



MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

Panorama dos pedidos de patentes relacionados às vacinas baseadas em vetores virais para prevenção da COVID-19

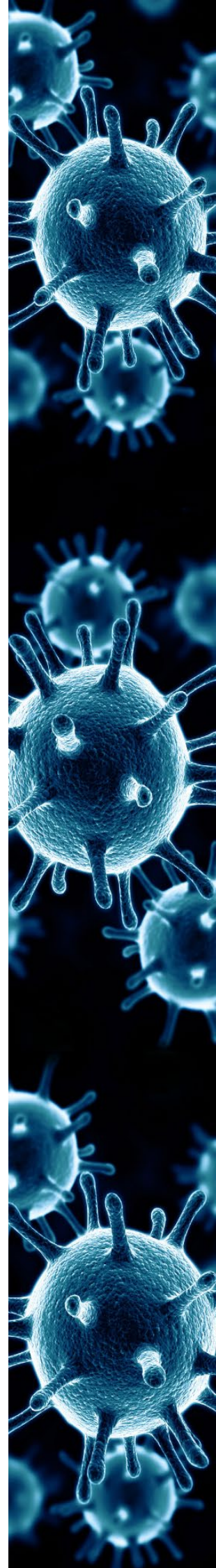
Autoras: Cristina d’Urso de Souza Mendes
Priscila Rohem dos Santos
Sílvia Oliveira

Colaboradora: Irene von der Weid

Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte

Equipe Observatório COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d’Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiatto



SUMÁRIO EXECUTIVO

O intuito deste estudo é apresentar a avaliação qualitativa de uma seleção de documentos de patente relacionados às tecnologias que utilizam vetores virais para o desenvolvimento de vacinas. O recorte do estudo são as vacinas em desenvolvimento contra o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, que atualmente encontram-se em testes clínicos no mundo. São apresentadas as similaridades e diferenças em termos de fases de estudos clínicos, instituições envolvidas no desenvolvimento e produção das vacinas, e detalhes sobre os vetores utilizados.

A metodologia para o levantamento dos documentos pode ser descrita conforme as seguintes etapas: a) identificação das vacinas para COVID-19 baseadas em vetores virais em ensaios clínicos de fases 2, 3 ou 4; b) levantamento dos documentos de patentes utilizando como estratégia de busca a combinação de códigos de classificação de patentes IPC e/ou CPC, palavras-chave e a informação dos depositantes (considerando-se os desenvolvedores/ produtores, a sinonímia e os respectivos códigos na base *Derwent Innovation*); e c) Avaliação da relevância dos documentos de patente através da leitura dos títulos e resumos visando identificar os documentos relacionados às tecnologias descritas para as vacinas produzidas por estas instituições.

Cabe ressaltar que este estudo não deve ser utilizado como análise de liberdade de operação. O estudo é uma fotografia de um período limitado, ou seja, pedidos com data de publicação até 18/06/2021. Além disso, considerando se tratar de tecnologia muito recente, muitos dos pedidos de patentes relacionados às vacinas podem estar ainda no período de sigilo. Portanto, a estratégia de busca construída neste estudo tem o intuito de identificar tecnologias próximas às mencionadas para as candidatas às vacinas de vetores virais em desenvolvimento pelas instituições responsáveis. Ademais, vale lembrar que o processo produtivo de vacinas em si é complexo e pode envolver outras tecnologias adicionais, cujas patentes podem não ter sido recuperadas com a estratégia utilizada neste estudo. Ressaltamos que os pedidos de patente depositados via acordo PCT, tem um período de 30 meses para entrar em fase nacional em cada um dos países de interesse que são parte do acordo. Adicionalmente, algumas estratégias utilizadas pelas empresas, que podem envolver os nomes dos depositantes além de fusões e aquisições devem ser consideradas neste tipo de abordagem.

1. VACINAS DE VETORES VIRAIS

Os vetores virais são constituídos por vírus não patogênicos ou atenuados, que carregam no seu genoma a informação genética que os tornam capazes de produzir antígenos de outros patógenos quando inoculados em indivíduos vacinados. Para construção de um vetor viral uma linhagem de vírus é geneticamente modificada para não causar doença, eliminando genes essenciais à sua replicação e/ou patogenicidade. Adicionalmente, é inserido nesse vírus modificado o material genético de interesse, que codifica o imunógeno da vacina, levando à sua expressão quando o vetor viral infectar as células do indivíduo vacinado. Ao mimetizar uma infecção viral, espera-se que o vetor seja capaz de estimular uma forte resposta imune, tanto humoral quanto celular.

Em linhas gerais, as tecnologias de desenvolvimento de vacinas de vetor viral estão divididas em dois grupos: os vetores virais replicantes e os não replicantes. Os vetores virais replicantes, conforme evidenciado no próprio nome, tem como principal aspecto a manutenção de sua capacidade de se replicar nas células hospedeiras, produzindo novas partículas virais após a infecção. Os vetores replicantes utilizados são não patogênicos em humanos, tal como o vírus da estomatite vesicular (*vesicular stomatitis virus - VSV*), ou carregam modificações genéticas que atenuam sua virulência como, por exemplo, adenovírus, vírus do sarampo (*measles virus*) ou vaccínia (poxvírus) [1].

Uma das vantagens relacionadas ao uso deste tipo de vetor é que, ao se replicar dentro da célula, ele amplifica não somente seu próprio genoma, como também o gene que codifica o antígeno de interesse ali acoplado. Desta maneira, proporciona uma elevada produção do antígeno vacinal para estimular a resposta imune adaptativa, o que permite alcançar proteção imune com a utilização de uma menor dose da vacina. Além disso, a infecção natural proporcionada pelo modelo e o próprio vetor viral utilizado desencadeiam uma resposta imune completa (inata e adaptativa), e a indução de moléculas co-estimulatórias com efeito adjuvante. Existem, no entanto, algumas questões quanto ao perfil de segurança dos vetores virais replicantes, que poderiam apresentar efeitos colaterais não desejados, especialmente em indivíduos imunossuprimidos ou imunocomprometido [2], [3].

Os vetores virais não replicantes, como o próprio nome define, não tem capacidade de replicação e, quando inoculados no hospedeiro, não produzem novas partículas virais. Estes vetores são desenvolvidos a partir da deleção de um ou mais genes relacionados à replicação, síntese ou montagem do vírus. Sua produção *in vitro* é realizada por meio de linhagens celulares que expressam, de forma complementar, o material genético ausente no vírus e necessário para sua replicação.

