBLICAS E PROPRIEDADE INDUSTRIAL .....</b>	<b>38</b>
4.1 O SUS E AS PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP) .....	38
4.2 PROPRIEDADE INDUSTRIAL .....	41
<b>CAPÍTULO 5 – METODOLOGIA .....</b>	<b>46</b>
5.1 BASES DE DADOS UTILIZADAS .....	46
5.2 ESTRATÉGIAS USADAS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS DOCUMENTOS DE PATENTE .....	47
5.2.1 Etapa 1 – Busca na base de dados <i>Orange Book</i> – FDA .....	47
5.2.2 Etapa 2 – Busca dos documentos identificados na etapa 1 na base de dados PAIR – USPTO .....	48
5.2.3 Etapa 3 – Busca dos documentos correspondentes na base de dados	

do INPI – Brasil .....	49
<b>5.2.4 ETAPA 4: Busca complementar de documentos em outras bases de dados e no INPI .....</b>	<b>50</b>
<b>CAPÍTULO 6 – RESULTADOS .....</b>	<b>51</b>
6.1 CITRATO DE TOFACITINIBE (Xeljanz®) .....	51
<b>6.1.1 Resultado da busca na base de dados <i>Orange Book</i>–FDA (ETAPA 1) .....</b>	<b>51</b>
<b>6.1.2 Resultado da busca na base de dados PAIR – USPTO (ETAPA 2) e na base de dados do INPI – Brasil (ETAPA 3) .....</b>	<b>53</b>
<b>6.1.3 Resultado da busca complementar de documentos em outras bases de dados e no INPI (ETAPA 4) .....</b>	<b>55</b>
<b>6.1.4 Dos documentos encontrados .....</b>	<b>57</b>
6.1.4.1 Patente PI 0016263-9 .....	57
6.1.4.2 Pedido de Patente PI 0214761-0 .....	60
6.1.4.3 Pedido de Patente BR 112015020453-8 .....	62
6.1.4.4 Pedido de Patente BR 112013019223-2 .....	64
6.1.4.5 Pedido de Patente BR 112014013224-0 .....	66
6.1.4.6 Pedido de Patente BR 112017013253-2 .....	69
6.2 BARICITINIBE (Olumiant®) .....	70
<b>6.2.1 Resultado da busca na base de dados <i>Orange Book</i>–FDA (ETAPA 1) .....</b>	<b>70</b>
<b>6.2.2 Resultado da busca na base de dados PAIR – USPTO (ETAPA 2) e na base de dados do INPI – Brasil (ETAPA 3) .....</b>	<b>71</b>
<b>6.2.3 Resultado da busca complementar de documentos em outras bases de dados e no INPI (ETAPA 4) .....</b>	<b>72</b>
<b>6.2.4 Dos documentos encontrados .....</b>	<b>73</b>
6.2.4.1 Pedido de Patente PI 0909040-1.....	73
6.2.4.2 Pedido de Patente BR 112017024613-9 .....	75
<b>CÁPITULO 7 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>77</b>

7.1 CITRATO DE TOFACITINIBE (Xeljanz®) .....	77
7.2 BARICITINIBE (Olumiant®) .....	81
<b>CONCLUSÕES</b> .....	83
<b>RECOMENDAÇÕES PARA PRÓXIMOS TRABALHOS</b> .....	87
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	89
<b>APÊNDICE A</b> – Documentos de patente relacionados ao citrato de tofacitinibe e seus correspondentes no Brasil .....	94
<b>APÊNDICE B</b> – Documentos de patente relacionados ao baricitinibe e seus correspondentes no Brasil .....	99
<b>ANEXO A</b> – Parecer Técnico de Anuência da ANVISA referente a pedido de patente .....	103
<b>ANEXO B</b> – Chamada pública Laboratório Farmacêutico da Marinha .....	107
<b>ANEXO C</b> – Ata de Reunião Laboratório Farmacêutico da Marinha .....	113

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de etiologia ainda não totalmente elucidada, caracterizada por um processo crônico de inflamação da membrana sinovial, causando deformação das articulações, dor e perda de movimentos pela destruição da cartilagem óssea. O caráter crônico e progressivo da doença pode levar a importante limitação funcional, com perda da capacidade laboral e da qualidade de vida, resultando em significativo impacto social e econômico, com elevados custos diretos e indiretos. Nos últimos 30 anos foram vistos avanços significativos no tratamento, passando de um simples manejo da dor para uma modificação de fato no curso da doença, retardando a sua progressão e levando até mesmo à remissão da doença em uma parcela significativa dos pacientes (SUBRAMANIAN, 2017). Isto deve-se ao uso dos chamados Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), DMARD, do inglês *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*<sup>1</sup>, medicamentos de origem sintética ou biológica, sendo os de origem biológica os que mais impactam nos custos para o Sistema Único de Saúde (SUS).

Em junho de 2012, a agência reguladora americana, *Food and Drug Administration* (FDA), aprovou o citrato de tofacitinibe (Xeljanz®), um medicamento sintético, como o primeiro MMCD inibidor da família de proteínas tirosina quinases, particularmente as Janus quinases (JAK), para tratamento da AR nos Estados Unidos (FDA, 2012; MACFARLANE, 2014). O desenvolvimento e aprovação deste medicamento representou uma nova abordagem no tratamento da doença, uma vez que apresenta mecanismo de ação distinto dos demais medicamentos disponíveis. Em fevereiro de 2017, o baricitinibe (Olnuminat®), um novo medicamento sintético da mesma classe do tofacitinibe, também considerado um MMCD alvo-específico, inibidor seletivo das JAK, teve a sua primeira aprovação para uso pela agência reguladora europeia, *European Medicines Agency* (EMA), para o tratamento da AR na Europa (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017). Os dois medicamentos se

---

<sup>1</sup> Este trabalho irá se referir aos medicamentos capazes de modificar o prognóstico da doença como MMCD.



encontram disponíveis nos Estados Unidos e na Europa. No Brasil, até o momento, apenas o tofacitinibe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2014 (MOTA, 2015) para uso no tratamento de AR, como opção quando na falha dos MMCD biológicos, após recomendação feita pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em novembro de 2016, a qual foi posteriormente republicada no relatório final de recomendação Nº 241 de janeiro de 2017.

Segundo projeções realizadas pela CONITEC, a incorporação do medicamento na lista do SUS, como opção ao uso de MMCD biológicos no tratamento da AR, pode representar uma economia acumulada em cinco anos de cerca de R\$ 185 milhões para os cofres públicos. Embora o relatório da CONITEC pareça ser bem completo ao analisar os estudos de segurança e eficácia do citrato de tofacitinibe, bem como os custos do tratamento da AR e o impacto econômico que a inclusão deste medicamento como opção de tratamento no âmbito do SUS causaria no orçamento do Estado, o mesmo não aborda a questão da propriedade industrial, nem mesmo de forma superficial. Mesmo que a CONITEC não tenha como foco abordar tal questão, as informações referentes aos direitos de propriedade industrial atrelados a um medicamento são de fundamental importância para a tomada de decisão e planejamento estratégico do Ministério da Saúde (MS). O Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), autarquia federal responsável pelo exame e concessão dos direitos relativos à propriedade industrial no país exerce papel central nesta questão. É fato que o INPI vem enfrentando o já velho e conhecido problema do atraso no exame dos pedidos de patente (*backlog*<sup>2</sup>). Tal atraso influi diretamente na projeção de custos desses medicamentos que são importantes para suprir as demandas do Estado, bem como na tomada de decisão estratégica para capacitação produtiva e tecnológica do país e fortalecimento do complexo industrial químico-farmacêutico nacional.

Considerando o custo elevado do tratamento da AR para o país e o potencial dos inibidores da JAK no tratamento da doença, se torna estratégico, não somente do ponto de vista econômico, mas também como uma janela de

---

<sup>2</sup> *Backlog*: expressão da língua inglesa usada pelo próprio INPI para resumir o acúmulo de pedidos de patente esperando por exame e decisão final dentro do Instituto.

oportunidade para o fortalecimento da indústria químico-farmacêutica nacional, analisar o cenário patentário referente a essa nova classe de medicamentos, mais especificamente o citrato de tofacitinibe e o baricitinibe no Brasil.

Este trabalho foi dividido em sete capítulos e conclusão. O primeiro capítulo apresenta as características da AR. O segundo, os tratamentos disponíveis e o impacto econômico no Brasil. O terceiro, os inibidores de quinase. O quarto, as políticas públicas e a propriedade industrial. A metodologia utilizada para determinar a proteção patentária no Brasil está apresentada no quinto capítulo e os resultados obtidos, mostrando os principais documentos de patente encontrados, no sexto. No sétimo capítulo está a discussão dos resultados e, por fim, apresenta-se a conclusão do presente estudo e recomendações para trabalhos futuros.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Analisar o cenário patentário dos inibidores da JAK no Brasil, mais especificamente do citrato de tofacitinibe e do baricitinibe.

### Objetivos específicos

- ♦ Levantar a proteção patentária referente ao citrato de tofacitinibe e ao baricitinibe no Brasil e identificar os pedidos ou patentes mais relevantes e diretamente associados aos medicamentos correspondentes que estão no mercado.
- ♦ Analisar o *status* e o trâmite dos principais pedidos e/ou patentes do citrato de tofacitinibe e do baricitinibe no Brasil.

## JUSTIFICATIVA

Considerando os gastos públicos com medicamentos, que são significativos e crescentes no Brasil, a alta dependência externa brasileira no setor químico-farmacêutico e o atraso no exame de pedidos de patente pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial, a elucidação do cenário de proteção patentária dos inibidores da JAK, mais especificamente do citrato de tofacitinibe, medicamento já aprovado no Brasil para tratamento da AR, e do baricitinibe, medicamento já aprovado na Europa e nos Estados Unidos, mas ainda não aprovado no Brasil, é extremamente relevante. Muito embora a incorporação do tofacitinibe como alternativa aos MMCD biológicos no tratamento da AR no âmbito do SUS possa representar uma redução de custos totais apreciável segundo o relatório de recomendação da CONITEC, o mesmo parece não ter considerado possíveis direitos referentes à propriedade industrial que possam recair sobre o medicamento no Brasil, impactando nos custos de aquisição e nas estratégias de produção nacional.

As informações levantadas nesse estudo podem servir de base para a tomada de decisão estratégica tanto por parte do governo, quanto da indústria químico-farmacêutica nacional, ajudando a definir janelas de oportunidade para a inovação, principalmente no que tange ao aumento da celeridade nos exames de pedidos de patente e/ou planejamento e produção de novos medicamentos genéricos, contribuindo com o esforço do governo para fortalecer e reduzir o déficit da balança comercial do setor químico-farmacêutico brasileiro.

## CAPÍTULO 1- ARTRITE REUMATOIDE

### 1.1 CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por inflamação e comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas, causando dor, deformidade e uma condição muitas vezes incapacitante (MOTA, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma prevalência da AR de cerca de 0,3 a 1% na maioria dos países desenvolvidos, sendo mais comum em mulheres (SYMMONS, 2002; WOOLF, 2003). Em países em desenvolvimento essa prevalência se mostra variada, com alguns estudos mostrando taxas menores, outros mostrando taxas similares e outros taxas maiores do que as encontradas em países desenvolvidos (SYMMONS, 2002; RUDAN, 2015). Segundo a OMS, nos países em desenvolvimento, após 10 anos do início da doença, pelo menos 50% dos pacientes não conseguem manter um emprego em tempo integral.

No Brasil existem poucos estudos demonstrando a prevalência da doença. Em um estudo multicêntrico, Marques-Neto e colaboradores (1993) mostraram uma prevalência em adultos variando entre 0,2 e 1,0% nas macrorregiões brasileiras, a saber: Belém, Natal, Brasília, Campinas e Curitiba. Em 2004, Senna e colaboradores conduziram um estudo na cidade de Montes Claros, região norte do estado de Minas Gerais, utilizando como metodologia o COPCORD (Programa Orientado para a Comunidade para o Controle de Doenças Reumáticas, do inglês *Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases*), a fim de estimar a prevalência de doenças reumáticas no Brasil. O estudo mostrou que para AR a estimativa da prevalência seria de cerca de 0,46% da população, o que representaria quase um milhão de pessoas, confirmando o achado do estudo multicêntrico realizado em 1993. Os estudos realizados no Brasil mostram que a AR acomete predominantemente

as mulheres, com maior incidência na faixa etária de 30 a 70 anos, o que vai ao encontro com os resultados demonstrados em estudos realizados em outras regiões (SYMMONS, 2002; WOOLF, 2003; SENNA, 2004; MOTA, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A AR é uma doença autoimune, crônica e progressiva, com apresentação clínica, prognóstico e gravidade bastante variáveis. É uma doença inflamatória, que afeta as articulações e pode gerar dano estrutural. O sistema imune exerce um importante papel no processo inflamatório e consequentes danos estruturais. O processo se inicia com a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, desencadeado por um fator provavelmente autoimune ou infeccioso. Observa-se um infiltrado linfocítico nas regiões perivasculares e proliferação de células, com consequente angiogênese, hiperplasia sinovial e formação de *pannus*<sup>3</sup> que levam à destruição articular, cartilágnea e óssea, durante a progressão da doença (IAIN, 2011; CONITEC, 2017).

Apesar da etiopatologia da AR ainda não ser inteiramente conhecida, a doença parece envolver uma interação complexa entre fatores genéticos e desencadeadores ambientais, como tabagismo e agentes infecciosos (FIRESTEIN, 2012). Estudos mostraram o aumento da incidência entre familiares, principalmente entre gêmeos monozigóticos, sugerindo um componente genético em sua etiopatogênese (IAIN, 2011). Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*), considerado o principal fator genético no desenvolvimento da doença (IAIN, 2011; USNAYO, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A associação com o antígeno HLA-DRB1 tem sido confirmada em pacientes positivos para o fator reumatoide<sup>4</sup> ou Anticorpos Anti-Peptídeos Citrulinados (ACPA) (IAIN, 2011). Diversos alelos de HLA-DRB1 vem sendo associados a AR em populações variadas. Em um estudo brasileiro, com pacientes em sua maioria mestiça e representativa da diversidade do povo, os principais fatores

---

<sup>3</sup> Tecido conjuntivo granular e vascularizado formado pela inflamação e proliferação da membrana sinovial.

<sup>4</sup> Anticorpo, mais frequentemente da classe IgM, embora possa ser de outros isotipos, dirigido contra a porção Fc de outra imunoglobulina (IgG). É encontrado no soro de cerca de 70% dos pacientes com artrite reumatoide.

de risco para o desenvolvimento da doença foram a presença dos alelos HLA-DRB1 EC (epítipo compartilhado) e a detecção de anticorpos ACPA (USNAYO, 2011).

A forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações, com caráter crônico e destrutivo. Em um estudo de 2010, Mota e colaboradores avaliaram pacientes com AR inicial, e os dados obtidos sugerem que a apresentação clínica mais comum seja a poliartrite aguda, cerca de 70% dos casos, com sinovite persistente nas mãos, cerca de 91% dos casos, e rigidez matinal prolongada até mais de duas horas. A AR geralmente afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés, e geralmente os dois lados, igualmente, em uma distribuição simétrica, embora qualquer articulação sinovial possa ser afetada. Em pacientes com doença estabelecida e agressiva, a maioria das articulações será afetada ao longo do tempo (NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS, 2009).

## **CAPÍTULO 2 – TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E IMPACTO ECONÔMICO**

### **2.1 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E RECOMENDADOS NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

Sem o tratamento adequado, o curso da doença é progressivo e leva o paciente a uma relevante limitação funcional, perda da capacidade laboral e da qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal, social e econômico, com elevados custos diretos e indiretos (CHERMONT, 2008; DE AZEVEDO, 2008; VENSON, 2011; BUENDGENS, 2013; OLIVEIRA, 2015; GOMES, 2017). O diagnóstico precoce e início imediato e intensivo do tratamento com MMCD são fundamentais para o controle do avanço da doença e estão associados a uma maior probabilidade de alcançar a sua remissão (FURST, 2011). O período inicial da doença, conhecido como AR inicial, são os doze primeiros meses. Este período configura uma janela de oportunidade terapêutica onde a intervenção farmacológica tem uma alta probabilidade de alterar o curso da doença (FURST, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Antes dos anos 80, poucas eram as opções de medicamentos que apresentavam alguma efetividade no tratamento e na modificação do curso da AR. O manejo da doença se dava majoritariamente pelo controle dos sintomas, com o uso de anti-inflamatórios, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticoides, muitas vezes apresentando toxicidade elevada com o uso a longo prazo. Já no final dos anos 80, o metotrexato se tornou amplamente aceito como uma opção altamente eficaz, permanecendo até os dias de hoje como o MMCD de primeira linha no tratamento. No final dos anos 90 surgiu uma nova classe de MMCD, os medicamentos de origem biológica, potentes agentes imunomoduladores que revolucionaram mais uma vez o tratamento da AR (MACFARLANE, 2014). Mesmo com este avanço, uma porcentagem significativa dos pacientes continua a sofrer com recaídas, falta de resposta às terapias com MMCD biológicos, custos de tratamento elevados e toxicidades intoleráveis ao uso da medicação disponível (MACFARLANE,



2014).

Atualmente, o objetivo terapêutico no tratamento é não somente controlar o avanço da doença, mas alcançar a sua remissão total, através de um diagnóstico cada vez mais precoce e do início imediato e agressivo do tratamento com os MMCD (FURST, 2011). Sempre que um novo medicamento demonstra capacidade de alterar o curso da doença e, por conseguinte, apresenta potencial de levar o paciente à remissão da mesma, este é avaliado com base nos estudos realizados até o momento. Essa avaliação é necessária para que se defina a recomendação não somente de sua inclusão no arsenal de medicamentos disponíveis para tratamento no Brasil, dependendo do seu custo-benefício, como também de sua indicação de uso. No geral, um medicamento novo ainda necessita de estudos adicionais com um número maior de usuários para que se tenha confirmação do seu potencial de uso como primeira opção de tratamento. Nesse caso, embora tenha mostrado potencial na remissão da doença, o Tofacitinibe foi recomendado em um primeiro momento como mais uma opção de tratamento da AR, quando da falha das terapias já utilizadas. Nesse sentido, a Sociedade Brasileira de Reumatologia anunciou, no dia 14 de setembro de 2017, durante o 34º Congresso Brasileiro de Reumatologia, o novo protocolo clínico e as novas diretrizes de terapêuticas da AR, aprovados pela portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017 e publicados no Diário Oficial da União nº 03 de 04 de janeiro de 2018. O novo documento foi elaborado levando em consideração o Relatório de Recomendação Final nº 241 de janeiro de 2017 da CONITEC, o qual recomendou o uso do citrato de tofacitinibe no tratamento da AR ativa, moderada a severa, com resposta inadequada a um ou mais MMCD sintéticos convencionais e/ou biológicos. O documento também considerou as portarias nº 34, de setembro de 2016, e nº 38/SCTIE/MS, de 30 de novembro de 2016, que, com base nas recomendações da CONITEC, tornaram públicas a decisão de adequar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da AR, no sentido de alinhamento de todos os MMCD disponíveis no SUS (Quadro 1), bem como a inclusão do citrato de tofacitinibe como opção no tratamento da AR. Além disso, o MS incluiu o tofacitinibe na lista de produtos estratégicos para o SUS para o ano de 2017, Portaria nº 704, de 8 de março

de 2017, estando elegível para apresentação de propostas no programa Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), para transferência de tecnologia, no ano de 2017.

Quadro 1: Medicamentos disponíveis no SUS

<b>MMCD Sintéticos convencionais</b>	metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina
<b>MMCD Biológicos – Inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF)</b>	adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe
<b>MMCD Biológico – Bloqueador de coestimulação do linfócito T</b>	abatacepte
<b>MMCD Biológico – Depletor de linfócito B</b>	rituximabe
<b>MMCD Biológico – Bloqueador do receptor de interleucina-6</b>	tocilizumabe
<b>MMCD Sintético – Inibidor da JAK</b>	citrato de tofacitinibe

Fonte: Elaboração própria, com dados do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da AR (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Pelas novas diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), a abordagem na utilização do arsenal terapêutico no tratamento da AR deve seguir as fases:

- Fase 1: Uso de MMCD sintéticos convencionais, sendo o metotrexato a primeira escolha terapêutica. Em caso de contraindicação do metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos cloroquina ou hidroxicloroquina podem passar a ser a primeira opção.
- Fase 2: Em caso de falha da monoterapia inicial, ou seja, persistência da atividade da doença moderada ou alta após três meses de tratamento (com doses plenas), recomenda-se tanto a

substituição do MMCD sintético convencional por outro MMCD sintético convencional em monoterapia quanto a associação do MMCD sintético convencional em uso a um ou dois MMCD sintéticos convencionais. As associações recomendadas são: metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina); metotrexato com sulfassalazina; metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice); e metotrexato com leflunomida. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo.

- Fase 3: Após seis meses com os diferentes esquemas terapêuticos das fases 1 – 2 e na persistência da atividade da doença moderada ou alta, recomenda-se o uso de um MMCD biológico ou do tofacitinibe, sendo que qualquer que seja o escolhido, deve ser utilizado em associação aos MMCD sintéticos convencionais: metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida. Apenas para os casos de contraindicação absoluta a estes MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico ou com o tofacitinibe.
- Fase 4: após pelo menos seis meses de terapia combinada ou de monoterapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por três meses) ou tofacitinibe e na persistência da atividade da doença moderada ou alta, pode ser realizada a substituição por um outro MMCD biológico ou, caso não utilizado na Fase 3, por citrato de tofacitinibe.

Em relação ao baricitinibe, este ainda não aparece nas recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia como mais uma opção, uma vez que ainda não foi aprovado no Brasil. Ainda não se tem notícias se o laboratório fabricante do medicamento irá solicitar o registro para sua comercialização no país.

## 2.2 IMPACTO ECONÔMICO NO ÂMBITO DO SUS

O Brasil tem hoje grande dependência externa de medicamentos e insumos farmacêuticos, causando um déficit na balança comercial crescente nos últimos anos, de cerca de US\$ 2,7 milhões em 2006 para cerca de US\$ 6,8 milhões em 2016. Acumulando durante esse período, um déficit total de cerca de US\$ 64 milhões na balança comercial de insumos e medicamentos (ABIQUIFI, 2018).

Com o avanço na política de acesso a medicamentos e a crescente incorporação tecnológica no âmbito do SUS, a participação das despesas com a compra de medicamentos no orçamento do MS vem aumentando. Estas passaram de cerca de 6,6% do orçamento total do MS em 2003 para cerca de 14,6% em 2017 (INTERFARMA, 2017). Entre o período de 2008 a 2015 os recursos do MS alocados para a compra de medicamentos elevaram-se em cerca de 74%, passando de R\$ 8,5 bilhões para atingir cerca de R\$ 14,8 bilhões (DAVID, 2018).

Em relação a AR, os gastos com o tratamento também são crescentes no Brasil. Segundo o novo protocolo clínico e as novas diretrizes de terapêuticas da AR, o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais e melhora a capacidade funcional.

O tratamento medicamentoso inclui não somente MMCD de origem sintética ou biológica, como também os AINES, glicocorticoides e imunossuppressores, os quais elevam ainda mais os custos referentes ao tratamento. O controle da doença é alcançado com o uso de MMCD, sendo os de origem sintética, convencionais, a primeira linha de tratamento recomendado e a classe de medicamentos mais dispensada. Os MMCD de origem biológica representam a segunda linha de tratamento, sendo associados aos MMCD sintéticos em caso de falha da monoterapia inicial (MACFARLANE, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Apesar de serem dispensados em quantidade menor comparados aos MMCD sintéticos, os custos elevados dos MMCD de origem biológica representam a maior parte

dos gastos com o tratamento da AR para o SUS (OLIVEIRA, 2015).

Segundo estudo realizado por Oliveira (2015), no período de 2010 a 2014 foram dispensados 3,74 milhões de unidades farmacêuticas para o tratamento da AR no Brasil, gerando um custo para o Ministério da Saúde (MS) de R\$ 1,03 bilhões. O percentual médio de gastos com o tratamento da AR no Brasil, em relação aos recursos disponíveis no MS foi de 5,76%, o que representa um valor alto, visto que se fosse dividido igualmente o orçamento disponível pelo total de doenças atendidas pelo SUS, teríamos uma média de 1,26% dos recursos a serem destinados para cada doença.

Além disso, há uma tendência crescente na quantidade de medicamentos dispensados, que passaram de 560.525 unidades farmacêuticas em 2010 para 986.181 em 2014, um crescimento de 75,93%, o que mostra que os gastos com o tratamento da AR vêm aumentando ao longo dos anos, e a tendência é que continuem crescendo com o aumento da perspectiva de vida da população. No período 2010-2014, as mulheres demandaram 82,06% das unidades farmacêuticas dispensadas no SUS para o tratamento da AR e os homens apenas 17,93% (OLIVEIRA, 2015). Entre as classes de medicamentos, os MMCD de origem biológica foram os que mais demandaram recursos, representando um impacto de 99,14% no orçamento destinado a AR no período. Já em relação às dispensações, os MMCD de origem sintética lideram nas dispensações, representando 69,24%, seguidos dos MMCD de origem biológica, com 30,27% do total de dispensações (OLIVEIRA, 2015).

O relatório de recomendação da CONITEC (2017) faz uma projeção de cinco anos, a partir dos dados de 2016, da população elegível para o tratamento com MMCD biológicos e tofacitinibe (Quadro 2) e da taxa de incorporação do tofacitinibe no tratamento (Quadro 3), baseado nos dados do SUS. Nessa projeção, a população ativa para tratamento no SUS aumentaria ano a ano, passando de 50.315 pessoas em 2015 para 67.303 em 2020.

Quadro 2: Projeção da população elegível para tratamento da AR no SUS

	2015	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Crescimento de mercado	-	8%	7%	6%	5%	4%
População ativa AR SUS*	50.315	54.340	58.144	61.633	64.714	67.303

AR: artrite reumatoide; SUS: Sistema Único de Saúde.

\* Dados disponíveis pelo DATASUS, obtidos por meio do TABNET. Agosto de 2016

Fonte: CONITEC, 2017.

