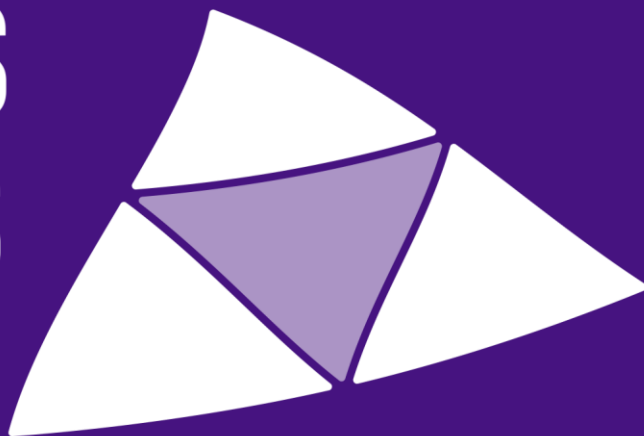


ESTUDOS SETORIAIS



Trastuzumabe e Pertuzumabe: Anticorpos Monoclonais para Tratamento de Câncer de Mama HER2+

2024

Data de publicação:
Outubro/2024



Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados
Coordenação-Geral de Estudos, Projetos e Disseminação de Informação Tecnológica
Divisão de Estudos e Projetos

Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI

Presidente: JÚLIO CÉSAR CASTELO BRANCO REIS MOREIRA

Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados – DIRPA

Diretor: ALEXANDRE DANTAS RODRIGUES

Coordenação-Geral de Estudos, Projetos e Disseminação de Informação Tecnológica – CEPIT

Coordenador-Geral: ALEXANDRE GOMES CIANCIO

Divisão de Estudos e Projetos – DIESP

Chefe: IRENE VON DER WEID



Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados
Coordenação-Geral de Estudos, Projetos e Disseminação de Informação Tecnológica
Divisão de Estudos e Projetos

Grupo Técnico de Inteligência em Propriedade Industrial – GTIPI

Coordenação: Irene von der Weid (INPI)

Membros: Alexandre Gomes Ciancio (INPI)
Miguel Campo Dall'Orto Emery de Carvalho (MDIC)
Vivianne Cardoso Banasiak (MDIC)
Denise de Almeida Pereira (MCTI)
Kelyane Silva (MCTI)
Thaís Talita Ferreira Soares (MS)
Yohanna Marêssa Alves Borges (MS)
Cesar Simas Teles (MAPA)
Stefania Palma Araújo (MAPA)
Cynthia Araújo Nascimento Mattos (ABDI)
Simone Uderman (ABDI)
Ricardo Medeiros de Castro (CADE)
Humberto Cunha dos Santos (CADE)

Convidados do GTIPI: Graziela Ferrero Zucoloto (IPEA)
Paula Candida Fonseca (INPI)
Sandro Guimarães Viveiros Rosa (INPI)
Luciene Ferreira Gaspar Amaral (MDIC)



Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados
Coordenação-Geral de Estudos, Projetos e Disseminação de Informação Tecnológica
Divisão de Estudos e Projetos

Autores

Irene von der Weid	DIESP/DIRPA/INPI
Graziela Ferrero Zucoloto	IPEA
Paula Candida Foncesa	DIPAT-IX/DIRPA/INPI
Sandro Guimarães Viveiros Rosa	DIESP/DIRPA/INPI
Ricardo Medeiros de Castro	CADE

Este estudo foi elaborado no âmbito do GTIPI, em parceria com o IPEA, responsável pela elaboração do capítulo que apresenta o estudo de caso do anticorpo monoclonal trastuzumabe, com a colaboração do INPI.

Colaboradores

Silvia Souza Oliveira	DIESP/DIRPA/INPI
Miguel Campo Dall'Orto Emery de Carvalho	CGPI/DEPIQ/MDIC
Vivianne Cardoso Banasiak	CGPI/DEPIQ/MDIC
Luciene Ferreira Gaspar Amaral	CGPI/DEPIQ/MDIC
Larissa de Souza Pereira	Bolsista - IPEA
Francisco Walsh Mendonça Levy	Bolsista - IPEA
Roberto Domingos Taufick	CGPR/SECTICS/MS
Yohanna Maressa Alves Borges	CGPR/SECTICS/MS
Ana Carolina de Andrade Lima Orlandi	CGPR/SECTICS/MS
Maíra Ferreira Carneiro	CGQBIO/SECTICS/MS
Ana Luiza Machado Lacerda	CGQBIO/SECTICS/MS
Lorena Brito Evangelista	CGQBIO/SECTICS/MS
Cynthia Araújo Nascimento Mattos	ABDI
Simone Uderman	ABDI

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Biblioteca de Propriedade Intelectual e Inovação Economista Claudio Treiguer
Bibliotecário Evanildo Vieira dos Santos - CRB7-4861

T775 Trastuzumabe e pertuzumabe: anticorpos monoclonais para tratamento de câncer de mama HER2+. / Irene von der Weid [Et al.] – Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil.) – INPI. Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados. Coordenação-Geral de Estudos, Projetos e Disseminação de Informação Tecnológica. Divisão de Estudos e projetos. Rio de Janeiro: INPI, agosto 2024.
119 p.; figs., tabs.; quadros.

Estudo setorial, 2024.

1. Propriedade industrial – Patente. 2. Patente – Anticorpos monoclonais. 3. Anticorpos monoclonais – Trastuzumabe. 4. Anticorpos monoclonais – Pertuzumabe. 5. Anticorpos monoclonais - Tratamento - Câncer de mama HER2+. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil). II. Grupo Técnico de Inteligência em Propriedade Industrial (Brasil). – GTIPI. III. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Brasil) - IPEA. IV. Zucoloto, Graziela Ferrero [Et. al.]. Oliveira, Silvia Souza [Et al.] {Colab.}.

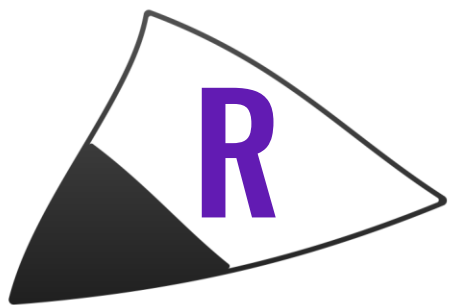
CDU: 615.2:618.19-006

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte.



RESUMO EXECUTIVO





RESUMO EXECUTIVO

Este estudo setorial foi realizado pelo Grupo Técnico de Inteligência em Propriedade Industrial (GTIPI), que atua no âmbito do Grupo Interministerial de Propriedade Industrial (GIPI).

Alinhado à missão 2 da Nova Política Industrial Brasileira (NIB) – “Complexo Econômico Industrial da Saúde resiliente para reduzir as vulnerabilidades do SUS e ampliar o acesso à saúde” – o estudo tem como objetivo fornecer conhecimento em Propriedade Industrial, com vistas a subsidiar a formulação de políticas públicas, e demais ações pertinentes à atuação do governo federal no tema de propriedade industrial e à implementação da Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual (ENPI).

A escolha do tema do estudo foi embasada na importância dos biofármacos como novas ferramentas no tratamento de diversas doenças, como, por exemplo, o câncer de mama, um grande problema de saúde mundial, sendo a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, onde 80% dos casos são tratados no SUS.

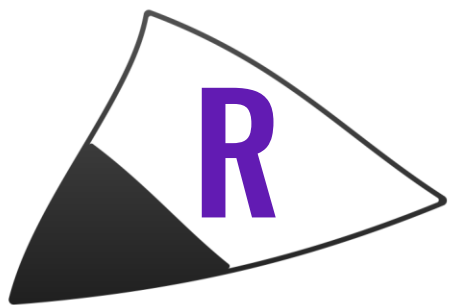
O estudo é composto por 3 seções: (i) avaliação dos pedidos de patente relacionados aos dois anticorpos monoclonais (mAbs) com indicação no tratamento do câncer de mama HER2+ pelo SUS, trastuzumabe e pertuzumabe, trazendo ainda uma análise das disputas, acordos e compras públicas envolvendo o trastuzumabe; (ii) um panorama de patentes depositadas no Brasil, relacionadas a anticorpos monoclonais desenvolvidos para o tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama HER2+, especialmente aqueles direcionados a receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR); e (iii) a visão das empresas sobre os principais desafios e oportunidades do setor de medicamentos biológicos, tanto empresas detentoras de patentes desses biológicos, como também aquelas interessadas em produzir biossimilares.

Seção I. trastuzumabe e pertuzumabe

Foram identificados 1.309 pedidos de patentes relacionadas ao trastuzumabe com ano de prioridade entre 1980 e 2021, sendo 245 pedidos depositados no Brasil. Observa-se uma clara predominância dos pedidos iniciados no escritório estadunidense, que representaram 53,6% do total, indicando a relevância do país no mercado de medicamentos. A principal depositante é a empresa Hoffmann-La Roche, com 108 depósitos, cuja primeira patente, de processo, foi depositada em 1983. Dentre os nove registros vigentes para o trastuzumabe na ANVISA encontram-se duas empresas de capital nacional e dois laboratórios públicos.

São identificados no estudo os diferentes tipos de relação e acordos entre instituições para a produção e comercialização do trastuzumabe, bem como os tipos de disputas envolvendo as patentes e os acordos entre instituições. A maior parte das disputas são observadas nos Estados Unidos e Europa, com o Brasil aparecendo em quarto lugar com 14 disputas envolvendo 12 patentes.





RESUMO EXECUTIVO

O estudo faz ainda uma análise das compras públicas do trastuzumabe no Brasil, visto que o mesmo é atualmente comercializado pela Fiocruz/Bio-Manguinhos, através de uma PDP envolvendo a Samsung Bioepis, (*joint venture* entre as empresas Samsung Biologics e Biogen), detentora da tecnologia, a empresa brasileira Bionovis e o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)¹.

Em relação ao anticorpo monoclonal pertuzumabe, as primeiras patentes, da empresa norte-americana Genentech, Inc., foram publicadas em 2001 e suas equivalentes no INPI já não estão mais vigentes. No entanto ainda existem patentes importantes vigentes no mundo e no Brasil. Desta forma, seus biossimilares ainda não foram registrados e nem estão disponíveis no mercado. No entanto, foram identificados ao menos sete produtos biossimilares em desenvolvimento, sendo quatro deles em fase III de ensaios clínicos. Assim, observa-se que, nesse caso, os gastos públicos do Brasil com esse medicamento são consideravelmente maiores do que os gastos com o trastuzumabe, quadro esse que deve se manter até a entrada de biossimilares no mercado.

Foram identificados 159 documentos de patente relacionados ao anticorpo monoclonal pertuzumabe dos quais cerca de 24% já possui pedido equivalente depositado no INPI e 11% ainda têm prazo para entrar em fase nacional no país. Dentre os pedidos depositados no Brasil 79% pertencem às empresas Genentech e Hofmann-La Roche, isoladamente ou em cotitularidade.

Foi possível observar que a maior parte dos pedidos de patente, depositados tanto no exterior quanto no Brasil, está relacionada a métodos de tratamento, combinação de tratamento e indicação de uso do pertuzumabe para outros tipos cânceres que não câncer de mama.

Seção II. Panorama de patentes de anticorpos para receptores da família EGFR com depósito no Brasil

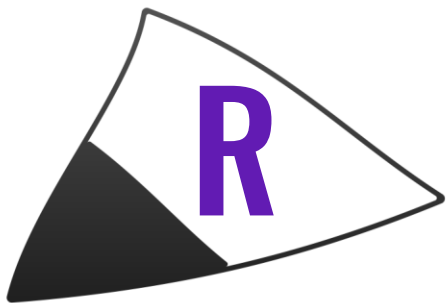
Foram identificados depositados no Brasil 1.418 pedidos de patente de anticorpos monoclonais relacionados aos receptores da família EGFR, que podem vir a ter aplicação no diagnóstico e/ou tratamento de câncer de mama do tipo HER2+ ou outros cânceres associados à superexpressão destes receptores.

O estudo apresenta um cenário onde as empresas estrangeiras dominam a tecnologia depositada no Brasil, sendo o grupo econômico Roche, principalmente à Genentech, desenvolvedora do trastuzumabe e do pertuzumabe, responsável pelo maior número de depósitos.

Observou-se um aumento da escolha do Brasil como país de depósito desses pedidos de patentes, principalmente a partir 2017, com a persistente ausência de *players* nacionais. Neste

¹ Processo de transferência de tecnologia está em curso, e de forma gradativa, está ocorrendo a nacionalização produtiva do IFA.e do medicamento.





RESUMO EXECUTIVO

conjunto de documentos, agrupados em 9 categorias, observa-se não só novos mAbs, ou mAbs conjugados a outros medicamentos, como também novas formulações e, principalmente, novos usos desses biofármacos para outros tipos de cânceres, além de novas combinações de tratamento. Estes pedidos de patente podem ser analisados através de um [painel de dados](#) interativo.

Seção III. Visão das empresas

Com o objetivo de entender os principais desafios encontrados para o desenvolvimento e comercialização de biológicos no Brasil, 30 empresas identificadas como produtoras e/ou comercializadoras de biológicos no país foram oficiadas, dentre as quais identificou-se que apenas 4 produzem mAbs ou medicamentos biológicos no Brasil – a maioria apenas comercializa medicamentos produzidos em outros países.

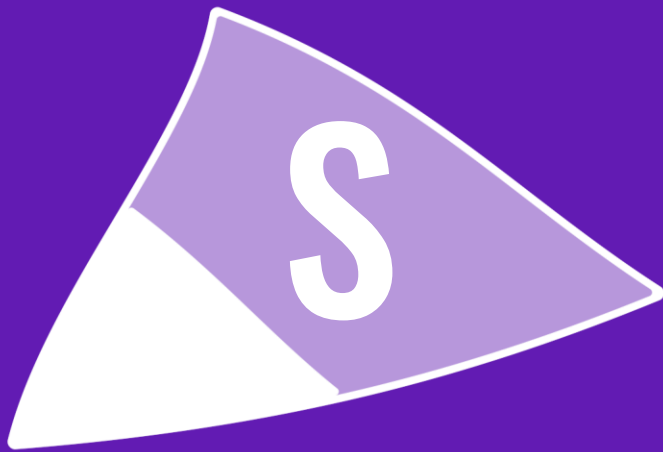
Foram elencados os desafios pontuados pelas empresas em relação a (i) produção em larga escala de medicamentos biológicos no Brasil; (ii) desafios regulatórios no desenvolvimento, produção e/ou comercialização de biológicos no Brasil; e (iii) desafios relacionados à Propriedade Industrial.

Poucas empresas alegaram não ter dificuldades na produção e/ou comercialização desses biofármacos. No entanto, foi observado que os desafios e pleitos apresentados por essas empresas são por vezes semelhantes e outras vezes, bastante antagônicos. Por outro lado, foram apresentados brevemente os principais projetos e ações em andamento relacionados aos desafios citados.

Destaca-se ainda a importância de ouvir outros atores do ecossistema de inovação no setor visando ampliar esse diagnóstico nacional e estimular discussões que levem ao desenvolvimento de políticas públicas efetivas que contribuam para uma maior competitividade nacional para produção de IFA, reduzindo a dependência estrangeira para a produção de insumos, vacinas, medicamentos e dispositivos médicos – um dos principais objetivos da Estratégia Nacional para o Desenvolvimento Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS)².