Os vetores virais não replicantes expressam o antígeno de interesse e induzem resposta imune adaptativa, por meio da via de apresentação de antígeno através das moléculas de superfície ligadas ao complexo maior de histocompatibilidade (MHC, na sigla em inglês), e também pelas vias de resposta imune inata, que agem como

adjuvantes. Essas vacinas tendem a ser seguras e provocam uma forte resposta imune, no entanto, a imunidade pré-existente ao vetor pode afetar a eficácia da vacina. A figura 1, apresentada a seguir, é ilustrativa sobre vetores virais replicantes e não replicantes [2], [3].

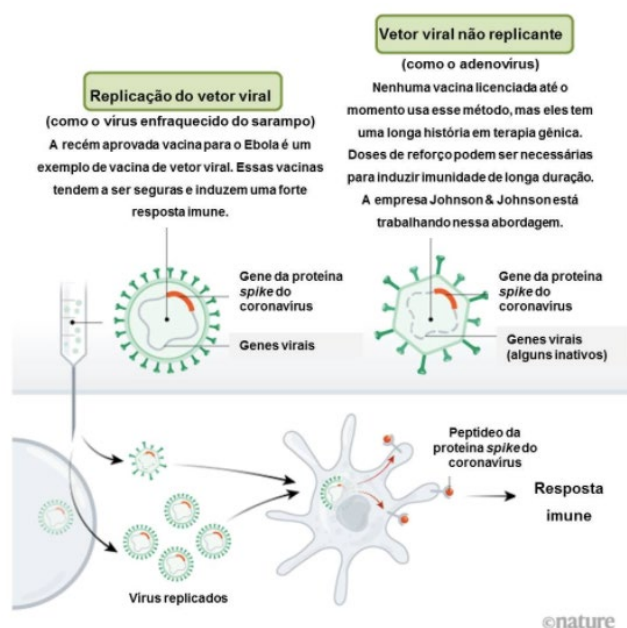


Figura 1 – adaptado e traduzido de Callaway, E. (2020)¹

A urgência pelo desenvolvimento de vacinas para conter a transmissão do SARS-CoV-2, o agente causador de COVID-19, produziu algumas vacinas e uma série de candidatas à vacina que estão atualmente em testes clínicos. A OMS disponibiliza o cenário de vacinas em desenvolvimento para COVID-19, compilando informações detalhadas quanto à plataforma da vacina, cronograma de vacinação, via de administração, desenvolvedor e fase de teste clínicos². As candidatas à vacina em desenvolvimento utilizando a tecnologia de vetores virais, que se encontram em fase mais avançada de desenvolvimento e serão alvo deste estudo estão listadas na Tabela 1.

¹ Figura original em inglês <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>

Figura traduzida para Português: <https://profissaobiotec.com.br/5-tecnologias-desenvolvimento-vacina-covid19/>

² <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Tabela 1. Vacinas para proteção contra COVID-19 baseadas em tecnologia de vetores virais em fases mais avançadas de testes clínicos (Fases 2 a 4).

Descrição da plataforma de vacina	Vacina candidata	Número de doses	Intervalo entre doses	Rota de administração	Desenvolvedores	Fase de teste clínico
Vetor viral não replicante	ChAdOx1-S - (AZD1222) (Covishield)	1-2	Dia 0 + 28	Intramuscular	AstraZeneca; Universidade de Oxford	Fase 4
Vetor viral não replicante	Ad26.COVS.2.S	1-2	Dia 0 ou Dia 0 +56	Intramuscular	Janssen Pharmaceutical	Fase 4
Vetor viral não replicante	Gam-COVID-VacAdeno-based (rAd26-S+rAd5-S) Sputnik	2	Dia 0 + 21	Intramuscular	Centro Nacional de Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya; Ministério da Saúde da Federação da Rússia	Fase 3
Vetor viral não replicante	Recombinant novel coronavírus vaccine (Ad 5)	1	Dia 0	Intramuscular	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Fase 4
Vetor viral não replicante	GRAd-COV2 (Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding S)	1	Dia 0	Intramuscular	ReiThera; Leukocare; Univercells	Fase 2/3
Vetor viral replicante	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (Intranasal flu-based-RBD)	2	Dia 0 + 28	Intranasal	Universidade de Hong Kong; Universidade Xiamen; Beijing Wantai Biologica Pharmacy	Fase 2

Fonte: Elaboração própria a partir de dados da Organização Mundial de Saúde³.

2. OBJETIVO

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou que o surto do novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – o mais alto nível de alerta da Organização⁴. O presente estudo tem como objetivo apresentar as tecnologias envolvidas no desenvolvimento das vacinas baseadas em vetores virais em testes clínicos para imunização contra o vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19. A partir da descrição das tecnologias, buscou-se relacionar essas vacinas aos pedidos de patente que pudessem estar intimamente ligados aos desenvolvimentos recentes das instituições envolvidas, ainda que as patentes das vacinas propriamente ditas provavelmente não tenham sido ainda publicadas considerando o período de sigilo de 18 meses.

3. METODOLOGIA

A estratégia utilizada neste estudo foi construída a partir da lista de vacinas cujos desenvolvimentos já estavam

em fase avançada dos testes clínicos conforme explicitado no sítio da Organização Mundial de Saúde. Foram selecionadas as seis vacinas apresentadas na Tabela 1.

O levantamento das patentes e/ou pedidos de patente foi realizado na base Derwent Innovations Index pelo(s) nome(s) da(s) instituição(ões) que as desenvolveram. Os esforços foram concentrados na análise dos documentos de patente depositados pela instituição indicada como “originator” pela base Integrity/Clarivate e naquelas citadas como desenvolvedoras pela Organização Mundial de Saúde em ‘COVID-19 vaccine tracker and landscape’⁵.

Quando o número de pedidos da instituição pesquisada era muito grande fez-se um recorte nas patentes através de códigos de classificação de patentes (International Patent Classification, IPC e Cooperative Patent Classification, CPC) e palavras-chave de acordo com a tecnologia descrita pelos desenvolvedores para as vacinas analisadas. Após esse recorte os pedidos foram avaliados quanto à pertinência ao presente estudo através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações.

Os documentos encontrados na busca e considerados mais relevantes serão citados ao longo do texto de cada vacina, um representante por família de patente. Quando houver um documento equivalente brasileiro na família, este será preferencialmente citado.

3 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

4 <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>

5 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

As informações sobre os dados bibliográficos dos pedidos foram levantadas na base Derwent Innovation™, que cedeu ao INPI suas informações para divulgação. A iniciativa da plataforma foi colaborar com o INPI nas ações que contribuam de forma direta ou indiretamente, com a busca de soluções para a pandemia da COVID-19.