Quadro 3: Taxa de incorporação do tofacitinibe em substituição aos MMCD biológicos

	Tofacitinibe %	MMCD Biológicos %
Ano 1	2%	98%
Ano 2	6%	94%
Ano 3	8%	92%
Ano 4	10%	90%
Ano 5	16%	84%

Fonte: CONITEC, 2017.

A taxa de incorporação do tofacitinibe, considerando as diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia que o coloca como opção somente quando da falha do tratamento com biológicos, aumentaria gradativamente ano a ano, ao contrário dos MMCD biológicos, que, ao serem substituídos pelo tofacitinibe no tratamento, apresentariam queda gradativa ano a ano.

Em relação à projeção de custos com a inclusão do tofacitinibe como opção ao tratamento com resposta inadequada a um ou mais MMCD, o relatório da CONITEC (2017) considera como um dos cenários possíveis, a desoneração de impostos (ICMS<sup>5</sup> e PIS/COFINS<sup>6</sup>) do medicamento a partir do segundo ano após a incorporação. Para tal cenário, o custo unitário do

<sup>5</sup> ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

<sup>6</sup> PIS - Programa de Integração Social / COFINS - Contribuição para Financiamento de Seguridade Social: São contribuições tributárias de caráter social aplicadas à pessoas jurídicas, com o objetivo de financiar, por exemplo: seguro-desemprego e abono no caso do PIS, e previdência social e saúde pública no COFINS.

tofacitinibe seria de R\$ 1.300,00 no primeiro ano e de R\$ 910,00 a partir do segundo ano, já sem impostos.

Nesse cenário de desoneração, o relatório da CONITEC (2017) mostra uma análise orçamentária do custo incremental do tratamento com cada MMCD biológico ofertado pelo SUS em relação ao tofacitinibe, conforme apresentado no quadro 4. Além dos custos dos medicamentos, foram considerados também os custos adicionais relativos ao uso de medicamentos concomitantes, custos de administração dos medicamentos via intravenosa ou sub cutânea, do acompanhamento dos pacientes e da manutenção da cadeia fria e desperdício de MMCD biológicos. Além desses fatores, para o tofacitinibe foram também incluídos os custos do manejo do Herpes-zoster (evento adverso importante relatado nos estudos do tofacitinibe) e o custo de associação com metotrexato (R\$ 163,55/ano), uma vez que a indicação inicial é do uso em combinação com outro MMCD sintético.

Quadro 4: Custo incremental de cada MMCD Biológico ofertado pelo SUS em relação ao tofacitinibe, na dose de manutenção

Medicamentos		% de Mercado atual	Custo unitário ao MS	Custo tratamento Anual por paciente (manutenção)*	Custo anual Incremental vs tofacitinibe por paciente	Custo anual Ponderado por paciente (Manutenção)
Tofacitinibe <sup>1</sup>	VO	NA	R\$ 910,00	R\$ 11.135,47		
Etanercepte	SC	29,8%	R\$ 330,85	R\$ 18.185,96	R\$ 7.050,49	R\$ 5.419,42
Adalimumabe	SC	34,8%	R\$ 659,68	R\$ 18.131,10	R\$ 6.995,63	R\$ 6.309,62
Infliximabe	IV	6,9%	R\$ 920,36	R\$ 17.705,35	R\$ 6.569,88	R\$ 1.221,67
Abatacepte	IV	5,3%	R\$ 458,38	R\$ 17.823,21	R\$ 6.687,74	R\$ 944,63
Tocilizumabe	SC	6,1%	R\$ 195,34	R\$ 17.431,57	R\$ 6.296,11	R\$ 1.063,33
Golimumabe	SC	10,6%	R\$ 1.276,98	R\$ 16.221,65	R\$ 5.086,19	R\$ 1.719,50
Certolizumabe	SC	4,0%	R\$ 459,10	R\$ 11.724,27	R\$ 588,81	R\$ 468,97
Rituximabe	IV	2,6%	R\$ 1.920,00	R\$ 16.506,91	R\$ 5.371,44	R\$ 429,18
Custo médio ponderado com Biológico/Ano						R\$ 17.576,31
Custo incremental médio ponderado com MMCD biológico/ano, por paciente, em relação ao tofacitinibe						R\$ 6.440,84

<sup>1</sup> Custo de Tofacitinibe sem impostos (ICMS e PIS/COFINS)

<sup>2</sup> Custo dos comparadores com doses variáveis são apresentados apenas na dose de manutenção sem considerar eventuais doses de ataque.

\* Esse valor inclui o tratamento da Herpes-Zoster leve a moderada, considerando a prevalência de 3,9% apenas para tofacitinibe.

Fonte: CONITEC, 2017.

Considerando o *Market share* dos medicamentos incorporados pelo SUS, ou seja, a parcela que corresponde a cada MMCD biológico do total de MMCD biológicos dispensados pelo SUS para o tratamento da AR. O resultado dessa análise mostrou que o tofacitinibe pode representar uma economia incremental média ponderada anual de R\$ 6.440,84 por paciente.

Considerando as projeções de população e da taxa de incorporação do tofacitinibe, a economia projetada para o MS aumentaria de cerca de R\$ 1,8 milhões no segundo ano para R\$ 66 milhões no quinto ano, conforme mostrado no quadro 5.

Quadro 5: Impacto orçamentário do tofacitinibe (custo total do tratamento), sob perspectiva do SUS com PIS/COFINS e ICMS e desoneração a partir do segundo ano de incorporação

	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Custo total AR com tofacitinibe	R\$ 948.477.276,33	R\$ 993.052.828,90	R\$ 1.036.124.993,66	R\$ 1.065.177.155,32	R\$ 1.096.591.828,10
Custo total AR sem tofacitinibe	R\$ 950.294.861,86	R\$ 1.015.111.901,53	R\$ 1.074.993.511,57	R\$ 1.121.267.244,71	R\$ 1.162.714.328,87
Impacto Orçamentário Bruto	-R\$ 1.817.585,53	-R\$ 22.059.072,63	-R\$ 38.868.517,91	-R\$ 56.090.089,39	-R\$ 66.122.500,77

AR = artrite reumatoide

Fonte: CONITEC, 2017.

A economia acumulada no período de cinco anos com a incorporação do tofacitinibe seria de aproximadamente R\$ 185 milhões, nesse cenário em que o medicamento tem desoneração dos impostos (ICMS e PIS/COFINS) a partir do segundo ano da incorporação, conforme mostrado no quadro 6.

Quadro 6: Impacto orçamentário (com PIS/COFINS e ICMS, considerando desoneração a partir do segundo ano): custos evitados ao longo de cinco anos



	Impacto	Diferença %
Ano 1	-R\$ 1.817.585,53	-0,19%
Ano 2	-R\$ 22.059.072,63	-2,17%
Ano 3	-R\$ 38.868.517,91	-3,62%
Ano 4	-R\$ 56.090.089,39	-5,00%
Ano 5	-R\$ 66.122.500,77	-5,69%
Em 5 anos	-184.957.766,29	-16,7%

Fonte: CONITEC, 2017.

Tanto os dados apresentados pela CONITEC (2017) quanto os resultados obtidos pelo estudo realizado por Oliveira (2015) mostram uma curva de crescimento ascendente no número de pacientes acometidos pela AR e atendidos pelo SUS nos últimos anos, com projeção de manter a mesma tendência de crescimento para os próximos cinco anos. Com isso o impacto do tratamento da AR no orçamento do MS só aumenta, o que torna cada vez mais necessária a busca de alternativas terapêuticas, além da incorporação de novas tecnologias na lista do SUS, que permitam a negociação de preços com as empresas detentoras dos direitos de exploração, a fim de reduzir o impacto econômico, mantendo o atendimento à população e reduzindo a dependência e vulnerabilidade do MS e do SUS ao mercado externo.

## CAPÍTULO 3 – INIBIDORES DE QUINASE

### 3.1 NOVA ABORDAGEM NO TRATAMENTO DE ARTRITE REUMATOIDE

Apesar de todos os avanços no manejo da doença, os pacientes continuam a sofrer com recaídas, falta de resposta às terapias, custo elevado do tratamento disponível e efeitos adversos intoleráveis à medicação. Essas preocupações motivam a continuação dos estudos e a busca por novos alvos terapêuticos.

Novas informações sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na AR foram adquiridas na última década. Com base nessas informações, novas terapias vêm sendo concebidas. O desenvolvimento de novos fármacos de origem biológica baseou-se em uma compreensão crescente da doença. Um grupo de fármacos foi desenvolvido para atuar em alvos específicos, bloqueando células, como os linfócitos B, ou moléculas mensageiras chave, como citocinas. A produção de citocinas, a partir de inúmeras populações de células sinoviais, parece ser central para a patogênese da doença, e as principais citocinas envolvidas são o fator de necrose tumoral alfa - TNF- $\alpha$ , a interleucinas 1 e 6 (NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS, 2009).

O TNF- $\alpha$ , por exemplo, desempenha um papel fundamental através da ativação da expressão de citocinas e quimiocinas, expressão de moléculas de adesão, proteção de fibroblastos, promoção da angiogênese, supressão de células T reguladoras e indução de dor (IAIN, 2011). A inibição do TNF- $\alpha$  vem sendo utilizada com sucesso como alvo terapêutico no tratamento da AR, com um número relevante de medicamentos biológicos disponíveis, incluindo o adalimumabe, o certolizumabe, o etanercepte, o golimumabe e o infliximabe.

A sinalização a partir do ambiente externo para o interior e núcleo da célula é crucial para a resposta imune e inflamatória e tem implicações nas doenças autoimunes. Nos últimos anos as proteínas tirosina quinases surgiram como uma nova abordagem para o tratamento da AR, uma vez que muitas

destas enzimas desempenham um papel fundamental na resposta inflamatória. A elucidação da atividade dessas moléculas de sinalização intracelular complexas levou ao desenvolvimento de inibidores específicos (IAIN, 2011).

As proteínas tirosina quinases (PTK, do inglês *Protein Tyrosine Kinases*) são responsáveis pela transferência do grupo fosfato do trifosfato de adenosina (ATP) a grupos hidroxila de resíduos de tirosina. As PTK dividem-se em tirosina quinases receptoras (RTK, do inglês *Receptor Tyrosine Kinases*), proteínas transmembrânicas, ativadas por um ligante extracelular e tirosina quinases não receptoras (NRTK, do inglês *Non-Receptor Tyrosine Kinases*), proteínas citoplasmáticas, que podem ser reguladas por diferentes mecanismos (IAIN, 2011).

As Janus quinases (JAK, do inglês *Janus Associated Kinases*), tirosina quinases não receptoras, foram descobertas nos anos 90. A família JAK consiste de quatro membros, JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase-2 (TYK2). Essas moléculas desempenham um papel central na sinalização de citocinas quando acopladas a moléculas denominadas Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT, do inglês *Signal Transducer and Activator of Transcription*). A via JAK/STAT é responsável pela transdução de sinal de múltiplas citocinas, como interferon, interleucina, e fatores estimuladores de colônia. Após a ligação da citocina ao seu receptor, a JAK se associa seletivamente ao domínio citoplasmático deste receptor, levando à fosforilação e ativação de STAT. As STAT são proteínas de ligação de DNA que, uma vez fosforiladas, dimerizam e translocam para o núcleo onde regulam a transcrição de genes STAT-dependentes. JAK1 e JAK3 têm um papel relevante na resposta inflamatória, enquanto JAK2 está envolvida na hematopoiese (MACFARLANE, 2014).

Em meados da década de 90, demonstrou-se que mutações na JAK3 levam a uma imunodeficiência combinada severa devido à falha na sinalização das citocinas e subsequente falha no desenvolvimento de células B, células T e células *natural killer*. Tal descoberta demonstrou o papel potencial das JAK como imunomoduladores, o que vem sendo confirmado com o desenvolvimento de novos fármacos que atuam inibindo especificamente a

JAK (MACFARLANE, 2014).

O citrato de tofacitinibe, um MMCD de origem sintética, alvo-específico, foi o primeiro inibidor de tirosina quinase, inibidor seletivo de JAK1, JAK3, e em menor extensão de JAK2, aprovado para uso no tratamento de AR. A primeira aprovação foi nos Estados Unidos em junho de 2012 para o tratamento de AR moderada e severa (FDA, 2012; MACFARLANE, 2014). Em dezembro 2014, o citrato de tofacitinibe foi então aprovado ANVISA) como mais uma opção para o tratamento de AR moderada e severa no Brasil (MOTA, 2015). Em março de 2017 foi também aprovado na Europa para uso no tratamento de AR moderada e severa (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017).

O baricitinibe é outro medicamento de base sintética, da mesma classe do citrato de tofacitinibe, inibidor seletivo da JAK1 e JAK2, também indicado para o tratamento da AR moderada e severa. Em estudos pré-clínicos, o baricitinibe interferiu na sinalização de citocinas inflamatórias como interleucina-6 e interleucina-23 (MACFARLANE, 2014). Em dezembro de 2016, o Comitê Europeu para produtos medicinais para uso humano - CHMP recomendou a aprovação do baricitinibe como opção para o tratamento da AR. Em fevereiro de 2017 a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso do baricitinibe na Europa para pacientes com AR moderada a severa, quando o tratamento padrão com MMCD não funcionar suficientemente bem ou se os pacientes não podem tolerá-los (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017). Recentemente, em maio de 2018, o baricitinibe (Olnuminat®) foi então aprovado pelo FDA para tratamento da AR nos Estados Unidos (FDA, 2018), não tendo ainda previsão para chegar ao mercado brasileiro. Na figura 1 vê-se uma linha temporal das aprovações regulatórias dos inibidores da JAK que já estão no mercado.

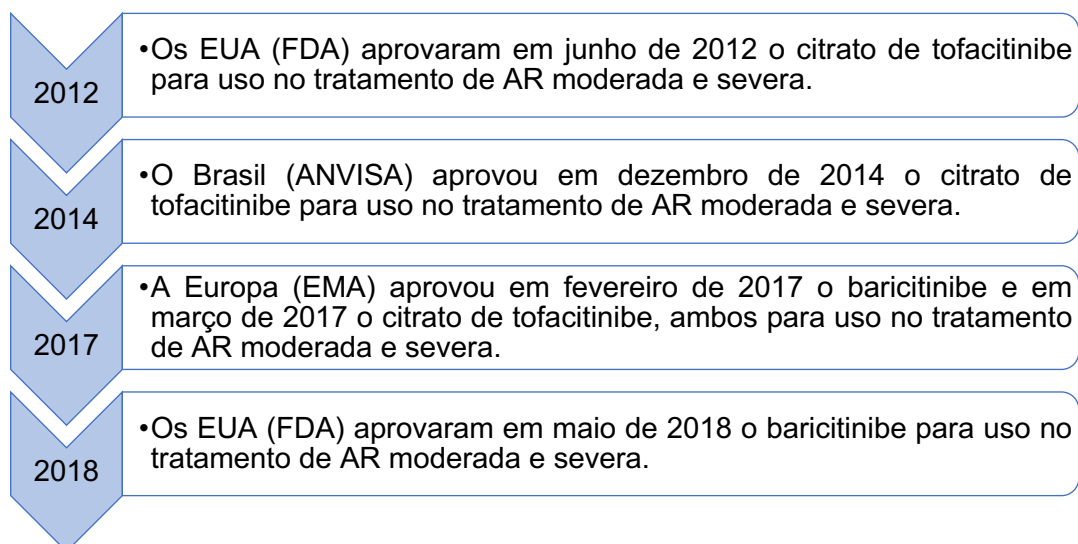
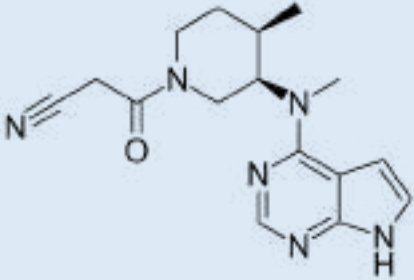


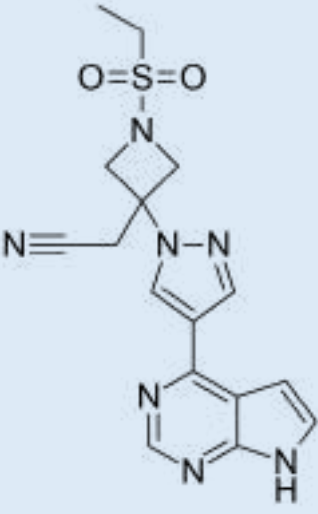
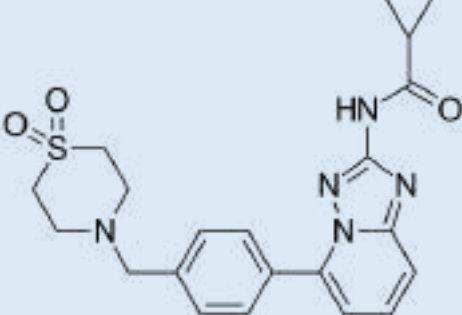
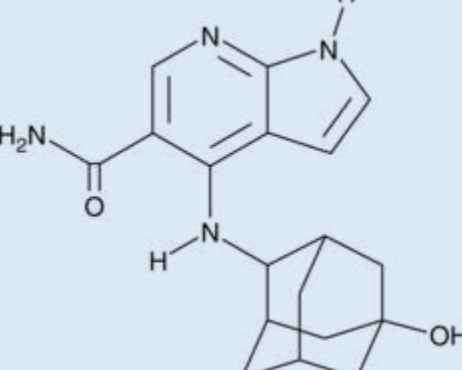
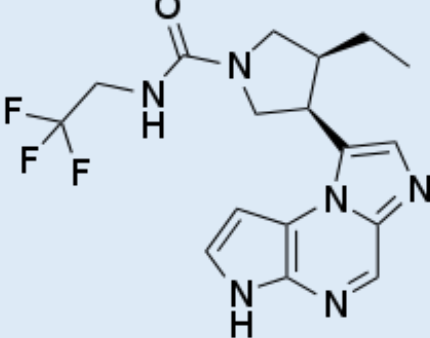
Figura 1 - Linha temporal da aprovação regulatória dos inibidores da JAK

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos no FDA, EMA e ANVISA

Outros inibidores da JAK já estão em estudos clínicos de fase I, II e III para o tratamento da AR. No quadro 7 estão representados os inibidores da JAK aprovados para uso no tratamento da AR e alguns exemplos dos novos inibidores em fase III de estudos clínicos.

Quadro 7: Inibidores da JAK aprovados e novos compostos em estudo clínico

Composto (Nome comercial)	Estrutura química	Estágio atual de desenvolvimento
<b>Tofacitinibe</b> (Xeljanz®)		Aprovado para tratamento da AR pelo FDA (EUA), EMA (Europa) e ANVISA (Brasil)

<p><b>Baricitinibe</b> (Olumiant®)</p>	 <p>The chemical structure of Baricitinibe features a central pyrazole ring. One nitrogen of the pyrazole is substituted with a 4-ethylsulfonyl-4,5-dihydro-1H-imidazolidine-2-ylmethyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-cyanoethyl group. The pyrazole ring is also connected at its 3-position to a 7H-pyrazolo[4,3-b]pyridine system.</p>	<p>Aprovado para tratamento da AR pelo EMA (Europa) e FDA (EUA)</p>
<p><b>Filgotinibe</b></p>	 <p>The chemical structure of Filgotinibe consists of a central benzene ring. One side of the benzene ring is connected to a 4-(cyclopropylamino)pyridine-2-ylmethyl group. The other side is connected to a 4-(methylsulfonyl)piperidin-1-ylmethyl group.</p>	<p>Em fase III de estudo clínico (GALAPAGOS, 2016)</p>
<p><b>Peficitinibe</b></p>	 <p>The chemical structure of Peficitinibe features a central pyrazolo[4,3-b]pyridine system. It is substituted with a 2-amino-1-((1R,2R,3R,4R,5R)-5-hydroxy-1,2,3,4,5-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethyl group and a 4-aminobenzoyl group.</p>	<p>Em fase III de estudo clínico (ASTELLAS, 2018)</p>
<p><b>Upadacitinibe</b></p>	 <p>The chemical structure of Upadacitinibe features a central pyrazolo[4,3-b]pyridine system. It is substituted with a 2-((1R,2R,3R,4R)-4-ethyl-2-((trifluoromethyl)amino)pyrrolidin-1-yl)ethyl group and a 4-aminobenzoyl group.</p>	<p>Em fase III de estudo clínico (ABBVIE, 2017)</p>

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos nas agências reguladoras e artigos citados.

## CAPÍTULO 4 – POLÍTICAS PÚBLICAS E PROPRIEDADE INDUSTRIAL

### 4.1 O SUS E AS PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO (PDP)

O SUS foi pensado e construído para atender aos direitos previstos na Constituição Federal de 1988, a qual garantiu a todo cidadão brasileiro o acesso universal à saúde. O direito à assistência farmacêutica no âmbito do SUS foi garantido posteriormente, com a Política Nacional de Medicamentos (PNM), Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Por esta portaria, a PNM tem como propósito: *“garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”*. Assim, as suas principais diretrizes são: a definição de medicamentos essenciais<sup>7</sup>, a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a sua regulamentação sanitária.

Uma das justificativas que embasaram a implementação da PNM foi o aumento das modificações qualitativas e quantitativas no consumo de medicamentos. Houve uma influência direta dos indicadores demográficos, com uma clara tendência de aumento na expectativa de vida, gerando um maior consumo de medicamentos e um maior custo social. Além disso, uma desarticulação da assistência farmacêutica no âmbito dos serviços de saúde acarretou a falta de priorização na adoção, pelos profissionais médicos, de produtos padronizados constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). A implementação da PNM determinou um papel mais ativo do MS na atualização periódica da RENAME e na sua divulgação, a fim de orientar a padronização, quer da prescrição, quer do abastecimento de medicamentos, principalmente no âmbito do SUS (MS - Portaria nº 3.916, de

---

<sup>7</sup> Medicamentos essenciais: a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu em 2002 como essenciais, aqueles medicamentos que satisfazem as necessidades prioritárias de saúde da população. Sua seleção leva em conta, além da sua pertinência para a saúde pública, provas de sua eficácia e segurança, e sua eficiência comparativa em relação ao seu custo. Devem estar disponíveis permanentemente, nas formas apropriadas, a todos os segmentos da sociedade e a determinação dos medicamentos que se consideram essenciais é responsabilidade de cada país.

30 de outubro de 1998).

O estímulo à produção nacional de medicamentos, previsto pela PNM, se tornou uma questão importante em prol do desenvolvimento tecnológico nacional, dado o gigantesco mercado que foi criado. Com o poder e demanda do Estado, o SUS se transformou ao longo dos anos em um sistema robusto de compra de fármacos, medicamentos, equipamentos e serviços ligados à saúde. As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) foram então concebidas como uma política pública que, com uma série de contrapartidas, usa a demanda do Estado para compras públicas de medicamentos e equipamentos no âmbito do SUS de forma mais organizada. O objetivo das PDP são não somente capacitar os laboratórios públicos oficiais e fortalecer as indústrias farmoquímica e farmacêutica nacionais, internalizando a produção de bens que oneram a balança comercial, mas também usar o poder de compra do Estado para incentivar e criar um ambiente propício para o desenvolvimento tecnológico nacional.

As PDP foram estabelecidas pela Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012, do MS, posteriormente revogada pela Portaria nº 2.532, de 12 de novembro de 2014, principal instrumento que define e baliza atualmente as PDP, consolidando as diretrizes e critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para aquisição pelo SUS. Em resumo, as PDP se baseiam em um contrato de parceria estratégica envolvendo uma empresa privada, estrangeira ou nacional, um laboratório público oficial e o próprio MS. A empresa privada sendo a detentora ou desenvolvedora da tecnologia de produção de um medicamento (englobando também a produção do Insumo Farmacêutico Ativo - IFA ou componentes tecnológicos críticos) ou produto estratégico para o país. Tal contrato vincula a compra do referido medicamento pelo MS, desde que algumas contrapartidas sejam atendidas, como, por exemplo, que a tecnologia seja transferida para o laboratório oficial nacional dentro de um prazo de 10 anos (MS - Portaria nº 2.532, de 12 de novembro de 2014).

Dados de 2009 a 2015 mostram que a aquisição de medicamentos e produtos pelo SUS, no âmbito das PDP, vem aumentando significativamente ao longo dos anos, totalizando R\$ 9,1 bilhões acumulados no período, sendo cerca de R\$ 2,7 bilhões somente em 2015. Em comparação, as aquisições



governamentais na área da saúde no ano de 2015 foram de cerca de R\$ 16 bilhões (RAUEN, 2017).

Segundo dados divulgados pelo MS (MS – Economia em aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)), de 2011 a março de 2017 se estima uma economia total de cerca de R\$ 4,68 bilhões<sup>8</sup> em aquisições feita pelo SUS no âmbito das PDP (Figura 2).