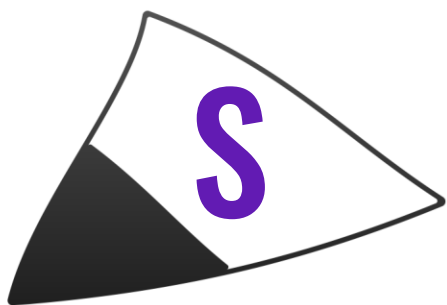
² DECRETO Nº 11.715, DE 26 DE SETEMBRO DE 2023





SUMÁRIO





SUMÁRIO

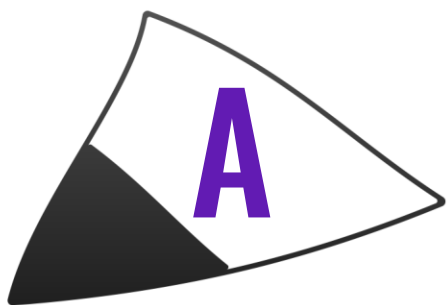
Resumo Executivo.....	6
Sumário.....	10
Abreviaturas.....	12
Objetivo do Estudo.....	16
Contextualização.....	19
Seção I – Anticorpos monoclonais de alto custo para o SUS com indicação no tratamento do câncer de mama HER2+	26
Apresentação.....	27
Capítulo 1 – Trastuzumabe – Estudo de Caso.....	30
Capítulo 2 - Pertuzumabe	56
Seção II – Panorama de patentes depositadas no Brasil, relacionadas a anticorpos monoclonais desenvolvidos para o tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente HER2+	67
Apresentação.....	68
Criação de um banco de dados com os pedidos de patente depositados no Brasil relacionados a anticorpos associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente HER2.....	69
Panorama de depósito de pedidos de patente relacionados a anticorpos para diagnóstico e tratamento de câncer de mama envolvendo receptores EGFR, especialmente neoplasia do tipo HER2+.....	72
Seção III – Visão das Empresas	82
Apresentação.....	83
Desafios tecnológicos na produção de medicamentos biológicos.....	86
Desafios regulatórios no desenvolvimento, produção e/ou comercialização de biológicos no Brasil.....	88
Desafios relacionados à Propriedade Industrial.....	91
Considerações Finais.....	97
Apêndice - Metodologia	106
Referências	116





ABREVIATURAS

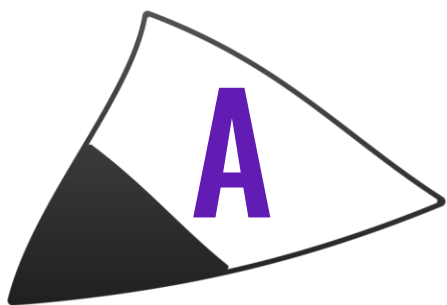




ABREVIATURAS

ABDI	Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
ADC	Conjugado anticorpo-fármaco, (do inglês: <i>Antibody-Drug Conjugate</i>)
ADCC	Citotoxicidade celular mediada por anticorpos (do inglês: <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BINTEC	Base de Informação Tecnológica do INPI
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CADE	Conselho Administrativo de Defesa Econômica
CDC	Citotoxicidade dependente de complemento
CDDI	<i>Cortellis Drug Discovery Intelligence</i>
CEIS	Complexo Econômico-Industrial da Saúde
CGI	<i>Cortellis Generic Intelligence</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPAPD	Comitê Permanente de Aprimoramento dos Procedimentos e Diretrizes de Exame
CPC	Classificação Cooperativa de Patentes (do inglês: <i>Cooperative Patent Classification</i>)
CPP	Certificado de Produto Farmacêutico
CUP	Convenção da União de Paris
Dlog	Departamento de Logística em Saúde
DWPI	<i>Derwent World Patents Index</i>
EBC	Câncer de mama em estágio inicial (do inglês, <i>Early-stage Breast Cancer</i>)
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (do inglês, <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, <i>European Medicines Agency</i>)
Embrapii	Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial

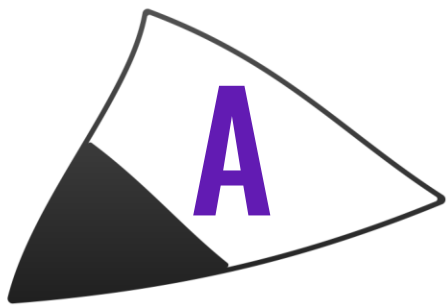




ABREVIATURAS

ENPI	Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual
EPO	Escritório Europeu de Patentes (do inglês, <i>European Patent Office</i>)
ErbB	Família de receptores EGF
Fab	Fragmento de ligação ao antígeno (do inglês, <i>Fragment Antigen Binding</i>)
Fc	Fragmento cristalizável do anticorpo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GaBI	<i>Generics and Biosimilars Initiative</i>
GIPI	Grupo Interministerial de Propriedade Industrial
GL	<i>Global Litigation</i>
GMT	Boas Práticas de fabricação (do inglês, <i>Good Manufacturing Practices</i>)
GPT	Tendências globais de preços (do inglês, <i>Global Pricing Trends</i>)
GTIPI	Grupo Técnico de Inteligência em Propriedade Industrial
HER-2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
ICT	Instituto de Ciência e Tecnologia
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
IgG	Imunoglobulina G
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPC	Classificação Internacional de Patentes (do inglês, <i>International Patent Classification</i>)
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
LDF	<i>Launches & Pack Prices/Launched Drug Forms</i>
LPI	Lei de Propriedade Industrial
MABS	Anticorpos monoclonais (do inglês, <i>Monoclonal Antibodies</i>)
MAPA	Ministério da Agricultura e Pecuária
MBC	Câncer de mama metastático (do inglês, <i>Metastatic Breast Cancer</i>)
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
MDIC	Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

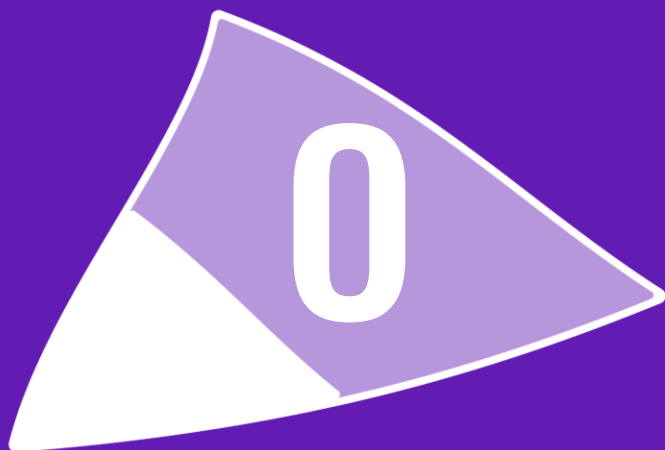




ABREVIATURAS

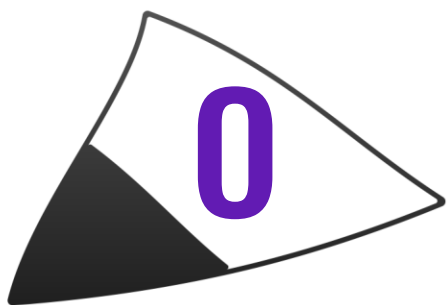
MS	Ministério da Saúde
NIB	Nova Industria Brasil
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCT	Tratado de Cooperação em Patentes (do inglês, <i>Patent Cooperation Treaty</i>)
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PPH	<i>Patent Prosecution Highway</i>
PTA	Ajuste de prazo da patente (do inglês, <i>Patent Term Adjustment</i>)
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais





OBJETIVO DO ESTUDO





OBJETIVO DO ESTUDO

O Grupo Técnico de Inteligência em Propriedade Industrial (GTIPI), instituído pela Resolução GIPI/MDIC N° 7, de 04 de agosto de 2023, que atua no âmbito do Grupo Interministerial de Propriedade Intelectual (GIPI), foi instituído com a finalidade de coordenar a seleção, a produção e a difusão de estudos, pesquisas, informações e conhecimento com vistas a subsidiar a formulação de políticas públicas, programas, projetos e ações pertinentes à atuação do governo federal no tema de propriedade industrial e à implementação da Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual (ENPI).

Segundo Portaria SCPR/MDIC N° 267, publicada, em 28 de agosto de 2023, atualmente, fazem parte deste Grupo Técnico de Inteligência em Propriedade Industrial os seguintes membros: I - Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços; II - Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; III - Ministério da Saúde; IV - Ministério da Agricultura e Pecuária; V - Instituto Nacional da Propriedade Industrial; VI - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial; e VII - Conselho Administrativo de Defesa Econômica.

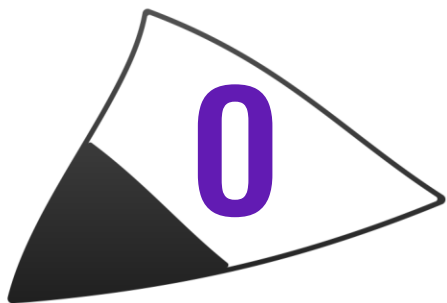
Este primeiro estudo produzido pelo GTIPI está alinhado à “missão do Complexo Econômico Industrial da Saúde resiliente para reduzir as vulnerabilidades do SUS e ampliar o acesso à saúde” estabelecida pela Nova Política Industrial Brasileira (NIB), instituída pela Resolução CNDI/MDIC n°1, de 6 de julho de 2023.

A escolha dos anticorpos analisados neste estudo se deu a partir do levantamento dos anticorpos monoclonais (mAbs) (i) presentes na lista da RENAME, (ii) com registro válido disponível nos dados abertos da Anvisa e (iii) de mais alto custo para o Sistema Único de Saúde (SUS), segundo dados do Ministério da Saúde.

O estudo foi dividido em 3 seções, a saber:

- i. Anticorpos monoclonais de alto custo para o SUS com indicação no tratamento do câncer de mama HER2+:** Esta Seção foi dividida em 2 capítulos onde são identificados os pedidos de patente relacionados aos anticorpos monoclonais **trastuzumabe** (Capítulo 1) e **pertuzumabe** (Capítulo 2) depositados tanto no Brasil como nos demais países.
- ii. Panorama de patentes depositadas no Brasil, relacionadas a anticorpos monoclonais desenvolvidos para o tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama HER2+, especialmente aqueles direcionados a receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR):** Nesta seção é apresentado o panorama de pedidos de patente relacionados aos mAbs com aplicação no diagnóstico e/ou tratamento de câncer de mama, especialmente direcionados à receptores de fator de crescimento epidérmico, como o câncer de mama do tipo HER2+. Os dados disponibilizados podem ser utilizados como subsídio para estimular a pesquisa e o desenvolvimento com vistas a gerar inovação no setor, identificando diferentes tecnologias de produtos, processos e aplicações terapêuticas; principais desenvolvedores; possíveis parcerias e principais parcerias já existentes; além dos mercados de interesse.

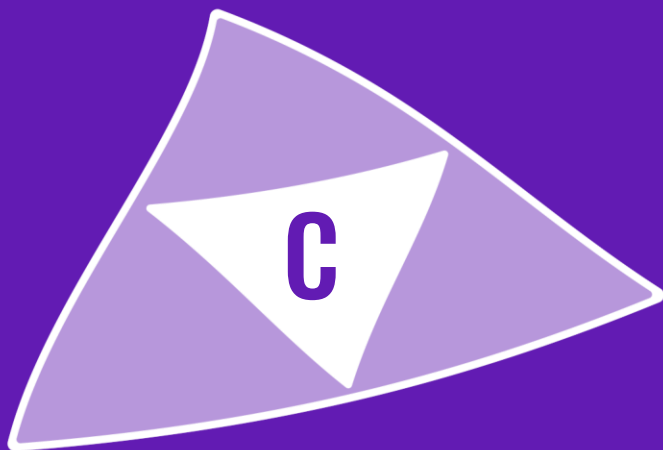




OBJETIVO DO ESTUDO

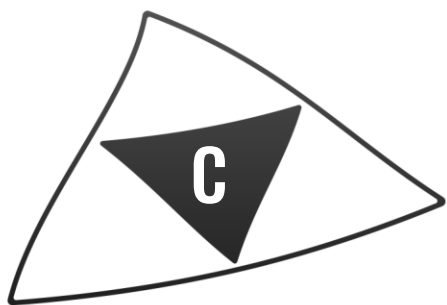
iii. Visão das empresas: Para esta seção foi elaborado um questionário, enviado para as empresas produtoras de medicamentos biológicos, mais especificamente, empresas produtoras de biofármacos, visando compreender os principais desafios e gargalos de produção, bem como as oportunidades no setor.





CONTEXTUALIZAÇÃO





CONTEXTUALIZAÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS)

O Sistema Único de Saúde (SUS) é conhecido mundialmente pela obrigatoriedade constitucional e sua regulamentação por meio da qual a legislação infraconstitucional garante assistência universal e integral aos cidadãos de forma isonômica, incluído o fornecimento de medicamentos. Esses têm contribuição relevante, na casa dos bilhões de Reais (R\$), nos gastos em saúde, especialmente no cuidado das doenças raras cujo acesso se faz, em geral, por via judicial. Contudo, as doenças crônicas e as negligenciadas requerem atuação constante e oneram continuamente os Cofres Públicos.

São previstos investimentos públicos e privados de R\$ 42 bilhões para o fortalecimento do SUS nos próximos anos, até 2026³. A Nova Indústria no Brasil (NIB) está se concentrando cada vez mais em soluções inovadoras e tecnológicas para atender às demandas crescentes da população. Desta forma, a Estratégia Nacional para o desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), integrada ao esforço de implementação da nova política industrial, busca fortalecer a capacidade de pesquisa, desenvolvimento e produção de tecnologias e medicamentos, na busca de soluções produtivas e tecnológicas para enfrentar os desafios em saúde, reduzir a dependência de importações e promover a autonomia do país⁴.

Em maio de 2024 a Embrapii (Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial) e a ABIMO (Associação Brasileira da Indústria de Dispositivos Médicos) celebraram a renovação do Acordo de Cooperação que foi firmado em 2022, no âmbito de um acordo maior firmado com o Ministério da Saúde, com o objetivo de fortalecer e estimular a inovação tecnológica na cadeia industrial de saúde no Brasil⁵. No total foram destinados R\$ 55 milhões para esta ação, os recursos estão sendo utilizados para apoiar projetos que envolvem o desenvolvimento de novas moléculas de anticorpos monoclonais, entre outras tecnologias inovadoras⁶. Atualmente são quase 300 projetos, que envolvem 265 empresas e o montante de R\$ 315 milhões de investimento em projetos de pesquisa, desenvolvimento e inovação no setor da saúde⁷.

Adicionalmente, a linha de pesquisa em produtos, processos e terapias de biotecnologia médica da Unidade Embrapii IDOR de Biotecnologia Médica, Instituição Científica, Tecnológica e de Inovação (ICT) privada, sem fins lucrativos, desenvolve estudos transnacionais e participa de ensaios clínicos globais ligados à temática dos anticorpos monoclonais. Nesse último ano a

³ Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/setembro/governo-federal-lanca-estrategia-nacional-para-o-desenvolvimento-do-complexo-economico-industrial-da-saude-com-investimento-de-r-42-bilhoes-ate-2026>

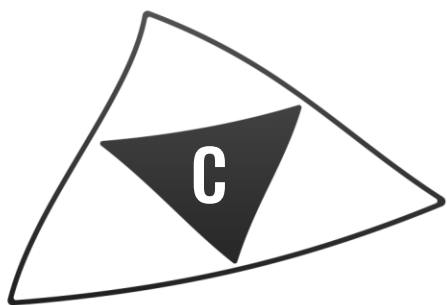
⁴ Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/conheca-os-resultados-da-saude-dentro-da-nova-politica-industrial>

⁵ Disponível em: <https://embrapii.org.br/embrapii-e-abimo-firmam-parceria-para-alavancar-tecnologia-na-area-da-saude-no-pais/>

⁶ Disponível em: <https://embrapii.org.br/15-milhoes-para-pesquisa-desenvolvimento-dispositivos-medicos/>

⁷ Disponível em: <https://embrapii.org.br/embrapii-e-abimo-expandem-parceria-para-2024/>





CONTEXTUALIZAÇÃO

ICT participou do desenvolvimento dos medicamentos para o câncer de mama receptor hormonal positivo/HER-2 negativo^{8,9}.

Medicamentos biológicos: anticorpos monoclonais

Medicamentos biológicos possuem, como princípio ativo, moléculas complexas obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou ainda, a partir de organismos ou células vivas que são modificadas geneticamente para sintetizar tais moléculas. Os ditos princípios ativos de medicamentos biológicos podem ser versões de proteínas naturalmente produzidas pelo corpo humano (como por exemplo a insulina, hormônios e fatores de crescimento), ou ainda moléculas desenvolvidas ou aprimoradas em laboratório, visando melhor perfil terapêutico, utilizando-se técnicas de bioinformática, química de proteína, engenharia genética, dentre outras¹⁰.

Os três principais grupos de produtos que compõem o segmento dos biológicos são as **proteínas terapêuticas** (insulina, somatotropina, enzimas corretivas de doenças genéticas, eritropoietina, interferons, entre outros), os **anticorpos monoclonais (mAbs)** e as **vacinas**.

Uma das categorias de medicamentos biológicos mais importantes da atualidade é aquela que tem como componentes ativos os **anticorpos monoclonais recombinantes**. Essas moléculas ligam-se com alta especificidade a determinados alvos dentro do corpo humano, base para seu mecanismo de ação, e vêm revolucionando o tratamento de doenças oncológicas, oncohematológicas e doenças crônicas como as autoimunes, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes em todo o mundo¹¹.

Os anticorpos monoclonais utilizados para terapia do câncer, que são tipicamente da classe da imunoglobulina G (IgG), possuem uma porção de fragmento de ligação ao antígeno (Fab) que contém domínios variáveis projetados para reconhecer antígenos associados à malignidades específicas, e um fragmento constante (Fc). Alguns MAbs anticancerígenos funcionam estimulando uma resposta imune contra células tumorais, facilitando o reconhecimento imunológico de receptores na superfície das células tumorais que são tipicamente raros ou inexistentes na superfície das células saudáveis. Outros MAbs simplesmente bloqueiam uma proteína (receptor, canal ou enzima), impedindo-a de exercer a sua atividade ou efeito (Behl *et al.* 2023). A Figura 1 apresenta uma representação esquemática de um anticorpo do tipo IgG.