O resultado do trabalho é também disponibilizado em planilhas em formato Excel para melhor análise do usuário. As planilhas em anexo são constituídas pela listagem dos pedidos de patente que tratam das tecnologias relacionadas a cada uma das candidatas a vacina de vetor viral.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como os desenvolvimentos tecnológicos promovidos em razão da pandemia por este coronavírus são bastante recentes e os pedidos de patente têm um período de sigilo de 18 meses, entende-se que, em sua maioria, os pedidos de patente relacionados ao SARS-CoV-2 ainda não estão públicos. No entanto, considerando que as vacinas em desenvolvimento para COVID-19 descritas neste estudo são baseadas em plataformas de vetores virais já existentes previamente, este estudo visa identificar as patentes dessas plataformas que propiciaram que as instituições responsáveis chegassem aos produtos que atualmente encontram-se em fase de estudos clínicos. Muitos deles já tiveram aprovação pelas agências reguladoras e são usados em muitos países, inclusive no Brasil.

4.1 UNIVERSIDADE DE OXFORD/ASTRAZENECA (ChAdOx1-S / AZD1222 / Covishield / Vaxzevria)

A vacina ChAdOx1-S, também denominada AZD1222, Covishield ou Vaxzevria foi desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca. Tal vacina utilizou como base um adenovírus de chimpanzé (ChAd) sorotipo Y25, que foi modificado por tecnologia de DNA recombinante utilizando um bacteriófago λ de *Escherichia coli* para substituir as sequências da região E4, orf4, orf6 e orf6/7, por aquelas do adenovírus humano HAdV-5, dando origem ao vetor viral não replicante ChAdY25-E, renomeado como ChAdOx1 [4]. O vetor viral ChAdOx1, por utilizar como plataforma um vírus para o qual os humanos não estão naturalmente expostos, reduz a possibilidade de que a imunidade direcionada contra o vetor possa reduzir a performance da vacina.

O vetor ChAdOx1 já havia anteriormente sido utilizado em candidatos à vacina para diversas doenças infecciosas (malária, HIV, tuberculose, influenza, hepatite C, RSV e Ebola), incluindo uma potencial vacina para o coronavírus da MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), ChAdOx1-MERS-CoV-S, em fase inicial de estudos clínicos (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399578) [5]. Há ainda algumas patentes destes desenvolvedores que descrevem o uso da tecnologia de vetores virais para terapia gênica de câncer, de algumas doenças autoimunes ou neurológicas.

Na vacina para a COVID-19, o vetor viral ChAdOx1 foi modificado para expressar a sequência completa da glicoproteína *Spike* (S) do vírus SARS-CoV-2, modificada para otimização de códons, acoplada a uma sequência líder de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) [6]. A ChAdOx1

foi considerada segura e imunogênica, capaz de gerar resposta imune celular e humoral contra o vírus SARS-CoV-2, sendo necessária uma dose de reforço para aumentar os títulos de anticorpos neutralizantes, apresentando uma eficácia de 70% nos testes clínicos de fase III [7]. Atualmente, estudos clínicos multicêntricos de fase III e IV estão em andamento.

Ainda no final do ano de 2020 a vacina foi aprovada para uso emergencial no Reino Unido, sendo logo em seguida aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA). No Brasil, a aprovação do uso emergencial da vacina AZD1222 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) se deu em janeiro de 2021, requisitada pela Fiocruz⁶, instituição que estabeleceu acordo com os desenvolvedores da vacina, para produção e transferência de tecnologia desta vacina. A vacina aprovada para uso tem aplicação intramuscular em duas doses.

Em março de 2021 questões relacionadas à segurança da vacina foram levantadas devido à ocorrência de trombose em alguns indivíduos, levando a suspensão de sua utilização em alguns países europeus⁷. A Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu comunicado afirmando que iria revisar os dados de segurança relativos à vacina junto às agências reguladoras, mas afirmou que recomendava a continuidade da vacinação por considerar que os benefícios superavam riscos⁸.

A busca na base de dados Derwent foi feita por meio de uma estratégia que combinou CPC e IPC relacionadas a esta tecnologia de vacina (A61K39 ou C12N15 ou A61K48) associadas aos termos que identificavam as Universidades e indústria farmacêutica envolvidas, Oxford e Isis Innovation. Posteriormente foi feito um recorte através da identificação do termo 'ChadOx' nos campos de texto (título, resumo, reivindicações), tendo sido identificados 87 documentos (famílias DWPI/ INPADOC) que foram então analisados através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, gerando um total de 15 documentos considerados relevantes e relacionados ao desenvolvimento da vacina.

Entre os pedidos de patente que têm a Universidade de Oxford como depositante foram identificados documentos relacionados diretamente ao vetor ChAdOx1-S e que mencionam esta nomenclatura. Há ainda a descrição de outros vetores baseados em adenovírus, tendo sido selecionados dada sua relação com a descrição de tecnologias consideradas próximas à vacina desenvolvida pela Universidade de Oxford com a farmacêutica AstraZeneca.

Um dos pedidos de patente mais recentes, WO2018215766, está relacionado à uma vacina para proteger do Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, MERS-CoV. Este pedido descreve o vetor baseado em adenovírus ChAdOx 1 no qual a proteína *spike* (S) do coronavírus está presente como uma proteína de fusão com

6 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>

7 <https://www.euronews.com/2021/04/20/how-have-different-european-countries-reacted-to-the-astrazeneca-vaccine-doubts>

8 "WHO statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals". World Health Organization (WHO). 17 March 2021.

a sequência do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) na ordem N-terminal - tPA - *spike protein* - C-terminal.

A tecnologia remonta a pedidos de patente mais antigos, de 2008 e 2009, tais como WO2008122811 e WO2009044165, que tratam de um adjuvante molecular, um componente da via de sinalização de TLR, uma molécula co-estimuladora, e um ligante NKG2D, IL-7 ou IL-15. Para o primeiro, o equivalente depositado no Brasil é o PI0810163. Para o segundo não foi encontrado equivalente depositado no Brasil.

O documento de patente BR112013030222 descreve a utilização da proteína de capsídeo do adenovírus de Chimpanzé AdY25 para encapsular uma molécula de ácido nucleico contendo uma sequência de nucleotídeos exógena de interesse. Esse cassete fica então ligado à sequências de controle de expressão que direcionam a tradução, transcrição e/ou expressão nas células hospedeiras e uma sequência de sinal de empacotamento adenoviral.