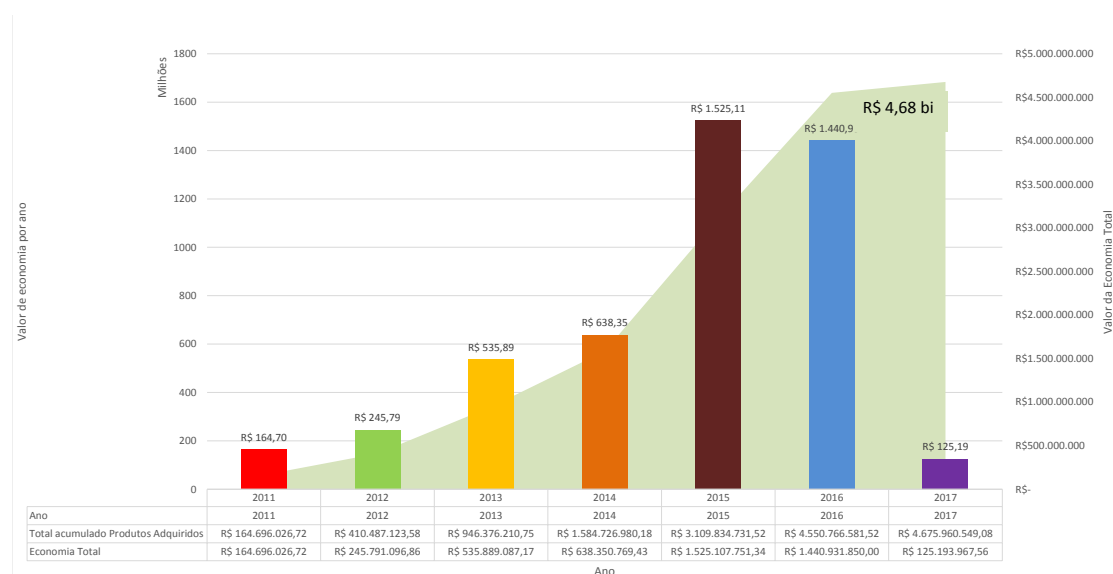


Figura 2 - Economia em aquisições no âmbito das PDP

Fonte: Ministério da Saúde – Economia em aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Os números estimados até o momento pelo MS mostram o potencial das PDP e fortalecem o entendimento de que representam um avanço da política industrial para o complexo de saúde no Brasil. No entanto, existem alguns entraves que ainda precisam ser discutidos e melhorados. Por exemplo, a propriedade industrial é um elemento crítico dentro do processo das PDP, visto que interfere diretamente na lista de produtos estratégicos do SUS, bem como nos contratos, uma vez que quando envolvem produtos protegidos por

<sup>8</sup> O cálculo da economia gerada através de aquisições realizadas no âmbito das PDP entre os anos de 2011 a março de 2017 foi realizado considerando a soma dos valores da economia anual de cada produto objeto da PDP (diferença entre o valor anual gasto na compra anterior ao estabelecimento da PDP, em valor unitário, e aquela realizada no âmbito da PDP).

patentes, principalmente quando se trata da proteção do composto ativo *per se*, esta deve pertencer ao laboratório que será parceiro na transferência de tecnologia. De outro modo, fica difícil produzir um medicamento genérico sem que haja: ou uma licença com o detentor do direito no Brasil ou que ele mesmo esteja envolvido e interessado na parceria. Por outro lado, quando se fala de patentes que protegem uma composição farmacêutica ou processo de produção, mas o composto ativo, já está fora de proteção, não necessariamente o detentor do direito precisa estar envolvido na parceria. Nesse segundo cenário, existe ainda a possibilidade de se verificar rotas alternativas para produção do medicamento genérico sem que o mesmo possa infringir direitos de terceiros.

#### 4.2 PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A propriedade industrial ocupa considerável relevância no contexto das políticas públicas do setor farmacêutico, tanto como mecanismo de incentivo à inovação e desenvolvimento de novos medicamentos, quanto para o acesso a estes medicamentos pela população. Contudo, mesmo sendo ponto estratégico e de alta relevância para qualquer política que vise fortalecer o parque industrial químico-farmacêutico nacional, esta não vem sendo, já há bastante tempo, tratada com a merecida prioridade pelo Estado.

O Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), autarquia federal responsável pela gestão do sistema brasileiro de concessão e garantia de direitos de propriedade industrial, dentre eles as patentes de invenção, vem enfrentando problemas estruturais devido à falta de investimento e prioridade dos sucessivos governos. Mesmo com todos os esforços do INPI, juntamente com o Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC)<sup>9</sup>, que nos últimos anos tomaram várias medidas importantes para enfrentar o problema, como por exemplo: contratação de novos examinadores; digitalização da base

---

<sup>9</sup> A partir de 01 de janeiro de 2019 o MDIC ira compor o Ministério da Economia

de dados do INPI; assinatura de programas de parceria com outros escritórios de patente no mundo para aproveitamento de exame de patentes – *Patent Prosecution Highway* (PPH); dentre outras medidas, ainda assim está longe de conseguir prover o serviço com a celeridade que se necessita. Com quadro de examinadores e funcionários ainda insuficiente e verba limitada pelo governo, mesmo sendo uma autarquia superavitária e com previsão legal de ser financeiramente independente, o Instituto não vem conseguindo, ao longo dos anos, efetuar os investimentos necessários para dar conta do volume de pedidos de patente depositados. Em agosto de 2018 havia um total de 213.573 pedidos de patente pendentes de decisão, segundo o relatório de estoque de pedidos de patente publicado pelo INPI (INPI, Relatório de Estoque de Pedidos de Patente, 2018) com um atraso na tramitação de tais processos (*backlog*) demandando cerca de 11 anos para uma decisão (INPI, Indicadores de Propriedade Industrial, 2018).

Em algumas áreas tecnológicas, como na divisão de fármacos, a média de atraso ultrapassa os 13 anos (INPI, Relatório de Atividades INPI 2017). Vale aqui lembrar que um pedido na área farmacêutica só pode ser concedido após anuência previa da ANVISA. Durante anos existiu um desentendimento entre os órgãos (ANVISA e INPI). Essa sobreposição de competências no exame de pedidos de patente na área farmacêutica só acarretou em mais demora para análise e concessão de um pedido de patente nessa área. Isso significa que os pedidos de patente da área farmacêutica estão sendo decididos, pelo menos a grande maioria, após 10 anos da data do depósito. O artigo 40 da Lei de Propriedade Industrial (Lei Nº 9.279/96 – LPI) prevê que, uma vez concedida, a patente de invenção vigorará pelo prazo de 20 anos contados a partir da data de depósito, e o parágrafo único deste mesmo artigo condiciona a contagem deste prazo ao momento da concessão da patente, não podendo este ser menor do que 10 anos a contar da data da concessão. Ou seja, segundo os números divulgados pelo INPI, a grande maioria dos pedidos atualmente examinados, e eventualmente concedidos, na área farmacêutica terão um período de vigência muito maior dos que os 20 anos previstos na LPI. Desta forma, o *backlog* de patentes no INPI atua onerando, cada vez mais, a capacidade aquisitiva do MS no âmbito do SUS e dos demais consumidores

diretos ou indiretos, o que impacta diretamente e de forma incisiva no cumprimento do direito a saúde no país. Além disso, o *backlog* gera um cenário de insegurança jurídica, comprometendo a oportunidade de geração de tecnologias alternativas e até inibindo as atividades inovativas endógenas, perpetuando assim o *gap* tecnológico do país perante os países desenvolvidos.

O reconhecimento da proteção dos direitos de propriedade industrial é fundamental para garantir o desenvolvimento tecnológico. O que se discute é o impacto quando o processo de reconhecimento e garantia de tal direito não se dá de forma célere. Este impacto deve ser considerado e urgentemente discutido, a fim de trazer para a luz dos fatos alternativas que possam reequilibrar o sistema de propriedade industrial brasileiro, conferindo a segurança jurídica necessária para criar um ambiente propício ao desenvolvimento tecnológico no país, sem que haja prejuízo de qualquer uma das partes.

Como mais uma tentativa de mitigar o atraso no exame desses pedidos, principalmente considerando os que envolvam tecnologia relacionada ao diagnóstico, tratamento ou profilaxia das doenças de maior interesse nacional, o INPI, junto com o MDIC publicou em 2013 a Resolução Nº 80, posteriormente alterada pela Resolução Nº 217/2018, definindo a possibilidade do MS solicitar ao INPI a priorização do exame de pedidos de patente de produtos e processos farmacêuticos, bem como de equipamentos e materiais relacionados ao complexo da saúde. Esta Resolução também abriu a possibilidade para o depositante ou terceiros interessados de solicitarem ao INPI a priorização do exame de pedidos, ficando estes restritos somente aos pedidos relacionados a produtos, processos, equipamentos e/ou materiais de uso em saúde, diretamente relacionados ao diagnóstico, profilaxia e tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - AIDS, do câncer, de doenças raras<sup>10</sup> ou de

---

<sup>10</sup> Art. 5º §1º da Resolução Nº 217/2018: “Entende-se por Doenças Raras, como aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS)”.

doenças negligenciadas<sup>11</sup>.

Na prática, fica a pergunta se, de fato, o MS vem utilizando tal ferramenta ou, até mesmo, se tem capacidade operacional para identificar, precocemente, pedidos de patente que compreendam tecnologia relevante para o complexo da saúde, a fim de solicitar ao INPI a priorização no exame destes pedidos. Vale lembrar que, em 2017, o INPI e a ANVISA chegaram a um acordo em relação à participação do Instituto e da Agência no processo de concessão de patentes na área farmacêutica. Tal acordo foi oficializado via Portaria Conjunta Nº 1, de 12 de abril de 2017, pondo, aparentemente, um fim a uma discussão que se arrastou por muitos anos em relação à sobreposição de competências no exame de pedidos de patente na área farmacêutica, a qual só trouxe mais insegurança jurídica e demora no exame, onerando ainda mais a sociedade. A referida Portaria definiu que o fluxo de trabalho entre INPI e ANVISA seria invertido. O INPI passaria a enviar para anuência da ANVISA todos os pedidos de patente na área farmacêutica logo após o exame ter sido requerido, ou seja, antes de o INPI dar início ao exame substantivo de mérito. A ANVISA por sua vez seguirá realizando a anuência prévia, atendendo ao disposto no Artigo 229-C<sup>12</sup> da LPI, apenas limitando sua análise à luz da saúde pública. O risco à saúde foi então caracterizado quando o produto farmacêutico compreender ou o processo farmacêutico resultar em substância cujo uso tenha sido proibido no país. O exame dos requisitos de patenteabilidade permanecerá de inteira competência do INPI. Foi também facultada a ANVISA a possibilidade de apresentar subsídios técnicos, com fulcro nos requisitos de patenteabilidade, durante o exame do pedido pelo INPI, para aqueles pedidos de patente que contenham produto ou processo farmacêutico considerados de interesse para as políticas de medicamentos ou para a assistência farmacêutica no âmbito do SUS. Além disso, o acordo inclui também a criação do Grupo de Articulação Interinstitucional - GAI, constituído pela Portaria

---

<sup>11</sup> Art. 5º §2º da Resolução Nº 217/2018: “Entende-se por Doenças Negligenciadas, tendo como base um compêndio das doenças listadas pelo Ministério da Saúde (MS) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), aquelas relacionadas no Anexo I, desta Resolução”.

<sup>12</sup> Art. 229-C da Lei nº 9.279, de 1996: “A concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.”

conjunta Nº 2, de 20 de outubro de 2017, que vem aprimorando os fluxos entre as duas instituições, definindo as matérias que serão avaliadas pela ANVISA e discutindo as diretrizes. No entanto, apesar dos avanços em relação à comunicação entre os órgãos, ainda não está claro se seria competência da ANVISA, além de apresentar subsídios técnicos para auxiliar o exame do INPI, comunicar ao MS sobre a necessidade de requerer o exame prioritário de determinado pedido de patente junto ao INPI, em acordo com a Resolução do INPI Nº 217 de 03/05/2018 (alterou a Resolução nº 80 de 19/03/2013 <sup>13</sup>), ou até mesmo fazer tal requerimento diretamente ao INPI, como representante do MS. Parece que dentro desta discussão se espera que a ANVISA exerça o papel de identificar tais pedidos e o de informar ao INPI ou ao MS da necessidade de priorizar tais exames. No entanto, mesmo a ANVISA participando do processo de patenteamento de pedidos na área farmacêutica em conjunto com o INPI e sendo, dentro do MS, o órgão com maior capacidade de identificar pedidos de interesse nacional, como faria para identificar, no momento precoce do processamento de um pedido de patente, que, de fato, se trata de um pedido relevante, um processo ou produto farmacêutico com real potencial de impactar a saúde pública no Brasil?

Assim, diante do atual problema do *backlog* enfrentado pelo INPI e da relevância que as patentes ocupam no contexto de políticas públicas do setor farmacêutico, não somente pela inovação e desenvolvimento, mas também, e não menos importante, pelo acesso aos seus produtos, é que nesta dissertação de mestrado pretende-se trazer uma contribuição prática para enfrentar tal problema.

---

<sup>13</sup> A Resolução do INPI Nº 80 de 19/03/2013 disciplinou a priorização do exame de pedidos de patente de produtos e processos farmacêuticos, bem como equipamentos e materiais relacionados à saúde pública, em particular aqueles considerados estratégicos no âmbito do SUS.

## CAPÍTULO 5 – METODOLOGIA

Para avaliar o cenário patentário dos inibidores da JAK, particularmente o citrato de tofacitinibe e o baricitinibe, adotou-se uma estratégia de busca específica.

### 5.1 BASES DE DADOS UTILIZADAS

- a) *Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* – base de dados do FDA que disponibiliza informações referentes aos documentos de patente americanos vigentes, que envolvem medicamentos de origem sintética aprovados para comercialização, bem como as datas que estas patentes expiram;
- b) *PAIR - public Patent Application Information Retrieval* – base de dados do Escritório Norte-Americano de Marcas e Patentes (USPTO) onde se tem acesso às informações referentes aos pedidos de patente ou patentes norte-americanas;
- c) *INPI* – Base de dados – onde se tem acesso às informações referentes aos pedidos de patente e patentes brasileiras;
- d) *Thomson Reuters Integrity* - base de dados específica para a área farmacêutica, que integra não somente informações biológicas e químicas dos medicamentos, como também documentos de patente relacionados;
- e) *Espacenet patent search* – base de dados do escritório europeu de patentes (EPO) – além de possuir informações e documentos referentes aos pedidos de patente ou patentes europeias, essa base possui informações de pedidos de patente, ou patentes da mesma família, depositados em vários países diferentes.

## 5.2 ESTRATÉGIAS USADAS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS DOCUMENTOS DE PATENTE

### 5.2.1 Etapa 1 – Busca na base de dados *Orange Book* – FDA

No caso de medicamentos aprovados para comercialização nos EUA, como o citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) e o baricitinibe (Olumiant®), o ponto de partida para identificar as principais patentes foi a consulta ao *Orange Book*.

Foram utilizadas *TOFACITINIB* e *BARICITINIB*, respectivamente, como palavras-chave. Um exemplo de como a busca foi realizada pode ser visto na figura 3.

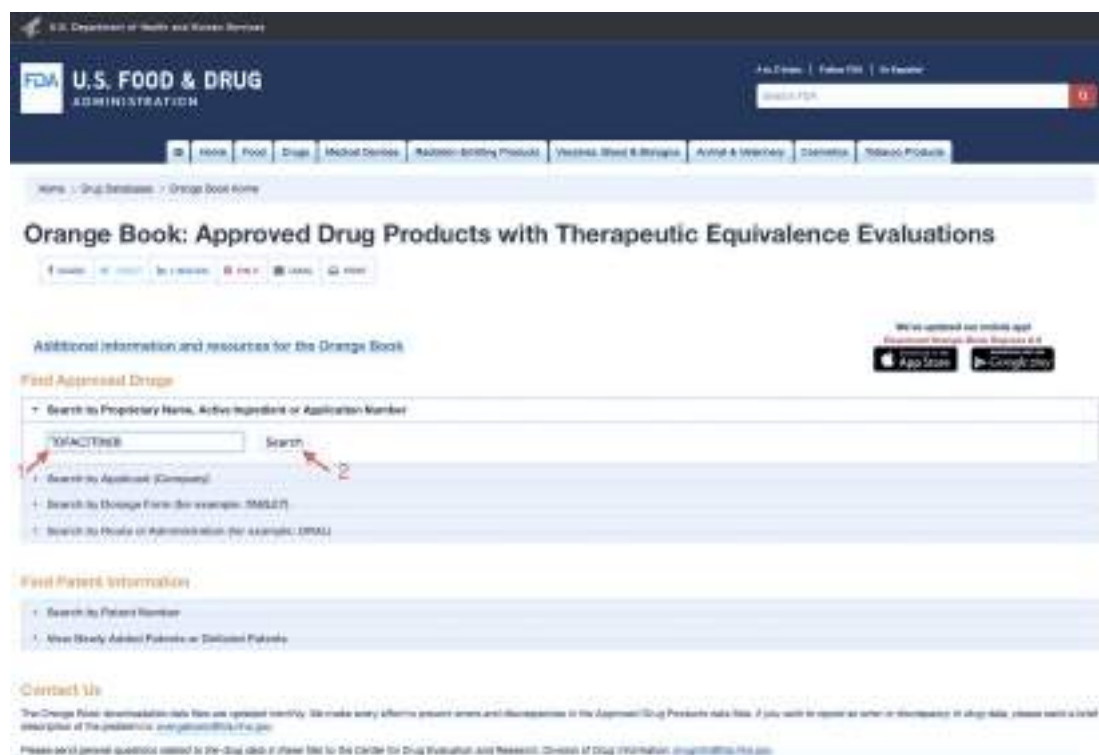


Figura 3 - Página de busca do *Orange Book* com setas em vermelho indicando os passos na realização da busca.

Fonte: Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Data de acesso: 18/02/2018.



### 5.2.2 Etapa 2 – Busca dos documentos identificados na etapa 1 na base de dados PAIR – USPTO

Uma vez identificados os números dos principais documentos nos EUA, a segunda etapa foi buscar os documentos na base PAIR do USPTO ou, como alternativa, na base Espacenet do EPO, a fim de identificar as principais informações: a data de depósito; se reivindica prioridade de pedido anterior, e, caso positivo, identificar o número e data de depósito dessa prioridade; quem é / são o(s) titular(es); título da patente; e palavras-chave e/ou classificação; que possam ser utilizadas para identificação de outros documentos correspondentes.

Na figura 4 está um exemplo da busca, utilizando um documento encontrado na etapa 1.

The screenshot displays the USPTO Public Patent Application Information Retrieval (PAIR) search interface. The page title is 'Public Patent Application Information Retrieval'. The left sidebar contains navigation links such as 'Public Pair Search', 'Public Pair Search Results', 'Public Pair Search History', 'Public Pair Search Settings', 'Public Pair Search Help', 'Public Pair Search Privacy Policy', 'Public Pair Search Terms of Use', 'Public Pair Search Contact Us', 'Public Pair Search Feedback', 'Public Pair Search About Us', 'Public Pair Search Help', 'Public Pair Search Privacy Policy', 'Public Pair Search Terms of Use', 'Public Pair Search Contact Us', 'Public Pair Search Feedback', 'Public Pair Search About Us'. The main content area shows the 'Search for Application' section. Under 'Choose type of number', the 'Patent Number' option is selected. Below this, there is an input field labeled 'Patent number' with the value '1000000' entered. A red arrow points to the 'Patent Number' option, and another red arrow points to the 'Patent number' input field. The 'SEARCH' button is located to the right of the input field. At the bottom of the page, there is a footer with the USPTO logo and the text 'UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE'.

Figura 4 - Página de busca da base PAIR com setas em vermelho indicando os passos na realização da busca.

Fonte: PAIR (<https://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>). Data de acesso: 18/02/2018.

### 5.2.3 Etapa 3 – Busca dos documentos correspondentes na base de dados do INPI - Brasil

Com as informações encontradas nas etapas 1 e 2, a terceira etapa foi buscar na base de dados do INPI os documentos correspondentes no Brasil. Em tese, estes seriam os principais pedidos de patente, ou patentes, que conferem (ou poderão conferir) direitos ao seu titular em relação à exclusão de terceiros de explorar comercialmente o medicamento no Brasil.

Na figura 5 está um exemplo da busca, utilizando um documento de prioridade norte-americana, obtido na etapa anterior, a fim de identificar se existem pedidos de patente ou patentes correspondentes no Brasil.

BRASIL Acesso à Informação Participe Serviços Legislação Canais

Instituto Nacional da Propriedade Industrial  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

Consulta à Base de Dados do INPI

[ Início | Ajuda? | Login | Cadastre-se aqui ]

Consultar por: Base Patentes | Pesquisa Global | Calendário | Finalizar Sessão

**PESQUISA AVANÇADA**  
Porteja abater as chaves de pesquisa designadas. Entre o ato de Brasil ou patentes genéricas

**Números**

(21) Nº do Pedido:

(30)(31) País/Nº da Prioridade:

(86) Nº do Depósito (PCT):

☐ Calendário de Patentes expiração/expire

☐ Patente Concedida

+ Dados

+ Classificação

+ Palavra Chave

+ Depositante/Titular/Inventor

Nº de Processos por Página:  2

Figura 5 - Página de busca da base do INPI com setas em vermelho indicando os passos na realização da busca.

Fonte: INPI (<https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>). Data de acesso: 18/02/2018.

#### **5.2.4 ETAPA 4: Busca complementar de documentos em outras bases de dados e no INPI**

A quarta etapa da busca foi realizada utilizando as bases *Thomson Reuters Integrity*, Espacenet e a base do INPI a fim de identificar os demais documentos depositados no Brasil relacionados aos referidos medicamentos ou princípios-ativos.

Em relação a base *Thomson Reuters Integrity*, a estratégia de busca inclui o nome comercial dos medicamentos no mercado, além do nome dos compostos.

## CAPÍTULO 6 – RESULTADOS

### 6.1 CITRATO DE TOFACITINIBE (Xeljanz®)

#### 6.1.1 Resultado da busca na base de dados *Orange Book*–FDA (ETAPA 1)

O resultado da busca realizada no *Orange Book* indicou três composições do citrato de tofacitinibe aprovadas nos EUA, o Xeljanz®, comprimido oral contendo 5mg ou 10mg de citrato de tofacitinibe e o Xeljanz® XR, comprimido oral de liberação prolongada contendo 11mg de citrato de tofacitinibe (Figura 6).

Active Ingredient	Proprietary Name	Dosage Form	Strength	Manufacturer
TOFACITINIB CITRATE	XEJLANZ	Tablet	5 mg	Novartis
TOFACITINIB CITRATE	XEJLANZ	Tablet	10 mg	Novartis
TOFACITINIB CITRATE	XEJLANZ XR	Tablet	11 mg	Novartis

Figura 6 - Página do *Orange Book* mostrando o resultado da busca usando a palavra-chave TOFACITINIB

Fonte: Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Data de acesso: 23/09/2018.

Conforme pode ser visto em destaque na figura 7, ambas as composições do Xeljanz® (5mg ou 10mg) estão relacionadas a um total de sete documentos de patente norte-americanos. Na figura observam-se

também informações referentes ao tipo de proteção de cada patente, ou seja, se esta se refere à substância em si (DS – *Drug Substance*), ao produto (DP – *Drug product*) ou ao seu uso (*Patent Use Code*), e seu prazo de expiração nos EUA. Além disso, pode-se observar o prazo de exclusividade de exploração comercial conferido pelo FDA, após o qual será aprovada a comercialização de medicamentos concorrentes/genéricos<sup>14</sup>.

Patent and Exclusivity for: N203214

Patent Data						
Product No.	Patent No.	Patent Description	Drug Substance	Drug Product	Patent Use Code	Expiration Date
001	6996041	12/06/2008		DP		12/06/2018
001	6996037	03/12/2009	DS			12/06/2018
001	7081268	12/06/2008			U-267	12/06/2018
001	7185221	12/06/2008	DS			12/06/2018
001	7081233	03/12/2009	DS			12/06/2018
001	7043599	12/06/2008			U-2333	06/05/2018
001	8041780	12/06/2015	DS			12/06/2021

Exclusivity Data		
Product No.	Exclusivity Code	Exclusivity Expiration
001	I-761	12/14/2020
001	I-780	05/30/2021

Figura 7 - Página do Orange Book com a marcação em vermelho indicando os documentos de patente relacionados ao medicamento Xeljanz® (5mg)

Fonte: Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Data de acesso: 23/09/2018.

Ainda na figura 7, em relação ao prazo de exclusividade de dados junto ao FDA (*Exclusivity data*), são observados dois códigos. O código I-761, prazo de exclusividade até 14 de dezembro de 2020, se refere ao uso do citrato de tofacitinibe no tratamento da AR. Já o código I-780, prazo de exclusividade até 30 de maio de 2021, se refere ao uso do citrato de tofacitinibe no tratamento de colite ulcerativa.

Na primeira patente, US Nº 6,956,041, existe a indicação de que a

<sup>14</sup> Nos EUA, patentes e exclusividade de dados conferida pelo FDA aplicam-se aos medicamentos de diferentes maneiras. As patentes podem ser concedidas ou não, ou expirar, independentemente do status de aprovação do medicamento junto ao FDA. A exclusividade é atribuída após a aprovação de comercialização de um medicamento, se os requisitos legais necessários forem cumpridos. Patentes e exclusividade de dados podem ou não funcionar simultaneamente e podem ou não cobrir os mesmos aspectos do medicamento (FDA, CDER, 2015).

mesma se refere ao produto em si (DP), ou seja, protege uma composição farmacêutica compreendendo o citrato de tofacitinibe. Já os documentos US Nº 7,091,208 e US Nº 7,842,699 apresentam a indicação de que se tratam de patentes que protegem o uso do citrato de tofacitinibe em um método de tratamento. O código U-247 indica o uso no tratamento de AR e o código U-2322 indica o uso no tratamento de colite ulcerativa, respectivamente.

Quando se analisam os documentos de patente relacionados ao medicamento Xeljanz® XR (Figura 8), verifica-se que o mesmo compartilha seis dos sete documentos relacionados com o Xeljanz®. A diferença se dá no documento US Nº 9,937,181, (indicado na figura com um círculo azul). Este documento tem a indicação DP e protege uma composição farmacêutica de liberação prolongada compreendendo o citrato de tofacitinibe, para um regime de dosagem de uma vez ao dia.

Patent and Exclusivity for: N200246

Patent Data							
Product No	Patent No	Patent Expiration	Drug Information	Drug Product	Patent Use Code	Patent Relationship	Supplemental Data
001	6886041	12/06/2020			DP		02/03/2016
001	6886027	03/24/2021	DR				02/03/2016
001	7091208	12/06/2020			U-247		02/03/2016
001	7051211	12/06/2020	DS				02/03/2016
001	7321003	05/23/2021	DS				02/03/2016
001	9937181	03/16/2024			DP		02/03/2016
001	7842699	12/06/2020	DS				02/03/2016

Exclusivity Data		
Product No	Exclusivity Code	Exclusivity Duration
001	0701	12/14/2020

Figura 8: Página do *Orange Book* com marcação em vermelho e azul indicando os documentos de patente relacionados ao medicamento Xeljanz XR®

Fonte: Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Data de acesso: 23/09/2018.