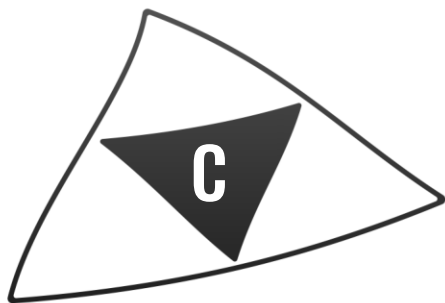
⁸ Disponível em: <https://embrapii.org.br/unidades/instituto-dor-de-pesquisa-e-ensino-idor/>

⁹ Disponível em: <https://www.rededorsaoluiz.com.br/instituto/idor/medicina-baseada-em-evidencias-a-importancia-da-pesquisa-clinica-na-oncologia/>

¹⁰ Disponível em: <https://biologicosbrasil.com.br/medicamentos-biologicos/o-que-sao-medicamentos-biologicos/>

¹¹ Disponível em: <https://www.eupati.eu/types-of-medicines/biologic-medicines/>





CONTEXTUALIZAÇÃO

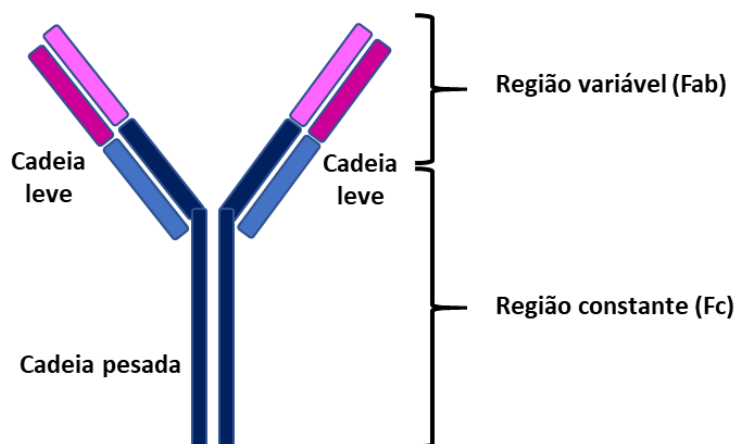
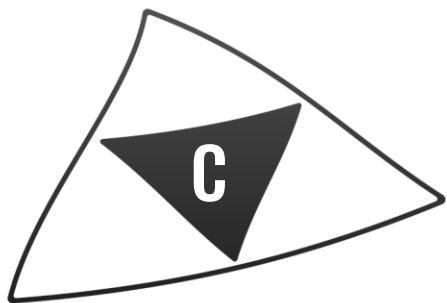


Figura 1. Representação esquemática de um anticorpo do tipo IgG.

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

O tratamento contra o câncer utilizando medicamentos biológicos é recente quando comparado aos tratamentos com os medicamentos produzidos por síntese química. No entanto, a terapia à base de mAbs atingiu sucesso considerável nos últimos anos, uma vez que estes produtos biológicos possuem alvos específicos, de modo a apresentar maior eficiência e menor toxicidade.

Nesse sentido, uma evolução no tratamento contra o câncer conta ainda com a possibilidade de junção de medicamentos biológicos e medicamentos de síntese química, através da conjugação do anticorpo monoclonal antígeno específico com um agente quimioterápico citotóxico, o que torna a terapia mais efetiva e reduz a toxicidade do agente quimioterápico, limitando sua ação às células tumorais. Um exemplo de sucesso de anticorpos conjugados a outros medicamentos (também conhecidos como ADC, do inglês *Antibody-Drug Conjugate*), é o trastuzumabe-entansina, que consiste em um anticorpo monoclonal que se liga ao receptor HER2 acoplado a uma droga inibidora da polimerização de tubulina, denominada entansina (DM1) (Pondé *et al.* 2019). A Figura 2 representa exemplos desses anticorpos conjugados.



CONTEXTUALIZAÇÃO

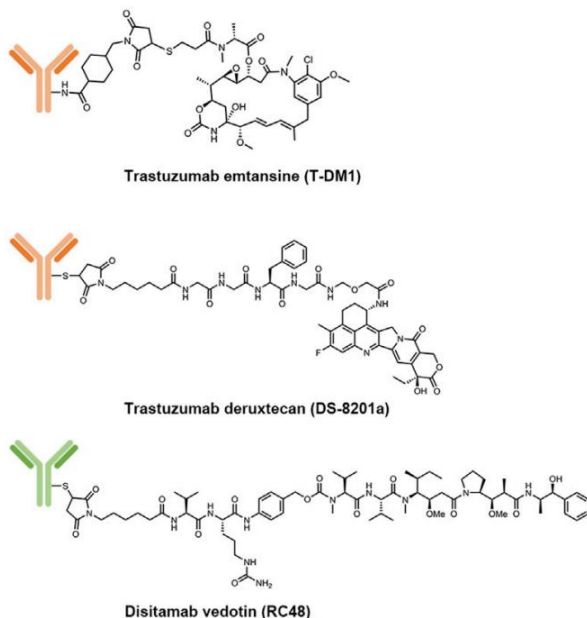


Figura 2. Exemplos de anticorpo conjugado a outros fármacos tendo como alvo os receptores da família HER para tratamento de câncer.

FONTE: YU ET AL (2022)

Outra evolução desses medicamentos biológicos é o desenvolvimento de moléculas multiespecíficas. Os anticorpos multiespecíficos apresentam a vantagem de reconhecer múltiplos antígenos celulares tumorais e, adicionalmente, recrutar linfócitos efetores, o que aumenta a eficácia terapêutica (Elshiaty *et al.*, 2021), como representado no esquema da Figura 3.

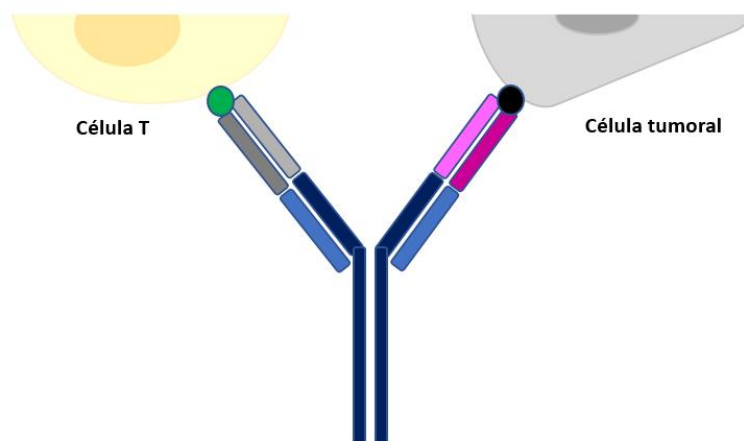
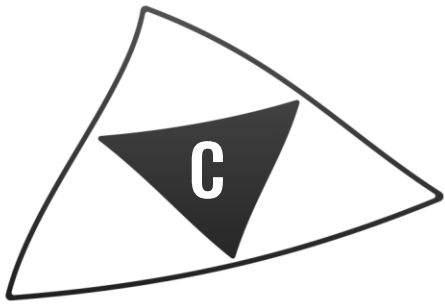


Figura 3. Representação esquemática de um anticorpo multiespecífico.

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA





CONTEXTUALIZAÇÃO

O câncer de mama HER2+

O câncer é um problema de saúde pública mundial. Na última década, houve um aumento de 20% na incidência e espera-se que, até 2030, ocorram mais de 25 milhões de casos novos. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados 704 mil casos novos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência. O tumor maligno de mama feminino ocupa a segunda posição em incidência dentre os tumores no país, correspondendo a 10,5% desses e tendo previsão de 74 mil casos novos por ano até 2025, o que representa uma taxa de incidência de cerca de 42 casos por 100.000 mulheres (Santos *et al.*, 2023).

O câncer de mama é uma doença rara em mulheres jovens. Sua incidência aumenta com a idade e a maior parte dos casos ocorre a partir dos 50 anos. Ademais, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, com patamares diferenciados entre as regiões do país, sendo cerca de 40% dos casos diagnosticados em fase avançada (estadiamento III e IV). Homens também desenvolvem câncer de mama, mas estima-se que a incidência nesse grupo represente apenas 1% de todos os casos da doença (INCA, 2023).

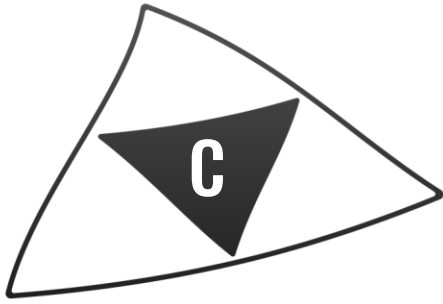
Este tipo de câncer apresenta-se como uma doença heterogênea, com diferentes subtipos associados a comportamentos biológicos distintos. O gene *HER2/neu* codifica um receptor transmembrana de 185 kDa (HER2) que pertence à família de receptores de fator de crescimento epidérmico e possui atividade intrínseca de tirosina quinase. O HER2 é superexpresso em até 20-30% dos cânceres de mama e é conhecido por ter um papel direto na patogênese e na agressividade clínica dos tumores com superexpressão de HER2 (Davoli *et al.*, 2020).

Os mecanismos anticancerígenos dos anticorpos monoclonais podem ser de natureza imunológica e não imunológica. Os mecanismos imunológicos de ação incluem ativação do complemento via citotoxicidade dependente do complemento (CDC), estimulação da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) e fagocitose por macrófagos subsequente à opsonização. Por outro lado, os mAbs também exercem mecanismos de ação não imunológicos, incluindo a interrupção das vias de sinalização necessárias para o crescimento de células tumorais e a estimulação de vias que levam à morte celular por apoptose (Behl *et al.*, 2023).

Além dos anticorpos monoclonais, outros tipos de terapias podem ser utilizadas no tratamento do câncer de mama, a depender da natureza do câncer, cujos subtipos principais estão relacionados à presença ou ausência de marcadores moleculares para receptores de estrogênio ou progesterona e fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) como: HER2 negativo (70-80% dos pacientes), HER2 positivo (15-20%) e triplo-negativo (tumores sem os três marcadores moleculares padrão; 13-15%)¹².

¹² Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-fornece-ao-sus-medicamento-para-cancer-de-mama>





CONTEXTUALIZAÇÃO

A Figura 4 apresenta um esquema de algumas das possíveis terapias direcionadas para os diferentes subtipos de câncer de mama, apresentando as possibilidades de tratamentos com anticorpos monoclonais, anticorpos conjugados a outros fármacos (ADC), e diferentes inibidores enzimáticos (Behl *et al.*, 2023).

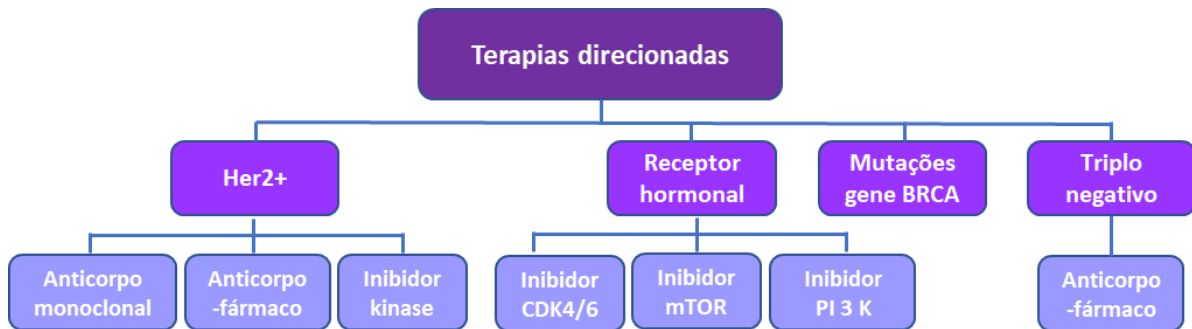
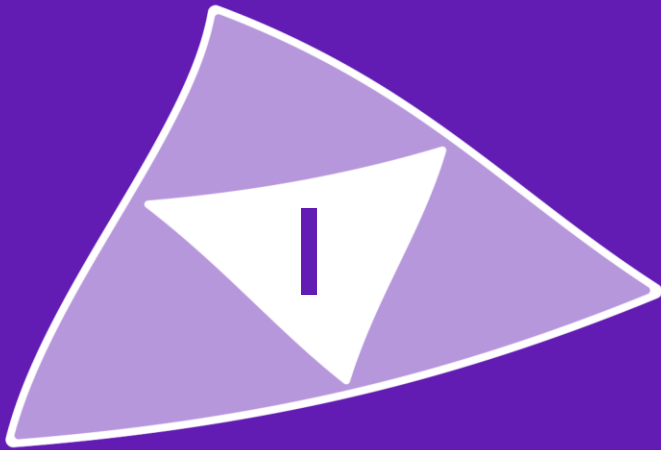


Figura 4. Esquema de possíveis terapias direcionadas em função do tipo de câncer de mama.

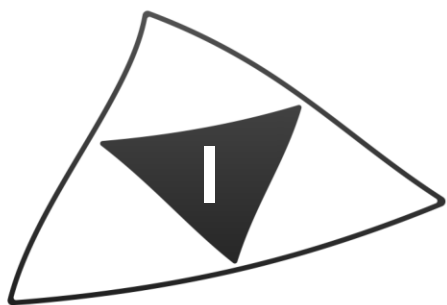
FONTE: BEHLE ET AL 2023



SEÇÃO I

**Anticorpos monoclonais de alto custo para o SUS
com indicação no tratamento do câncer de mama
HER2+: trastuzumabe e pertuzumabe**

- **Capítulo 1 – Trastuzumabe – Estudo de Caso**
- **Capítulo 2 – Pertuzumabe**



SEÇÃO I APRESENTAÇÃO

Anticorpos monoclonais de alto custo para o SUS com indicação no tratamento do câncer de mama HER2+: trastuzumabe e pertuzumabe

Os tratamentos com medicamentos biológicos vêm ganhando maior espaço na prática clínica, na qual, devido a resultados positivos alcançados, têm muitas vezes conquistado posições como tratamentos de primeira linha em diversas patologias. Apesar disso, tais tratamentos não conseguem muitas vezes alcançar uma boa parcela da população, dado seus altos custos. Em 2019, por exemplo, o Ministério da Saúde despendeu cerca de R\$ 19,8 bilhões com a compra de medicamentos no Brasil. Desse total, 60% foram direcionados à aquisição de medicamentos biológicos que, em quantidade, representam apenas 12% de todos os medicamentos distribuídos aos pacientes do SUS¹³.

Calcula-se que, considerando o tempo de desenvolvimento de um medicamento biológico estimado em cerca de 10 anos, o investimento pode chegar facilmente a US\$1,5 bi, resultando em um medicamento de alto custo. Durante o período de vigência das patentes, com base no instituto da Exceção Bolar insculpido no inciso VII, Artigo 43 da LPI, é possível iniciar a pesquisa e desenvolvimento dos biossimilares, executando todas as etapas do processo procedendo o desenvolvimento até o registro na ANVISA. Contudo, a inserção desse produto similar no mercado nacional só poderá ser realizada após a expiração das patentes do medicamento referência tal como determinado em lei. Como os biossimilares partem de uma substância já conhecida, abrevia-se bastante seu tempo de desenvolvimento. Com isso, tem-se a redução de custos na produção do biossimilar, o que reflete também no preço final. Desta forma, a produção de biossimilares traz mais oportunidades para o tratamento de diversas doenças, possivelmente ampliando o acesso e garantindo uma maior economia nas despesas do SUS¹⁴.

Nota-se ainda que há uma complexidade maior para a produção de biossimilares pois a legislação é mais rigorosa que a de medicamentos químicos genéricos, uma vez que existe um risco maior de causar imunogenicidade (RDC nº 55/2010)¹⁵. Além disso, a tecnologia e qualificação de mão de obra para a produção de biossimilares também difere da usada para produção de produtos químicos, tornando-a mais cara. Desse modo, toda essa complexidade aumenta não só o tempo na pesquisa de novos biossimilares por questões de registro, como também os custos de desenvolvimento da mesma.

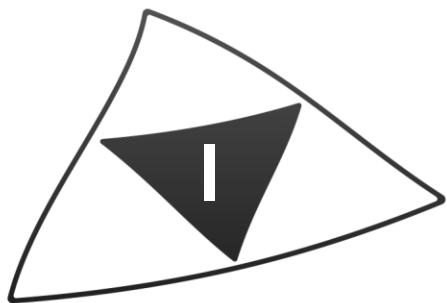
Embora ainda em formação no Brasil, a indústria de biossimilares deve se expandir paralelamente às expirações das patentes dos principais produtos biológicos. Os desafios para a indústria de biossimilares no Brasil são diversos; no entanto, nesse cenário, diversas empresas

¹³ Disponível em: <https://www.inesc.org.br/despesas-do-ministerio-da-saude-com-medicamentos-subiu-em-2019-e-chegou-a-r-198-bi/>

¹⁴ Disponível em: <https://www.bioedbrasil.com.br/cenario-atual-da-utilizacao-de-medicamentos-de-origem-biologica-no-sus/>

¹⁵ Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1744-entendendo-os-biossimilares>





SEÇÃO I

APRESENTAÇÃO

farmacêuticas brasileiras se preparam ou estão prontas para entrar no mercado nacional de biossimilares.