Há ainda outros pedidos que descrevem a utilização de dois vetores diferentes sendo utilizados na primeira e na segunda dose da vacina no mesmo paciente. O objetivo de utilizar um *prime-boost* (impulso principal) da vacina com um vetor diferente, é o de induzir uma melhor resposta imune ao patógeno de interesse, evitando-se resposta imune do paciente ao vetor em si. Na maior parte das vezes o vetor do *prime-boost* é o MVA vírus Ankara modificado (vaccínia, poxvírus). Sobre esta tecnologia destacamos os pedidos de patente BR200014138 (WO2001021201), WO2015082922, WO2015052543 e WO2019219851. Outros pedidos de patente foram considerados relevantes pois contém o termo *prime-boost*. São eles: WO2011128704, WO2014053861, WO2004110485, WO2011098837, WO2008122817, WO2001012829, WO2003047617.

4.2 JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANIES (Ad.26.COVS.S, recombinante/JNJ- 78436735)

A vacina Ad26.COVS.S foi desenvolvida pela empresa Janssen Vaccines, anteriormente denominada Crucell (empresa adquirida pela Johnson & Johnson), e Janssen Pharmaceuticals, ambas subsidiárias da empresa Johnson & Johnson. A vacina foi produzida com base no vetor viral não replicante Ad26, construído a partir do adenovírus humano sorotipo 26 (Ad26), um vírus considerado de baixa prevalência na população e que provoca baixos títulos de anticorpos neutralizantes capazes de bloquear sua utilização como vetor viral para aplicação clínica. Para construção do vetor, o Ad26 foi modificado através da deleção nos genes E1 e E3 para torná-lo incompetente para replicação, além de outras alterações genéticas para otimizar a expressão do gene heterólogo e a produção do vetor. Outra alteração é deleção da sequência E4-orf6 do Ad26 que é substituída pela sequência correspondente de Ad5. O vetor viral Ad26 vem sendo utilizado em candidatas à vacina para diversas doenças como aquelas provocadas pelos vírus ebola (Ad26.ZEBOV), HIV (Ad26.ENVA.01, Ad26.Mos.HIV, Ad26.Mos4.HIV), vírus

sincicial respiratório ou RSV (Ad26.RSV.FA2 e Ad26.RSV.preF) e o protozoário causador da malária (Ad26.CS.01) [8]. O regime de vacina para Ebola, consistindo de duas vacinas baseadas em vetor viral: Zabdeno (Ad26.ZEBOV) e Mvabea (MVA-BN-Filo), recebeu autorização de comercialização pela Comissão Europeia em Julho de 2020⁹.

Na vacina para COVID-19 Ad26.COVS.S, o vetor viral Ad26 é modificado para expressar o gene da proteína *Spike* (S) do vírus SARS-CoV-2 em uma forma estabilizada. A proteína *Spike* do coronavírus altera sua conformação durante a infecção, e ao modificar sua estrutura tridimensional altera a exposição de seus sítios antigênicos. A proteína expressa pelo vetor viral na vacina Ad26.COVS.S é modificada para estabilizá-la de modo que a conformação da proteína não se altere de sua forma pré-fusão para sua forma pós-fusão. Assim, a sequência selvagem da proteína é modificada com mutações estabilizantes em dois resíduos para prolina (K986 e V987) e também mutações no sítio de clivagem pela furina (de RRAR para SRAG) [9], [10].

Atualmente em fase IV de testes clínicos, a vacina Ad26.COVS.S mostrou-se 85% efetiva na prevenção de casos severos de COVID-19 em todas as regiões do estudo clínico multicêntrico¹⁰. A vacina foi aprovada para uso em diversos países, com aplicação intramuscular em dose única. Em fevereiro de 2021 foi concedida autorização para uso emergencial da vacina pelo FDA, Agência dos EUA, e em março seu uso foi autorizado pela EMA, Agência Europeia. No Brasil a aprovação do uso emergencial da vacina pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa ocorreu em março de 2021, requisitada pela Janssen-Cilag¹¹. Em abril de 2021 o FDA junto ao CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recomendaram a suspensão da aplicação da vacina devido a ocorrência de trombose do seio venoso cerebral (CVST) em indivíduos que receberam a vacina¹².

Considerando que a vacina Ad26.COVS.S foi desenvolvida pela empresa Janssen (anteriormente denominada Crucell), foi realizada a busca pelas referidas instituições na base Derwent. Após o corte utilizando IPCs e CPCs selecionados (A61K39 ou C12N15 ou A61K48) foi aplicado um filtro para a palavra-chave 'adenovirus' nos campos de texto (título, resumo, reivindicações), sendo identificadas 388 famílias de patentes DWPI, que foram então analisadas através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, gerando um total de 85 documentos considerados próximos à descrição da tecnologia desta vacina.

Os documentos mais relevantes encontrados, possivelmente relacionados à vacina contra COVID-19 que vem sendo desenvolvida pela empresa Janssen serão listados a seguir. O documento WO2007104792 descreve o vetor viral Ad26 deficiente para replicação, com deleção em

9 European Commission. Vaccine against Ebola: Commission grants new market authorisations. July 1 2020. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1248

10 <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released>

11 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>

12 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>

E1 e E3, e substituição da E4-orf6 pela E4-orf6 de Ad5. Neste documento, o vetor adenoviral rAd26 expressando antígenos virais é utilizado como imunógeno para HIV. Cabe ainda destacar os documentos anteriores, WO2000070071 e EP1816204, que descrevem o adenovírus sorotipo 26 recombinante deficiente para replicação.

Ainda, especificamente relacionando ao vetor rAd26, foram encontrados os documentos BR112012019023 e BR112018011122, que tratam de métodos para sua produção e o documento BR112016005761, sobre formulações contendo rAd26 para preservar adenovírus em vacinas.

Há ainda outros documentos que descrevem a tecnologia de forma mais geral, sendo relacionados à construção de vetores adenovirais (BR200308783, WO1999055132, BR112018075969, WO2016166088, BR112014022323, WO2004001032, BR112018072865, BR112019015671), bem como aqueles relacionados à produção e/ou purificação dos vetores, incluindo a utilização de células complementares PER.C6 (US9228205, US7527961, PI0409895, US6974695, BR112019015671, US20080199433, EP1108787, WO2001005945, PI0015846, WO2004104190, BR200414670, WO2005080556, WO2006108707, BR112012008507, BR112012008516, WO2000032754, WO2002040665, US7344883).