### 6.1.2 Resultado da busca na base de dados PAIR – USPTO (ETAPA 2) e na base de dados do INPI – Brasil (ETAPA 3).

Uma vez identificados os números dos principais documentos de

patente no *Orange Book*, a segunda etapa foi buscar mais informações diretamente na base PAIR do USPTO. O primeiro documento foi o US 6,956,041, uma vez que, segundo indicação na base *Orange Book*, a patente abrange proteção referente ao produto em si. Esta patente reivindica a prioridade do pedido provisório US N° 60/170,179 depositado em 10/12/1999 (Figura 9). Com essa informação já seria possível identificar se existe um pedido de patente ou patente concedida correspondente no Brasil.

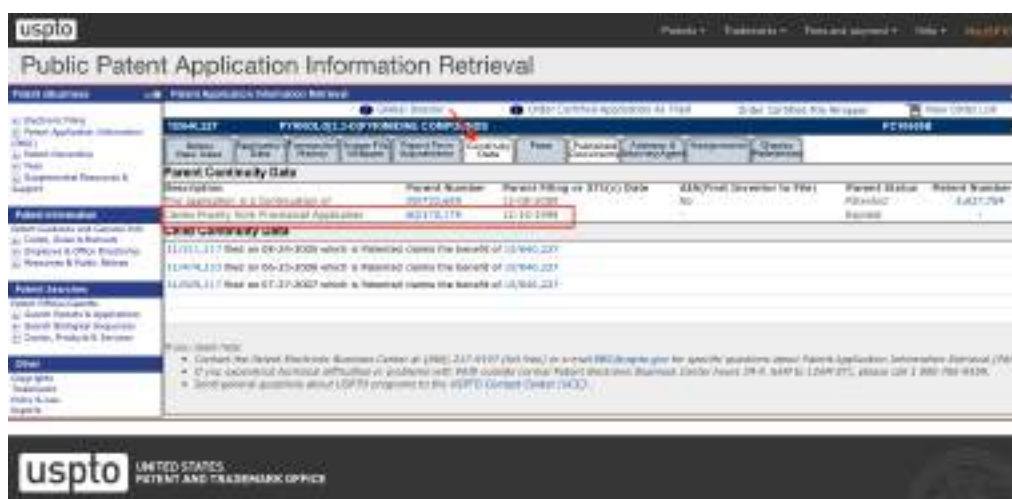


Figura 9: Página da base PAIR com a marcação em vermelho indicando o número do pedido de prioridade reivindicada pela patente US N° 6,956,041

Fonte: PAIR (<https://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>). Data de acesso: 18/02/2018.

No quadro 8 estão resumidos os documentos de patente identificados na terceira etapa da busca, realizada na base de dados do INPI.

Quadro 8: Busca de documentos de patente no Brasil

Patentes US	Prioridade	Brasil	Data de depósito - BR	Status no Brasil	Data de Expiração
6,956,041	US 60/170,179	PI 0016263-9	23/11/2000	Concedido em 26/07/2016	26/07/2026
7,091,208					
7,265,221					
7,842,699		PI 0017571-4	23/11/2000		x

RE41783				Arquivado definitivamente em 07/07/2015	
6,965,027	US 60/338,984	PI 0214761-0	25/11/2002	Pendente de exame técnico	10 anos da concessão <sup>15</sup>
7,301,023	US 60/341,048	PI 0209246-8	29/05/2002	Mantido indeferimento em 07/02/2017	x
	US 60/294,775	BR 122013002200-7		Arquivado em 10/06/2014	x
9,937,181	US 61/802,479	BR 112015020453-8	12/03/2014	Pendente de exame técnico	12/03/2034 <sup>16</sup>
	US 61/864,059				
	US 61/934,428				

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

Legenda: vermelho – patente concedida / amarelo: pedido pendente de exame / verde: pedidos indeferidos ou arquivados

A busca nessa terceira etapa resultou em seis documentos depositados no Brasil. Mesmo entendendo que estes seriam os principais documentos que cobrem a proteção do composto tofacitinibe e seus sais, bem como uma formulação farmacêutica e seu uso no tratamento de AR, foi realizada uma quarta etapa de busca mais ampla.

### 6.1.3 Resultado da busca complementar de documentos em outras bases de dados e no INPI (ETAPA 4).

A quarta etapa foi realizada inicialmente na base de dados *Thomson Reuters Integrity*, utilizando como palavra chave *TOFACITINIB CITRATE*. Foram encontradas 82 famílias de documentos de patente relacionados ao citrato de tofacitinibe (APÊNDICE A - Documentos de patente relacionados ao

<sup>15</sup> Parágrafo Único do Artigo 40 da Lei 9.279/96. “O prazo de vigência não será inferior a 10 (dez) anos para a patente de invenção e a 7 (sete) anos para a patente de modelo de utilidade, 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.”

<sup>16</sup> Prazo estimado, uma vez que o exame e decisão do INPI ocorram antes de 10 anos da data do depósito do pedido.



citrato de tofacitinibe). A partir daí foram realizadas buscas na base Espacenet e na base do INPI, a fim de identificar os documentos correspondentes no Brasil. Além dos mesmos seis documentos brasileiros mostrados no quadro 8, foram identificados mais 13 documentos correspondentes depositados no Brasil (Quadro 9).

Quadro 9: Lista de documentos adicionais relacionados ao citrato de tofacitinibe e seus correspondentes no Brasil

Documentos de Patente		Título	Prioridade	Data prioridade	Titular	Correspondente no Brasil
4	WO 2004047843	Método de tratamento de rejeição de transplante	US 60/429,784	26/11/2002	Pfizer Products Inc.	PI 0316487-0
5	WO 2005051393	Método de tratamento de aterosclerose	US 60/525,496	25/11/2003	Pfizer Products Inc.	PI 0416909-3
6	WO 2005060972	Compostos de pirrolo [2,3-d] pirimidina para o tratamento de rejeito de transplantes	US 60/531,180	17/12/2003	Pfizer Products Inc.	PI 0417803-3
7	WO 2005105146	Combinações compreendendo um agonista do receptor S1P e um inibidor da JAK3 quinase	US 60/567,677 US 60/590,061	03/05/2004 21/07/2004	Novartis AG	PI 0510627-3
8	WO 2006058007	Inibidores da JNK para tratamento de lesão do SNC	US 60/630,598	23/11/2004	Celgene Corporation	PI 0518225-7
9	WO 2006056399	Combinações de inibidores de JAK	US 60/630,713	24/11/2004	Novartis AG	PI 0517887-8
10	WO 2007012953	Derivados de pirrolo [2,3-d] pirimidina; seus intermediários e síntese	US 60/704,011	29/07/2005	Pfizer Products Inc.	PI 0613876-4
12	WO 2007107318	Composição de combinação farmacêutica compreendendo pelo menos um inibidor de PKC e, pelo menos, um inibidor de JAK3 quinase para o tratamento de desordens auto-imunes	GB 0605691.5	21/03/2006	Novartis AG	PI 0708938-4
14	WO 2009007839	Composições farmacêuticas e métodos de tratamento de desordens do olho seco	US 60/949,216 US 61/060,032	11/07/2007 09/06/2008	Pfizer Inc.	PI 0813553-3
17	WO 2012100949	Formas de dosagem oral para libertação modificada compreendendo tasocitinibe	EP 11000677.2	27/01/2011	Ratiopharm GmbH	BR 112013019223-2
21	WO 2012137111	Formas cristalinas e não cristalinas de tofacitinibe e uma composição farmacêutica compreendendo tofacitinibe e um promotor de penetração	US 61/473,183	08/04/2012	Pfizer Inc.	BR 112013025480-7

23	WO 2013082476	Inibidores antivirais JAK úteis no tratamento ou prevenção de retrovírus e outras infecções virais	US 61/564,994 US 61/570,813	30/11/2011 14/12/2011	Emory University	BR 112014013224-0
49	WO 2017017542	Tabletes de desintegração oral de tofacitinibe	IN 2842/MUM/2015	27/07/2015	Unichem Laboratories Limited	BR 112017013253-2

FONTE: Elaboração própria, com dados obtidos nas bases de dados utilizadas.

Legenda: amarelo: pedido pendente de exame / verde: pedido arquivado ou indeferido.

#### 6.1.4 Dos documentos encontrados

Dos 19 documentos depositados no Brasil, apenas um teve a patente concedida, um pedido foi indeferido, cinco ainda estão pendentes do exame técnico do INPI e 12 foram abandonados pelos seus titulares e arquivados pelo INPI.

A fim de melhor entender o cenário de proteção do citrato de tofacitinibe no Brasil, utilizou-se a base do INPI para busca dos documentos referentes à patente concedida e aos outros cinco pedidos ainda pendentes de exame.

##### 6.1.4.1 Patente PI 0016263-9

Quadro 10: Resumo dos dados referentes à patente PI 0016263-9

<b>Patente:</b>	<b>PI 0016263-9 B1</b>
Data de depósito:	23/11/2000
Fase nacional:	PCT/IB2000/001742
Prioridade:	US 60/170,179 de 10/12/1999
Titular:	Pfizer Products Inc.
Status:	Patente concedida em 26/07/2016
Vigência:	Expira em 26/07/2026 (10 anos da data de concessão)
Título:	“COMPOSTOS PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS

	REFERIDOS COMPOSTOS
Reivindicações principais:	<p>1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:</p> <div data-bbox="794 331 1072 497" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>ou o seu sal farmaceuticamente aceitável; na qual</p> <p>R<sup>1</sup> é um grupo da fórmula</p> <div data-bbox="833 638 1029 795" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>no qual y é 0, 1 ou 2;</p> <p>R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonila, alquenila(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinila(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) onde os grupos alquila, alquenila e alquinila são opcionalmente substituídos por deutério, hidróxi, amino, trifluorometila, alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), acilóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, nitro, alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) ou acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino; ou R<sup>4</sup> é cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) onde o grupo cicloalquila é opcionalmente substituído por deutério, hidróxi, amino, trifluorometila, acilóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>amino, ciano, ciano-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometil-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, nitro-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino;</p> <p>R<sup>5</sup> é piperidinila substituída por um a cinco carbóxi, ciano, amino, deutério, hidróxi, alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, acila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, amino-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CO-NH, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-CO-, alquenila(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinila(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), hidróxi-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilóxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, ciano-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometila, trifluorometil-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino-alquila(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcóxi(C<sub>1</sub>-</p> <p>6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser o <u>3-(4-Metil-3-[metil-[7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino]-propen-1-il)-2-oxo-propionitrila</u> ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo</p>

	<p>8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais agentes adicionais que modulam um sistema imune de um mamífero ou agentes anti-inflamatórios.</p> <p>9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes adicionais que modulam um sistema imune de um mamífero ou com agentes anti-inflamatórios, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o <u>tratamento de uma doença associada com a inibição de proteínas cinases ou Janus Kinase (JAK3).</u></p> <p>10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento curativo, paliativo ou profilático de uma um distúrbio ou condição selecionado a partir de rejeição de um transplante de órgão, xero transplantação, lúpus, esclerose múltipla, <u>artrite reumatóide</u>, psoríase, diabetes do Tipo I e complicações a partir de diabetes, asma, dermatite atópica, distúrbios auto-imunes da tireóide, <u>colite ulcerativa</u>, doença de Crohn, doença de Alzheimer, leucemia, e outras doenças auto-imunes em um mamífero, incluindo um ser humano.</p>
--	--

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

A patente protege não somente o composto tofacitinibe ou seu sal (nome IUPCA: 3-{4-metil-3-[metil(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il}-3-oxo-propionitrila), ver reivindicação 6, mas também uma composição farmacêutica compreendendo o tofacitinibe ou seu sal, ver reivindicação 8, e o seu uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de AR e outras doenças associadas com a inibição de proteínas quinases como a JAK3, ver reivindicações 9 e 10.

## 6.1.4.2 Pedido de Patente PI 0214761-0

Quadro 11: Resumo dos dados referentes ao pedido PI 0214761-0

Pedido:	PI 0214761-0
Data de depósito:	25/11/2002
Fase nacional:	PCT/IB2002/004948
Prioridade:	US 60/338,984 de 06/12/2001
Titular:	Pfizer Products Inc.
Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência estimada:	10 anos da data de concessão
Título:	“COMPOSTOS CRISTALINOS”
Reivindicações principais:	<p>1. Forma cristalina, caracterizada pelo fato de ser sal monocitrato de <u>3-((3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila</u>.</p> <p>5. Forma amorfa, caracterizada pelo fato de ser uma forma amorfa de sal monocitrato de <u>3-((3R, 4R)-4-metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila</u>.</p> <p>6. Composição farmacêutica para (a) o tratamento ou a profilaxia de um distúrbio em condição selecionada de rejeição de transplantes de órgãos, xenotransplantes, lúpus, esclerose múltipla, <u>artrite reumatóide</u>, psoríase, diabetes Tipo I e complicações de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios auto-imunes da tireóide, <u>colite ulcerativa</u>, doença de Crohn, doença de Alzheimer, leucemia e outras doenças auto-imunes ou (b) <u>a inibição de quinases de proteína ou da Quinase de Janus 3 (JAK3)</u> em um mamífero, incluindo um ser humano, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade de um composto como definido na reivindicação 1, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes adicionais que modulam o sistema imune de um mamífero ou com agentes antiinflamatórios, eficazes nestes distúrbios ou condições e um veículo farmacologicamente aceitável.</p>

	<p>7 Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes adjuvantes que modulam o sistema imune de um mamífero ou com agentes anti-inflamatórios, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica utilizável <u>para a inibição de quinases de proteína ou da Quinase de Janus 3 (JAK3) em um mamífero, incluindo um ser humano.</u></p> <p>8 Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes adjuvantes que modulam o sistema imune de um mamífero ou com agentes anti-inflamatórios, eficazes no tratamento da referida condição, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica utilizável no tratamento ou a profilaxia de um distúrbio ou condição selecionada de rejeição de transplantes de órgãos xeno-transplantes, lúpus, esclerose múltipla, <u>artrite reumatóide</u>, psoríase, diabetes Tipo I e complicações de diabetes, câncer, asma, dermatite atópica, distúrbios auto-imunes da tireóide, <u>colite ulcerativa</u>, doença de Crohn, doença de Alzheimer, leucemia e outras doenças auto-imunes em um mamífero, incluindo um ser humano.</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

O pedido reivindica a proteção da forma cristalina e amorfa do composto tofacitinibe ou seu sal (nome IUPCA: 3-((3R, 4-R)4-metil-3-[metil(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]-piperidin-1-il)-3-oxo-propionitrila), ver reivindicações 1 e 5, de uma composição farmacêutica compreendendo a referida forma cristalina do tofacitinibe ou seu sal, ver reivindicação 6, e o seu uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de AR e outras doenças associadas com a inibição de proteínas quinases como a JAK3, ver reivindicações 7 e 8.

## 6.1.4.3 Pedido de Patente BR 112015020453-8

Quadro 12: Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112015020453-8

<b>Pedido:</b>	<b>BR 112015020453-8</b>
Data de depósito:	12/03/2014
Fase nacional:	PCT/IB2014/059689
Prioridade:	US 61/934,428 de 31/01/2014 US 61/864,059 de 09/08/2013 US 61/802,479 de 16/03/2013
Titular:	Pfizer Inc.
Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência estimada:	12/03/2034
Título:	“FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERAÇÃO PROLONGADA ORAIS DE TOFACITINIBE”
Reivindicações principais:	<p>1. Forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia, caracterizada pelo fato de que compreende</p> <p>um <u>núcleo compreendendo 11 mg ou 22 mg de tofacitinibe, ou uma quantidade equivalente de tofacitinibe na forma de um sal</u> farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um osmogen, um revestimento de membrana semipermeável em que o referido revestimento compreende substancialmente um polímero insolúvel em água,</p> <p>em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando administrada a um indivíduo tem uma área média sob a concentração de plasma versus curva de tempo seguindo administração de cerca de 17 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado em cerca de 42 ng-hr/mL por mg de tofacitinibe dosado e uma relação de média geométrica de <math>C_{máx}</math> para <math>C_{mín}</math> de plasma de cerca de 10 a cerca de 100,</p> <p>em que o polímero insolúvel em água é um derivado de celulose que sustenta a liberação de tofacitinibe e em que a referida forma de dosagem libera tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, principalmente por pressão osmótica.</p>

	<p>4. Forma de dosagem farmacêutica uma vez por dia, caracterizada pelo fato de que compreende</p> <p>um núcleo compreendendo <u>11 mg ou 22 mg de tofacitinibe, ou uma quantidade equivalente de tofacitinibe na forma de um sal</u> farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um osmogen,</p> <p>e um revestimento de membrana semipermeável em que o referido revestimento compreende substancialmente em um polímero insolúvel em água,</p> <p>em que a referida forma de dosagem é uma forma de dosagem de liberação prolongada, e quando adicionada a um meio de teste compreendendo 900 mL de tampão de fosfato de potássio pH 6,8 0,05M a 37°C em um aparato de pá giratória USP padrão e as pás são giradas a 50 rpm, não dissolve mais do que 30% do fármaco em uma hora, e não menos do que 35% e não mais do que 75% do fármaco em 2,5 horas e não menos do que 75% do tofacitinibe em 5 horas,</p> <p>em que o referido polímero insolúvel em água é um derivado de celulose que sustenta a liberação de tofacitinibe e em que a referida forma de dosagem libera tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, principalmente por pressão osmótica.</p> <p>11. Uso de tofacitinibe, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma forma de dosagem farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para o <u>tratamento de distúrbios imunológicos e/ou aterosclerose</u> em um indivíduo.</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

O pedido reivindica a proteção de uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo 11mg ou 22 mg do composto tofacitinibe ou seu sal, que pode estar nas suas forma cristalina ou amorfa, ver reivindicações 1 e 4, e o uso do composto tofacitinibe ou seu sal para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica para o tratamento de distúrbios imunológicos, ver reivindicação 11.



## 6.1.4.4 Pedido de Patente BR 112013019223-2

Quadro 13: Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112013019223-2

Pedido:	BR 112013019223-2
Data de depósito:	26/01/2012
Fase nacional:	PCT/EP2012/000353
Prioridade:	EP 11000677.2 de 27/01/2011
Titular:	Ratiopharm GMBH
Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência estimada:	26/01/2032
Título:	“FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE UM COMPRIMIDO E PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL”.
Reivindicações principais:	<p>1. Forma de dosagem oral para liberação modificada, <b>caracterizada</b> por compreender:</p> <p>(a) <u>tasocitinib</u> e;</p> <p>(b) um material não erodível,</p> <p>em que o material não erodível (b) é selecionado dentre etilcelulose, éster de celulose, copolímeros de ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico, acetato de polivinila e copolímeros de acetato de polivinila.</p> <p>2. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 1, <b>caracterizada</b> pelo <u>tasocitinib estar contido em uma quantidade de 1 a 60 % em peso, com base no peso total da forma de dosagem oral.</u></p> <p>11. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, <b>caracterizada</b> por estar na forma de um comprimido matriz.</p> <p>12. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, <b>caracterizado</b> por estar na forma de um comprimido que compreende um núcleo e um revestimento, em que o núcleo compreende <u>tasocitinib (a) e, opcionalmente, o material de formação de poro (c) e/ou outro excipiente (d)</u> e em que o revestimento compreende o material não erodível (b) e, opcionalmente, o material de formação de poro (c) e/ou pelo menos outro excipiente (d).</p> <p>13. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, <b>caracterizada</b> por estar na forma de um sistema de pélete de múltiplas unidades.</p>

	<p>14. Processo para a fabricação de um comprimido, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, <b>caracterizado</b> por compreender as etapas de:</p> <p>(1-I) provisão de tasocitinib (a), o material não erodível (b), opcionalmente, o material de formação de poro (c) e, opcionalmente, pelo menos outro excipiente (d),</p> <p>(1-II) aglomeração opcional dos componentes da etapa (I) para render grânulos,</p> <p>(1-III) compressão da mistura que resulta da etapa (I) ou (II) em comprimidos e;</p> <p>(1-IV) opcionalmente, o revestimento dos comprimidos com película, em que o material não erodível (b) é selecionado dentre etilcelulose, éster de celulose, copolímeros de ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico, acetato de polivinila e copolímeros de acetato de polivinila.</p> <p>15. Processo para a fabricação de um comprimido, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 12, <b>caracterizado</b> por compreender as etapas de:</p> <p>(2-I) mistura de tasocitinib (a) e, opcionalmente, o material de formação de poro (c) e/ou (d),</p> <p>(2-II) aglomeração opcional dos componentes da etapa (I) para render grânulos,</p> <p>(2-III) compressão da mistura em comprimidos e;</p> <p>(2-IV) revestimento dos comprimidos com um revestimento compreendendo o material não erodível (b) e o material de formação de poro (c) e/ou pelo menos outro excipiente (d), em que o material não erodível (b) é selecionado dentre etilcelulose, éster de celulose, copolímeros de ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico, acetato de polivinila e copolímeros de acetato de polivinila.</p> <p>16. Processo para a fabricação de uma forma de dosagem oral, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 13, <b>caracterizado</b> por compreender as etapas de:</p> <p>(3-I) provisão de um núcleo de pélete,</p>
--	---

	<p>(3-II) pulverização de uma solução ou suspensão compreendendo o tasocitinib (a) e, opcionalmente, pelo menos outro excipiente (d) sobre o núcleo do pélete,</p> <p>(3-III) pulverização de uma solução ou suspensão compreendendo o material não erodível (b) e, opcionalmente, o material de formação de poro (c) e/ou pelo menos outro excipiente (d) sobre o pélete, preferivelmente sobre o pélete que resulta da etapa (3-II),</p> <p>(3-IV) mistura opcional dos péletes com os componentes (b) e (c) e/ou (d) e;</p> <p>(3-V) adicionalmente o processamento da mistura resultante em uma forma de dosagem oral final,</p> <p>em que o material não erodível (b) é selecionado dentre etilcelulose, éster de celulose, copolímeros de ácido metacrílico e ésteres de ácido metacrílico, acetato de polivinila e copolímeros de acetato de polivinila.</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

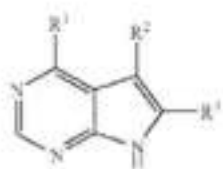
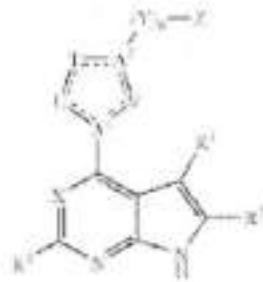
O pedido reivindica a proteção de uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo de 1 a 60% do composto tofacitinibe (tasocitinibe<sup>17</sup>), ver reivindicações 1 e 2, e 11 a 13, e os processos de fabricação das referidas formas de dosagem farmacêutica, ver reivindicações 14 a 16.

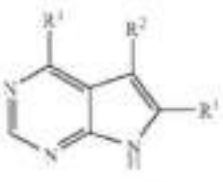
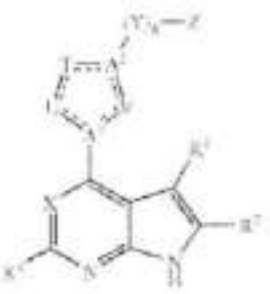
#### 6.1.4.5 Pedido de Patente BR 112014013224-0

Quadro 14: Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112014013224-0

<b>Pedido:</b>	<b>BR 112014013224-0</b>
Data de depósito:	30/11/2012
Fase nacional:	PCT/US2012/067369
Prioridade:	US 61/570,813 de 14/12/2011 US 61/564,994 de 30/11/2011
Titular:	Emory University
Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência	30/11/2032

<sup>17</sup> O novo composto químico foi codificado como CP-690550 (CAS 477600-75-2) durante o seu desenvolvimento. Seu INN (Nome Não-proprietário Internacional – nome genérico dado a um composto farmacêutico) recomendado originalmente foi TASOCITINIBE. No entanto, este nome foi rejeitado durante o processo de aprovação do INN por não ser otimamente diferenciável de outros nomes existentes, então o nome TOFACITINIBE foi proposto e tornou-se o INN.

estimada:	
Título:	“INIBIDORES DE JAK ANTIVIRAIS ÚTEIS NO TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RETROVIRAIS E OUTRAS INFECÇÕES VIRAIS”.
Reivindicações principais:	<p>1. Uso de um composto de Fórmula A:</p>  <p>Fórmula A</p> <p>ou o sal farmacologicamente aceitável deste; onde R<sup>1</sup> é um grupo de fórmula</p> <p>[ . . . ]</p> <p>ou de Fórmula B:</p>  <p>Fórmula B</p> <p>incluindo formas do sal ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deste, onde:</p> <p>[ . . . ]</p> <p><b>caracterizado</b> pelo fato de ser <u>na preparação de um medicamento para uso no tratamento ou prevenção de uma infecção por HIV.</u></p> <p>3. Uso de acordo com a reivindicação 1, <b>caracterizado</b> pelo fato de que o inibidor de Jak é Jakafi, <u>Tofacitinib</u>, ou LY3009104/INCB28050.</p>

	<p>16. Composicao farmacêutica que compreende um composto da Fórmula A;</p>  <p>Fórmula A</p> <p>ou o sal farmacêuticamente aceitável deste; onde</p> <p>[ . . . ]</p> <p>ou de Fórmula B:</p>  <p>Fórmula B</p> <p>incluindo formas do sal ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis deste, onde:</p> <p>[ . . . ]</p> <p>um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e um composto anti-HIV adicional.</p> <p>19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16 caracterizado pelo fato do inibidor de Jak é Jakafi, <u>Tofacitinib</u>, ou LY3009104/INCB28050.</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

O pedido reivindica a proteção do uso de compostos inibidores da JAK, dentre eles o tofacitinibe, na preparação de um medicamento para prevenção ou tratamento de uma infecção por HIV, ver reivindicações 1 e 3, e respectivas composições farmacêuticas, ver reivindicações 16 e 19.