No Brasil, estima-se que 20% da incidência de câncer de mama correspondam ao tipo HER2 positivo, dos quais 80% são tratados no SUS - ou seja, em torno de 10.700 pacientes¹⁶.

O medicamento trastuzumabe foi incorporado ao SUS em 2012 para o tratamento do câncer de mama localmente avançado por meio da Portaria N°18/2012 do Ministério da Saúde¹⁷ e, posteriormente, para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento em 2017, pela Portaria N°29/2017 do Ministério da Saúde¹⁸.

No final desse mesmo ano, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC recomendou o uso de pertuzumabe para o tratamento de câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, associado ao trastuzumabe e ao docetaxel através da Portaria N°57/2017 do Ministério da Saúde¹⁹. O medicamento pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel foi incorporado ao SUS por proporcionar um aumento de 15,7 meses no tempo de sobrevida global²⁰.

A Figura 5 apresenta alguns dos marcos temporais de desenvolvimento e regulamentação dos anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe e seus biossimilares.

¹⁶ Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-fornece-ao-sus-medicamento-para-cancer-de-mama>

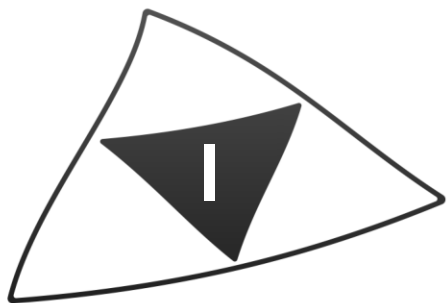
¹⁷ Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0018_25_07_2012.html

¹⁸ Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0029_03_08_2017.html

¹⁹ Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2017/prt0057_06_12_2017.html

²⁰ Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2018/janeiro/republicada-portaria-que-incorpora-novo-medicamento-para-cancer-de-mama-no-sus>





SEÇÃO I APRESENTAÇÃO

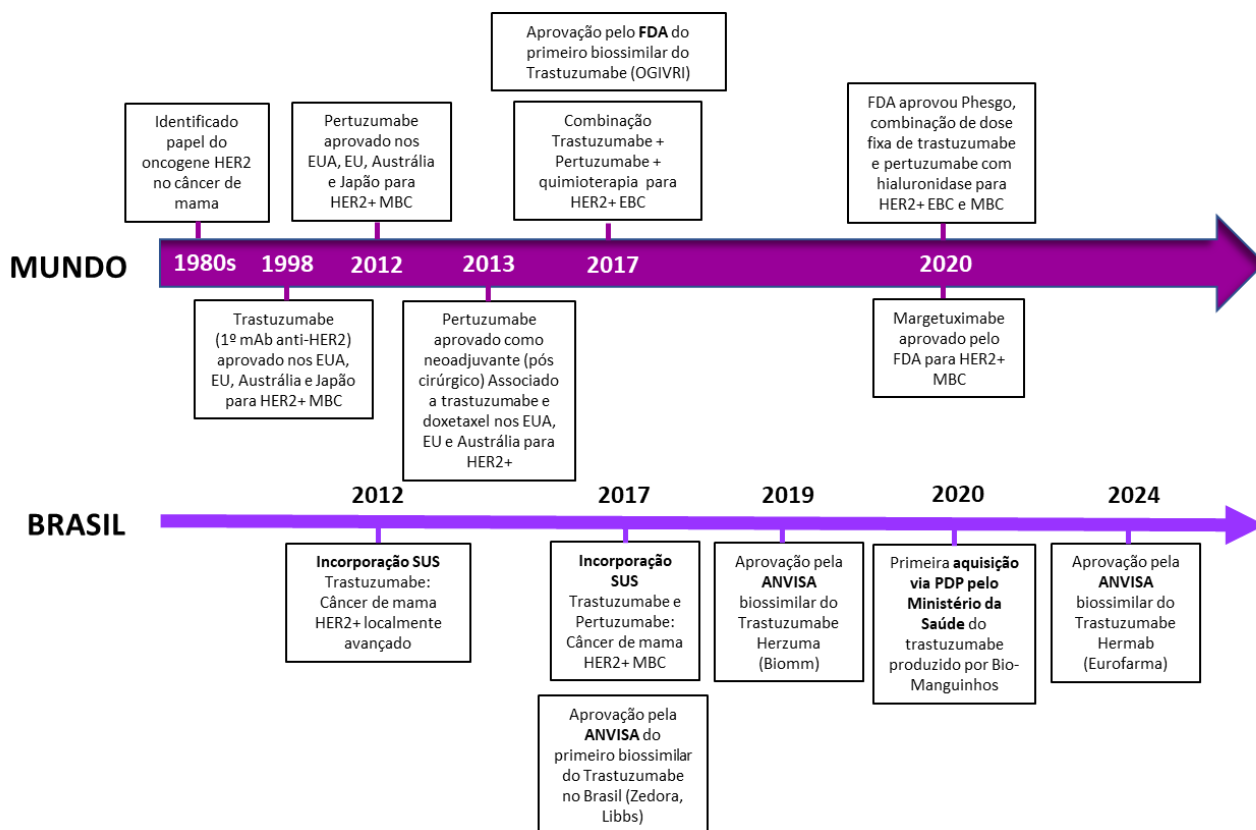


Figura 5. Marcos temporais de desenvolvimento e regulamentação do trastuzumabe, pertuzumabe, seus biossimilares e outros mAbs para tratamento de câncer HER2+. *EBC: early breast cancer; MBC: metastatic breast cancer*

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE; CONITEC; XIA ET AL. (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

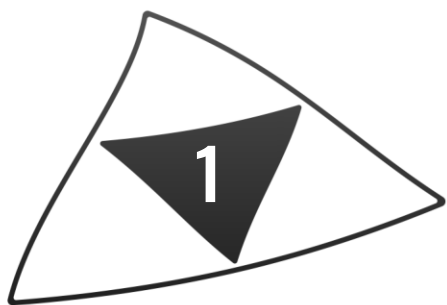


SEÇÃO I

CAPÍTULO 1

Trastuzumabe – Estudo de Caso





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Autores: Graziela Ferrero Zucoloto (IPEA) & Irene von der Weid (INPI)

Estudo de caso²¹

A realização de estudo de caso sobre o trastuzumabe é justificada por sua importância para a política de saúde brasileira, em especial sua elevada representatividade nos gastos com medicamentos do SUS; o medicamento foi elencado na lista de produtos estratégicos para o SUS em 2010²², e foi objeto das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) a partir de 2013.

Desse modo, maior conhecimento sobre a estrutura produtiva, tecnológica e concorrencial relacionada ao medicamento pode auxiliar o Estado brasileiro a aprimorar suas políticas públicas e facilitar o acesso da população que dele necessite.

Assim, este capítulo discutirá a) o perfil produtivo, incluindo os principais concorrentes e marcas presentes no Brasil e no mundo; b) o perfil tecnológico, caracterizando as patentes em torno do medicamento; c) disputas, identificando litígios e oposições administrativas em torno de patentes e d) parcerias, caracterizadas pelos acordos de diversas naturezas entre instituições. Ainda, para o caso brasileiro, debater-se-á o perfil dos gastos do Ministério da Saúde ao longo dos anos com a aquisição desse medicamento.

Mecanismo de ação e Histórico do medicamento

Após anos de testes clínicos, o trastuzumabe (Herceptin[®]), desenvolvido pela empresa norte americana de biotecnologia Genentech, tornou-se o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humanizado a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA em 1998.

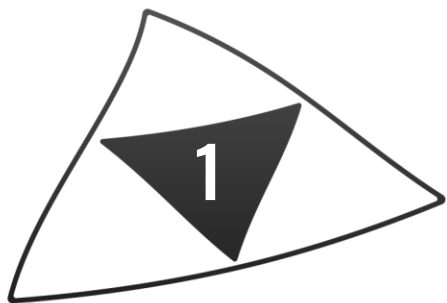
O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal usado especialmente no tratamento de câncer de mama e de câncer gástrico, além de outras indicações. No SUS, o medicamento é indicado para o tratamento de subtipo de câncer de mama identificado pela superexpressão do gene HER2, visando o tratamento de pacientes acometidas por câncer de mama HER2 positivo inicial e metastático²³.

O trastuzumabe age inibindo o crescimento de células cancerosas humanas que superexpressam HER2 por meio de diferentes mecanismos de ação, incluindo citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC), prevenção da eliminação do domínio

²¹ Agradecimento aos comentários e sugestões de Pedro Miranda, Priscila Koeller, Gabriela Costa Chaves e Carolinne Scopel, isentando-os de qualquer responsabilidade sobre erros e omissões.

²² PORTARIA Nº 1.284, DE 26 DE MAIO DE 2010. Trastuzumabe integra a lista de produtos estratégicos para o SUS.

²³ Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-fornece-ao-sus-medicamento-para-cancer-de-mama>



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

extracelular de HER2 e inibição da angiogênese. No entanto, acredita-se que a inibição da transdução de sinalização celular seja o seu principal mecanismo de ação (Capelan *et al.*, 2013).

O medicamento Zedora[®], comercializado pela farmacêutica Libbs, é o primeiro biossimilar do trastuzumabe aprovado pela Anvisa, em dezembro de 2017, e começou a ser comercializado em março de 2018, 20 anos após a aprovação do medicamento referência pelo FDA, sendo indicado para o câncer de mama HER2+ inicial e metastático. Em 2019, a ANVISA aprovou o medicamento Herzuma[®], como biossimilar do trastuzumabe, que chegou ao Brasil por meio da parceria da Biomm, farmacêutica brasileira, com a sul-coreana Celltrion Healthcare (CHTC)²⁴.

Mais recentemente, em janeiro de 2024, o medicamento Hermab[®], biossimilar comercializado pela Eurofarma Laboratórios S.A, foi aprovado pela Anvisa, com a mesma indicação do Herceptin[®] (Roche) - produto referência²⁵.

Em 2006, o uso do trastuzumabe combinado com quimioterapia foi aprovado pelo FDA para tratar pacientes após a remoção cirúrgica dos tumores de mama com superexpressão de HER2. Nessa época, os pesquisadores também descobriram que o HER2 às vezes é superexpresso em outros tipos de câncer, incluindo o câncer gástrico.

Já em 2010, o trastuzumabe associado à quimioterapia foi aprovado também para tratar cânceres de estômago e junção gastroesofágica com superexpressão de HER2²⁶. O Quadro 1, apresentado adiante, indica os diferentes registros realizados na Anvisa para o trastuzumabe no Brasil.

Estrutura produtiva, tecnológica e concorrencial do trastuzumabe

As bases de dados utilizadas para a elaboração deste capítulo estão descritas no Apêndice (Metodologia). As variáveis utilizadas de cada uma das bases serão apresentadas ao longo da análise dos resultados.

Estrutura produtiva

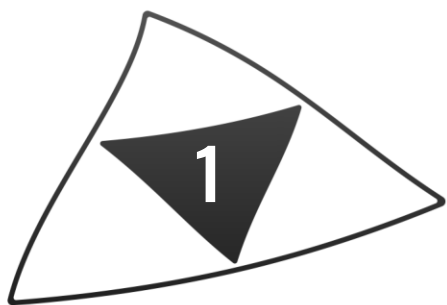
Até 2023, o trastuzumabe havia sido lançado em 68 países, tendo sido identificadas nada menos que 435 instituições (incluindo empresas, universidades e fundações, associadas a 404 “grupos corporativos” com algum tipo de relação com o produto no mundo, ou seja, instituições que produzem ou têm capacidade de produzir o medicamento, que estão desenvolvendo processos relacionados ao IFA, tais como ensaios clínicos, e/ou detém direitos de propriedade

²⁴ Disponível em: <https://marcioantoniassi.wordpress.com/2019/05/29/anvisa-aprova-nova-medicacao-para-tratamento-do-cancer-de-mama/>

²⁵ Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/hermab-trastuzumabe-novo-registro>

²⁶ Disponível em: <https://www.aacr.org/blog/2023/10/17/25-years-of-trastuzumab-a-legacy-of-innovation/>





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

intelectual relacionados ao princípio ativo (Cortellis, 2023)²⁷. Como apresentado na Tabela 1, essa relação se estabelece desde o desenvolvimento de processos até a obtenção de patentes e a produção comercial do princípio ativo.

Tabela 1. Tipos de relação entre o trastuzumabe e as instituições – por número de vezes em que essa relação aparece (algumas instituições podem apresentar mais de um tipo de relação).

Status entre IFA e os produtores	Definição	Nº de relações*
IFA disponível comercialmente	A instituição está produzindo ou é capaz de produzir quantidades comerciais do IFA	12
IFA em desenvolvimento	A instituição está desenvolvendo um processo, tem capacidade para fabricar quantidades de ensaios clínicos, ou está escalando a produção do IFA	5
Desenvolvimento inicial do IFA	Existe a possibilidade de haver uma conexão entre o IFA e a instituição fabricante	1
Detentor da patente	O IFA é fabricado pelo comercializador e/ou inovador do produto de marca ou por um terceiro para uso exclusivo do inovador/comercializador	410
Atividade relacionada ao IFA não confirmada	Não foi possível confirmar o status da relação	9
Total		437

FONTE: CORTELLIS GENERICS INTELLIGENCE (2023), ELABORAÇÃO PRÓPRIA

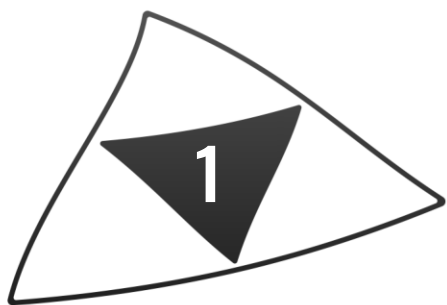
No Brasil, o medicamento é encontrado na forma injetável, em dosagens variadas, e está registrado por sete empresas (sendo duas de capital nacional) e dois laboratórios públicos, como apresentado no Quadro 1.

O Herceptin[®], produzido pela Hoffman-La Roche, é o medicamento de referência, desta forma, os oito demais produtos citados são biossimilares (Quadro 1). No caso do Herzuma[®], o registro está em nome da Celltrion, que conta com a parceria da empresa Biommm, com base no acordo de exclusividade de fornecimento, para distribuição e comercialização do medicamento no país, firmado em 2017^{28,29}.

²⁷ Identificou-se que essa contagem não inclui, por exemplo, duas empresas listadas como produtoras no Brasil, portanto o número de produtores mundiais pode estar subestimado.

²⁸ Disponível em: https://biomm.com/wp-content/uploads/2021/01/Herzuma_Bula_Paciente.pdf e <https://sindusfarma.org.br/noticias/destaques-imprensa/exibir/8152-biomm-esta-perto-da-estreia-no-mercado>

²⁹ Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/noticias/destaques-imprensa/exibir/8152-biomm-esta-perto-da-estreia-no-mercado>.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Quadro 1. Fabricantes, comerciantes e registros do trastuzumabe no Brasil

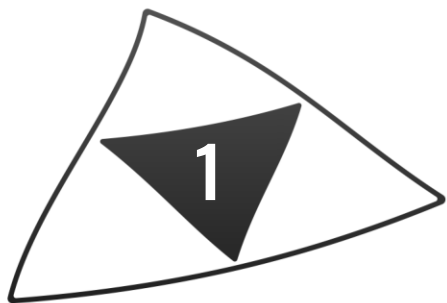
<i>Cortellis</i>		<i>Anvisa</i>		
Nome comercial	Comercializador	Fabricante ³⁰	Local de Fabricação ³⁰	Empresa detentora do registro (válido) na Anvisa
HERCEPTIN ³¹	Hoffmann-La Roche AG	Genentech Inc.; Hoffmann-La Roche	Estados Unidos Suíça	Produtos Roche Químicos e farmacêuticos S.A
HERZUMA	Biommm S.A	Celltrion	Coréia do sul	Celltrion Healthcare distribuição de produtos farmacêuticos do Brasil Ltda
KANJINTI	Amgen Inc	Amgen Actavis	Irlanda Holanda EUA Itália	Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda
ONTRUZANT	Samsung	Patheon Farmaceutici Formenti Fareva	Itália França	Samsung Bioepis Br Pharmaceutical Ltda
TRAZIMERA	Pfizer Inc	Boehringer Ingelheim Pfizer	Alemanha Bélgica	Pfizer Brasil Ltda
ZEDORA	Libbs Farmacêutica Ltda	Biocon Biologics Mylan Libbs	Índia Brasil	Libbs Farmacêutica Ltda
BIO-MANGUINHOS TRASTUZUMABE	-	Fareva Farmaceutici Formenti Samsung Biologics FioCruz-Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos	França Itália Coréia do Sul Brasil	Fundação Oswaldo Cruz
HERMAB	-	Shanghai Henlius Biotech	China ³²	Eurofarma Laboratórios S.A
TECPAR TRASTUZUMABE	-	Roche Genentech, Inc. F. Hoffmann - La Roche Silvestre Labs Química e Farmacêutica Ltda	Cingapura Estados Unidos Alemanha Suíça Brasil	Instituto de Tecnologia do Paraná

FONTES: CORTELLIS (2023) E ANVISA (2024). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

³⁰ Cabe observar que, foram identificadas as empresas e o local de fabricação dos medicamentos em relação a todas as etapas de fabricação, como: fabricação do produto terminado, fabricação do diluente, produto a granel, embalagem primária e secundária. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/> (acesso em outubro, 2024)

³¹ Medicamento de referência

³² Na base *Cortellis* há indicação de que parte do processo de fabricação do HERMAB seja realizado no Brasil. No entanto, esta informação não consta do site consulta da Anvisa.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Perfil tecnológico: Patentes

No mundo foram encontrados 1.309 pedidos de patentes primárias com ano de prioridade entre 1980 e 2021³³ apresentando tendência crescente conforme apresentado na Figura 6.