Utilizando o vetor adenoviral Ad26, sozinho ou em combinação com outros vetores virais, foram desenvolvidos diversos imunizantes contra diferentes patógenos como os vírus HIV (BR112017005917, US10973907, US10525123, BR112018011122, WO2018045267, WO2015128421, BR112019026126, WO2020064621, WO2019055888, WO2019018724, WO2009065800); filovírus/ebola (BR112013014712, BR112017004202, BR112017003891, WO2016187613, WO2018011768, WO2018011198, WO2018185732); RSV (BR112018070323, BR112014023196, BR112020004143, WO2018210871, BR112014023195, WO2020229579, WO2020229577); HPV (US10555996, US10071151, BR112017009177, US20200164057, US10287323, BR112018003019, WO2018011196, BR112018072372); zika (BR112020007884, BR112021000274); HBV (US11020476, BR112020012273, BR112020011976); influenza (BR112020014343); malária (BR112013004582, WO2017125463) e tuberculose (WO2012038367, PI0518933).

4.3 GAMALEYA RESEARCH INSTITUTE (*Gam-Covid-Vac / Gam-Covid-Vac adeno-Based (rAd26-S+rAd5-S) / Sputnik V*)

A vacina Sputnik V foi desenvolvida pelo Centro Nacional de Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, do Ministério da Saúde da Federação da Rússia. A vacina foi produzida com base em dois vetores virais não replicantes, um vetor construído a partir do adenovírus humano sorotipo 26 - Ad26, e o outro vetor construído com base no amplamente disseminado adenovírus humano sorotipo 5 - Ad5. Ambos os vetores virais rAd26 e rAd5 são modificados para carregar o gene completo para a glicoproteína (*spike*), e denominados rAd26-S e rAd5-S [11].

A estratégia adotada no desenvolvimento d Sputnik V é de uma vacinação do tipo *prime-boost* heteróloga, onde o indivíduo é imunizado duas vezes, cada uma delas com um tipo de imunizante diferente. Como citado anteriormente, a utilização de um tipo de adenovírus na dose inicial de sensibilização (*prime*) e outro tipo distinto na dose de reforço (*boost*) visa minimizar o efeito negativo relacionado à resposta imune provocada pelos componentes do próprio vetor, o que poderia atenuar a resposta induzida pelo antígeno da vacina. Esta estratégia já havia sido desenvolvida anteriormente no Centro Nacional de Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya para vacina contra Ebola, registrada no Ministério da Saúde da Rússia¹³, contendo o vetor VSV e o vetor Ad5, ambos expressando a glicoproteína do envelope do vírus ebola [12]. As vacinas contendo os vetores rAd26-S e rAd5-S são administradas via intramuscular com intervalo de 21 dias entre elas.

Atualmente a vacina Sputnik V está em fase III de testes clínicos em diversos países, e foi considerada segura e capaz de induzir resposta imune humoral e celular nos indivíduos que receberam o imunizante. A análise interina dos dados de fase III revelou que a vacina apresenta eficácia de 91,6% contra COVID-19 [13]. A autorização para uso emergencial da vacina foi registrada na Rússia ainda em agosto de 2020. No Brasil, a vacina Sputnik V teve o pedido de uso emergencial protocolado em março de 2021 pela União Química e, atualmente, encontra-se em análise pela ANVISA¹⁴. O pedido de registro da vacina junto à EMA, Agência Europeia, foi iniciado em março de 2021 e também está sob análise¹⁵. Mais recentemente foi aprovada, em maio de 2021, para uso emergencial pelo Ministério da Saúde da Rússia a vacina Sputnik Light. Uma versão em dose única da vacina e que é feita do primeiro componente (adenovírus humano recombinante sorotipo 26 (rAd26-S) da vacina Sputnik V^{16,17}).

Considerando que a vacina Sputnik foi desenvolvida pelo Centro Nacional de Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya e Ministério da Saúde da Rússia, foi realizada a busca pelas referidas instituições na base Derwent. Após o corte utilizando IPCs e CPCs selecionados (A61K39 ou C12N15 ou A61K48) foram identificadas 70 famílias de patentes DWPI que foram então analisadas através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, gerando um total de 11 documentos considerados relevantes para o desenvolvimento desta vacina.

Os documentos mais relevantes encontrados, possivelmente relacionados à vacina contra a COVID-19 que vem sendo desenvolvida pelo Centro Nacional de Pesquisa em Epidemiologia e Microbiologia Gamaleya, são os documentos WO2021002776, WO2021076009 e WO2021076010. Eles tratam especificamente dos imunógenos para SARS-CoV-2, reivindicando os vetores

13 <https://gamaleya.org/en/research/ebola/>

14 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>

15 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine/>
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>

16 <https://www.bioworld.com/articles/506893>

17 <https://sputnikvaccine.com/prt/about-vaccine/>

virais e os imunógenos, consistindo dos vetores virais baseados no adenovírus humano Ad5, no qual as regiões E1 e E3 foram deletadas, e no adenovírus humano Ad26, no qual as regiões E1 e E3 foram deletadas e a região ORF6-Ad26 foi substituída pela ORF6-Ad5, e também no adenovírus símio sorotipo 25 (simAd25), no qual as regiões E1 e E3 foram deletadas, tais vetores contendo diferentes sequências compreendendo a proteína S do vírus SARS-CoV-2. Há ainda quatro documentos que tratam especificamente dos imunógenos para SARS-CoV-2; os documentos RU2743963, RU2743962 que reivindicam as formas liofilizada e líquida dos imunógenos e os documentos RU2744442 e RU2744444 que reivindicam o uso dos imunógenos para pessoas com mais de 60 anos e com doenças crônicas e também para vacinação de reforço.

Dentre os demais documentos selecionados há ainda os que descrevem tecnologia próxima àquela descrita para a vacina, porém aplicadas a outros patógenos. Há o documento RU2709659, que trata de imunógenos consistindo de vetores virais produzidos a partir de Ad5 e Ad26 recombinantes contendo diferentes sequências compreendendo a proteína S do vírus MERS-CoV. Além deste, foram ainda encontrados os documentos WO2016130047, que trata de imunógenos construídos a partir do vetor viral Ad5 recombinante deficiente para replicação expressando antígenos do vírus Ebola, e WO2016159823, que trata de dois imunógenos distintos, um produzido com base no vetor viral do vírus da estomatite vesicular (VSV) atenuado e outro com base no Ad5 recombinante deficiente para replicação, ambos codificando a glicoproteína (GP) do vírus Ebola. O documento RU2016118518 apresenta um imunógeno para clamídia aplicado como *prime-boost* com o vetor viral Ad5 expressando o antígeno como dose inicial de sensibilização e posterior reforço com a proteína recombinante do antígeno.