## 6.1.4.6- Pedido de Patente BR 112017013253-2

Quadro 15: Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112017013253-2

Pedido:	BR 112017013253-2
Data de depósito:	24/06/2016
Fase nacional:	PCT/IB2016/053768
Prioridade:	IN 2842/MUM/2015 de 27/07/2015
Titular:	Unichem Laboratories Limited
Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência estimada:	24/06/2036
Título:	“COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO ORAL, PROCESSO PARA PRODUZIR COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL CONTENDO TOFACITINIBE OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, PROCESSO PARA PRODUZIR COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL, DESINTEGRANTE, E EDULCORANTES”.
Reivindicações principais pendentes de exame:	<p>1. COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL, caracterizado por compreender <u>Tofacitinibe ou seus sais</u> farmaceuticamente aceitáveis.</p> <p>2. COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo <u>sal de Tofacitinibe ser Citrato de Tofacitinibe.</u></p> <p>3. COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL, caracterizado por compreender <u>Tofacitinibe ou seu sal</u> farmaceuticamente aceitável com pelo menos um agente edulcorante e pelo menos um desintegrante opcionalmente com outros excipientes.</p> <p>7. PROCESSO PARA PRODUZIR COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL CONTENDO TOFACITINIBE OU SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, caracterizado por compreender as etapas de:</p> <p>a) misturar o Tofacitinibe ou seu sal farmaceuticamente aceitável, Desintegrante, Edulcorante opcionalmente com Diluente e aromatizante em misturador adequado para produzir uma mistura pré-lubrificada;</p> <p>b) opcionalmente misturar lubrificante com a mistura pré-lubrificada obtida na etapa a) para produzir uma</p>

	mistura lubrificada; c) comprimir a mistura pré-lubrificada obtida na etapa a) ou a mistura lubrificada obtida na etapa b) para formar os comprimidos.
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

O pedido reivindica a proteção de um comprimido de desintegração oral compreendendo o composto tofacitinibe ou seu sal, ver reivindicações 1 a 3, e o processo de produção de tal comprimido, ver reivindicação 7.

## 6.2 BARICITINIBE (Olumiant®)

### 6.2.1 Resultado da busca na base de dados *Orange Book*–FDA (ETAPA 1)

O resultado da busca realizada no *Orange Book* indicou apenas uma composição do baricitinibe aprovada nos EUA, sob nome comercial Olumiant®, comprimido oral contendo 2mg de baricitinibe.

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Search Results for Proprietary Name, Active Ingredient or Application Number: baricitinib

1 record returned:

Proprietary Name	Active Ingredient	Strength	Formulation	Route	Manufacturer	TE Code	ANDA	Approval Date
OLUMIANT	Baricitinib	2mg	Tablet	Oral	Olanese Pharmaceuticals, Inc.	001	141	01/11/2018

Figura 10 - Página do *Orange Book* mostrando o resultado da busca usando a palavra-chave BARICITINIB.

Fonte: Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Data de acesso: 23/09/2018.



Conforme pode ser visto em destaque a seguir, a referida composição do Olumiant® (2mg) está relacionada a dois documentos de patente norte-americanos. No primeiro US 8,158,616, existe a indicação de que o mesmo se refere à substância (DS) e ao produto em si (DP), ou seja, protege o composto baricitinib e uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo. Já no documento US 8,420,629 existe a indicação de uso sob o código U-247, o qual trata do uso do baricitinib em um método de tratamento de AR.

Patent Data							
Product No.	Patent No.	Patent Expiration	Drug Substance	Drug Product	Patent Use Code	Patent Assessment	Submission Date
001	8156616	06/06/2024	DS	DP	U-247		06/02/2018
001	8420629	03/15/2029					06/02/2018

Exclusivity Data		
Product No.	Exclusivity Code	Exclusivity Expiration
001	NCE	05/31/2023

Figura 11: Página do Orange Book com a marcação em vermelho indicando os documentos de patente relacionados ao medicamento Olumiant® (2mg).

Fonte: Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Data de acesso: 23/09/2018.

Em relação ao prazo de exclusividade de dados junto ao FDA (*Exclusivity data*), pode-se observar o código NCE (*New Chemical Entity* – nova entidade química) e o prazo conferido até 31 de maio de 2023.

### 6.2.2 Resultado da busca na base de dados PAIR – USPTO (ETAPA 2) e na base de dados do INPI – Brasil (ETAPA 3).

Uma vez identificados os números dos principais documentos de patente no *Orange Book*, a segunda etapa foi buscar mais informações na base PAIR do USPTO. Com tais informações foi realizada terceira etapa da busca, na base do INPI. No quadro 16 está mostrado o resultado desta etapa.



Quadro 16: Busca de documentos de patente no Brasil

Patentes US	Prioridade	Brasil	Data de depósito - BR	Status no Brasil	Data de Expiração
8,158,616	US 61/144,982	PI 0909040-1	10/03/2009	Pendente de exame técnico	10/03/2029 <sup>18</sup>
8,420,629	US 61/035,662				

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

Legenda: amarelo: pedido pendente de exame / verde: pedido arquivado

A busca resultou em apenas um documento depositado no Brasil. Mesmo entendendo que este seria o principal documento de patente que cobre a proteção do composto baricitinibe ou seu sal, bem como uma formulação farmacêutica e seu uso no tratamento de AR, foi realizada uma quarta etapa de busca mais ampla.

#### 6.2.3 Resultado da busca complementar de documentos em outras bases de dados e no INPI (ETAPA 4).

A quarta etapa da busca foi realizada inicialmente na base *Thomson Reuters Integrity*, utilizando como palavra chave *BARICITINIB*. Foram encontradas 42 famílias de documentos relacionados ao baricitinibe (APÊNDICE B - Documentos de patente relacionados ao baricitinibe). A partir daí foram realizadas buscas na base Espacenet e na base do INPI, a fim de identificar os documentos correspondentes no Brasil. Além do documento mostrado no quadro 16, foram identificados mais dois documentos correspondentes depositados no Brasil (Quadro 17).

<sup>18</sup> Prazo estimado, uma vez que o exame e decisão do INPI ocorram antes de 10 anos da data do depósito do pedido.

Quadro 17: Lista de documentos adicionais relacionados ao citrato de tofacitinibe e seus correspondentes no Brasil.

Documentos de Patente		Título	Prioridade	Data prioridade	Titular	Correspondente no Brasil
4	WO 2014028756	Baricitinib deuterado	US 61/684,196 US 61/780,661	17/08/2012 13/03/2013	Concert Pharmaceuticals, Inc.	BR 112015003153-6
12	WO 2016205487	Processos e intermediários para a preparação de [1- (etilsulfonyl) - 3- [4- (7H-pirrol-2,3-d) pirimidin-4-il) - 1H-pirazol-1- il] azetidin-3-ilo acetonitrilo	US 62/182,040	19/06/2015	Eli Lilly and Company	BR 112017024613-9

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos nas bases de dados de patente usadas.

Legenda: amarelo: pedido pendente de exame / verde: pedido arquivado ou indeferido

#### 6.2.4 Dos documentos encontrados

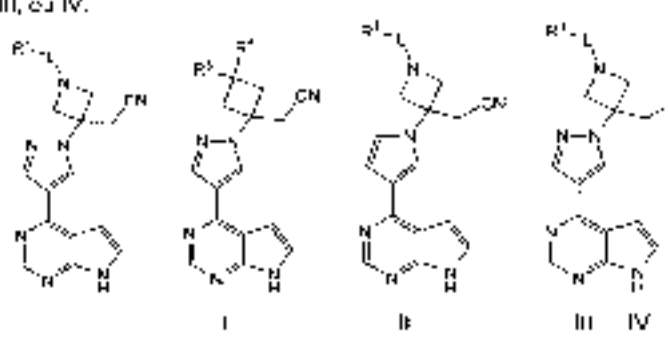
Dos três documentos depositados no Brasil, um pedido foi abandonado pelos titulares e arquivado pelo INPI e dois ainda estão pendentes do exame técnico do INPI.

A fim de melhor entender o cenário de proteção do baricitinibe no Brasil, utilizou-se a base do INPI para busca dos dois pedidos ainda pendentes de exame.

##### 6.2.4.1 Pedido de Patente PI 0909040-1

Quadro 18: Resumo dos dados referentes ao pedido PI 0909040-1

<b>Pedido:</b>	<b>PI 0909040-1</b>
----------------	---------------------

Data de depósito:	10/03/2009
Fase nacional:	PCT/US2009/036635
Prioridade:	US 61/144,982 de 15/01/2009 US 61/035,662 de 11/03/2008
Titular:	Incyte Holdings Corporation
Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência estimada:	10/03/2029
Título:	"DERIVADOS DE AZETIDINA E CLICLOBUTANO COMO INIBIDORES DE JAK".
Reivindicações principais:	<p>1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I, II, III, ou IV.</p>  <p>em que:</p> <p>L é SO<sub>2</sub> ou CO;</p> <p>R<sup>1</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>3-5</sub> cicloalquila, fenila, heteroarila de 5 ou 6 membros indolila, NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup> ou OR<sup>4</sup> em que a referida alquila, cicloalquila, fenila, ou heteroarila é opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de F, CN, e C<sub>1-4</sub> alquila;</p> <p>R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são independentemente selecionados de H, C<sub>1-4</sub> alquila, e fenila; e</p> <p>R<sup>4</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila, fenila, ou benzila;</p> <p>R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são independentemente selecionados de H, F, CN, OH, C<sub>1-4</sub> alquila, benzilóxi, C<sub>2-6</sub> dialquilaminossulfonila, e heteroarila de 5 membros, em que a referida alquila é opcionalmente substituída por 1, 2, ou 3 substituintes selecionados de F, OH, CN, e C<sub>1-4</sub> alcóxi, e em que a referida heteroarila de 5 membros é opcionalmente substituída com C<sub>1-4</sub> alquila</p> <p>em que quando L for SO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> é diferente de OR<sup>4</sup>, e em que quando um de R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> for OH, então o outro de R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> é diferente de CN ou F</p> <p>ou seu sal farmacologicamente aceitável</p> <p>14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é <u>{1-(Etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-yl]-1H-pirazol-1-yl}azetidina-3-yl}acetonitrila</u>, ou seu sal farmacologicamente aceitável</p>

	<p>24. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.</p> <p>27. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a doença auto-imune é um distúrbio de pele, esclerose múltipla, <u>artrite reumatóide</u>, artrite psoriática, artrite juvenil, diabetes tipo I, lúpus, doença do intestino inflamatório, doença de Crohn, miastenia grave, nefropatias de imunoglobulina, miocardite, ou distúrbio de tireóide auto-imune.</p> <p>28. Uso de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a doença auto-imune é <u>artrite reumatóide</u>.</p> <p>33- Uso de <u>{1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila</u>, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar <u>artrite reumatóide</u> em um paciente.</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

O pedido reivindica a proteção não somente do composto baricitinibe ou seu sal (nome IUPCA: {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila), ver reivindicações 1 e 14, mas também uma composição farmacêutica compreendendo o baricitinibe ou seu sal, ver reivindicação 24, e o seu uso para a preparação de um medicamento para o tratamento de AR e outras doenças autoimunes, ver reivindicações 27, 28 e 33.

#### 6.2.4.2 Pedido de Patente BR 112017024613-9

Quadro 19: Resumo dos dados referentes ao pedido BR 112017024613-9

<b>Pedido:</b>	<b>BR 112017024613-9</b>
Data de depósito:	16/06/2016
Fase nacional:	PCT/US2016/037832
Prioridade:	US 62/182,040 de 19/06/2015
Titular:	Eli Lilly and Company

Status:	Pedido pendente de exame pelo INPI
Vigência estimada:	16/06/2036
Título:	“PROCESSOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A PREPARAÇÃO DE {1-(ETILSULFONIL)-3-[4-(7H-PIRROLO[2,3-D] PIRIMIDIN-4-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL]AZETIDIN-3-IL}ACETONITRILA”
Reivindicações principais:	<p>1. Processo para preparar <u>{1-(etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (I), caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:</u></p> <p>(i) Acoplar o cloridrato de azetidina-3-ol (2) com cloreto de etanossulfonila com a finalidade de dar 1-etilsulfonilazetidin-3-ol (3);</p> <p>(ii) Oxidação aeróbica de 1-etilsulfonilazetidin-3-ol (3) para 1-(etilsulfonil)azetidin-3-ona (4) na presença de um reagente de nitroxila, um reagente de oxidação, e um ácido mediante a atmosfera de oxigênio; ou a oxidação de 1-etilsulfonilazetidin-3-ol (3) para 1-(etilsulfonil)azetidin-3-ona (4) com TCCA e um reagente de oxamônio catalítico;</p> <p>(iii) Reagir o 1-(etilsulfonil)azetidin-3-ona (4) com um reagente de fosfonato na presença de uma base com a finalidade de preparar o composto (1);</p> <p>(iv) Cristalizar, de forma opcional, o [1-(etilsulfonil) azetidin-3-ilidene]acetonitrila (1);</p> <p>(v) Proteger, de forma opcional, o 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il-1H-pirazol (5) com com um grupo de proteção de nitrogênio;</p> <p>(vi) Acoplar o [1-(etilsulfonil)azetidin-3-ilidene]acetonitrila (1) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il-1H-pirazol (5) na presença de uma base não nucleofílica com a finalidade de dar {1-(etilsulfonil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (II);</p> <p>(vii) Cristalizar, de forma opcional, o {1-(etilsulfonil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (II);</p> <p>(viii) Proteger, de forma opcional, o 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (7a) com com um grupo de proteção de nitrogênio;</p>

	<p>(ix) Acoplar o {1-(etilsulfonil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (II) com 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (7a) ou 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de <i>terc</i>-butila (7b) usando um Catalisador Pd(II) na presença de uma base com a finalidade de fornecer {1-(etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (I) ou 4-{1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de <i>terc</i>-butila (III);</p> <p>(x) Desproteger, de forma opcional, o 4-{1-[3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de <i>terc</i>-butila (III) para {1-(etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (I); e</p> <p>(xi) Cristalizar, de forma opcional, o {1-(etilsulfonil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrila (I).</p>
--	---

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

O pedido reivindica a proteção de um processo para preparar o composto baricitinibe, ver reivindicação 1.

## CÁPITULO 7 – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 7.1 CITRATO DE TOFACITINIBE (Xeljanz®)

O composto tofacitinibe ou seu sal (citrato de tofacitinibe), bem como a composição farmacêutica compreendendo o mesmo e o seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de AR e outras doenças associadas com a inibição de proteínas quinases como a JAK3 estão protegidos no Brasil pela patente PI 0016263-9, com data de expiração em 26/07/2026. Desta forma, só será possível a produção de um medicamento genérico após expirado tal direito no Brasil.

O que não pode passar despercebido neste caso é que o pedido foi depositado em 23/11/2000, tendo sido a patente concedida somente em

26/07/2016, 15 anos e 8 meses depois, como pode ser melhor visualizado na figura 12. A demora no exame acarretou um atraso de 5 anos e 8 meses, totalizando um período de proteção que durará 25 anos e 8 meses

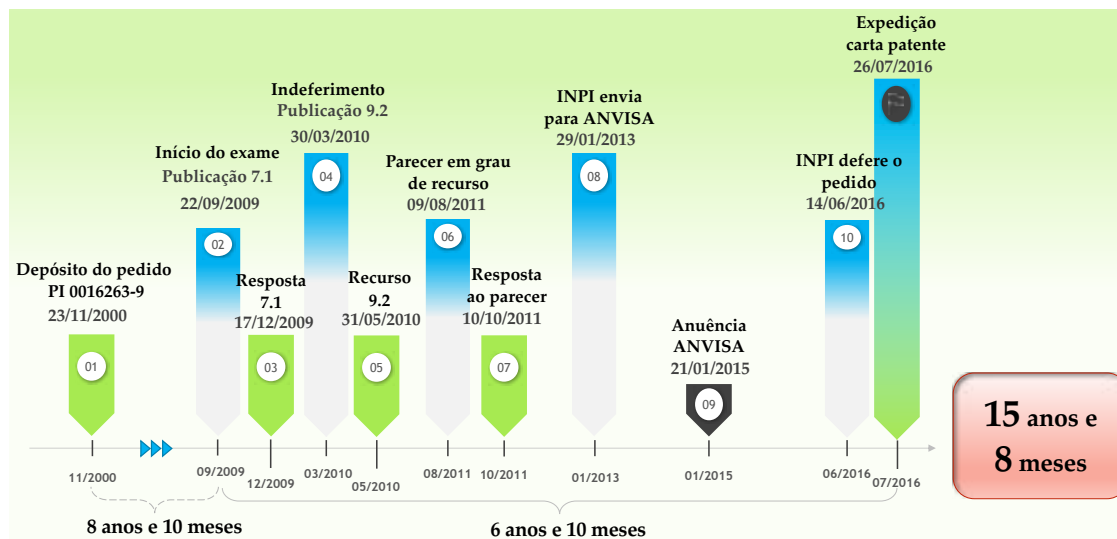


Figura 12 – Ordem cronológica do processamento da patente PI 0016263-9

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI

Durante o processamento no INPI, segundo as informações e documentos disponíveis na base de dados do próprio Instituto, o referido exame substantivo teve de fato início com a publicação de parecer desfavorável na Revista da Propriedade Industrial do INPI (RPI<sup>19</sup>), sob código de despacho 7.1, em 22/09/2009, 8 anos e 10 meses depois do depósito do pedido. Após manifestação do titular, o pedido teve seu indeferimento no exame de primeira instância publicado na RPI em 30/03/2010, sob despacho 9.2. Tempestivamente, o titular do pedido entrou com recurso contra o indeferimento, e em 09/08/2011 o INPI publicou parecer em grau de recurso, contra o qual a titular do pedido apresentou contestação em 10/10/2011. Somente em janeiro de 2013 o INPI encaminhou o pedido para análise e anuência da ANVISA, para cumprimento do Artigo 229-C da Lei 9.279/96. O

<sup>19</sup> A Revista da Propriedade Industrial, também conhecida pela sigla RPI, é a ferramenta utilizada pelo INPI para dar ciência aos interessados e tornar pública as suas decisões acerca dos pedidos relacionados aos direitos de propriedade industrial que lhe são formulados. A revista, hoje totalmente digital, é publicada todas as terças-feiras e fica disponível para livre acesso no site do INPI.

pedido ficou aguardando por mais de dois anos, para tão somente em janeiro de 2015 a ANVISA conceder anuência para a concessão da referida patente. A referida anuência foi publicada pelo INPI na RPI de 28/04/2015. Vale aqui ressaltar que a ANVISA reconhece em seu parecer (ANEXO A - Parecer Técnico de Anuência da ANVISA referente a pedido de patente) que o referido pedido é de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS, uma vez que o objeto pertence à destinação terapêutica relacionada à Portaria MS nº 736, de 2 de maio de 2014<sup>20</sup>, e suas atualizações. A ANVISA também afirma em seu parecer que realizou busca e não encontrou anterioridade que fosse impeditiva à concessão da patente em questão. Após anuência e parecer da ANVISA indicando que o referido pedido abrangia matéria de interesse nacional, era de se esperar que o INPI desse andamento imediato ao processo, reformando a decisão recorrida em 2011 e deferindo o pedido. Em 03/08/2015, o procurador do titular, tendo em vista todo o atraso no processamento do pedido, protocolou pedido de “CERTIDÃO DE ATOS RELATIVOS AO PROCESSO”, requerendo que o INPI, em atenção ao disposto no inciso XXXIV do art. 5º da Constituição <sup>21</sup>, em caráter de urgência, informasse sobre a atual situação do pedido. Mesmo depois da certidão, o INPI só veio a publicar decisão reformando a decisão recorrida e deferindo o pedido em 14/06/2016, abrindo prazo para pagamento da retribuição para expedição da carta-patente, a qual foi finalmente expedida em 26/07/2016 . Portanto, da publicação do primeiro parecer de exame, em 22/09/2009, para a expedição da carta patente, em 26/07/2016, foram 6 anos e 10 meses de atraso.

Neste caso, não poderia ter havido solicitação de exame prioritário por parte do Ministério da Saúde, com base na Resolução vigente à época, INPI

---

<sup>20</sup> Define, para fins do exame de prévia anuência da ANVISA, conforme o art. 229-C da Lei nº 9.279, de 1996, os produtos ou processos farmacêuticos considerados de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS.

<sup>21</sup> Art. 5º Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes:

XXXIV - são a todos assegurados, independentemente do pagamento de taxas:

a) o direito de petição aos Poderes Públicos em defesa de direitos ou contra ilegalidade ou abuso de poder;  
b) a obtenção de certidões em repartições públicas, para defesa de direitos e esclarecimento de situações de interesse pessoal;



nº 80, de 19/03/2013 (substituída pela atual Resolução INPI nº 217, de 03/05/2018), uma vez que o exame já tinha sido iniciado em 2009.

Outra questão importante de se analisar nesse caso é que o MS incluiu o tofacitinibe na lista de produtos estratégicos para o SUS para o ano de 2017, Portaria nº 704, de 8 de março de 2017, estando ele elegível para apresentação de propostas no programa Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo, para transferência de tecnologia. Por exemplo, o Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) realizou a chamada pública nº 765741-003/2017, em abril de 2017 (ANEXO B – Chamada pública LFM), para tornar público os critérios de escolha dos parceiros para elaboração de Proposta de Projetos Executivos de Parceria para o Desenvolvimento Produtivo. Tal documento inclui no item 2.3 (f) o interesse de firmar parceria de transferência de tecnologia para produção do medicamento *TOFACITINIBE comprimido revestido de 5mg*. Segundo ata de reunião do LFM, de 01 de junho de 2017 (ANEXO C - Ata de Reunião LFM), fica claro o interesse de algumas empresas em firmar parceria para produção do tofacitinibe. No item 2.6.1 da ata publicada pelo LFM, a comissão acolheu o recurso administrativo apresentado pela empresa Pfizer Ltda, detentora dos direitos conferidos pela patente PI 0016263-9, solicitando o cancelamento da Chamada Pública nº 765741-003/2017, no que diz respeito ao item relativo ao medicamento TOFACITINIBE. No mesmo item, em resposta ao recurso administrativo apresentado pela empresa Silvestre Labs, no que diz respeito ao medicamento TOFACITINIBE, o LFM informa que: *“Entretanto, visto que o medicamento possui patente com validade até o ano de 2026, o LFM não enviará proposta de PDP para o referido medicamento, por meio da Chamada Pública Nº 765741-003/2017”*.

Fica claro que como o composto ativo tofacitinibe e seus sais estão protegidos no Brasil até 2026, qualquer possível parceria para transferência de tecnologia, nos termos da PDP, fica restrita ao interesse do detentor do direito de participar ou não, ou que algum tipo de licença de exploração seja negociada.

Em relação ao demais pedidos que ainda se encontram pendentes de exame, o PI 0214761-0 talvez seja o que precise de atenção urgente do INPI, ANVISA e MS. O referido pedido reivindica a proteção da forma cristalina e

amorfa do composto tofacitinibe ou seu sal, bem como de uma composição farmacêutica do mesmo ou seu uso para a preparação de um medicamento. Foi depositado em 22/11/2002 e atualmente se encontra aguardando anuência da ANVISA para que o INPI inicie o seu exame. O pedido foi encaminhado para anuência somente em setembro de 2015, mais de 12 anos depois do seu depósito, e está, até o presente momento (ou seja, há mais de três anos), aguardando que a ANVISA faça a sua análise e comunique ao INPI sobre a anuência ou não. Além disso, não foi identificada nenhuma manifestação do MS no sentido de requerer o exame prioritário do pedido junto ao INPI, com base na Resolução INPI nº 217, de 03/05/2018 (ou antiga Resolução INPI nº 80, de 19/03/2013), o que seria altamente recomendado, dada a relevância do tofacitinibe para a assistência farmacêutica no âmbito do SUS.

Em relação aos demais pedidos, BR 112013019223-2; BR 112014013224-0; BR 112015020453-8; e BR 112017013253-2, estes se referem, de um modo geral, a composições farmacêuticas compreendendo o tofacitinibe ou seus sais. Portanto, também seria recomendada atenção especial do INPI, ANVISA e MS, para que os exames desses pedidos fossem priorizados.

## 7.2 BARICITINIBE (Olumiant®)

O pedido PI 0909040-1 reivindica o composto baricitinibe ou seu sal, bem como composição farmacêutica compreendendo o mesmo e o seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de AR e outras doenças autoimunes. O referido pedido foi depositado em 10/03/2009, portanto mais de nove anos de atraso no seu exame, como pode ser melhor visualizado na figura 13. O pedido foi encaminhado para anuência da ANVISA somente em novembro de 2017, e está, até o presente momento, aguardando que a ANVISA faça a sua análise e comunique ao INPI sobre a anuência ou não.

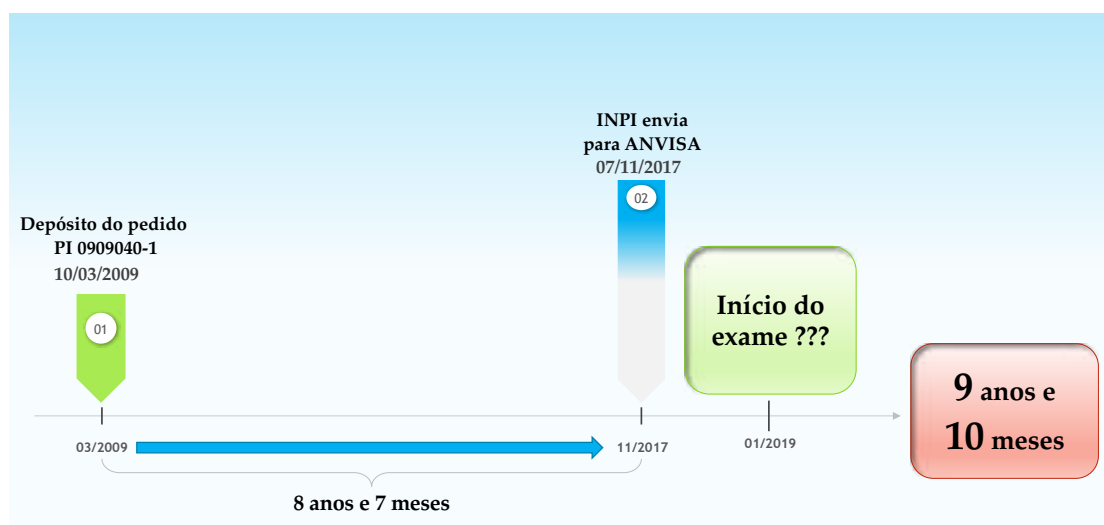


Figura 13 – Ordem cronológica do processamento do pedido de patente PI 0909040-1

Fonte: Elaboração própria, com dados obtidos na base de dados do INPI.