Figura 6. Número de pedidos de patentes primárias por ano de depósito

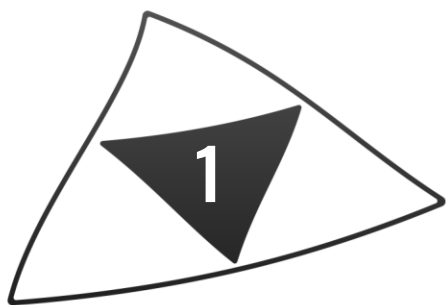
*para os períodos de 1980-1999 e 2000-2009 foi apresentada a média anual

FONTE: CORTELLIS WPF (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

O país/território/autoridade em que a patente primária foi depositada pode ser identificado a partir da variável “país de prioridade”. Observa-se uma clara predominância dos pedidos iniciados no escritório estadunidense, que representaram 53,6% do total, indicando a relevância do país no mercado de medicamentos (Figura 7).

³³ Os pedidos de patente com data de depósito a partir de 2022 não foram incluídos na figura visto que devido ao período de sigilo dos documentos de patente, que são publicados após 18 meses da data de depósito, depende-se que os dados de depósito de 2021/2022 não estavam consolidados quando da execução da busca (2023).





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

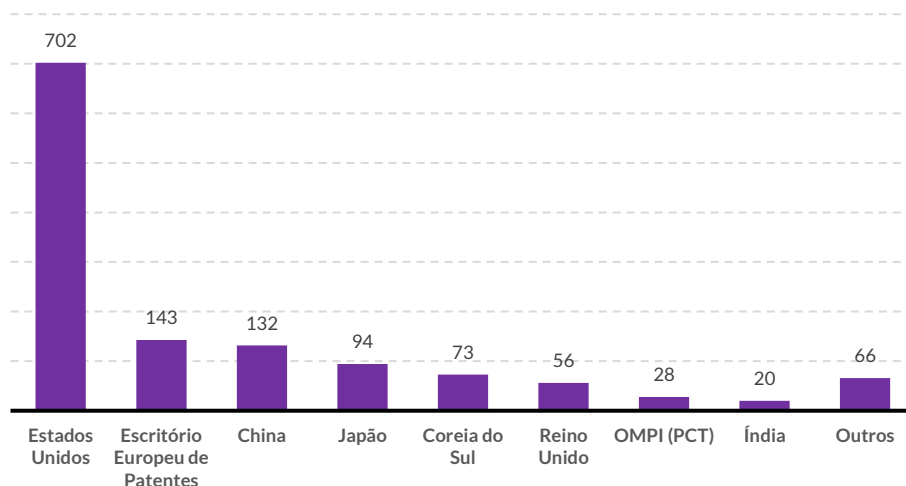


Figura 7. Número de patentes primárias relacionadas ao trastuzumabe por país/território/autoridade de prioridade (1980-2021). (EPO: Escritório Europeu de Patentes; OMPI: Organização Mundial da Propriedade Intelectual)

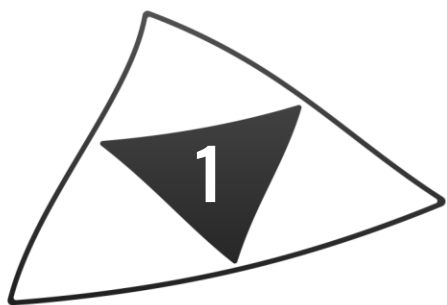
FONTE: CORTELLIS WPF (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Em relação à classificação³⁴ por objeto reivindicado nos pedidos de patente observa-se que a maior parte é relacionada exclusivamente de “formulação” (incluindo todos os tipos de formulação de um medicamento, inclusive aqueles em que o composto ativo é quimicamente modificado), “interesse amplo”³⁵ e “componente de combinação” (referentes principalmente ao uso de um medicamento em qualquer combinação com outro) (Cortellis, 2023). Foram classificados 94 pedidos de patente em mais de um dos tipos listados (Tabela 2).

³⁴ Esta classificação é um dado fornecido pela base *Cortellis Generics Intelligence*.

³⁵ Exemplos incluem patentes que reivindicam maneiras de superar a resistência a um medicamento ou reivindicações para o método de triagem do medicamento. Este termo também é usado para aplicações de biotecnologia, onde pode ser difícil decifrar a relação entre uma patente e sua aplicação comercial” (Cortellis, 2022, tradução própria).





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Tabela 2. Número de patentes primárias por tipo de patente

Tipo da patente	Nº Patentes primárias
Formulação	479
Interesse amplo	313
Componentes de combinação	220
Processo	107
Novo uso	45
Dispositivo de liberação (<i>delivery</i>)	19
Analito	18
Produto	8
Processo (intermediário)	1
Produto (derivado)	1
Patentes restritivas (formulação, interesse amplo, processo ou produto)	5
Mais de um tipo	93
Total	1.309

FONTE: CORTELLIS WPF (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Destaca-se que, de acordo com a classificação realizada pela *Cortellis*, somente 5 (cinco) entre essas patentes foram classificadas como “restritivas”, ou seja, patentes que teriam “potencial de impedir a concorrência dos genéricos ou que não podem ser facilmente contornadas”. Seguem listadas em ordem cronológica de prioridade: WO08503523 (1984), WO09007861 (1988), WO2013006706 (2011), WO2019183333 (2018) e WO2020200980 (2019).

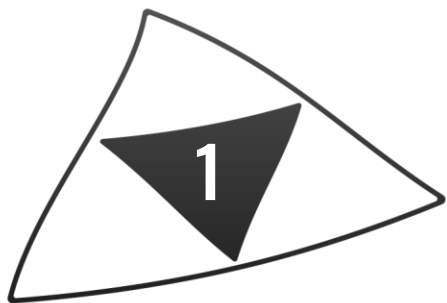
Em relação ao total de depositantes, a dispersão é expressiva. Foram identificados mais de 634 depositantes de patentes primárias, entre empresas, universidades, fundações, centros de pesquisa e pessoas físicas (indivíduos)³⁶. Do total, 62,5% dos depositantes possuem somente uma patente³⁷. Observa-se, portanto, que o número de depositantes é maior do que o de instituições que têm alguma relação concreta com a pesquisa ou produção do trastuzumabe, se recordarmos os dados apresentados na Tabela 1 (435 instituições).

A principal depositante de patentes foi a empresa Hoffmann-La Roche, com 108 depósitos, cuja primeira patente, de processo, foi depositada em 1983. Antes, somente a

³⁶ Essa identificação foi realizada a partir do nome dos depositantes (*patent holder*) constantes da base *Cortellis* CGI, harmonizados utilizando a ferramenta de *data mining* Vantage Point®.

³⁷ A contabilização do número de patentes foi realizada considerando todos os depositantes constantes como titulares na base *Cortellis* CGI – isto é, se uma patente possui dois depositantes, o pedido é contado uma vez para cada um deles.





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Columbia University havia realizado um depósito, em 1980, do tipo “interesse geral”. A Hoffmann-La Roche foi a primeira depositante de patente de produto, em 1988 (WO08906692). A Genentech, que depositou duas patentes, e a Ventana Medical System, com uma, também fazem parte desse grupo corporativo.

Em seguida, é relevante evidenciar que o segundo lugar é ocupado por pessoas físicas, aparecendo como titulares ou co-titulares em 74 depósitos, seguido pela empresa AstraZeneca, com 22 depósitos (Figura 8).

As patentes categorizadas como restritivas, entretanto, foram as depositadas pelas empresas Chugai Pharmaceutical e PDL BioPharma; Cetus Corporation (parte do grupo Novartis); Gedeon Richter; sendo 2 (duas) patentes depositadas pela Bioasis Technologies.

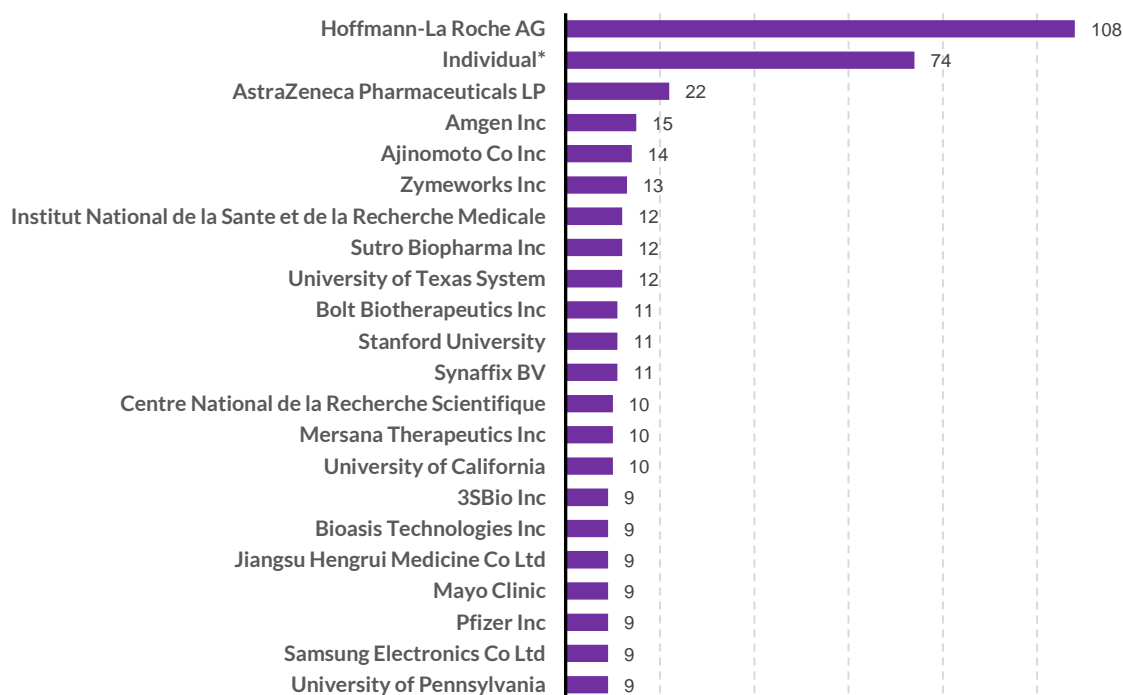
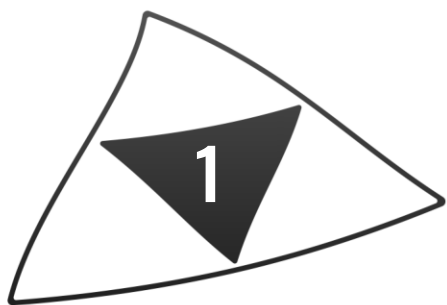


Figura 8. Número de patentes primárias dos principais depositantes (prioridade entre 1980-2021)

*INDIVIDUAL: PESSOAS FÍSICAS QUE APARECEM COMO DEPOSITANTES OU CO-DEPOSITANTES NOS PEDIDOS DE PATENTE.

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA.





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Depósito dos pedidos relacionados ao trastuzumabe no Brasil

No escritório brasileiro, foram encontrados 245 pedidos de patentes, associados a 230 patentes primárias, depositados entre 1997 e 2021 (Figura 9). A análise do trâmite destes pedidos no INPI indicou que, em junho de 2024, cerca de 41,4% ainda estão pendentes de decisão; 14,0% são patentes vigentes, 1,6% são patentes extintas e 43,0% são patentes não válidas, devido ao arquivamento por diferentes motivos.

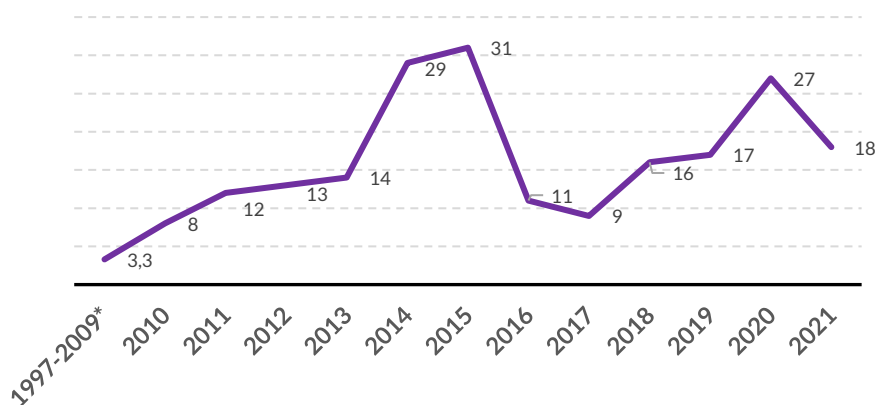


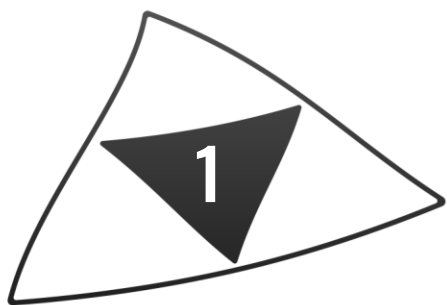
Figura 9. Número de depósito de pedidos de patente relacionados ao trastuzumabe no Brasil entre 1997 e 2021 por ano de depósito

(*) ENTRE 1997-2009 FOI UTILIZADA A MÉDIA ANUAL DE DEPÓSITOS

FONTES: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

No Brasil, somente 2 (dois) pedidos de patente estão entre os documentos pertencentes às famílias de patentes classificadas como restritivas pela *Cortellis Generics Intelligence*: (i) BR112014002219, da família da patente oriunda do depósito do pedido internacional WO2013006706, cujo objeto versa sobre formulação e produto, depositado pela Bioasis Technologies em 2012 e arquivado em 2021 por falta de manifestação em relação a exigência formulada; e (ii) BR112021017206, da família de patentes oriunda do depósito do pedido internacional WO2020200980, cujo objeto versa sobre processo e produto, depositada pela Gedeon Richter em 2020 e ainda aguardando exame técnico³⁸.

³⁸ Os dados relacionados ao trâmite dos pedidos no INPI foram obtidos da Base de Informação Tecnológica do INPI (BINTEC).



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

A maior parte das patentes também demanda a proteção de ‘formulação’, ‘interesse amplo’ e ‘componente de combinação’.

No Brasil, foram encontrados 130 depositantes de patentes relacionadas ao trastuzumabe³⁹. A maior parte dos depósitos foi realizada pela empresa Hoffmann-La Roche que, como já mencionado, é a detentora do medicamento referência. A empresa foi a depositante dos primeiros pedidos de patente de processo, formulação e novo uso, mas não possui patente de produto depositada no Brasil (Cortellis, 2023). Assim como observado internacionalmente, a participação das ‘pessoas físicas’ (Individual) se sobressai (Figura 10).