4.4 CANSINO BIOLOGICAL / BEIJING INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY (Ad5-nCoV / Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus type 5 Vector) / Convidencia / Convidicea)

A vacina Ad5-nCoV foi desenvolvida pela empresa CanSino Biologics, junto ao Beijing Institute of Biotechnology / Academy of Military Medical Sciences. A vacina foi produzida com base no vetor viral não replicante Ad5, construído a partir do adenovírus humano C sorotipo 5 (HAdV-5), causador do resfriado comum. Na confecção da vacina foi utilizado o vetor viral Ad5, com deleções nas regiões E1 e E3, e inserção da sequência otimizada da glicoproteína *Spike* (S) do vírus SARS-CoV-2 acoplada ao peptídeo sinal de ativador do plasminogênio tecidual (tPA), uma sequência heteróloga comumente utilizada para ampliar os níveis de expressão de proteínas recombinantes nas células hospedeiras [14].

O vetor adenoviral Ad5 já havia sido utilizado anteriormente no desenvolvimento de outra vacina pela CanSino Biologics, a Ad5-EBOV, que utiliza o vetor de adenovírus tipo 5 deficiente para replicação, expressando a

glicoproteína do vírus Ebola, e que foi autorizada na China, ainda em 2017, para promover a proteção contra o vírus Ebola¹⁸.

Atualmente em fase IV de testes clínicos, a vacina foi considerada segura e induziu resposta imune significativa nos indivíduos vacinados com uma única dose do imunizante [15]. A análise interina dos testes de fase III revelaram que a vacina possui uma eficácia de 65,7% na prevenção de casos moderados e 90,98% na prevenção de casos graves¹⁹. Em junho de 2020, a vacina foi aprovada na China para uso militar e, posteriormente, autorizada para uso geral, em fevereiro de 2021²⁰. No Brasil, a vacina teve o pedido de uso emergencial protocolado em maio de 2021 pela empresa Belcher Farmacêutica, representante do laboratório chinês CanSino Biologics no Brasil, e, atualmente, encontra-se em análise pela ANVISA²¹.

Considerando que a vacina Ad5-nCoV foi desenvolvida pela empresa CanSino Biologics em conjunto com o Beijing Institute of Biotechnology da Academy of Military Medical Sciences (China), foi realizada a busca pelos documentos de patentes depositados pelas referidas instituições na base Derwent. Após o corte utilizando IPCs e CPCs selecionados (A61K39 ou C12N15 ou A61K48) foi aplicado um filtro para a palavra-chave 'adenovírus' nos campos de texto (título, resumo, reivindicações), sendo identificadas 77 famílias DWPI/IPADOC, cujos documentos foram então analisados através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, gerando um total de 17 documentos considerados relevantes para o desenvolvimento desta vacina.

O documento mais relevante encontrado, possivelmente relacionado à vacina para a COVID-19 que vem sendo desenvolvida pela empresa CanSino Biologics, é o documento CN11218459, que trata especificamente de imunógenos para SARS-CoV-2. O documento apresenta um imunógeno para produção de vacina, construído a partir de um vetor de Ad5 recombinante, deficiente para replicação, com deleções nas regiões E1 e E3, no qual foi inserida a sequência otimizada da proteína S do novo coronavírus. O vetor viral Ad5 foi construído utilizando o sistema Admax da empresa Microbix Biosystem. Também considerado relevante, o documento CN112094814 traz o método de cultura de células hospedeiras utilizadas para replicação do adenovírus, em especial o adenovírus recombinante que expressa uma proteína estrutural do vírus SARS-CoV-2.

Entre os demais documentos selecionados há ainda outros que descrevem tecnologia próxima àquela descrita para a vacina, porém aplicadas a outros patógenos, como os documentos EP3342865 e WO2018103601 que descrevem o imunógeno contra o vírus Ebola construído pela glicoproteína (GP) do envelope do vírus Ebola otimizada, inserida em um vetor de adenovírus deficiente para replicação. Neste documento o vetor viral Ad5 também foi construído utilizando o sistema Admax. Já os documentos

18 <https://www.nature.com/articles/d42473-018-00219-5>. ADVERTISEMENT FEATURE A best shot at global public health response

19 <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-02-08/pakistan-says-cansino-s-covid-vaccine-shows-65-7-efficacy>

20 <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine-idUSKBN2AP1MW>

21 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus>

WO2019214110 e CN108018298 utilizam o mesmo sistema para produzir um imunógeno contra *Mycobacterium tuberculosis* e o vírus Marburg, respectivamente. Há ainda os documentos CN103045630, CN103045545, CN103014063, CN103014044, CN102964433, CN101967186 e CN101967185 que tratam de imunógenos para encefalite viral ou vírus da raiva produzidos com vetor de vírus Ad5 recombinante deficiente para replicação, utilizando outros sistemas de produção de vetor adenoviral (Ad5), como o AdEasy.

Cabe destacar ainda o documento WO2019042307 que descreve uma linhagem celular (HEK293.CS) para redução da produção de adenovírus capazes de replicação (RCA: *replication-competent adenovirus*) durante a cultura em larga escala de Ad5 recombinante para produção de vacina.

Considerados menos relevantes em relação ao desenvolvimento da vacina Ad5-nCoV são os documentos CN109295096, que trata de um novo sistema de vetores adenovirais (Ad5) compreendendo dois plasmídeos (pKAd5f11p-EF1aP e pKAd5f11pES-Pmel) para preparação de vacinas recombinantes, e o documento CN103160538, que descreve um método para preparação de adenovírus utilizando cloreto de cálcio e fosfato dissódico, para proteger as partículas de adenovírus do sistema imune e dos anticorpos. Por fim, o documento CN111217917 trata de uma proteína de fusão compreendendo o domínio de ligação ao receptor (*receptor-binding domain* - RBD) do vírus SARS-CoV-2, um *linker* e CTB ou CRM197, os quais podem ser utilizados em vacina de vetor adenoviral.

4.5 REITHERA (Grad-Cov2 (Replication Defective Simian Adenovirus (Grad) Encoding S)

A GRAd-COV2 é uma candidata a vacina desenvolvida pela empresa ReiThera com base em um novo adenovírus espécie C isolado de gorila, a partir do qual foi então construído o vetor adenoviral deficiente para replicação, denominado GRAd32. Os adenovírus oriundos de símios são conhecidos por não infectar ou causar doença em humanos e, portanto, possuem baixa ou nenhuma soroprevalência na população humana.