Além disso, não foi identificada nenhuma manifestação do MS no sentido de requerer o exame prioritário junto ao INPI, com base na Resolução INPI nº 217, de 03/05/2018 (ou antiga Resolução INPI Nº 80, de 19/03/2013), o que seria altamente recomendado, visto que abrange medicamento já aprovado nos EUA e Europa, aguardando exame do pedido de registro no Brasil, para uso no tratamento da AR e que seria uma opção ao tofacitinibe para assistência farmacêutica no âmbito do SUS.

Em relação ao pedido BR 112017024613-9, este se refere a um processo de síntese do composto baricitinibe. Desta forma, também seria recomendada atenção do INPI, ANVISA e MS, dada a relevância que o baricitinibe poderá vir a ter para a assistência farmacêutica no âmbito do SUS.

## CONCLUSÕES

O presente estudo mostra claramente a necessidade de se discutir iniciativas, em adição às muitas que já foram tomadas nos últimos anos pelo próprio INPI, junto com o MDIC, incorporado ao Ministério da Economia que em 1 de janeiro de 2019, que possam de fato contribuir para um melhor funcionamento do sistema de proteção dos direitos da propriedade industrial. Um país da grandeza do Brasil precisa encontrar rapidamente o equilíbrio desse sistema, que passa não somente pelo respeito às leis vigentes e aos acordos e tratados internacionais, mas também pela celeridade com que as instituições conseguem dar resposta às solicitações da sociedade. Garantir um ambiente de segurança jurídica e previsibilidade é fundamental para fortalecer não somente as empresas nacionais, mas também garantir os direitos de empresas estrangeiras que queiram investir no país. O reflexo disso é justamente permitir que a sociedade se beneficie e tenha o justo acesso a novas tecnologias.

Embora o INPI seja o único responsável pelo exame e concessão de direitos referentes a propriedade industrial, tanto a ANVISA quanto o MS participam desse processo. No entanto, percebe-se que ainda existe uma falha de comunicação entre estes atores, bem como um potencial muito grande de interação que ainda pode ser explorado para que possam de fato auxiliar o INPI nesse processo.

A participação da ANVISA diretamente no processo de concessão de um pedido de patente farmacêutico, embora seja hoje um assunto relativamente pacificado com o acordo celebrado em 2017 entre o INPI e a ANVISA, adiciona mais um ponto de atraso em um sistema que vem sofrendo ao longo desses anos e não consegue dar a celeridade necessária. A obrigatoriedade da anuência da ANVISA, atendendo ao disposto no artigo 229-C da LPI, nos casos aqui estudados, não trouxe nenhum benefício no processamento dos pedidos, muito pelo contrário, só provocou um atraso ainda maior. Mesmo no caso em que a ANVISA alertou em seu parecer de anuência que o referido pedido de patente seria de interesse para as políticas

de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS, nenhuma ação, aparentemente, foi tomada para se priorizar o exame e acelerar a decisão em relação a concessão ou não da patente.

Por outro lado, muito embora o INPI, junto com o MDIC, tenha tomado a iniciativa de facultar ao MS, através da Resolução do INPI nº 217 de 03/05/2018 (alterou a Resolução nº 80 de 19/03/2013), a possibilidade de requerer a priorização de exames de pedidos de patente de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS, parece que essa prerrogativa não vem sendo muito bem utilizada. Pelo menos nos dois casos aqui estudados, aparentemente, nenhuma ação foi tomada pelo MS no sentido de requerer ao INPI exame prioritário.

Ainda que o Artigo 4º da Resolução do INPI nº 217<sup>22</sup> de 03/05/2018, fale em uma “lista de pedidos de patente e patentes”, elaborada a partir dos números dos pedidos de patente, ou a partir de nomes ou referências a produtos, a qual seria estabelecida pelo MS, fica a pergunta de como estaria se dando na prática essa interação entre o MS e o INPI. O interessante de se observar aqui é que, no caso do tofacitinibe, quem alertou sobre o fato de que o pedido seria de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS foi a ANVISA. Não obstante a ANVISA ser uma autarquia federal, sob regime especial<sup>23</sup>, vinculada ao MS, não existe base legal na Resolução do INPI vigente nº 217 de 03/05/2018 para que a ANVISA pudesse, em nome do MS, requerer exame prioritário de pedidos de patente de interesse nacional no âmbito do SUS junto ao INPI.

---

<sup>22</sup> “Art. 4º- A lista dos pedidos de patente e patentes, submetidos ao exame prioritário, por solicitação do Ministério da Saúde, será estabelecido pela Comissão de Exame Prioritário.

§ 1º - Cabe ao Diretor de Patentes conceder a priorização do exame dos pedidos de patente e patentes, relacionados;

§ 2º - A lista mencionada no caput pode ser estabelecida a partir de números de pedidos de patente e de patentes, ou a partir de nomes ou referências a produtos, equipamentos e/ou materiais de uso em saúde, relacionados em solicitações do Ministério da Saúde;

§ 3º- No caso de nomes ou referências a produtos, equipamentos e/ou materiais de uso em saúde, o INPI identificará os respectivos pedidos de patente e patentes relacionados.”

<sup>23</sup> LEI Nº 9.782, DE 26 DE JANEIRO DE 1999.

“Art. 3º - Fica criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, com sede e foro no Distrito Federal, prazo de duração indeterminado e atuação em todo território nacional.

Parágrafo único. A natureza de autarquia especial conferida à Agência é caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira.”

Existe um claro desencontro entre as instituições que participam desse processo, seja de forma direta ou indireta, que acontece desde o momento em que uma empresa desenvolvedora e dona de um medicamento que pertence à destinação terapêutica relacionada à Portaria MS nº 736, de 2 de maio de 2014, solicita junto a ANVISA e, conseqüentemente ao MS, o registro deste medicamento para a comercialização no Brasil, e não se faz nenhuma conexão desse novo medicamento com eventuais pedidos de patente que possam estar tramitando no INPI. Um bom exemplo de interação entre instituições responsáveis pela concessão de registros de medicamentos e patentes é o trabalho realizado em conjunto entre o USPTO e o FDA. Por exemplo, informações complementares sobre as datas de expiração de patentes de medicamentos podem ser obtidas na base de dados *Orange Book* do FDA. O simples fato de se ter claro quais documentos de patente protegem diretamente um novo medicamento, bem como a sua data de expiração, confere ao mercado uma segurança jurídica e previsibilidade quanto à possibilidade de se colocar um medicamento genérico no mercado norte-americano. Uma empresa interessada em produzir o medicamento genérico pode, facilmente, acessar as informações disponíveis no *Orange Book*, assim como realizado neste trabalho, e se planejar para coloca-lo no mercado norte-americano assim que a patente expirar.

Outro fato relevante no sistema norte-americano é o prazo de expiração das principais patentes ligadas ao citrato de tofacitinibe e ao baricitinibe. Nos Estados Unidos da América (EUA), as patentes expiram em 12/08/2020 (tofacitinibe) e 06/08/2030 (baricitinibe), enquanto no Brasil a patente do tofacitinibe expira somente em 26/07/2026 e o pedido do baricitinibe ainda não tem sequer previsão para ser examinado e, muito provavelmente, se a patente for concedida, será mais um caso com prazo de proteção de 10 anos contados da concessão e não de 20 anos do depósito do pedido.

Fica clara a necessidade de se discutirem ações que possibilitem uma interação e cooperação mais efetiva entre as instituições a fim de ajudar efetivamente o INPI no combate ao *backlog* de patentes, mas também de conferir segurança às empresas nacionais e internacionais que queiram investir no Brasil. Uma sugestão deste estudo seria incluir a obrigatoriedade

do laboratório detentor da patente de um novo medicamento, ao requerer registro de comercialização, de boa fé informar a ANVISA sobre todos os pedidos de patente e/ou patentes no Brasil associados ao medicamento, com o intuito de permitir que a ANVISA pudesse rapidamente identificar pedidos de patente ainda pendentes de exame. Assim, ela poderia comunicar imediatamente ao MS, e consequentemente ao INPI, para que se priorize o exame daqueles pedidos relacionados a medicamentos que possam ser relevantes no âmbito do SUS. Além disso, tais informações, uma vez estando disponíveis ao público, levariam certamente a uma maior segurança e interesse das empresas, nacionais e internacionais, no planejamento e produção de medicamentos genéricos.

## RECOMENDAÇÕES PARA PRÓXIMOS TRABALHOS

Como prosseguimento deste trabalho fica a sugestão de se monitorar constantemente, e de forma mais abrangente, novas opções de medicamentos que estão surgindo no mercado. Como exemplo citam-se aqueles neste momento sendo analisados pela CONITEC e/ou judicializados pelos pacientes para compra e fornecimento pelo SUS, a fim de se verificar o cenário patentário desses novos medicamentos no país e se os mesmos já solicitaram registro junto a ANVISA. Essas ações podem ajudar todos os órgãos envolvidos, MS, ANVISA, INPI, a identificar mais precocemente e, assim, priorizar o exame daqueles pedidos importantes e que, de fato, o atraso na análise impactaria diretamente toda a sociedade.

Além disso, quando das buscas realizadas para o presente trabalho (ver APÊNDICE A e APÊNDICE B), um fato que chamou atenção foi o número significativo de pedidos de patente chineses e, um pouco menos, indianos, relacionados a novas rotas de síntese e produção dessas moléculas sintéticas ativas. Não foram identificados pedidos depositados por brasileiros e, aparentemente, nem os chineses, nem os indianos depositaram pedidos correspondentes no Brasil. Tal fato pode ser interpretado como um retrato do cenário atual do Brasil no mercado mundial de insumos farmacêuticos ativos (IFA), sugerindo que não consideram o país como um produtor de IFA e sim como apenas consumidor destes ativos. Está aqui outro ponto que merece um estudo mais aprofundado, principalmente no âmbito das PDP já em andamento, visto que existe previsão legal de transferência de tecnologia da produção não somente do medicamento, mas também dos IFA. Desta forma, seria interessante verificar se, de fato, o Brasil está aproveitando as PDP para internalizar tecnologia de produção de IFA ou se essa oportunidade está sendo perdida. Muito embora tanto a China quanto a Índia sejam países que conseguem produzir tais insumos a preços competitivos internacionalmente, vale lembrar que esta é uma oportunidade de desenvolvimento tecnológico em uma área estratégica para o país. Desta forma, o Brasil precisa urgentemente olhar não somente para a produção de medicamentos mas também para a



produção dos IFA, principalmente no âmbito das PDP. Um país com as pretensões e capacidade do Brasil precisa internalizar tais tecnologias para, em um segundo passo, entrar no cenário internacional, não somente como produtor de tecnologia incremental, mas também como produtor de tecnologias disruptivas na área químico-biológica-farmacêutica.

## REFERÊNCIAS

ABIQUIFI - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA E DE INSUMOS FARMACÊUTICOS. **Mercado**. Disponível em: <[http://abiquifi.org.br/mercado\\_/](http://abiquifi.org.br/mercado_/)>. [Acesso em: 24/02/2018].

ABBVIE *press release*. **AbbVie's Upadacitinib Shows Positive Results as Monotherapy in Phase 3 Rheumatoid Arthritis Study, Meeting all Primary and Key Secondary Endpoints**. 2017. Disponível em: <<https://news.abbvie.com/news/abbvies-upadacitinib-shows-positive-results-as-monotherapy-in-phase-3-rheumatoid-arthritis-study-meeting-all-primary-and-key-secondary-endpoints.htm>>. [Acesso em 18/02/2018].

ASTELLAS *press release*. **Astellas Announce Top-Line Results for Two Phase 3 Trials of Peficitinib in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Existing Therapy**. 2018. Disponível em: <[https://www.astellas.com/en/system/files/news/2018-02/eg\\_180208.pdf](https://www.astellas.com/en/system/files/news/2018-02/eg_180208.pdf)>. [Acesso em: 18/02/2018].

BUENDGENS, F. B. et al. **Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2013, v. 29: supl. 1; p. s81-s91. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102311X2013001300008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2013001300008&lng=en&nrm=iso)>. [Acesso em 08/02/2018].

CHERMONT, G. C., *et al.* **Resource Utilization and the Cost of Rheumatoid Arthritis in Brazil**. Clinical and Experimental Rheumatology. 2008; 26(1): 24-31. Disponível em: <<http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=3261>>. [Acesso em: 08/02/2018].

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação: Tofacitinibe para o Tratamento de Pacientes Adultos com Artrite Reumatoide Ativa Moderada a Grave com Resposta Inadequada a um ou mais Medicamentos Modificadores do Curso da Doença**. Nº241, Janeiro 2017. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Tofacitinibe\\_AR\\_FINAL\\_241\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Tofacitinibe_AR_FINAL_241_2016.pdf)>. [Acesso em 08/02/2018].

DAVID, G.; ANDRELINO, A.; BEGHIN, N. **DIREITO A MEDICAMENTOS – AVALIAÇÃO DAS DESPESAS COM MEDICAMENTOS NO ÂMBITO FEDERAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE ENTRE 2008 E 2015**. Brasília: Editora INESC, 2016. P.14. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/17/Livro-Direito-a-medicamentos-Avalia-o-das-despesas-INESC-2016.pdf>>. [Acesso em: 24/02/2018].

DE AZEVEDO, A. B. C, *et al.* **Indirect costs of rheumatoid arthritis in**

**Brazil.** Value Health. 2008; 11(5): 869-77. Disponível em: <<http://vml029.epm.br/bitstream/handle/11600/30865/WOS000259526800009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. [Acesso em 08/02/2018].

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Resolução No 8. De 1º de fevereiro de 2017.** Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=02/02/2017&jornal=1&pagina=64&totalArquivos=156>> [Acesso em 18/02/2018].

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Olumiant (baricitinib)**, 2016. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004085/human\\_med\\_002074.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004085/human_med_002074.jsp)>. [acesso em 18/02/2018].

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Xeljanz (tofacitinib)**, 2017. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human\\_med\\_001662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004214/human_med_001662.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)>. [Acesso em: 18/02/2018].

FIRESTEIN, G. S. **Pathogenesis of rheumatoid arthritis**. UpToDate. Oct, 2012. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis>>. [Acesso em: 27/08/2017].

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug approval package Olumiant (baricitinib), 2mg tablets**. May 2018. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/207924Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000TOC.cfm)>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **Drug approval package Xeljanz (tofacitinib) tablets**. June 2012. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000TOC.cfm)>. [Acesso em: 18/02/2018].

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), CDER Small Business and Industry Assistance (SBIA): **Patents and Exclusivity**. May 2015. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm447307.pdf>>. [Acesso em: 18/02/2018].

FURST, D. E. **Greater Likelihood of Remission in Rheumatoid Arthritis Patients Treated Earlier in the Disease Course: Results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry**. Arthritis Care & Research. 2011; 63(6): 856-64. doi:10.1002/acr.20452.

GALAPAGOS *press release*: **FINCH filgotinib phase 3 program initiated in rheumatoid arthritis**. agosto de 2016. Disponível em: <<http://www.glp.com/docs/view/57bb579f12ea6-en>>. [Acesso em: 18/02/2018].

GOMES, R. K. S., *et. al.* **Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil: a descriptive and temporal trend**

**analysis from 1996 to 2009.** Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition), 2017; 57(3), Pages 204-209. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416300389>> [Acesso em: 08/02/2018].

IAIN, B. M., GEORG, S., M.D. **The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.** N Engl J Med. 2011; 365: 2205-19. Disponível em: <<http://dbbs.wustl.edu/curstudents/Documents/Markey/RA-pathogenesis.pdf>>. [Acesso em: 27/08/2017].

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI): **Estoque de Pedidos de Pendentes – Dados atualizados até agosto/2018.** Disponível em: <[http://www.inpi.gov.br/sobre/estatisticas/arquivos/publicacoes/relatorio\\_estoque\\_pedidos\\_pendentes\\_set-18.pdf](http://www.inpi.gov.br/sobre/estatisticas/arquivos/publicacoes/relatorio_estoque_pedidos_pendentes_set-18.pdf)> [Acesso em 10/09/2017].

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI): **Indicadores de Propriedade Industrial 2018.** Disponível em: <[http://www.inpi.gov.br/sobre/estatisticas/arquivos/pagina-inicial/indicadores-de-propriedade-industrial-2018\\_versao\\_portal.pdf/view](http://www.inpi.gov.br/sobre/estatisticas/arquivos/pagina-inicial/indicadores-de-propriedade-industrial-2018_versao_portal.pdf/view)> [Acesso em 10/09/2017].

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI): **Relatório de Atividades INPI 2017.** Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/noticias/inpi-divulga-relatorio-de-atividades-de-2017>> [Acesso em 15/09/2017].

INTERFARMA. **Guia 2017.** Disponível em <<https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2017/dados-do-setor>>. [Acesso em: : 24/02/2018].

MACFARLANE, L. A., TODD, D. J.; **Kinase inhibitors: The next generation of therapies in the treatment of rheumatoid arthritis.** International Journal of Rheumatic Diseases 2014; 17: 359-368.

MARQUES NETO, J. F. *et al.* **Estudo Multicêntrico da Prevalência da Artrite Reumatoide do Adulto em Amostras da População Brasileira.** Rev Bras Reumatol 1993; 33(5): 169–73.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, PORTARIA SAS/MS No 996, DE 30 DE SETEMBRO DE 2015: **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide.** Disponível em <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumat-ide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf>>. [Acesso em 27/08/2017].

MINISTÉRIO DA SAÚDE – SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria Conjunta Nº 15, de 11 de dezembro de 2017. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide.** Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_AR\\_2017\\_republicacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf)>.

[Acesso em 08/02/2018].

MINISTÉRIO DA SAÚDE – Gabinete do Ministro. Portaria Nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. **Política Nacional de Medicamentos**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916\\_30\\_10\\_1998.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html)> [Acesso em 04/08/2018].

MINISTÉRIO DA SAÚDE – Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.532, de 12 de novembro de 2014. **Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531\\_12\\_11\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html)> [Acesso em 05/09/2018].

MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Economia em aquisições no âmbito das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP)**. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/11/Economia-e-Faturamento-PDP-09-05-2017.pdf>> [Acesso em 10/09/2018].

MOTA, L. M. H. et al. **Posicionamento Sobre o Uso de Tofacitinibe no Algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o Tratamento da Artrite Reumatoide**. Rev. Bras. Reumatol, 2015; 55(6): 512-521.

MOTA, L. M. H. et al. **Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide**. Rev. Bras. Reumatol., 2012 ; 52(2), 135-174. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a02.pdf>>. [Acesso em 27/08/2018].

MOTA, L. M. H. **Características Demográficas e Clínicas de uma Coorte de Pacientes com Artrite Reumatoide Inicial**. Rev. Bras. Reumatol., 2010; 50(3): 235-48, Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000300004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000300004&lng=en&nrm=iso)>. [Acesso em: 08/02/2018].

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. **Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults**. London: Royal College of Physicians, February 2009. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0009576/pdf/PubMedHealth\\_PMH0009576.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0009576/pdf/PubMedHealth_PMH0009576.pdf)>. [Acesso: 27/08/2017].

OLIVEIRA, A. V. **Análise dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento da artrite reumatoide no Brasil no período 2010 a 2014**. 54: Monografia (graduação) – Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Curso de Graduação em Saúde Coletiva, Brasília 2015. Disponível em: <<http://bdm.unb.br/bitstream/10483/10889/1>>

/2015\_AndressaVerasdeOliveira.pdf>. [Acesso em: 27/08/2017].

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Chronic Diseases and Health Promotion: Chronic Rheumatic Conditions**. Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>>. [Acesso em: 22/08/2017].

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Selección de medicamentos esenciales. In: Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS**. Genebra, junho de 2002. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3006s/h3006s.pdf>> [Acesso em: 04/08/2018].

RAUEN, André Tortato (Org.). Políticas ed inovação pelo lado da demanda no Brasil. – Brasília: Ipea, 2017, 481 p.

RUDAN, I., *et al.* **Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Analysis**. Journal of Global Health. 2015; 5(1): 010409: 01-10. doi: 10.7189/jogh.05.010101.

SENNA, E. R. *et al.* **Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach**. The Journal of Rheumatology. 2004; 31(3): 594-7.

SUBRAMANIAN, S.; **Remission in Rheumatoid Arthritis: A Reality in 2017**. In book: Medicine Update 2017; Vol. 2, Edition: 1, Editors: BR Bansode, A Muruganathan, pp 157-9.

SYMMONS, D., MATHERS, C., PFLEGER, B. **The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000**. Documentation for GBD 2000 project. 2002. Geneva, WHO. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_rheumatoidarthritis.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_rheumatoidarthritis.pdf)>. [Acesso em: 22/08/2017].

USNAYO, M. J. G., *et al.* **Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide**. Rev Bras Reumatol. 2011; 51(5): 465-483.

VENSON, R. **Estudo Custo-Utilidade do Impacto Orçamentário das Anticitocinas Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná**. 2011; 84. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba 2011. Disponível em <<http://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/32630/R%20-%20D%20-%20RAFAEL%20VENSON.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. [Acesso em 08/02/2018].

WOOLF, A. D., PFLEGER, B. **Burden of Major Musculoskeletal Conditions**. Bulletin of the World Health Organization. 2003; 81(9):646-56. Medline:14710506

**APÊNDICE A – Documentos de patente relacionados ao citrato de tofacitinibe e seus correspondentes no Brasil.**

Documentos de Patente		Título	Prioridade	Data prioridade	Titular	Correspondente no Brasil
1	WO 2001042246	Compostos de pirrolo [2,3-d] pirimidina	US 60/170,179	10/12/1999	Pfizer Products Inc.	PI 0016263-9
						PI 0017571-4
2	WO 2002096909	Resolução ótica de (1-benzil-4-metilpiperidin-3-il) -metilamina e seu uso para a preparação de derivados de pirrolo 2,3-pirimidina como inibidores de proteínas quinases	US 60/294,775 US 60/341,048	31/05/2001 06/12/2001	Pfizer Products Inc.	PI 0209246-8
						BR 122013002200-7
3	WO 2003048162	Novo composto cristalino	US 60/338,984	06/12/2001	Pfizer Products Inc.	PI 0214761-0
4	WO 2004047843	Método de tratamento de rejeição de transplante	US 60/429,784	26/11/2002	Pfizer Products Inc.	PI 0316487-0
5	WO 2005051393	Método de tratamento de aterosclerose	US 60/525,496	25/11/2003	Pfizer Products Inc.	PI 0416909-3
6	WO 2005060972	Compostos de pirrolo [2,3-d] pirimidina para o tratamento de rejeio de transplantes	US 60/531,180	17/12/2003	Pfizer Products Inc.	PI 0417803-3
7	WO 2005105146	Combinações compreendendo um agonista do receptor S1P e um inibidor da JAK3 quinase	US 60/567,677 US 60/590,061	03/05/2004 21/07/2004	Novartis AG	PI 0510627-3
8	WO 2006058007	Inibidores da JNK para tratamento de lesão do SNC	US 60/630,598	23/11/2004	Celgene Corporation	PI 0518225-7
9	WO 2006056399	Combinações de inibidores de JAK	US 60/630,713	24/11/2004	Novartis AG	PI 0517887-8
10	WO 2007012953	Derivados de pirrolo [2,3-d] pirimidina; seus intermediários e síntese	US 60/704,011	29/07/2005	Pfizer Products Inc.	PI 0613876-4
11	WO 2007084630	Mutante JAK3 quinase em leucemia humana	US 60/760,673	20/01/2006	Cell Signaling Technology, Inc.	na
12	WO 2007107318	Composição de combinação farmacêutica compreendendo pelo menos um inibidor de PKC e, pelo menos, um inibidor de JAK3 quinase para o tratamento de desordens auto-imunes	GB 0605691.5	21/03/2006	Novartis AG	PI 0708938-4
13	WO 2008029237	Terapias combinadas para artrite reumatóide	US 60/842,704	05/09/2006	Pfizer Products Inc.	na
14	WO 2009007839	Composições farmacêuticas e métodos de tratamento de desordens do olho seco	US 60/949,216 US 61/060,032	11/07/2007 09/06/2008	Pfizer Inc.	PI 0813553-3
15	WO 2011100455	Inibição de respostas de anticorpos a proteínas estranhas	US 61/304,293	10/02/2011	US Department of Health & Human Services (HHS)	na
16	WO 2012097052	Compostos à base de monossacarídeos para o tratamento de doenças dermatológicas proliferativas e inflamatórias	US 61/431,731	11/01/2011	Intertech Bio Corp.	na
17	WO 2012100949	Formas de dosagem oral para liberação modificada compreendendo tasocitinibe	EP 11000677.2	27/01/2011	Ratiopharm GmbH	BR 112013019223-2
18	WO 2012100948	Composições farmacêuticas compreendendo tasocitinibe	EP 11000678.0	27/01/2011	Ratiopharm GmbH	na