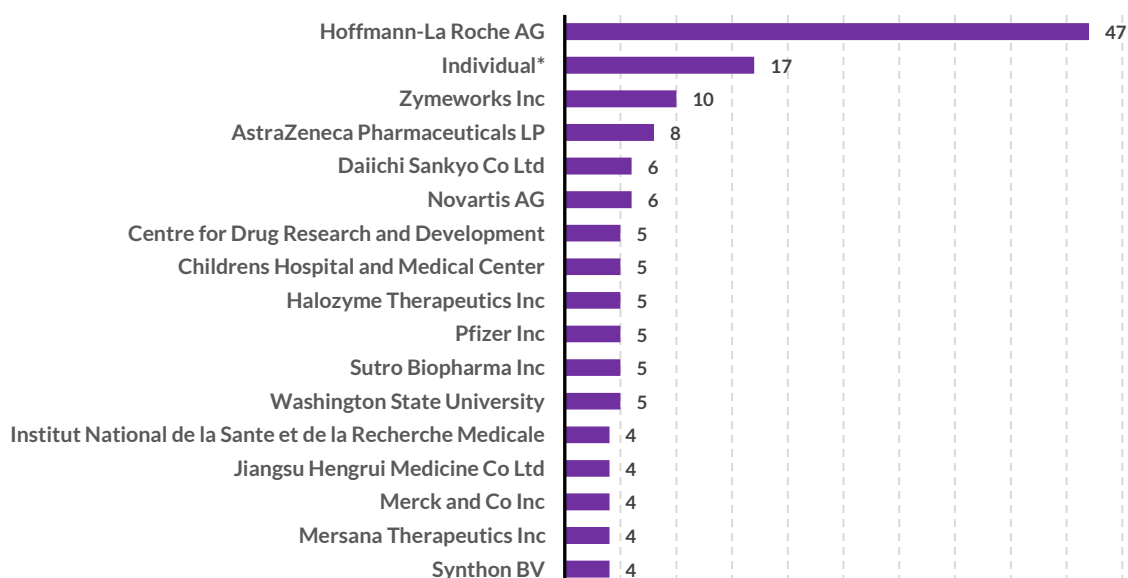


Figura 10. Número de pedidos de patente depositadas no Brasil - depositantes com quatro ou mais pedidos (ano de depósito entre 1997-2021).

*INDIVIDUAL: PESSOAS FÍSICAS QUE APARECEM COMO DEPOSITANTES OU CO-DEPOSITANTES NOS PEDIDOS DE PATENTE.

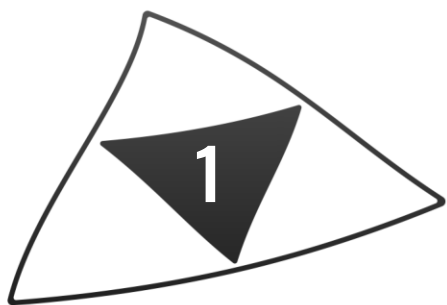
FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Entre as 12 instituições com registro na Anvisa, somente três possuem depósitos de pedidos de patentes no Brasil: Roche⁴⁰ (47 patentes), Pfizer (5 patentes) e Amgen Biotecnologia (2 patentes)⁴¹.

³⁹ Pessoas físicas (“individual”) são contadas na base como um depositante.

⁴⁰ Trata-se do Grupo Hoffmann La-Roche, incluindo a subsidiária brasileira *Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.*

⁴¹ Para o cálculo do número de pedidos de patente por depositante foram considerados todos os depositantes do pedido de maneira não fracionada, i.e. Um pedido com co-titularidade de três depositantes foi contado 1 vez para cada depositante.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Estratégias concorrenciais: disputas patentárias e acordos entre instituições

Disputas em torno das patentes

As disputas em torno das patentes são consideradas uma informação relevante nos debates de propriedade industrial. Diversos estudos buscam analisar a relação do valor de uma patente e seu envolvimento em litígios. Por um lado, patentes com baixo potencial de gerar retorno econômico não despertariam o interesse de concorrentes em enfrentarem disputas administrativas e judiciais enquanto, por outro, patentes com escopo reivindicatório sólido sofreriam risco mais baixo de litígio, dada a possibilidade de perda do litigante. (Bessen, 2006; Zhang, 2022; Ascione *et al*, 2022; Lee, 2022).

Na presente análise, as disputas envolvem não somente ações judiciais, mas também audiências administrativas, oposições e ações de nulidade de patentes, infrações, entre outras, tais como apresentadas e contabilizadas na Tabela 3. Foram identificadas, no mundo, 258 disputas relacionadas a patentes associadas ao trastuzumabe, que podem ou não pertencer a uma mesma família em diferentes países. A Figura 11 apresenta essa evolução por ano do evento mais recente ocorrido em cada uma delas⁴².

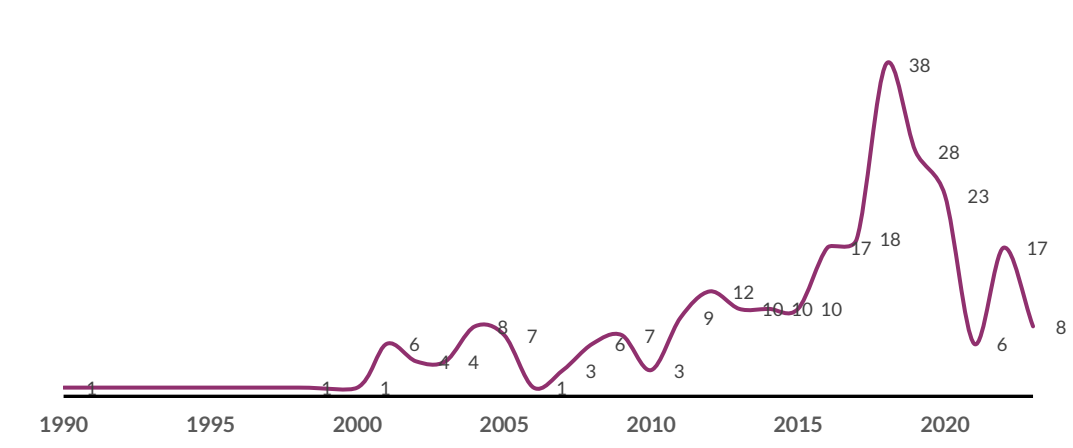
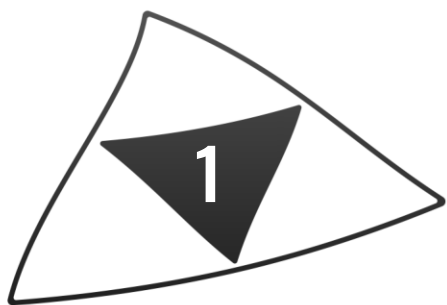


Figura 11. Número de disputas em torno das patentes do trastuzumabe por ano do último evento registrado

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

⁴² O gráfico foi construído a partir da variável "last recorded event".



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Essas disputas envolveram 264 patentes. Dessas, 141 estão envolvidas em apenas uma disputa, 105 entre duas e nove disputas, 16 patentes entre 10 e 19 disputas e somente duas patentes, envolvidas em mais de vinte disputas (US1995422187 e US198825419). Entre as patentes envolvidas em dez ou mais disputas, todas foram depositadas no escritório estadunidense, com exceção de uma, depositada no escritório europeu.

As disputas foram identificadas em 24 países/territórios, sendo que 60,5% estão concentradas em três regiões: Estados Unidos, Europa e Japão. O Brasil é o 4º território com o maior número de disputas, com 5,4% do total (Figura 12).

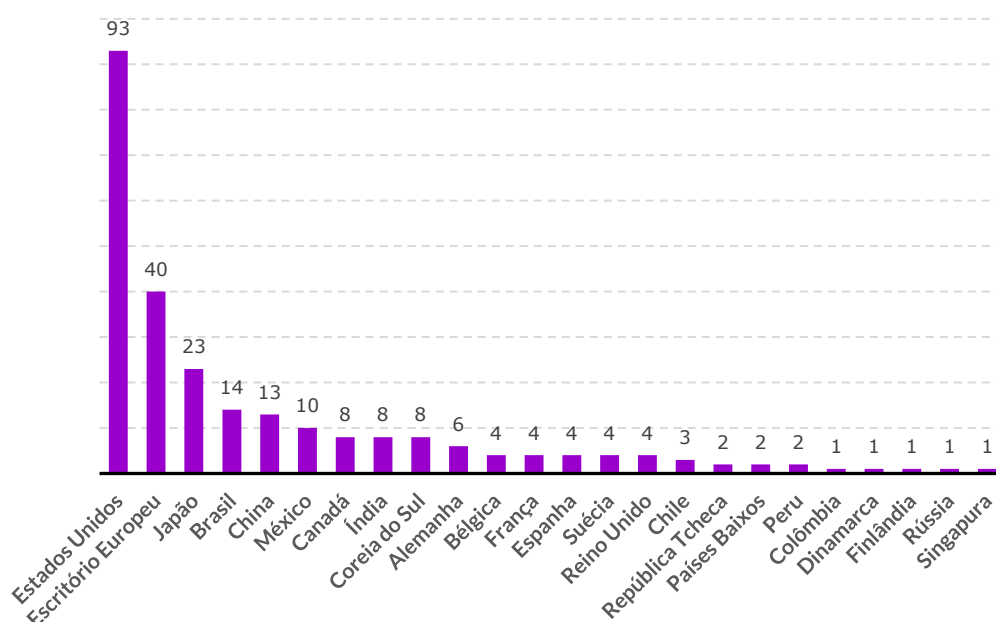
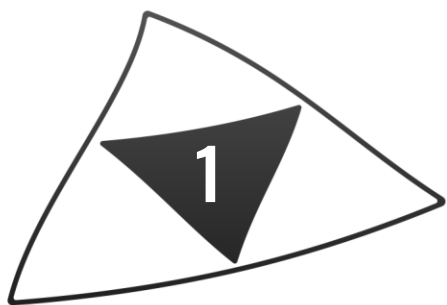


Figura 12. Número de disputas por país/território

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

A totalidade das disputas não são judiciais, e sim processos administrativos, e ocorrem nas instituições regulatórias ou de propriedade industrial, como INPI ou Anvisa. Infrações, oposições e ações de nulidade também respondem por parte importante das disputas identificadas no mundo (Tabela 3).





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Tabela 3. Tipos de disputas

TIPOS DE CASOS	DEFINIÇÕES	QUANTIDADE
Audiências Administrativas	Disputas que ocorrem em agências ou conselhos especializados (como Anvisa ou INPI)	48
Infração	Uso não autorizado de patentes	46
Oposição	Consiste na possibilidade de terceiros opinarem sobre o exame do pedido antes (subsídio ao exame) ou depois da concessão de patente (nulidade administrativa)	45
Ação de nulidade	Cancelamento ou anulação de patentes	43
Revisão <i>Inter Partes</i>	Terceiros alegam a não validade de ao menos uma reivindicação de uma patente	28
Ação Declaratória de Não Infração	Medida legal para se obter uma declaração oficial de que não há infração dos direitos de propriedade intelectual em determinada(o) prática ou produto	18
Outras Ações	Outras ações não especificadas anteriormente	14
Procedimento de Interferência (pré-AIA)	Presente até 2011 nos EUA, eram processos utilizados para determinar a propriedade da invenção, ou seja, qual de duas partes que reivindicavam uma invenção comum foi a primeira a inventá-la	12
Petição de Reexame Ex-parte	Revisão de patente (ex. reivindicações) que envolve somente o depositante e o escritório de propriedade industrial	1
Julgamento para confirmar o Escopo de um Direito (de Propriedade Industrial)	Julgamento para confirmar se o objeto de uma invenção de terceiros se enquadra no escopo de um direito de patente existente	1
Não identificado	-	2
TOTAL		258

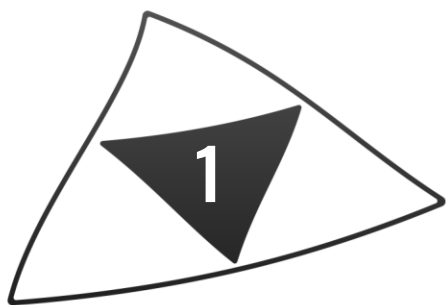
FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Autores e réus

Para a identificação dos autores e réus das disputas, a mesma empresa, quando localizada em países diferentes, foi considerada como um único autor e/ou réu⁴³. Desta forma, foram encontradas 136 autoras de disputas e 133 réus⁴⁴, sendo que algumas instituições aparecem no topo de ambas as listas: Genentech (pertencente ao grupo Hoffmann-La Roche), a própria Hoffmann-La Roche, City of Hope, Pfizer, Amgen e Celltrion. Como ré, a Genentech se sobressai expressivamente entre as demais (Tabela 4). Entre as empresas citadas, somente Hoffmann-La Roche, Amgen e Pfizer aparecem entre as empresas com o maior número de depósito de patentes.

⁴³ Exemplo: Samsung Bioepis (KR) e Samsung Bioepis UK (GB) foram contadas como uma única autora/ré, identificada como "Samsung Bioepis"

⁴⁴ Em 60 litígios não foram identificadas as autoras e em 1, a ré.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Tabela 4. Número de patentes envolvidas em disputas de acordo com as principais empresas atuando como autoras e/ou como réis⁴⁵

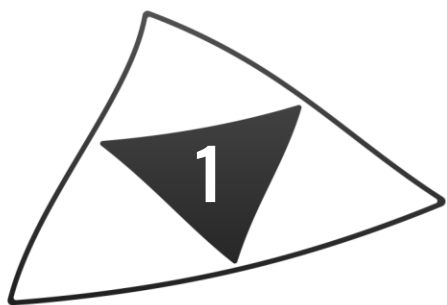
PRINCIPAIS AUTORAS		PRICIPAIS RÉS	
Autoras	Número de disputas	Rés	Número de disputas
Genentech	41	Genentech	90
Hoffmann-La Roche	22	Halozyme	27
Pfizer	22	Hoffmann-La Roche	22
Celltrion	16	City of Hope	19
Biogen	14	Columbia University	9
City of Hope	13	Celltrion	6
Teva Pharmaceuticals	13	Pfizer	6
Hospira	10	The Wellcome Foundation	6
Samsung Bioepis	8	Aventis Pharma	5
Glaxo Group	7	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale - INSERM	5
Amgen	6	Amgen	4
Bayer	6	Celltech	4
Roche	6	DAVID B. RING	4
Boehringer Ingelheim	5	Genetechnology	4
Celltech	5	Glaxo Group	4
Genzyme	5	Pdl Biopharma	4
		Teva Pharmaceuticals	4

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

No Brasil, foram identificadas 14 disputas com (últimos) registros entre 2016 e 2023, envolvendo 12 patentes. Os anos de 2022 e 2023 concentram maior número de registros: 5 e 4, respectivamente. Todas as disputas foram decididas em audiências administrativas no INPI (57,1%), na Anvisa (21,4%) ou em ambos (21,4%).

A Tabela 5 sintetiza as disputas encontradas no Brasil. Nenhuma das patentes classificadas como restritivas está entre as observadas; as patentes envolvidas são de formulação (4), componente de combinação (2), interesse amplo (2), processo (2), produto (1) e formulação/processo (1). As principais réis são Hoffmann-La Roche e Halozyme (3 disputas cada), e entre os principais depositantes das patentes, além da Hoffmann-La Roche e Halozyme identifica-se a Genentech, pertencente ao grupo Roche. Os autores das disputas brasileiras não foram identificados na base utilizada, de forma que não foi possível proceder a análise.

⁴⁵ Subsidiárias da mesma empresa, localizadas em países diferentes foram consideradas como uma mesma empresa.



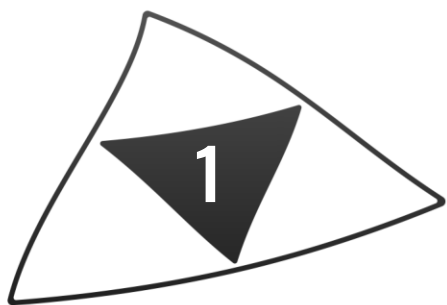
SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Tabela 5. Síntese das disputas em torno das patentes relacionadas ao trastuzumabe no Brasil

Patente sob Disputa	Tipo de patente	Nº de disputas	Depositantes/ Detentores	Réus
BR11201216823	Componente de combinação	1	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS); individual; Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale (INSERM); Servier AS	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (FR); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM (FR); Les Laboratoires Servier (FR)
BR11201331819	Formulação	1	Mersana Therapeutics	Mersana Therapeutics (US)
BR11201333350	Interesse Amplo	1	Cytune Pharma SAS; Institut National de la sante et de la Recherche Medicale (INSERM)	Cytune Pharma SAS; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - INSERM (FR)
BR11201424848	componente combinação	2	Halozyme Therapeutics; individual	Halozyme (US)
BR11201430278	Formulação	1	Sutro Biopharma	Sutro Biopharma (US)
BR11201522476	Interesse Amplo	2	Bioasis Technologies	Bioasis Technologies (CA)
BR11201523070	Formulação	1	AstraZeneca Pharmaceuticals PL; Auen Therapeutics; Hoffmann-La Roche	Genentech (US); Spirogen (UK)
BR11201523752	Formulação	1	Individual	Zygenia (US)
BR199910332	Formulação; Processos	1	Hoffmann-La Roche	Genentech (US)
BR20068314	Produto	1	Halozyme Therapeutics	Halozyme (US)
BR200818165	Processo	1	Hoffmann-La Roche	Hoffmann-La Roche (CH)
BR201010119	Processo	1	Hoffmann-La Roche	Hoffmann-La Roche (CH)

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Acordos entre instituições

Em âmbito mundial, foram identificados 106 acordos envolvendo o trastuzumabe, sendo 41,5% exclusivamente desse princípio ativo e os demais envolvendo também outros medicamentos⁴⁶. Desse total, 104 estão vigentes, 1 acordo já foi concretizado (envolvendo a aquisição de ativos) e 1 foi interrompido. A Figura 13 mostra o número de acordos por ano em que foram iniciados, enquanto a Tabela 6 apresenta os acordos por tipo, agrupando-os nos seguintes grupos: “estratégias patrimoniais”; “atividades de P&D”; “formulação farmacêutica”; “produção, comercialização e fornecimento do medicamento” e “patentes”.