O vetor viral da GRAd-COV2 foi construído com a deleção das regiões E1 e E3, para tornar o vírus deficiente para replicação e ampliar sua capacidade de clonagem. Além disso, a região E4 também foi deletada e substituída pela E4-orf6 do Ad5 humano, a fim de otimizar a produção viral, dando origem ao vetor GRAd32c.

Na candidata a vacina GRAd-COV2 (GRAd32c-S-2P) foi inserida no vetor viral uma versão modificada da proteína *Spike* (S) do vírus SARS-CoV-2, estabilizada e sua forma pré-fusão (S-2P) através da substituição para prolina em dois resíduos (K986P e V987P), acrescida de uma *tag* de hemaglutinina (HA) de influenza no C-terminal [16]. A formulação desenvolvida prevê aplicação intramuscular em dose única.

Atualmente a vacina GRAd-COV-2 encontra-se em fase II/III dos testes clínicos para avaliar a eficácia,

segurança e imunogenicidade em adultos, tanto no regime de dose única como em regime de duas doses²².

Esta candidata a vacina vem sendo desenvolvida pela empresa Reithera, que anteriormente era denominada Okairos e que foi adquirida pela farmacêutica GlaxoSmithKline. Considerando tais informações, foi realizada a busca pelo nome das três empresas na base Derwent. Após o corte utilizando IPCs e CPCs selecionados (A61K39 ou C12N15 ou A61K48) foi aplicado um filtro para a palavra-chave 'adenovírus' nos campos de texto (título, resumo, reivindicações), sendo identificados 115 famílias de patentes DWPI, que foram então analisados através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações. Não foram recuperados documentos que indicassem como depositante a empresa Reithera. Também não foi encontrado documento referente a vetor viral de gorila ou documento que fizesse referência ao vírus SARS-CoV-2. É muito provável que, caso haja pedido de patente de titularidade da Reithera para esta vacina, o mesmo ainda esteja na fase de sigilo (18 meses após o depósito).

No entanto, foram identificados 43 documentos relacionados à tecnologia de vetores de adenovírus símios provenientes de chimpanzé desenvolvidos pelas empresas GlaxoSmithKline e/ou Okairos. Verificou-se também documentos de titularidade destas empresas que descrevem a utilização desses vetores adenovirais na imunização para diversos patógenos, seus processos de produção e formulações imunogênicas baseadas nestes vetores adenovirais.

Dentre tais documentos pode-se destacar os documentos PI1008018, BR112018001683, BR112017026523, BR112019003462, BR112019010906, BR112017026639, e BR112020024285 que trazem vetores virais deficientes para replicação, derivados de adenovírus de chimpanzé (ChAd3, ChAd155, Chad157, entre outros), apresentando deleção nas regiões E1 e E3, e também na região E4, esta última substituída pela E4-orf6 do vírus Ad5. Tais vetores são utilizados como imunógenos contra, por exemplo, vírus sincicial respiratório (RSV), tuberculose e hepatite.

4.6 BEIJING WANTAI BIOLOGICAL PHARMACY / UNIVERSIDADE XIAMEN / UNIVERSIDADE DE HONG KONG (Delns1-2019-Ncov-Rbd-Opt1 (Intranasalflu-Based-RBD))

A DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 é uma candidata a vacina desenvolvida pelas Universidade de Hong Kong, Universidade Xiamen e também pela empresa Beijing Wantai Biological Pharmacy. A vacina é baseada em vetor viral replicante e utiliza a plataforma baseada em vírus influenza atenuado (*live attenuated influenza virus* - LAIV), contendo uma deleção na proteína não estrutural 1 (NS1), elemento central para virulência viral e antagonista imune. Também denominada DelNS1-SARS-CoV-2-RBD, nesta candidata a vacina o vetor viral é modificado para expressar

o domínio de ligação ao receptor (*receptor binding domain - RBD*) da proteína *Spike* (S) do vírus SARS-CoV-2. Além de utilizar um vetor viral replicante, um outro diferencial desta vacina é sua aplicação pela via intranasal.

Este modelo de vetor viral baseado em vírus influenza atenuado foi utilizado pela Universidade de Hong Kong para construção de um imunógeno contra o vírus MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), o DelNS1-MERS-RBD LAIV, que se provou uma vacina eficaz em modelo animal²³. A vacina DelNS1-MERS-RBD LAIV compreende um vírus influenza H1N1 A (California(CA)/04/09) atenuado adaptado ao frio, competente para replicação, expressando o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S do vírus MERS-CoV, e apresentando deleção nas posições 56-529 na região da proteína NS1, mutação na nucleoproteína (NP) na posição D101N e mutação na proteína não estrutural de exportação nuclear (*nuclear export protein - NEP*), da região NS, nas posições L79V e E95G²⁴.

Atualmente a candidata à vacina DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 encontra-se em fase II de testes clínicos para avaliar a imunogenicidade e segurança, bem como o efeito da imunidade pré-existente ao vírus influenza H1N1 na imunogenicidade da vacina²⁵.

Para realizar a busca dos documentos relacionados com a vacina DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, foi considerado que a mesma foi desenvolvida pela Universidade de Hong Kong, Universidade Xiamen e também pela empresa Beijing Wantai Biological Pharmacy. A base Integrity/Clarivate apresenta somente informação para a vacina MERS-RBD-DelNS1, onde figura como desenvolvedora a organização Emerging Viral Vaccine, sendo a mesma também incluída no escopo da busca. Deste modo, foi realizada a busca pelas referidas instituições na base Derwent. Após o corte utilizando IPCs e CPCs selecionados (A61K39 ou C12N15 ou A61K48) foi aplicado um filtro para a palavra-chave 'influenza' ou 'live-attenuated' nos campos de texto (título, resumo, reivindicações), sendo identificados 38 famílias de patentes DWPI, que foram então analisados através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, gerando um total de 4 documentos considerados relevantes para o desenvolvimento desta vacina.

O documento mais relevante encontrado, possivelmente relacionado à vacina de COVID-19 que vem sendo desenvolvida empresa pela empresa Beijing Wantai Biological Pharmacy, foi o WO2017184626. O documento descreve um vírus atenuado para produção de vacinas que consiste no vírus influenza H1N1 influenza compreendendo uma deleção dos nucleotídeos 57 a 528 na proteína NS1 (DelNS 1), e apresenta ainda outras mutações que permitem sua replicação em células MDCK em ovos embrionados na ausência de do fator de virulência e adaptação ao frio (NP posição G346A (D101N) e NEP posição T261G (L79V) e A310G (E95G)). O documento

reivindica o vetor viral, no qual é inserido o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S do vírus MERS-CoV, para utilização como vacina contra MERS, com previsão de aplicação via intranasal.