19	US 2012252825	Efeitos benéficos da terapia combinada no colesterol	US 61/468,661	29/03/2011	Pfizer Inc.	na
20	WO 2012135338	Processos para a preparação de sais de tofacitinibe	US 61/468,246 US 61/587,237	28/03/2011 17/01/2012	Ratiopharm GmbH	na
21	WO 2012137111	Formas cristalinas e não cristalinas de tofacitinibe e uma composição farmacêutica compreendendo tofacitinibe e um promotor de penetração	US 61/473,183	08/04/2012	Pfizer Inc.	BR 112013025480-7
22	CN 102875555	Um tipo de método de síntese do inibidor de JAK tofacitinibe	na	27/09/2012	Tongji University	na
23	WO 2013082476	Inibidores antivirais JAK úteis no tratamento ou prevenção de retrovírus e outras infecções virais	US 61/564,994 US 61/570,813	30/11/2011 14/12/2011	Emory University	BR 112014013224-0
24	WO 2013090490	Sais de Tofacitinibe	US 61/576,199	15/12/2011	Ratiopharm GmbH	na
25	US 2014004516	Métodos de previsão de resistência à terapia com inibidores da JAK	US 61/658,711	12/06/2012	Dana-Farber Cancer Institute, Inc.	na
26	WO 2014016338	Nova rota sintética para a preparação de compostos de 3-amino-piperidina	EP 12177770.0	25/07/2012	LEK Pharmaceuticals	na
27	WO 2014083150	Preparação de compostos de 3-amino-piperidina via precursores de nitro-tetra-hidropiridina	EP 12195149.5	30/11/2012	LEK Pharmaceuticals	na
28	WO 2014097150	Processo para a preparação de tofacitinibe e seus intermediários	IN 3898/DEL/2012	17/12/2012	Ranbaxy Laboratories Ltd.	na
29	CN 103896826	(3R, 4R) -3-Metilamino-4-piperidina do método de síntese assimétrica, intermediário e método de preparação de matéria-prima de proteção de nitrogênio	na	26/12/2012	Shanghai Puyi Chem-Tech Co., Ltd.	na
30	WO 2014102826	A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de seus intermediários e tofacitinibe	IN 3684/MUM/2012 US 61/768,952 IN 1845/MUM/2013	28/12/2012 24/02/2013 24/05/2013	Glenmark Pharmaceuticals Ltd.	na
31	WO 2014147526	Formas farmacêuticas orais de liberação sustentada de tofacitinibe	US 61/802,479 US 61/864,059 US 61/934,428	16/03/2013 09/08/2013 31/01/2014	Pfizer Inc.	BR 112015020453-8
32	CN 104059016	Intermediário para a preparação de tofacitinib e método de preparação de intermediário	na	20/06/2014	Hunan Tiandi Hengyi Pharmaceutical Co., Ltd.	na
33	WO 2014174073	Formulações de liberação sustentada de tofacitinibe	EP 121365577.1	26/04/2013	Sandoz AG	na
34	US 2014343034	Agente de melhoria da função de barreira da pele	JP 2013-092378	25/04/2014	Japan Tobacco Inc. (JT)	na
35	WO 2014195978	Processo para a preparação de (3R, 4R) -4-metil-3- (metil-7H-pirrólo [2,3- d] pirimidin-4-il-amino) -beta-oxo-1-piperidinapropionitrilo e seus sais	IN 2454/CHE/2013	05/06/2013	MSN Laboratories Ltd.	na
36	WO 2014199166	Método para aumentar a taxa de crescimento viral e / ou o título nas células	GB 1310432.8	12/06/2013	University of St. Andrews	na
37	CN 104341422	Tofacitinibe intermediário e método de preparação do mesmo	na	26/07/2013	Chongqing Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd.	na
38	WO 2015051738	Citrato de Tofacitinibe	CN 201310464169.8	08/10/2013	Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.	na
39	CN 104774206	Novo método para preparar o cristal de citrato de tofacitinibe forma A	na	14/01/2014	Jiangsu Carefree Pharmaceutical Co., Ltd.	na
40	CN 104530053	Método de preparação de polimorfos do citrato de tofacitinibe	na	08/12/2014	Hefei Yuanzhi Medical Science	na



					and Technology Co., Ltd.	
41	CN 104622827	Comprimido de pano de Tropsch e o seu método de preparação	na	05/03/2015	Chongqing Winbond Pharmaceutical Co., Ltd.	na
42	CN 104761556	Impureza intermediária de tofacitinibe, impureza de tofacitinibe e método sintético e método de monitoramento da qualidade do tofacitinibe	na	21/03/2015	Hebei Guolong Pharmaceutical Co., Ltd.	na
43	CN 104761555	Método de preparação intermédia de tofacitinibe e método para a preparação de tofacitinibe ou do seu sal usando o método de preparação intermédia de tofacitinibe	na	21/03/2015	Hebei Guolong Pharmaceutical Co., Ltd.	na
44	CN 104788461	Método de produção industrial aplicável ao ácido cítrico tofacitinibe	na	30/04/2015	Nanjing Chengong Pharmaceutical Co., Ltd.	na
45	US 2015225406	Formas sólidas de sais de tofacitinibe	US 61/936,833 US 61/977,607	06/02/2014 09/04/2014	Apotex Inc.	na
46	CN 104860950	Método de preparação de 4-cloro pirrolo [2,3-d] piridina	na	24/02/2014	Chongqing Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd.	na
47	IN 201304330	Processo de citrato de tofacitinibe e polimorfos	na	24/09/2013	Dr Reddy's Laboratories Ltd.	na
48	CN 105085527	Método de síntese de tofacitinibe altamente eficiente	na	20/05/2014	Nanjing Haina Pharmaceutical Technology Co., Ltd.	na
49	WO 2017017542	Tabletes de desintegração oral de tofacitinibe	IN 2842/MUM/2015	27/07/2015	Unichem Laboratories Limited	BR 112017013253-2
50	CN 105153166	Cristal de N - [(3R, 4R) -1-Benzil-4-metilpiperidina-3-il] -N- metil-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-4-amina	na	07/08/2015	Hubei Livscien Pharm Sci & Tech Co., Ltd.	na
51	WO 2015198225	Composição farmacêutica oral de tofacitinibe	1669/DEL/2014	23/06/2014	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	na
52	CN 105294698	N-Metil-N - [(3R, 4R) - 4-metil-1-benzil-3- piperidinil] - 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina-4-amina	na	30/11/2015	Shandong Academy of Pharmaceutical Science University	na
53	CN 105326844	Tecido de citrato de tofacitinibe e aplicação da sua composição farmacêutica na preparação de medicamentos para o tratamento da síndrome seca	na	30/11/2015	Ningbo Liwah Pharmaceutical Co., Ltd.	na
54	CN 105348287	Um novo processo de síntese de tofacitinib cítrico	na	30/11/2015	Ningbo Liwah Pharmaceutical Co., Ltd.	na
55	CN 105440039	Método para síntese de citrato	na	24/11/2015	Shandong Zibo Xinda Pharmaceutical Co., Ltd.	na
56	CN 105693728	Método de síntese do inibidor de JAK tofacitinibe	na	29/11/2014	Jinan Tianyu Surveying and Mapping Instrument Co., Ltd.	na
57	CN 105732641	Um de medicina inibidora de JAKs e método de preparação de náilon de tropsch	na	29/11/2014	Nantong Changyou Pharmaceutical Technology Co., Ltd.	na
58	CN 105884781	Um método de preparação de tofacitinibe cítrico	na	18/04/2016	Shandong Luoxin Pharmacy Group Co., Ltd.	na

59	CN 105878202	Tofacitinibe de citrato de tecido e o seu método de preparação	na	27/05/2016	Hubei Livscien Pharm Sci & Tech Co., Ltd.	na
60	WO 2016132341	Um processo para a preparação de citrato de tofacitinibe	IN 490/DEL/2015	22/02/2016	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	na
61	CN 105906553	Método de síntese do cloridrato de N-benzil-4-metil-piperidina-3-cetona	na	21/04/2016	Chongqing World Haorui Pharm-Chem Co. Ltd.	na
62	CN 105949204	N - [(3R, 4R) -1-Benzil-4-metil-piridina-3-il) -N-metil-7H- pirrolo [2 3-d] -4- amina	na	25/07/2016	Sinopharm Rongsheng Pharmaceutical Co., Ltd.	na
63	EP 3078665	Método eficiente para a preparação de citrato de tofacitinibe	IT UB20150425	10/04/2015	Olon SpA	na
64	WO 2016179605	Métodos e composições para promover o crescimento do cabelo	US 62/157,959	07/05/2015	Columbia University in the City of New York	na
65	CN 106146517	Um método de síntese cítrica de imatinibe	na	20/06/2016	Shandong University	na
66	CN 106176640	Composição farmacêutica contendo citrato de tofacitinibe e seu método de preparação	CN 201410708080.6	28/11/2014	Sichuan Haisco Pharmaceutical Co., Ltd.	na
67	CN 106188064	Método de preparação de N-metil-N - ((3R, 4R) -4-metil-piridina-3-il) -7H- pirrolo [2,3-d] pirimidina-4-amina	na	07/07/2016	Sinopharm Rongsheng Pharmaceutical Co., Ltd.	na
68	WO 2017007712	Uso de inibidores do TREM-1 para tratamento, eliminação e erradicação da infecção pelo HIV-1	US 62/188,624	04/07/2015	Emory University; Children's Healthcare of Atlanta, Inc.	na
69	CN 106420648	Comprimido de tecido de potássio e seu método de preparação	na	22/11/2016	Shandong Zibo Xinda Pharmaceutical Co., Ltd.	na
70	WO 2017029587	Composições farmacêuticas orais de libertação sustentada de tofacitinibe	IN 2560/DEL/2015 IN 4146/DEL/2015	19/08/2015 17/12/2015	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	na
71	WO 2017079639	Métodos e materiais para o tratamento de doenças autoimunes	US 62/250,935	04/11/2015	Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER)	na
72	JP 2017081870	Inibidor do agente terapêutico JAK-STAT3 em relação aos discos intervertebrais degenerativos	JP 2015-214249	30/10/2015	Keio University	na
73	CN 106902120	Aplicação de citrato de tofacitinibe em drogas de terapia adjuvante no tratamento da doença valvular cardíaca degenerada senil	na	22/12/2015	Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co., Ltd.; Jiangsu Wanbang Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd	na
74	CN 106902119	Aplicação do citrato de tofacitinibe em medicamentos para o tratamento da arterite de Takayasu	na	22/12/2015	Shanghai Fosun Pharmaceutical (Group) Co., Ltd.; Jiangsu Wanbang Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd	na
75	CN 106924262	Uma dispersão sólida ceroso amorfo de sal de ácido cítrico e material auxiliar farmacêutica e método de preparação dos mesmos	na	31/12/2015	Changzhou Fangnan Medical Technology Co., Ltd.	na
76	IN 201507137	Novos sais de adição de tofacitinibe e processo para a sua preparação	na	31/12/2015	Phalanx Labs Pvt. Ltd.	na

77	CN 106967072	Um composto de cristais de citrato de tofacitinibe e seu método de preparação	na	12/04/2017	Shandong Yuxin Pharmaceutical Co., Ltd.	na
78	WO 2017153822	Resinas de sais farmacêuticamente aceitáveis de tofacitinib, tais como citrato de tofacitinib, para mascaramento de sabor	IN 201621007954	08/03/2016	Unichem Laboratories Ltd.	na
79	WO 2017153821	Resinas de tofacitinibe para mascaramento de sabor	IN 20161007953	08/03/2016	Unichem Laboratories Ltd.	na
80	WO 2017173451	Visando a sinalização imune inata na neuroinflamação e neurodegeneração	US 62/317,233	01/04/2016	The General Hospital Corp. (d/b/a Massachusetts General Hospital)	na
81	WO 2017188357	Composto de diidropirrollopirazol substituído e composição farmacêutica para dosagem em combinação com outro medicamento para tratamento da psoríase	JP 2016-091363	28/04/2016	Ube Industries, Ltd.	na
82	CN 107441054	Uma formulação em comprimidos de tofacitinib e o seu método de preparação	na	24/08/2017	Fujian Institute of Microbiology	na

Legenda: vermelho: patente concedida / amarelo: pedido pendente de exame / verde: pedido arquivado; ou indeferido / na: não se aplica ou não identificamos pedido correspondente

## APÊNDICE B – Documentos de patente relacionados ao baricitinibe e seus correspondentes no Brasil.

Documentos de Patente		Título	Prioridade	Data prioridade	Titular	Correspondente no Brasil
1	WO 2009114512	Azetidina e derivados de ciclobutano como inibidores de JAK	US 61/035,662 US 61/144,982	11/03/2008 15/01/2009	Incyte Corporation	PI 0909040-1
2	US 2013303563	Tratamento da lesão peritoneal usando inibidores da JAK	US 61/558,292	10/11/2011	Los Angeles Biomedical Research Inst.	na
3	US 2014004516	Métodos de previsão de resistência à terapia com inibidores da JAK	US 61/658,711	12/06/2012	Dana-Farber Cancer Institute, Inc.	na
4	WO 2014028756	Baricitinib deuterado	US 61/684,196 US 61/780,661	17/08/2012 13/03/2013	Concert Pharmaceuticals, Inc.	BR 112015003153-6
5	WO 2014161046	Métodos de tratamento de doenças caracterizadas por excesso de sinalização Wnt	AU 2013901161	04/04/2013	The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research	na
6	WO 2015145286	Forma amorfa de baricitinib	IN 895/DEL/2014	28/03/2014	Sun Pharmaceutical Industries Limited	na
7	WO 2015166434	Forma cristalina de baricitinib	IN 1184/DEL/2014	01/05/2014	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	na
8	WO 2016088094	Processo para a preparação do baricitinib e um intermediário deste	IN 3554/DEL/2014	05/12/2014	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	na
9	WO 2016125080	Processo para a preparação do baricitinib e um intermediário deste	IN 289/DEL/2015	02/02/2015	Sun Pharmaceutical Industries Ltd	na
10	CN 105924444	Forma de cristal do inibidor de JAK e o método de preparação do mesmo	CN 201510106667.4 CN 201510191070.4 CN 201510423070.2	11/03/2015 21/04/2015 17/07/2015	Crystal Pharmatech Co., Ltd.	na
11	WO 2016141891	Forma de cristal do inibidor de JAK e seu método de preparação	CN 201510106667.4 CN 201510191070.4 CN 201510423070.2 CN 201510591010.1	11/03/2015 21/04/2015 17/07/2015 17/09/2015	Crystal Pharmatech Co., Ltd.	na
12	WO 2016205487	Processos e intermediários para a preparação de [1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-ilo acetonitrilo	US 62/182,040	19/06/2015	Eli Lilly and Company	BR 112017024613-9

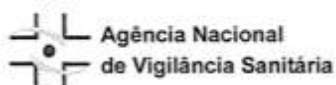
13	CN 106554363	Método de preparação para intermediário Baricitinib	na	28/09/2015	Jiangsu Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.	na
14	WO 2017079639	Métodos e materiais para o tratamento de doenças autoimunes	US 62/250,935	04/11/2015	Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMR)	na
15	WO 2017082760	{3- [4- (7H-pirrol [2,3-D] pirimidina-4-il) -pirazole-1-il] -1-etilsulfonil-azetidina-3-il} - dicloroacetato de acetonitrilo como um inibidor da Janus quinase	RU 2015148809	13/11/2015	R-Pharm Joint Stock Company	na
16	WO 2017097224	Derivado da azetidina, seu método de preparação e sua utilização	CN 201510924946.1	11/12/2015	Sichuan Kelun-Biotech Biopharmaceutical Co., Ltd.	na
17	WO 2017109524	Método e intermediário para a produção de baricitinib	HU P1500647	23/12/2015	Egis Pharmaceuticals Plc	na
18	CN 106924205	Preparação de libertação prolongada contendo baricitinib	na	29/12/2015	Fogangren Bio-Pharma Co., Ltd.	na
19	WO 2017125772	Sais de Baricitinibe	HU P1600030	21/01/2016	Egis Pharmaceuticals Plc	na
20	CN 105693731	Polimorfo A do baricitinib e seu método de preparação	na	26/01/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na
21	CN 105566332	Forma cristalina de trifluoroacetato de baricitinib e forma de cristal B e seu método de preparação	na	29/01/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na
22	CN 107573348	Forma cristalina de trifluoroacetato de baricitinib e seu método de preparação	CN 201610064221.4	29/01/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na
23	CN 105601635	Barra de ancinho de uma forma de cristal, forma de cristal de HI e forma de cristal de fosfato de náilon e seu método de preparação	na	01/02/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na
24	CN 107573349	Forma de cristal do fosfato de Barratinib H e seu método de preparação	CN 201610070654	01/02/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na
25	CN 108383846	Polimorfo A do baricitinib e seu método de preparação	CN 201610051264	26/01/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na

26	CN 107641125	Baricitinib Fosfato de cristal I e seu método de preparação	CN 201610070654	01/02/2016	Shanghai Xuanchuang Biological Technology Co., Ltd.	na
27	CN 107200742	Cristal de fosfato de baricitinib e seu método de preparação	CN 201610156753.0	18/03/2016	Shandong Luoxin Pharmacy Group Co., Ltd.; Luoxin Biotechnology Shanghai Co., Ltd.	na
28	WO 2017173451	Visando a sinalização imune inata na neuroinflamação e neurodegeneração	US 62/317,233	01/04/2016	The General Hospital Corp. (d/b/a Massachusetts General Hospital)	na
29	CN 107334738	Composição de droga contendo baricitinib e método de preparação e aplicação de composição de drogas	CN 201610278997.6	28/04/2016	Tianjin Kelun Pharmaceutical Research Co., Ltd.	na
30	WO 2018029641	Método de fabricação de 4-cloro-7H-pirrólo [2,3-d] pirimidina	CN 2016106558063	11/08/2016	Siegfried (Nantong) Pharmaceuticals Co., Ltd.	na
31	WO 2018034523	Composição para suprimir a resposta imune, contendo inibidor de JAK	KR 10-2016-0104461	17/08/2016	Seoul National University (SNU)	na
32	CN 106496233	Composto de pirrolopirimidinona, método de preparação e sua utilização	na	26/09/2016	Southeast University	na
33	CN 106496195	O método de síntese de baricitinib e o seu intermediário	na	18/10/2016	Hangzhou Cheminspire Technologies Co., Ltd.	na
34	EP 3321267	Formas cristalinas de sais de 2- [1- etilsulfonil-3- [7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-4-il] pirazol-1- il] azetidin-3-il] acetonitrilo e sua preparação	CZ 20160705	11/11/2016	Zentiva, ks	na
35	WO 2018113801	Formas cristalinas de 2- [1- etilsulfonil-3- [4- (7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-4-il] pirazol-1-il] azetidin-3- il] acetonitrilo com ido fosfco e um método de sua preparação	CZ PV2016-816	21/12/2016	Zentiva, ks	na
36	CN 108341818	Uma forma cristalina de baricitinib e o seu método de preparação	na	21/01/2017	Nanjing Huawei Medicine Technology Development Co., Ltd.	na
37	CN 106946917	Um novo método de síntese do baricitinib inibidor da JAK e seu intermediário	na	20/03/2017	Hangzhou Cheminspire Technologies Co., Ltd.	na

38	CN 107176955	Método de preparação de baricitinib	na	24/03/2017	Nanjing Optimal Division Pharmaceutical Co., Ltd.; Nanjing Yoko Biomedical Group Co., Ltd.; Nanjing Yoko Pharmaceutical Medicine Research Co., Ltd.	na
39	CN 107827893	Método de preparação de 4-cloro-7H-pirroló [2,3-d] pirimidina	na	10/11/2017	Changzhou Qihui Pharmaceutical Co., Ltd.	na
40	CN 107915738	Método de preparação do intermediário chave 2 para sintetizar baricitinib	na	14/11/2017	Xiamen Halosyntech Co., Ltd.	na
41	CN 107739328	Método de preparação para sintetizar o intermediário chave 1 de Baricitinib	na	22/11/2017	Xiamen Halosyntech Co., Ltd.	na
42	WO 2018099680	Sais de citrato de um inibidor de janus quinase (JAK)	EP 16201249.6	29/11/2017	Sandoz AG	na

Legenda: amarelo: pedido pendente de exame / verde: pedido arquivado; ou indeferido / na: não se aplica ou não identificamos pedido correspondente

**ANEXO A – Parecer Técnico de Anuência da ANVISA referente a pedido de patente**



**Ofício nº. 036/2015/COOPI/SUMED/ANVISA**

Rio de Janeiro, 21 de Janeiro de 2015.

Ao Sr. Julio César Castelo Branco Reis Moreira  
Diretor de Patentes  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial  
Rua São Bento nº 01 – 22º andar  
20.090-010 – Rio de Janeiro,

**Assunto: Encaminhamento de Parecer Técnico de Anuência referente a pedido de patente.**

Senhor Diretor,

Solicito a juntada dos Pareceres abaixo, aos autos do **PI 0016263-9** para o prosseguimento do processo de concessão da patente, tendo em vista, que o mesmo foi anuído por esta Agência.

- Parecer Técnico de Anuência 417/14/COOPI/SUMED/ANVISA
- Notificação nº 302/14 de 10 de Setembro de 2014.
- Cópia da publicação no DOU nº 167 de 01 Setembro de 2014.
- Aviso de recebimento JG256153396BR

Atenciosamente,

  
**ANTONIO CARLOS DA COSTA BEZERRA**  
Coordenador de Propriedade Intelectual  
COOPI/SUMED/ANVISA



## NOTIFICAÇÃO nº 302/14

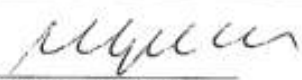
### SOBRE DECISÃO QUE CONCEDE PRÉVIA ANUÊNCIA

Art. 229-C da Lei nº 9.279, de 1996.

Rio de Janeiro, 10 de Setembro de 2014

Procurador	Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira				
Endereço	Rua Marquês de Olinda, 70 – Botafogo				
Cidade	Rio de Janeiro	UF	RJ	CEP	22251-040

Finalidade				
Fica notificado o requerente dos pedidos de patente abaixo relacionados, na pessoa de seu procurador legalmente constituído, sobre decisão desta Agência que concedeu a prévia anuência ao pedido de invenção.				
PI 9714007-4	PI 9808748-7	PI 9809791-1	PI 9810945-6	PI 9913107-2
PI 0006634-6	PI 0016263-9	PI 0017023-2	PI 0110940-5	PI 0108213-2
PI 0110893-0	PI 0314631-6	PI 0314362-7	PI 0311548-8	PI 0316319-9
PI 0316475-6	PI 0412850-8			
A decisão sobre a prévia anuência ao pedido foi publicada no Diário Oficial da União nº 167 de 01/09/2014.				
Em anexo, encaminhamos cópias do Parecer Técnico de Anuência.				
O pedido será encaminhado ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, para a conclusão do procedimento de concessão de patente.				
Fundamentos: artigo 229-C da Lei nº 9.279/96 e artigo 7º, §2º, da Resolução RDC 45, de 20 de junho de 2008.				

  
**Antônio Carlos da Costa Bezerra**  
 Coordenador de Propriedade Intelectual  
 COOPI/SUMED/ANVISA

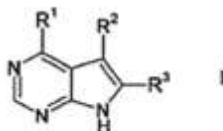
**PARECER TÉCNICO DE ANUÊNCIA A PEDIDO DE PATENTE DE PRODUTOS E  
PROCESSOS FARMACÊUTICOS**

**Art. 229-C – Lei nº. 9.279/96**

**Art. 4, §1º, I e II – Resolução-RDC nº 45, de 2008**

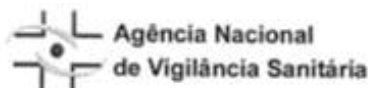
Nº do Parecer	417/14/COOPI/SUMED/ANVISA, de 06 de junho de 2014.	
Requerente	Pfizer Products Inc.	
Nº do Pedido	PI 0016263-9	Depósito:
Título	Compostos de pirrolo[2,3-d]pirimidina	
Prioridade / Data	US 60/170,179 de 10/12/1999	
Procurador	Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira	
PCT nº	IB 00/01742	
Dividido do PI	-	
Patente correspondente	-	
Pedido Brasileiro Anterior	-	

O PI 0016263-9 trata de compostos pirrolo[2,3-d]-pirimidina que são inibidores de proteínas cinase que atuam como imunossupressores e são úteis nas terapias para o transplante de órgãos, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatoide, psoríase, câncer, doença de Alzheimer, entre outras indicações.



As substâncias contidas/ resultantes deste pedido de patente não está relacionada entre aquelas proibidas no país, de acordo a Lista F, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações.

Constatou-se que este pedido de patente é de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS, uma vez que seu objeto pertence à destinação terapêutica relacionada à Portaria MS nº 736, de 2 de maio de 2014, e suas atualizações. Deste



**SUPERINTENDÊNCIA DE MEDICAMENTOS E  
PRODUTOS BIOLÓGICOS**  
Coordenação de Propriedade Intelectual - COOPI

modo, o exame de anuência prévia foi realizado de acordo com o art. 4, II, da Resolução-RDC nº. 45, de 23 de junho de 2008, incluído pela Resolução-RDC nº. 21, de 10 de abril de 2013.

No entanto, durante a busca realizada por esta Agência, não foram encontradas anterioridades impeditivas à concessão de patente para o presente pedido.

Assim, sugere-se a prévia anuência ao presente pedido de patente de invenção, nos termos do art. 229-C da Lei 9.279/96, conforme redação dada pela Lei 10.196/01.

À consideração superior.

Rio de Janeiro, 06/06/2014.

  
Beatriz Serrapio Parent  
Especialista em Regulação e Vig. Sanitária  
COOPI / ANVISA  
Mat. Signat. 1493405

De acordo,  
Rio de Janeiro, 06/06/14

  
Antônio Carlos da Costa Bezerra  
Coordenador de Propriedade Intelectual  
COOPI/SUMED/ANVISA

**Aprovo o parecer.**

Decido pela anuência ao pedido em análise.

**Publique-se.**

Encaminhe-se o parecer ao INPI para as providências cabíveis, conforme o art. 7º, II, da Resolução – RDC nº. 45, de 23 de junho de 2008.

Brasília, 18/06/2014

  
Dirceu Brás Aparecido Barbano  
Diretor-Presidente

## ANEXO B – Chamada pública LFM

### CHAMADA PÚBLICA Nº 765741-003/2017

#### 1. DA PUBLICIDADE

1.1.O Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM) torna público os critérios de escolha dos parceiros para elaboração de Proposta de Projetos Executivos de Parceiros para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e, conseqüentemente, no caso de aprovação pelo Ministério da Saúde, assinatura de contrato, por meio de Termo de Justificativa de Dispensa de Licitação (TJDL), este com fundamento do art. 24, inciso XXXII da Lei 8.666/1993.

#### 2. DO OBJETO

2.1.Conforme o art.10, inciso I da Portaria nº 2.531/2014 do Ministério da Saúde (MS), a elaboração da referida Proposta de Projeto Executivo, configura a 1ª fase de PDP, o qual será submetido à análise da viabilidade da proposta pelo MS.