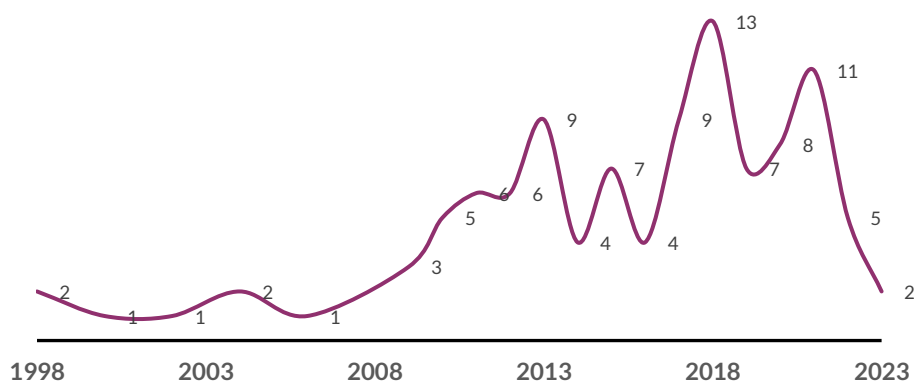
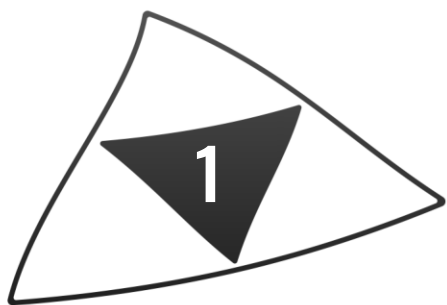


Figura 13. Número de acordos por ano no mundo
FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Como se pode observar a seguir (Tabela 6), as atividades de P&D dominam o número de acordos (53), especialmente devido às licenças para desenvolvimento e/ou comercialização do produto e pesquisa/desenvolvimento inicial. Em seguida estão as atividades relacionadas à produção, comercialização e fornecimento, conjuntamente reúnem 34 acordos. Negociações envolvendo patentes, assim como modificações patrimoniais, foram pouco observadas.

⁴⁶ Optou-se por incluir todos os acordos obtidos na seleção. Entretanto, considerando a data de extração dos dados, os dados de 2023 estão incompletos; o mesmo pode ocorrer com os de 2022.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

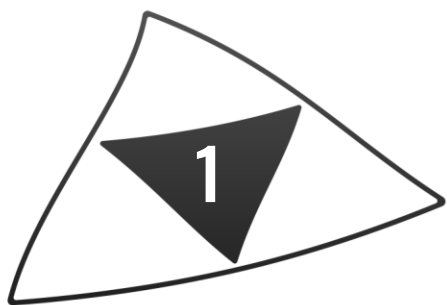
Tabela 6. Acordos relacionados ao trastuzumabe por tipo de parceria estabelecida.

Estratégias patrimoniais	
Empresa – Joint Venture	1
Empresa - Fusão e Aquisição (total ou parcial)	1
Medicamento - Desinvestimento de Ativos	3
Atividades de P&D	
Medicamento - Serviços de Desenvolvimento	5
Medicamento - Licença de Desenvolvimento/Comercialização	28
Medicamento - Descobrimto/Design	1
Medicamento - Pesquisa/ Desenvolvimento Inicial	11
Medicamento - Financiamento	5
Medicamento - Triagem/Avaliação	3
Formulação Farmacêutica	
Tecnologia - Liberação/Formulação	2
Tecnologia - Outros Proprietários	8
Produção Comercialização e Fornecimento	
Medicamento - Licença de Comercialização	21
Medicamento - Fabricação e Fornecimento	13
Patentes	
Patente - Direitos exclusivos	2
Patente - Acordo de Resolução de litígio	1
Patente - Direitos Não Exclusivos	1
TOTAL	106

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Os atores envolvidos nos acordos são classificados em “instituição principal” e “instituição parceira”. A “principal” seria a detentora do ativo negociado, que atua como licenciadora, vendedora ou provedora de serviços, recebendo fundos ou ativos da “instituição parceira”. Foram encontradas instituições principais e parceiras de 17 e 24 países, respectivamente, estando o Brasil incluído somente no último grupo, ainda ocupando posição de destaque (3º lugar) entre esses países⁴⁷. Portanto, de acordo com essa fonte de informações, em nenhum caso foram identificados ativos ou o conhecimento / know-how/tecnologia de atores brasileiros – os quais figuram apenas como adquirentes.

⁴⁷ O manual não identifica se o país/território da instituição se refere, por exemplo, à sede ou a filiais.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Em relação às localidades, observa-se uma dispersão maior entre as instituições parceiras quando comparadas às 'principais'. A Tabela 7 mostra os 7 principais países concentraram 83,0% dos acordos das instituições principais, e 73,6% no caso das instituições parceiras. Além dos países observados na Tabela 7, foram encontrados 3 acordos com instituições principais localizadas em Taiwan e Japão; 2 no Reino Unido, Rússia, Países Baixos e Canadá, e 1 em África do Sul, Malásia, Israel e Croácia. No caso das instituições parceiras, as instituições dos demais acordos são originárias de outros 17 países.

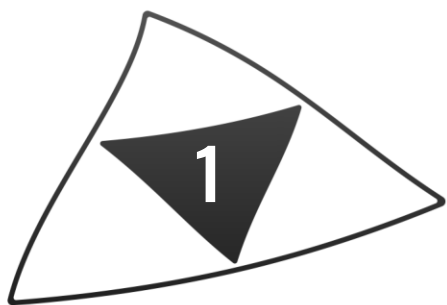
Tabela 7. Localização e número de acordos das instituições “principais” e “parceiras” que aparecem em maior frequência

Países das instituições principais		Países das instituições parceiras	
Estados Unidos	33	Estados Unidos	33
Coreia do Sul	22	China	11
China	8	Brasil	8
Singapura	7	Índia	8
Alemanha	7	Coreia do Sul	7
Índia	6	Suíça	6
Suíça	5	Reino Unido	5

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Foram encontradas 71 instituições principais e 80 instituições parceiras entre os 106 acordos analisados. A maior parte possui somente 1 ou 2 acordos. A Tabela 8 mostra a lista de instituições principais e parceiras com 3 ou mais acordos. Observa-se que essa lista inclui várias instituições que se destacam entre as depositantes de patentes relacionadas ao trastuzumabe identificadas neste estudo, como Roche, Celltrion, Samsung, Biocon e Merck.





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Tabela 8. Instituições por número de acordos participantes

Instituições Principais		Instituições Parceiras	
Prestige Biopharma	7	Genentech	6
Celltrion	6	Biocon	5
Samsung Bioepis	5	Roche Holding AG	5
Shangai Henlius Biotec	5	Gedeon Richter	3
Genentech	4	Mundipharma International Corp	3
Merck	4	Samsung Bioepis	3
Outlook Therapeutics	3	OUTRAS	81
STC Biologics	3		
OUTRAS	69		

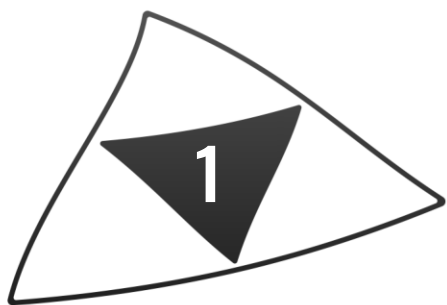
FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

A Tabela 9 sintetiza os acordos envolvendo as instituições parceiras brasileiras. Foram identificadas 5 empresas privadas e 2 laboratórios públicos, além do governo brasileiro entre os atores. Entre as instituições principais, a maior parte dos acordos foi feita com a empresa Merck. Entre os tipos, o mais comum foi “tecnologia – outro proprietário”, na qual a instituição parceira adquire uma licença para usar a tecnologia da instituição principal.

Tabela 9. Acordos envolvendo instituições brasileiras

INSTITUIÇÕES BRASILEIRAS - PARCERIA	INSTITUIÇÕES PRINCIPAIS	ANO DE INÍCIO	TIPOS DE ACORDO				TOTAL
			Medicamento - Licença de Comercialização	Medicamento - Licença de Desenvolvimento /Comercialização	Medicamento - Fabricação e Fornecimento	Tecnologia - Outros Proprietários	
BioNovis SA	Merc KGaA	2013				1	1
Governo brasileiro	Celltrion Healthcare Co Ltd	2020			1		1
Cristalia	Alteogen Inc	2015		1			1
Eurofarma	Shanghai Henlius Biotec Inc	2022		1			1
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)	Merck KGaA	2013				1	1
Instituto Vital Brazil	Merck KGaA	2013				1	1
Libbs Farmaceutica Ltda	Biocon Ltd	2017	1				1
Orygen Biotecnologia Ltda	Pfizer Inc	2014				1	1
Total			1	2	1	4	8

FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Os acordos identificados estão descritos de forma resumida no Quadro 2.

Quadro 2. Resumo dos acordos identificados

EMPRESAS PARCEIRAS	RESUMO DO ACORDO
Cristália - Alteogen	Cristália desenvolverá biossimilares trastuzumabe, etanercepte e adalimumabe da Alteogen contra câncer e doenças autoimunes na América Latina
Orygen - Pfizer	Transferência de tecnologia da Pfizer para a Orygen de cinco anticorpos monoclonais para o desenvolvimento de produtos biossimilares contra câncer e artrite
Eurofarma - Henlius	Eurofarma desenvolverá e comercializará produtos Hanlikang, Hanqyou e Hanbeitai da Henlius contra câncer em 16 regiões da América Latina
Instituto Vital Brazil - Merck	Instituto Vital Brazil utilizará tecnologia da Merck Serono para produção de seis biossimilares
Bionovis - Merck	Serono transferirá sua tecnologia de produção para a fabricação de seis medicamentos biossimilares para a BioNovis
Fiocruz - Merck	Fiocruz utilizará tecnologia da Merck para produção de seis biossimilares
Governo brasileiro - Celltrion	Celltrion fornecerá biossimilares Herzuma e Truxima contra câncer ao Governo do Brasil
Libbs - Biocon	Libbs comercializará biossimilar trastuzumabe da Biocon no Brasil

FONTE: CORTELLIS (2023). TRADUÇÃO LIVRE DOS AUTORES.

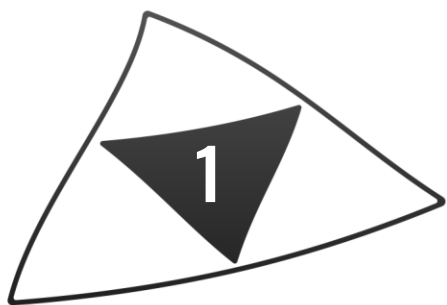
Compras públicas do trastuzumabe no Brasil

Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo – PDP

As PDP foram criadas com o objetivo de reduzir a vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e ampliar o acesso a medicamentos e produtos para saúde considerados estratégicos, e envolvem o desenvolvimento, a transferência e a absorção da tecnologia de empresas privadas por instituições públicas (Varrichio, 2018; Pimentel, 2018). Existe atualmente uma única PDP vigente (e ativa) e duas extintas relacionadas ao princípio ativo do trastuzumabe, como apresentado no Quadro 3.

A PDP vigente é proveniente do acordo de transferência de tecnologia entre a Samsung Bioepis, (*joint venture* entre as empresas Samsung Biologics e Biogen), detentora da tecnologia, a empresa brasileira Bionovis e o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos),





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

por meio do qual os laboratórios público e privado nacionais recebem a tecnologia da Samsung Bioepis com a finalidade de incorporar o biossimilar em seus portfólios⁴⁸.

Quadro 3. PDP para produção nacional do trastuzumabe

Termo de compromisso	Produto	Instituição pública	Parceiro privado nacional	Parceiro privado internacional	Fase	Status
TC nº24/2013	Trastuzumabe	Fiocruz/Bio-Manguinhos	Bionovis S.A	Samsung Bioepis	III	VIGENTE
TC nº12/2017	Trastuzumabe	TECPAR	Axis Biotec Ltda	F. Hoffmann La-Roche Ltd	-	EXTINTA
TC nº14/2017	Trastuzumabe	Butantan	-	-	-	EXTINTA

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Nessa parceria, que envolve 40% da demanda do MS, Bio-Manguinhos é responsável pelo processamento final do biofármaco (formulação, envase, rotulagem e embalagem), além da absorção da produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) em escala piloto, enquanto a Bionovis produz o IFA em escala comercial. Até setembro de 2023, a PDP havia completado as etapas de rotulagem e embalagem, passando a importar os *naked vials* (frascos lisos) vindos da Samsung para o Brasil⁴⁹. Atualmente, essa parceria encontra-se em fase III, e desde 2020 têm sido realizadas aquisições do medicamento no âmbito da parceria estabelecida para atendimento às demandas do SUS.

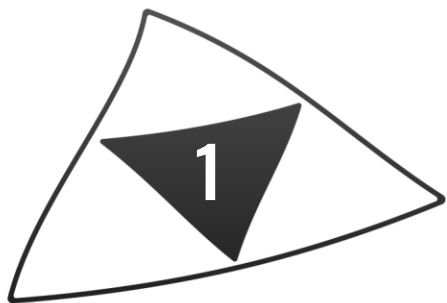
O Trastuzumabe também foi objeto de PDP firmada em 2017 envolvendo os parceiros públicos Tecpar e Butantan, entretanto os projetos foram extintos⁵⁰.

Cabe mencionar que as transferências de tecnologia objetos das PDP não foram capturadas pela base de acordos (*Deals*) utilizada nesse estudo, o que sugere que outras parcerias presentes no mundo podem também não estar presentes no levantamento.

⁴⁸ Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/en/noticias/1929-bio-manguinhos-fiocruz-passa-a-fornecer-trastuzumabe-ao-sistema-unico-de-saude>

⁴⁹ Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/primeiro-lote-de-trastuzumabe-e-produzido-pela-fiocruz>

⁵⁰ Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt0542_17_02_2017.html.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Compras do trastuzumabe realizadas pelo Dlog/MS⁵¹

A presente análise se concentrou nas aquisições de trastuzumabe 150 mg pelo Departamento de Logística em Saúde (Dlog) do MS. Para isso, foram utilizados dados do SIASG empregando como parâmetro de busca a data de compra entre 1º de janeiro de 1980 e 31 de dezembro de 2023. Após a remoção de duplicatas foram identificadas 14 aquisições realizadas pelo Dlog a partir de 2013 nas modalidades inexigibilidade de licitação, pregão e dispensa de licitação. Adicionalmente, foram inseridas seis compras realizadas pelo Dlog através das PDP, identificadas no site do MS em 26 de março de 2024. As aquisições do Departamento de Logística em Saúde (MS) por modalidade, ano, preço, quantidade e fabricante/fornecedor estão apresentadas na Tabela 10.

Entre 2013 e 2017, todas as aquisições foram realizadas por inexigibilidade de licitação, sendo fornecidas somente pela empresa Roche, detentora do medicamento de referência Herceptin®. Em 2019, outras concorrentes também passam a ofertar para o DLog através de pregão, como Amgen, Celltrion e Pfizer.

Em 2017, a PDP com o Tecpar foi assinada, e já no ano seguinte o laboratório passou a oferecer o medicamento ao SUS. A partir da Tabela 11 é possível observar que o preço ofertado pela Roche em 2017, R\$ 938,94, foi inferior ao oferecido pelo Tecpar no ano seguinte, em sua primeira venda ao MS via PDP - R\$ 1.293,10. Após a manifestação do TCU⁵², esse valor foi então ajustado em uma segunda (e última) venda realizada no mesmo ano por esse laboratório, antes da extinção desta PDP.

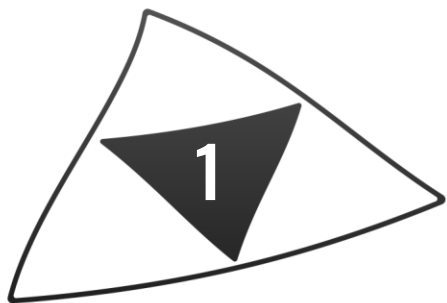
Em 2020, o produto passou a ser ofertado também por Bio-Manguinhos, fruto da PDP mencionada. Como exigido pela PDP, o preço da primeira oferta não pode ser superior ao observado no ano anterior à entrada em vigor da Parceria. No caso de Bio-Manguinhos, o preço de venda em 2020, R\$ 894,34 equivalia ao preço de oferta no pregão de 2019. Entre 2020 e 2023, em termos reais o preço cobrado por esse laboratório se reduziu em 17,6%.