Outros documentos relevantes encontrados foram WO2016192670 e WO2016074644, que tratam de vírus atenuado influenza, incluindo H1N1, com deleção na proteína NS1 (DelNS1) e substituições de bases na sequência de proteínas de matriz do vírus para utilização na imunização, e o documento WO2020097923, que descreve um vírus influenza B atenuado (LAIV B) compreendendo uma deleção na região que codifica a proteína NS1 e outras mutações, tais como PA (T210C), NA (T1424C), NP (C182T) e M (A281G), no qual é reivindicada a composição imunogênica, com previsão de aplicação intranasal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresenta uma fotografia do *know-how* das empresas desenvolvedoras de vacinas baseadas em vetores virais para COVID-19 até o momento, e, portanto, está limitada à data de publicação dos documentos até 18/06/2021.

O estudo reflete os documentos de patente relacionados à tecnologia de vacinas baseadas em vetores virais que foram depositadas pelas instituições (universidades, indústrias farmacêuticas) envolvidas no desenvolvimento das mesmas. Este estudo tomou por base a análise apenas das vacinas que já se encontram nas fases mais avançadas dos ensaios clínicos dos imunógenos. Os produtos (vacinas propriamente ditas) atualmente disponíveis no mercado precisam passar pela aprovação das instituições reguladoras de cada país ou região (ANVISA no Brasil; EMA na Europa; FDA nos Estados Unidos e assim por diante). Isso foi feito e algumas destas vacinas já possuem aprovação e estão sendo aplicadas na população.

A leitura de títulos e resumos traz à luz uma seleção de documentos de patente que não é uma lista exaustiva, mas reflete a análise e categorização dos dados baseados na estratégia de busca desenvolvida pela equipe.

A produção de vacinas e produtos biológicos é um processo complexo. Assim sendo, há grande probabilidade de existirem outros documentos de patentes relevantes para conduzir o processo produtivo do início ao fim e quem não foram contemplados nesta análise. Estes pedidos podem tratar, por exemplo, de adjuvantes importantes, excipientes, formas de conservação dos produtos, produção de lotes-semente de células e vírus, primários e secundários (lotes de trabalho). Desta forma, deve-se ressaltar que os documentos citados e apresentados no anexo não representam, em hipótese alguma, lista exaustiva em relação às patentes implicadas na produção de vacinas, e, portanto, não se trata de uma análise de liberdade de operação (na sigla em inglês FTO – *freedom to operate*).

23 <https://www.hku.hk/press/press-releases/detail/20788.html>

24 Integrity/Clarivate - DelNS1-MERS-RBD

25 [ChICTR2000039715](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ChICTR2000039715) <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=63754>

É digno de nota que a vacina Oxford/Astrazeneca foi alvo de acordos de encomenda tecnológica ETEC²⁶ entre os desenvolvedores da vacina e Bio-Manguinhos, unidade técnica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), para que a vacina possa ser produzida no Brasil. No entanto, não é possível fazer a conexão direta entre patentes que foram alvo de licenciamento neste acordo e as patentes descritas neste estudo, principalmente porque são muito recentes e ainda encontram-se em sigilo.

Cabe ressaltar que, na amostra avaliada pelo INPI, estavam incluídos os pedidos mencionados na Vax Pal, uma página web dedicada às vacinas relacionadas à COVID-19, produzida pelo Medicines Patent Pool²⁷.

A estratégia de busca estabelecida e a metodologia seguida neste estudo pode ser aplicada periodicamente para atualização destes dados ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

- [1] Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology*. 2018 Jan;153(1):1-9. doi: 10.1111/imm.12829. Epub 2017 Sep 26.
- [2] Vrba SM, Kirk NM, Brisse ME, Liang Y, Ly H. Development and Applications of Viral Vectors Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. *Vaccines* (Basel). 2020 Nov 13;8(4):680. doi: 10.3390/vaccines8040680.
- [3] Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AV, Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol*. 2016 Aug;41:47-54. doi: 10.1016/j.coi.2016.05.014. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27286566..
- [4] Dicks M. D. et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One* 7, e40385, doi: 10.1371/journal.pone.0040385 (2012)..
- [5] Schindewolf, Cand Menachery, V D. Middle East Respiratory Syndrome Vaccine Candidates: Cautious Optimism. *Viruses*. 2019 Jan; 11(1): 74..
- [6] Folegattie al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-673.
- [7] Voysey M et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi.
- [8] Custers J et al. Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine* 2020 Oct 3;S0264-410X(20)31160-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.018..
- [9] Mercado, N.B., Zahn, R., Wegmann, F. et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 586, 583–588 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>.
- [10] Dai, L., Gao, G.F. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 73–82 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>.
- [11] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia [published correction appears in *Lancet*].
- [12] Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):613-620. doi:10.1080/2.
- [13] Logunov et al., Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671-681..
- [14] Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845-1854. doi:10.1016/S0140-673.
- [15] Zhu FC et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479-488. doi: 10.1016/S014.
- [16] Capone S, Raggioli A, Gentile M, et al. Immunogenicity of a new gorilla adenovirus vaccine candidate for COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Apr 23]. *Mol Ther*. 2021;S1525-0016(21)00210-0. doi:10.1016/j.ymthe.2021.04.022.
- [17] Dicks M. D. et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One* 7, e40385, doi: 10.1371/journal.pone.0040385 (2012)..
- [18] Schindewolf, Cand Menachery, V D. Middle East Respiratory Syndrome Vaccine Candidates: Cautious Optimism. *Viruses*. 2019 Jan; 11(1): 74..
- [19] Zhao J, Zhao S, Ou J, Zhang J, Lan W, Guan W, Wu X, Yan Y, Zhao W, Wu J, Chodosh J, Zhang Q. COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates. *Front Immunol*. 2020 Dec 23;11:602256. doi: 10.3389/fimmu.2020.602256. PMID: 33424848; PMCID: PMC7785583..

26 Sobre a documentação: <https://portal.fiocruz.br/vacina-covid19-contratos-e-documentos> Para saber mais sobre a compra de soluções inovadoras pelo governo brasileiro ver detalhes em <https://www.youtube.com/watch?v=ba3rNNr02wM>

27 <https://medicinespatentpool.org/what-we-do/disease-areas/vaxpal/>