2.2.O objeto desta Chamada Pública constitui-se na seleção de empresas que não possuem o registro de medicamento junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e queiram participar da elaboração de projetos executivos que compreendam o desenvolvimento e produção de medicamentos, via Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), com transferência de tecnologia, de conhecimento (*know-how*), de segredos industriais de produtos/tecnologias ao **LFM**, além do registro do medicamento na ANVISA em nome do **LFM** e da empresa parceira. Para as empresas que já possuem o registro do medicamento junto à ANVISA, os projetos executivos serão para produção de medicamentos, com transferência de tecnologia, de conhecimento (*know-how*), de segredos industriais de produtos/tecnologias ao **LFM**, além do registro do medicamento na ANVISA em nome do **LFM**. Para consecução do presente objeto, a(s) empresa(s) selecionada(s) deverá(ão) observar os critérios estabelecidos neste processo e na Portaria nº 2.351/2014/MS e que atendam às necessidades do **LFM**.

2.3.Os projetos executivos serão elaborados para os seguintes medicamentos:

- a) DACLATASVIR comprimido revestido 30 e 60 mg;
- b) MICRONUTRIENTES sachê 1g;
- c) SIMEPREVIR cápsula 150 mg;
- d) SOFOSBUVIR comprimido revestido 400 mg;
- e) TERIFLUNOMIDA comprimido revestido 14 mg; e
- f) TOFACITINIBE comprimido revestido 5 mg.

2.4.Objetivos Específicos:

- 2.4.1. Desenvolvimento com transferência de tecnologia, conhecimento (*know-how*) e/ou segredos industriais com a finalidade de produzir medicamentos estratégicos, listados no item 2.3, para o Ministério da Saúde (MS);
- 2.4.2. Transferência de tecnologia, caso a empresa já possua o produto desenvolvido e registrado na ANVISA ou desenvolvimento com transferência de tecnologia dos medicamentos listados no item 2.3, em nome do **LFM**;
- 2.4.3. Acompanhamento, por parte do **LFM**, dos processos para aquisição dos respectivos insumos e para a fabricação dos medicamentos

estratégicos listados no item 2.3; e

- 2.4.4. Gerenciamento da transferência e intercâmbio de tecnologia com vista a viabilizar produção autônoma pelo **LFM** dos medicamentos listados no item 2.3, sob responsabilidade da Empresa interessada.

### **3. DA JUSTIFICATIVA**

3.1. Com o intuito de atender a algumas necessidades de medicamentos que são demandadas pelo Ministério da Saúde (lista de produtos estratégicos publicada pela Portaria GM/MS nº 252/2017, de 26 de janeiro de 2017) e que se destinam a produção de medicamentos de interesse do Sistema Único de Saúde (SUS), o LFM, em conformidade com a Portaria nº 2.531/2014/MS, elabora a presente Chamada Pública para prospecção, seleção, elaboração de projetos executivos e de TJDL de PDP dos medicamentos listados no item 2.3.

Cabe destacar que tais medicamentos são necessários à Rede Pública de Saúde (RPS) em ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições, preferencialmente, centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde ou aquisições por outras unidades da RPS e entidades sem fins lucrativos.

### **4. DA COMISSÃO**

4.1. A escolha da empresa será realizada por uma Comissão Técnica especialmente designada para esta Chamada Pública.

### **5. DA HABILITAÇÃO PARA CONTRATAR COM A ADMINISTRAÇÃO**

5.1. Como condição prévia ao exame da documentação, a Comissão Técnica verificará o eventual descumprimento das condições de participação, especialmente quanto à existência de sanção que impeça a futura contratação, mediante a consulta aos seguintes cadastros:

- 5.1.1. SICAF;
- 5.1.2. Cadastro Nacional de Empresas Inidôneas e Suspensas – CEIS, mantido pela Controladoria-Geral da União ([www.portaldatransparencia.gov.br/ceis](http://www.portaldatransparencia.gov.br/ceis));
- 5.1.3. Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Atos de Improbidade Administrativa, mantido pelo Conselho Nacional de Justiça ([www.cnj.jus.br/improbidade\\_adm/consultar\\_requerido.php](http://www.cnj.jus.br/improbidade_adm/consultar_requerido.php));
- 5.1.4. Lista de Inidôneos, mantida pelo Tribunal de Contas da União – TCU;
- 5.1.5. A consulta aos cadastros será realizada em nome da empresa proponente e também de seu sócio majoritário, por força do artigo 12 da Lei nº 8.429, de 1992, que prevê, dentre as sanções impostas ao responsável pela prática de ato de improbidade administrativa, a proibição de contratar com o Poder Público, inclusive por intermédio de pessoa jurídica da qual seja sócio majoritário;
- 5.1.6. Constatada a existência de sanção, a Comissão Técnica reputará a empresa inabilitada, por falta de condição de participação.

5.2. A habilitação jurídica será comprovada por meio da apresentação dos seguintes documentos:

- 5.2.1. No caso de empresário individual: inscrição no Registro Público de Empresas Mercantis, a cargo da Junta Comercial da respectiva sede;

- 5.2.2. Em se tratando de microempreendedor individual – MEI: Certificado da Condição de Microempreendedor Individual - CCMEI, na forma da Resolução CGSIM nº 16, de 2009, cuja aceitação ficará condicionada à verificação da autenticidade no sítio [www.portaldoempreendedor.gov.br](http://www.portaldoempreendedor.gov.br);
  - 5.2.3. No caso de sociedade empresária ou empresa individual de responsabilidade limitada - EIRELI: ato constitutivo, estatuto ou contrato social em vigor, devidamente registrado na Junta Comercial da respectiva sede, acompanhado de documento comprobatório de seus administradores;
  - 5.2.4. No caso demais sociedades: inscrição do ato constitutivo(Estatuto ou Contrato Social) no Registro Civil das Pessoas Jurídicas do local de sua sede, acompanhada de prova da indicação dos seus administradores;
  - 5.2.5. No caso de microempresa ou empresa de pequeno porte: certidão expedida pela Junta Comercial ou pelo Registro Civil das Pessoas Jurídicas, conforme o caso, que comprove a condição de microempresa ou empresa de pequeno porte, nos termos do artigo 8º da Instrução Normativa nº 103, de 30/04/2007, do Departamento Nacional de Registro do Comércio - DNRC;
  - 5.2.6. Os documentos acima deverão estar acompanhados de todas as alterações ou da consolidação respectiva; e
  - 5.2.7. Tendo em vista que objeto da PDP é Desenvolvimento com transferência de tecnologia de medicamentos, o objeto da sociedade deverá, obrigatoriamente, conter produção/fabricação de medicamentos.
- 5.3. A Regularidade fiscal e trabalhista será comprovada por meio da apresentação dos seguintes documentos:
- 5.3.1. Prova de inscrição no Cadastro Nacional de Pessoas Jurídicas ou no Cadastro de Pessoas Físicas, conforme o caso;
  - 5.3.2. Prova de regularidade fiscal perante a Fazenda Nacional, mediante apresentação de certidão expedida conjuntamente pela Secretaria da Receita Federal do Brasil (RFB) e pela Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional (PGFN), referente a todos os créditos tributários federais e à Dívida Ativa da União (DAU) por elas administrados, inclusive aqueles relativos à Seguridade Social, nos termos da Portaria Conjunta nº 1.751, de 02/10/2014, do Secretário da Receita Federal do Brasil e da Procuradora-Geral da Fazenda Nacional.
  - 5.3.3. Prova de regularidade com o Fundo de Garantia do Tempo de Serviço (FGTS);
  - 5.3.4. Prova de inexistência de débitos inadimplidos perante a Justiça do Trabalho, mediante a apresentação de certidão negativa ou positiva com efeito de negativa, nos termos do Título VII-A da Consolidação das Leis do Trabalho, aprovada pelo Decreto-Lei 5.452, de 1º de maio de 1943;
- 5.4. A qualificação técnica será comprovada por meio de:

- 5.4.1. Comprovação de autorização de funcionamento da empresa, emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, conforme Lei nº. 6.360/76, regulamentada pelo Decreto nº. 79.094/77 e alterada pela Lei nº. 9.787/99, em cópia autenticada por cartório competente ou acompanhada do original, protocolos só serão aceitos se acompanhados do relatório de inspeção da ANVISA com parecer favorável;
- 5.4.2. Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) válido, emitido pela ANVISA ou pela autoridade sanitária local, para fabricação de medicamento, objeto da produção e transferência de tecnologia;
- 5.4.3. A autorização para funcionamento deverá conter, obrigatoriamente, produção/fabricação de medicamentos;
- 5.4.4. Licença de funcionamento, com a devida validade, expedida pela Autoridade Municipal, ou Estadual ou do Distrito Federal para fabricação/produção de medicamentos.
- 5.4.5. As proponentes deverão apresentar declaração de que possuem instalações, equipamentos, conhecimento adequado, experiência e pessoal competente para desempenhar satisfatoriamente o processo de transferência de tecnologia, atendendo os requisitos estabelecidos nos Regulamentos Técnicos correspondentes, conforme artigo 4º da RDC nº 25/2007;
- 5.4.6. Quando a empresa candidata não possuir parque fabril no território nacional, mas apresentar parceria com outra farmacêutica nacional, esta deverá apresentar declaração da empresa farmacêutica a qual está fazendo a referida parceria, assinada pelo Representante Legal e reconhecida em cartório, ou outro documento administrativo de igual ou superior valor a que está sendo solicitada. Ainda, deverá ser apresentada toda a documentação solicitada nos itens 5.1, 5.2, 5.3 e 5.4.

## **6. DOS CRITÉRIOS DE ESCOLHA**

- 6.1. Para as empresas que apresentarem toda documentação correta do item 5, será preenchido pela Comissão Técnica o modelo constante do anexo A.
- 6.2. A empresa que apresentar a maior pontuação no item I do anexo A será classificada para apresentar junto com o LFM ao MS o Projeto Executivo para PDP;
- 6.3. Os preços previstos para fornecimento ao MS deverão ser apresentados conforme modelo de proposta constante no anexo B;
- 6.4. Não serão aceitas propostas em modelo divergente ao anexo B;
- 6.5. Os preços deverão apresentar decréscimo anual e gradativo no valor unitário do produto a ser fornecido, durante o período de contratação, mínimo 5 anos e máximo 10 anos; e
- 6.6. É permitida a apresentação de mais de uma proposta de parceria por pessoa jurídica, entretanto somente é permitida a apresentação de apenas uma proposta para cada produto.
- 6.7. Quando a empresa farmacêutica candidata ao processo de seleção, ora em andamento, não contemplar em seu ramo de atividade a produção de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), esta poderá apresentar empresa farmoquímica nacional ou multinacional, com escopo para insumo farmacêutico, para consecução da parceria. Tal ato deverá ser realizado mediante declaração da empresa

farmoquímica, assinada pelo Representante Legal e reconhecida em cartório, ou outro documento administrativo de igual ou superior valor a que está sendo solicitada.

6.8. No caso de empate – maior pontuação no modelo constante do anexo A, item I – o critério de desempate seguirá como descrito no 6.9.

6.9. O critério de desempate será sucessivamente:

- a) Medicamentos registrados ou produzidos no País;
- b) Medicamentos registrados ou produzidos por empresas brasileiras;
- c) Medicamentos registrados ou produzidos por empresas que invistam em pesquisa e no desenvolvimento de tecnologia no País;
- d) Medicamentos registrados ou produzidos por empresas que comprovem cumprimento de reserva de cargos prevista em lei para pessoa com deficiência ou para reabilitado da Previdência Social e que atendam às regras de acessibilidade previstas na legislação;
- e) Sorteio.

## 7. DA VISITA TÉCNICA

7.1. Caso julgue necessário, a Comissão Técnica poderá realizar uma visita técnica às empresas interessadas na parceria, a fim de verificar in loco das condições técnico-sanitárias;

7.2. Não será feita visita técnica em empresas inabilitadas no item 5.

7.3. Todas as despesas referentes à visita técnica, por parte do LFM, caso necessário, serão custeadas pelas empresas interessadas.

## 8. DA ENTREGA DA DOCUMENTAÇÃO DE HABILITAÇÃO

8.1. Toda a documentação deverá ser entregue em **único envelope lacrado**, constando o nome da empresa e o número da Chamada Pública;

8.2. O endereço para a entrega: Seção de Obtenção do LFM – Av. Dom Hélder Câmara, 315 – 3º andar – Benfica – CEP 20.911-291 – Rio de Janeiro/RJ

8.3. Dia e Horário: até às 9:00 horas do dia 28/04/2017;

8.4. A análise da documentação de habilitação e o preenchimento do anexo A desta Chamada Pública ocorrerão no dia 28/04/2017, às 09:30 horas, no endereço Av. Dom Hélder Câmara, 315 – Centro de Estudos – Benfica – CEP 20.911-291 – Rio de Janeiro/RJ, com vista franqueada.

## 9. DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

9.1. A qualquer tempo, a Chamada Pública ou apenas alguns medicamentos, poderão ser revogados por interesse público, desde que devidamente motivado;

9.2. Toda documentação apresentada em língua estrangeira deverá possuir tradução juramentada;

9.3. Quaisquer esclarecimentos quanto a habilitação jurídica ou fiscal poderão ser obtidos junto ao Departamento de Finanças, Divisão de Intendência, Seção de Obtenção do LFM, no seguinte endereço: Av. Dom Hélder Câmara, 315 – 3º andar – Benfica – CEP 20.911-291 – Rio de Janeiro/RJ, tel: 3907-0812; e

9.4. Quaisquer esclarecimentos quanto à habilitação técnica e os critérios de escolha da empresa poderão ser obtidos junto ao Departamento de Pesquisa em Ciências



Farmacêuticas, no seguinte endereço: Av. Dom Helder Câmara, 315 - Benfica –  
CEP 20.911-291 – Rio de Janeiro/RJ, tel: 3907-0855.

Rio de Janeiro/RJ, 18 de abril de 2017.

---

PAULO RICARDO DE SOUZA E SOUZA

Capitão de Fragata (S)

Presidente da Comissão Técnica

## ANEXO C – Ata de Reunião LFM

### MARINHA DO BRASIL LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA

#### ATA DE REUNIÃO CHAMADA PÚBLICA Nº 765741-003/2017 – JULGAMENTO DE RECURSOS

Nº 209

Rio de Janeiro, RJ, em 01 de junho de 2017.

#### 1 – COMISSÃO DE GESTÃO DE PROJETOS:

- CF (S) PAULO RICARDO DE SOUZA E SOUZA – Presidente
- CF (S) MARCOS GIOVANI RODRIGUES DA SILVA – Membro
- CF (S) PATRÍCIA PIRES DE OLIVEIRA – Membro
- CF (S) HERALDO HENRIQUE DE MORAIS FILHO – Membro
- CF (S) ALEX MOURA DA SILVA – Membro
- CF (IM) ANDRÉA NINO DORNELES NEVES – Membro
- CC (S) JACQUES MAGALHÃES SATO – Membro
- CT (S) VIVIANE DO CARMO PAIVA FERREIRA – Membro
- IT (RM2-S) FERNANDO ALVES JOTA – Secretário

#### 2 – DELIBERAÇÕES:

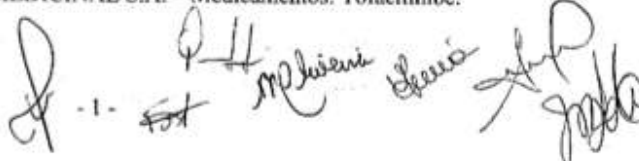
Às 08:30 h do dia 01 de junho de 2017, reuniram-se os membros da Comissão de Gestão de Projetos, constituída pela Portaria Nº 17/LFM de 11 de abril de 2017, no intuito de realizar a análise dos recursos e contrarrazões apresentados na Chamada Pública nº 765741-003/2017 (PDP).

Como não houve tempo para finalizar a análise, iniciada às 08:30h do mesmo dia (01JUN2017), o CF(S) Paulo encerrou a reunião da Comissão de Gestão de Projetos, determinando sua retomada para o dia 02JUN2017, sendo finalizada a análise no dia 07JUN2017.

#### 2.1 – RECURSOS RECEBIDOS:

As seguintes empresas enviaram recursos administrativos:

- DSM PRODUTOS NUTRICIONAIS BRASIL S.A. – Medicamento: Micronutrientes
- FBM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA – Medicamento: Micronutrientes
- LABORATÓRIOS PFIZER LTDA – Medicamento: Tofacitinibe
- NATCOFARMA DO BRASIL LTDA – Medicamento: Teriflunomida
- SILVESTRE LABS/AXIS BIOTEC/BIOCON LIMITED – Medicamentos: Teriflunomida e Tofacitinibe
- TECNIMEDE SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL S.A. – Medicamentos: Tofacitinibe.



MARINHA DO BRASIL

(Continuação da Ata nº 209 da Comissão de Gestão de Projetos do LFM.....)

## 2.2 – CONTRARRAZÕES RECEBIDAS:

As seguintes empresas enviaram contrarrazões:

- CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA – Medicamentos: Teriflunomida (Natcofarma e Silvestre Labs) e Daclatasvir (Bristol).
- SILVESTRE LABS/AXIS BIOTEC/BIOCON LIMITED -- Teriflunomida e Tofacitinibe (Tecnimed)

## 2.3 – CARTA DE DESISTÊNCIA RECEBIDA:

- Empresa EMS S.A. – medicamentos Micronutrientes sachês e Tofacitinibe.

## 2.4 – MANIFESTAÇÃO RECEBIDA:

- Empresa NATCOFARMA DO BRASIL LTDA – Teriflunomida.

## 2.5 – PEDIDO DE IMPUGNAÇÃO RECEBIDO:

- Empresa BRISTOL-MEYERS SQUIBB FARMACEUTICA LTDA - Daclatasvir.

## 2.6 – DO RESULTADO DAS ANÁLISES:

### 2.6.1 – Dos recursos:

A Comissão realizou as análises dos recursos, estando às mesmas acostadas ao processo administrativo e os seguintes resultados foram lavrados:

- **Empresa proponente DSM:** a Comissão NÃO ACOLHEU os pedidos da empresa para retificações das pontuações dos itens 3 e 7 do Questionário de Qualificação Técnica, mantendo seus valores iniciais, ou seja, 5 e 2 pontos, respectivamente e ACOLHEU os pedidos de retificações das pontuações dos itens 4 e 5 do mesmo Questionário, passando os valores para 10 e 15 em vez de 4 e 13, respectivamente. Dessa forma, a empresa DSM passa a 1ª colocação para apresentação de proposta de PDP do item MICRONUTRIENTES sachês 1g, com a pontuação total de 65 pontos em vez dos 57 inicialmente aplicados à proponente.
- **Empresa proponente FBM:** a Comissão NÃO ACOLHEU os pedidos da empresa para retificações das pontuações dos itens 1, 4 e 5 do Questionário de Qualificação Técnica, mantendo seus valores iniciais. Dessa forma, a empresa FBM manteve a 2ª colocação para apresentação de proposta de PDP do item MICRONUTRIENTES sachês 1g, com a pontuação total de 60.
- **Empresa proponente PFIZER:** a Comissão ACOLHEU o pedido da empresa para o cancelamento da Chamada Pública no que diz respeito ao item relativo ao medicamento TOFACITINIBE. Dessa forma, o LFM não elaborará proposta de PDP para o item, por meio da Chamada Pública.

*[Handwritten signatures and initials]*

MARINHA DO BRASIL

(Continuação da Ata nº 209 da Comissão de Gestão de Projetos do LFM.....)

- **Empresa proponente NATCOFARMA:** a Comissão NÃO ACOLHEU os pedidos de retificações das pontuações dos itens 1 e 3 do Questionário de Qualificação Técnica, mantendo seus valores iniciais, ou seja, 5 e 5 pontos, respectivamente e ACOLHEU o pedido de retificação da pontuação do item 4 do mesmo Questionário, passando o valor para 10 em vez de 8, respectivamente. Dessa forma, a empresa NATCOFARMA atinge a pontuação 88, em vez de 86, mantendo a 2ª colocação para apresentação de proposta de PDP do item TERIFLUNOMIDA 14 mg, visto que no critério de desempate a NATCOFARMA perde para a empresa proponente CRISTÁLIA por não apresentar medicamentos registrados ou produzidos no país (vide consulta realizada ao sítio eletrônico da ANVISA anexada ao processo).
- **Empresa proponente SILVESTRE LABS:** a Comissão NÃO ACOLHEU os pedidos da empresa para retificações das pontuações dos itens 3 e 7 do Questionário de Qualificação Técnica, mantendo seus valores iniciais, ou seja, 5 e 2 pontos, respectivamente e ACOLHEU o pedido de retificação da pontuação do item 5 do mesmo Questionário, passando o valor para 15 em vez de 5 pontos. Dessa forma, a empresa SILVESTRE LABS atinge as pontuações totais de 49 e 53 para os medicamentos TERIFLUNOMIDA e TOFACITINIBE, respectivamente, mantendo as posições iniciais na tabela de classificação, ou seja, 5º lugar para TERIFLUNOMIDA, com pontuação total de 49 em vez de 39 e, 3º lugar para o TOFACITINIBE, com a pontuação total de 53 em vez dos 43 pontos. Entretanto, visto que o medicamento possui patente com validade até o ano de 2026, o LFM não enviará proposta de PDP para o referido medicamento, por meio da Chamada Pública nº 765741-003/2017.
- **Empresa proponente TECNIMEDE:** a Comissão NÃO ACOLHEU o pedido da empresa para habilitação da empresa, dessa forma, a proponente permanece inabilitada para apresentação de proposta de PDP dos itens SOFOSBUVIR, TERIFLUNOMIDA e TOFACITINIBE, junto com o LFM, para o Ministério da Saúde. Com relação ao pedido para vistas ao processo, a Comissão esclarece que o procedimento é franqueado a todos.

#### 2.6.2 – Da carta de desistência da proponente EMS:

A Comissão ACATOU a carta de desistência da empresa EMS para os medicamentos MICRONUTRIENTES sachês e TOFACITINIBE, produtos nos quais a empresa havia sido selecionada para apresentação de proposta de PDP, junto com o LFM, para o Ministério da Saúde.

#### 2.6.3 – Da manifestação da proponente NATCOFARMA:

A Comissão NÃO RECONHECEU a admissibilidade da mesma, visto que a apresentação de manifestação referente às contrarrazões não está prevista nem em Ata e nem em Lei.

Handwritten signatures and initials, including "Meliaine", "Aurea", and others, are present at the bottom right of the page.

MARINHA DO BRASIL

(Continuação da Ata nº 209 da Comissão de Gestão de Projetos do LFM.....)

**2.6.4 – Do pedido de impugnação da empresa BRISTOL:**

A Comissão NÃO ACOLHE o recurso no que tange ao pedido da empresa para impugnação da Chamada Pública no que diz respeito ao item relativo ao medicamento DACLATASVIR. Dessa forma, o LFM elaborará proposta de PDP para o item com o CRISTÁLIA, empresa melhor qualificada no presente processo seletivo, sendo que se o projeto de PDP for aprovado pelo Ministério da Saúde, a PDP poderá ser cancelada, no caso de concessão de patente para a empresa BRISTOL ou por interesse do Ministério da Saúde.

A tabela abaixo apresenta, de forma sucinta, os resultados finais das análises:


Classificação	Medicamento					
	Dactatavir	Micronutrientes	Simeprevir	Sofosbuvir	Teriflunomida	Tofacitinibe
1º	Cristália (98)	DSM (65)	Cristalin (88)	Cristália (98)	<sup>3</sup> Cristália (88)	<b>ITEM CANCELADO</b>
2º	EMS (77)	<sup>1</sup> EMS (62)	EMS (72)	EMS (77)	Natcofarma (88)	
3º	-	FBM (60)	-	<sup>2</sup> Tecnimed (51)	EMS (58)	
4º	-		-	Aspen (35)	Tecnimed (53) <sup>2</sup>	
5º	-		-	-	Silvestre (49)	


Notas: 1 – Apresentou carta de desistência: acatada;


2 – Recurso não acatado: a empresa continua inabilitada; e

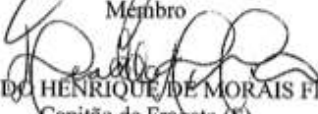
3 – Empresa selecionada para apresentar projeto de PDP.

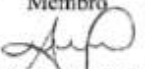
**4 – ASSINATURAS:**


  
**PAULO RICARDO DE SOUZA E SOUZA**  
 Capitão de Fragata (S)  
 Presidente

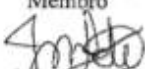
  
**MARCOS GIOVANI RODRIGUES DA SILVA**  
 Capitão de Fragata (S)  
 Membro

  
**PATRICIA PIRES DE OLIVEIRA**  
 Capitão de Fragata (S)  
 Membro

  
**HERALDO HENRIQUE DE MORAIS FILHO**  
 Capitão de Fragata (S)  
 Membro


  
**ALEX MOURA DA SILVA**  
 Capitão de Fragata (S)  
 Membro


  
**ANDRÉA NINO DORNELES NEVES**  
 Capitão de Fragata (IM)  
 Membro

  
**JACQUES MAGALHÃES SATO**  
 Capitão de Corveta (S)  
 Membro

MARINHA DO BRASIL

(Continuação da Ata nº 209 da Comissão de Gestão de Projetos do LFM.....)

  
VIVIANE DO CARMO PAIVA FERREIRA  
Capitão-Tenente (S)  
Membro

  
FERNANDO ALVES JOTA  
Primeiro-Tenente (RM2-S)  
Secretário

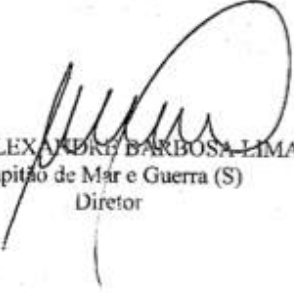
#### 5 – ENCAMINHAMENTO:

O Presidente da Comissão determinou o encaminhamento dos recursos não acolhidos e a ATA nº 209 para decisão da Autoridade Superior.

#### 6 – DESPACHO DA AUTORIDADE SUPERIOR:

Ratifico, na íntegra, os argumentos expostos  
pela Comissão e os adoto como razões de decidir.

Em, \_\_\_\_ de junho de 2017.

  
JOSÉ ALEXANDRE BARBOSA LIMA  
Capitão de Mar e Guerra (S)  
Diretor