Observa-se também que, com a entrada na fase III dessa PDP, entre 2019 e 2020, o preço de venda do trastuzumabe *no pregão* se reduziu em 55,3% em termos reais, e entre 2019 e 2023 essa queda chegou a 62,6%.

Adicionalmente é válido mencionar, a partir das informações obtidas através da *Cortellis Intelligence*, que entre 2019 e 2020 os preços de biossimilares no Brasil nos segmentos de varejo ou hospitalar se reduziram somente 23,0%, percentual expressivamente inferior à queda observada na licitação. Portanto, existe a possibilidade de que a própria entrada do concorrente público (Bio-Manguinhos) tenha estimulado a queda dos preços praticados pelos concorrentes privados no pregão a partir de 2020.

⁵¹ Departamento de Logística em Saúde - DLOG da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde.

⁵² https://pesquisa.apps.tcu.gov.br/documento/acordao-completo/*?NUMACORDAO%253A2300%2520ANOACORDAO%253A2018%2520COLEGIADO%253A%2522Plen%25C3%25A1rio%2522/DTR-ELEVANCIA%2520desc%252C%2520NUMACORDAINT%2520desc/0



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

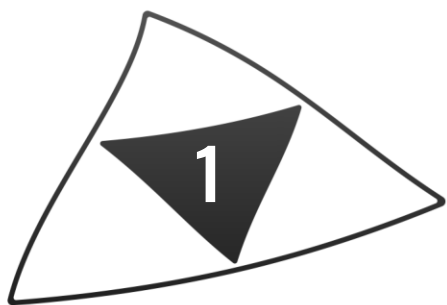
TRASTUZUMABE

Em suma, ao longo dos últimos anos constata-se, em termos reais, uma queda tanto nos preços ofertados via pregão, após a entrada em vigor da PDP, quanto nos preços de aquisição pelo Dlog através da PDP vigente, ainda que esses se mantenham comparativamente mais elevados. Entre as possibilidades por trás dessa diferença estão a complexidade do anticorpo monoclonal, o custo do aprendizado tecnológico e do desenvolvimento produtivo e, como mencionado, o comportamento das empresas, que reduzem expressiva e imediatamente o preço após a entrada de concorrente público.

Em relação aos preços, é importante ressaltar que o presente estudo se propõe a avaliar um medicamento específico, portanto, seus resultados não podem ser generalizados para as demais compras do Dlog ou aquisições via PDP.

Outro ponto que chama a atenção na análise realizada é a relação entre patentes e concorrência. Como mencionado, existem 136 patentes depositadas ou concedidas no Brasil atualmente. Entretanto, desde 2019 observam-se aquisições via pregão no Brasil, com a presença de diversos biossimilares. Acordos entre instituições (licenças) não capturados pelas bases de dados utilizadas na presente pesquisa, maior interesse das empresas na comercialização de formas combinadas do medicamento (trastuzumabe-entansina, por exemplo) e as próprias PDPs podem explicar a presença de concorrência apesar do número elevado de depositantes e proprietários de patentes.





SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

Tabela 10. Aquisições do departamento de logística em saúde (SE/MS) por modalidade, ano, preço, quantidade e fabricante/fornecedor.

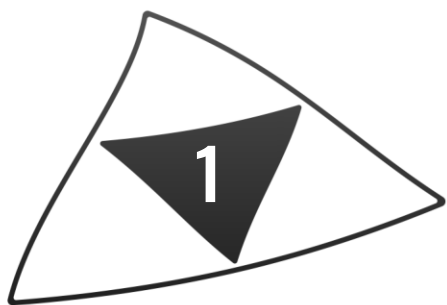
Instituição compradora, modalidade e ano da compra	Preço por frasco (R\$)	Preço por frasco (R\$ - em valores de 2023)	Quantidade adquirida (número de frascos)	Pacientes atendidos (1 ano)	Custo do tratamento por paciente - 1 ano - produto original (R\$ - em valores de 2023)	Valor total medicamento original (preço X quantidade) (R\$ - em valores de 2023)	Fabricante / Fornecedor
Dlog – Dispensa de Licitação							
2018	938,94	1.246,96	2.000	38	66.089	2.493.917,16	Roche
2021	1.239,67	1.372,04	1	0,02	72.718	1.372,04	Cm Hospital S.A.
Dlog – Inexigibilidade de Licitação							
2013	1.096,98	1.947,75	222.652	4.201	103.230	433.669.335,49	Roche
2013	1.406,01	2.496,44	58.587	1.105	132.312	146.259.159,70	Roche
2013	1.167,00	2.072,07	58.587	1.105	109.820	121.396.319,64	Roche
2014	1.020,00	1.701,97	280.927	5.301	-	478.128.480,88	Roche
2015	-	-	-	-	-	-	-
2016	989,40	1.403,46	189.005	3.566	74.383	265.261.269,29	Roche
2017	938,94	1.293,72	219.931	4.150	68.567	284.529.029,80	Roche
Dlog – Pregão							
2019	894,34	1.138,65	435.697	8.221	60.349	496.107.128,36	Roche
2020	417,83	508,97	230.191	4.343	26.975	117.159.308,52	Amgen
2020	417,83	508,97	460.382	8.686	26.975	234.318.617,04	Celltrion
2021	370,00	409,51	565.501	10.670	21.704	231.576.472,45	Celltrion
2022	-	-	-	-	-	-	-
2023	426,09	426,09	29.545	557	22.583	12.588.829,05	Pfizer / Moderna
2023	426,09	426,09	132.967	2.509	22.583	56.655.909,03	Celltrion
PDP							
2018	1.293,10	1.717,30	172.374	3.252	91.017	296.017.958,50	Tecpar
2018	938,94	1.246,96	161.668	3.050	66.089	201.593.300,11	Tecpar
2019	-	-	-	-	-	-	-
2020	894,34	1.089,41	198.522	3.746	57.739	216.271.920,73	Fiocruz/Bio-Manguinhos
2021	901,85	998,15	226.200	4.268	52.902	225.780.402,55	Fiocruz/Bio-Manguinhos
2022	925,88	968,66	235.953	4.452	51.339	228.557.208,00	Fiocruz/Bio-Manguinhos
2023	897,18	897,18	265.056	5.001	47.550	237.802.332,45	Fiocruz/Bio-Manguinhos
Total - Dlog			4.145.746	78.222		4.286.168.270,79	

FONTE: SIASG. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Comparação com preços internacionais

A partir da base GPT/Cortellis foi possível comparar a evolução dos preços observados no Brasil com os de países selecionados, que apresentam características econômicas e sistemas de saúde diversos: EUA, França, Reino Unido, Espanha, Argentina, Índia, México e África do Sul. Os preços do varejo foram utilizados como referência para comparação, a não ser nos casos de França e Reino Unido, nos quais esses foram substituídos pelos preços de reembolso. Os valores foram deflacionados a partir do *GDP deflator growth rate*, do Banco Mundial⁵³.

⁵³ Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicador/NY.GDP.DEFL.KD.ZG>



SEÇÃO I – CAPÍTULO 1

TRASTUZUMABE

A Tabela 11 apresenta a variação dos preços de medicamentos biossimilares e de marca para os países mencionados entre os anos 2020 e 2023 (a exceção é o México, para o qual a comparação é feita entre 2021 e 2023). A última coluna da tabela ainda apresenta o valor dos biossimilares em relação aos produtos de marca no último ano da série.

Tabela 11. Preço Varejo* do trastuzumabe biossimilar e de marca em países selecionados

País	Var.2023/2020		Preços: Biossimilar/ Marca (2023)
	Biossimilar	Marca	
Argentina	-32,56%	-16,51%	57,9%
Brasil	-14,59%	-1,11%	73,2%
França*	-45,51%	-26,79%	59,8%
Índia	-39,87%	-14,70%	43,5%
México**	-12,15%	-14,45%	76,9%
África do Sul	-13,59%	-12,50%	56,1%
Espanha	-20,59%	-1,19%	66,0%
Reino Unido*	-22,32%	-11,48%	69,0%
Estados Unidos	-15,65%	-13,34%	34,2%

*FRANÇA E REINO UNIDO: PREÇO DE REEMBOLSO; **MÉXICO: VARIAÇÃO ENTRE 2021 E 2023.

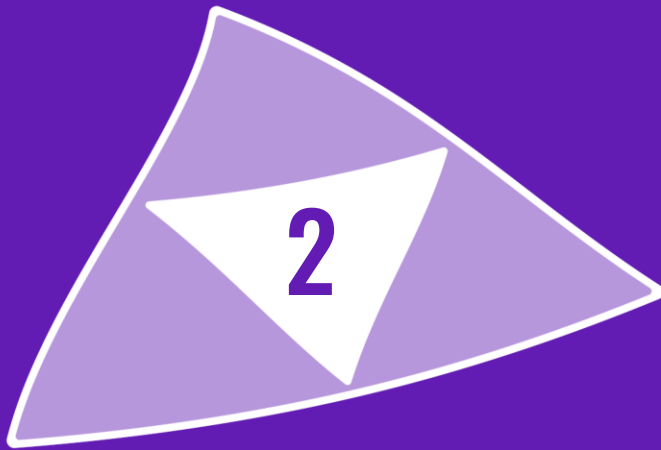
FONTE: CORTELLIS (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Observa-se que, em termos reais, medicamentos de marca e, principalmente, biossimilares, apresentaram redução de preço em todos os países analisados. No Brasil, em relação aos biossimilares, houve queda a partir de 2020, mas como já discutido, a redução observada ocorreu especialmente entre os anos 2019 e 2020. No caso dos produtos de marca, não se constatou variação significativa.

Em relação ao Brasil, também se reforça que, entre 2020 e 2023, a redução de preços de aquisição nas compras realizadas pelo Dlog, tanto via PDP quanto via pregão, foi maior do que a redução de preços observada no mercado privado, mesmo se consideramos somente os biossimilares (-14,6%).

Outra relação interessante a ser observada é o valor dos preços dos biossimilares em relação ao do medicamento de marca. Nos EUA foi encontrada a proporção mais baixa, 33,8%; nos demais, oscilou entre 49,5% (Índia) e 76,9% (no México). No Brasil a variação encontrada entre o produto biossimilar e o de marca foi de 73,2%.



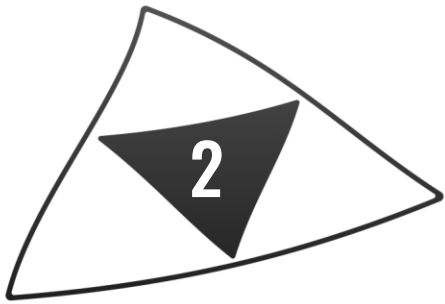


SEÇÃO I

CAPÍTULO 2

Pertuzumabe





SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

Autores: Irene von der Weid & Paula Candida Fonseca (INPI)

Mecanismo de ação e Histórico do medicamento

O sucesso do trastuzumabe levou muitos pesquisadores a buscarem outros anticorpos direcionados ao receptor HER2. Adicionalmente, como a resistência ao trastuzumabe é relativamente comum, o desenvolvimento de novas moléculas com mecanismos de ação complementares e/ou sinérgicos se faz necessário.

Nesse contexto, o anticorpo monoclonal de segunda geração, pertuzumabe (Perjeta[®]), tem um mecanismo de ação diferente do trastuzumabe, tendo sido desenhado especificamente para evitar a formação de heterodímeros HER2-HER3 na superfície das células. O anticorpo funciona, portanto, de forma complementar ao trastuzumabe, uma vez que os dois agentes têm como alvo regiões diferentes do receptor HER2.

O pertuzumabe foi aprovado pela primeira vez em 2012 nos EUA, União Européia, Austrália e Japão para o tratamento de câncer de mama HER2+ metastático. Posteriormente foi aprovado também como neoadjuvante pós-cirúrgico (em 2013) e para tratamento de câncer de mama em estágio inicial (em 2017), em ambos os casos utilizado em combinação com o trastuzumabe e quimioterapia (Figura 5). A incorporação do medicamento ao SUS se deu apenas no final de 2017, no tratamento do câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, em associação com trastuzumabe e docetaxel⁵⁴.

As primeiras patentes relacionadas ao pertuzumabe foram publicadas em 2001, ambas da empresa norte americana Genentech Inc. Segundo o *Generics and Biosimilars Initiative (GaBI Journal)*, as vendas globais do Perjeta[®] foram de aproximadamente 2,5 bilhões de Euros em 2018, e a exclusividade de mercado estimada do medicamento expirou na Europa em março de 2023 e nos EUA em junho de 2024⁵⁵.

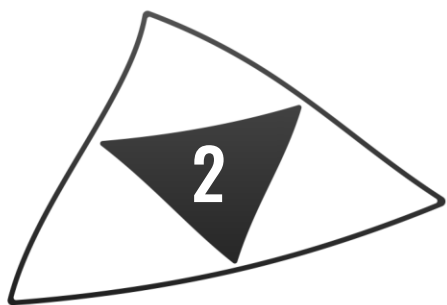
Apesar de não possuir ainda produtos biossimilares aprovados nos diferentes mercados estudados, alguns resultados foram encontrados na plataforma de testes clínicos *clinicaltrials.gov* para avaliação da eficácia e segurança de biossimilares do pertuzumabe por desenvolvedores de diferentes países⁵⁶ (Tabela 12).

⁵⁴ Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2018/janeiro/republicada-portaria-que-incorpora-novo-medicamento-para-cancer-de-mama-no-sus>

⁵⁵ Disponível em: <https://gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-pertuzumab>

⁵⁶ Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/>





SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

Tabela 12. Testes clínicos em andamento para determinação de eficácia e segurança de biossimilares do pertuzumabe

Teste clínico	Biossimilar	Empresa desenvolvedora	País do desenvolvedor	Fase	Fim do estudo
NCT06038539	PERT-IJS	Biocon Biologics UK Ltd	Reino Unido	III	2026
NCT05720026	SYSA1901	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co., Ltd.	China	III	2026
NCT05346224	HLX11	Shanghai Henlius Biotech	China	III	2025
NCT05985187	TQB2440	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. (Sino Biopharmaceutical Ltda)	China	III	2023 (parado)
NCT05954143	BDC-1001	Bolt Biotherapeutics, Inc. (Colaboração: Hoffmann-La Roche)	US/Suíça	II	2025
NCT05738993	BCD-178	Biocad	Rússia	I	2024
NCT05471648	EG1206A	EirGenix, Inc. (Colaboração: Sacura GmbH)	China/Alemanha	I	2023 (Finalizado)

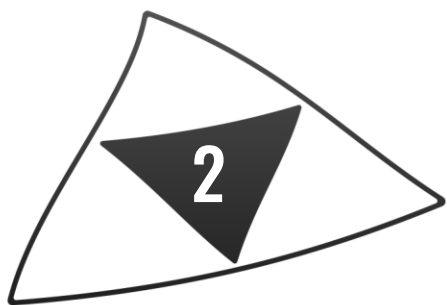
FONTE: CLINICALTRIALS.COM. ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Por ser um medicamento mais novo, sem ainda biossimilares disponíveis no mercado, os gastos públicos (preço por frasco) com esse medicamento são consideravelmente maiores do que os gastos com o trastuzumabe (Tabela 13).

Tabela 13. Comparativo de custos do trastuzumabe e pertuzumabe para o SUS em 2022 e 2023.

Anticorpo monoclonal	2022	2023
	PREÇO UNITÁRIO	PREÇO UNITÁRIO
PERTUZUMABE 420 MG	R\$ 5.462,13 a R\$ 5.629,27	R\$ 5.629,27
TRASTUZUMABE 150 MG	R\$ 877,73 a R\$ 925,88	R\$ 426,09 a R\$ 897,18

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE. ELABORAÇÃO PRÓPRIA



SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

A Tabela 13, baseada nos dados de dispêndio orçamentário de medicamentos monoclonais do Ministério da Saúde em 2022 e 2023, apresenta o custo unitário do pertuzumabe e do trastuzumabe para o SUS. É possível observar uma variação entre os valores praticados para cada medicamento, além de uma diferença de custo nas diversas compras feitas para o trastuzumabe, que pode ser explicada pelo fato de o medicamento ser produzido na forma de biossimilares por diferentes empresas/instituições, como demonstrado na Tabela 10, aumentando a concorrência. No entanto, cabe ressaltar que são produtos diferentes e com demandas diferentes para o SUS, de modo que o custo unitário maior não necessariamente representa maior gasto público.

Levantamento dos pedidos de patente relacionados ao Pertuzumabe

A análise dos documentos de patente relacionados ao pertuzumabe foi realizada na base *Cortellis Drug Discovery Intelligence* (CDDI), em dezembro de 2023. A CDDI concentra-se exclusivamente no desenvolvimento farmacêutico e de medicamentos, harmonizando e integrando dados biológicos, químicos e farmacológicos essenciais de fontes distintas, diferentemente da *Cortellis Generics Intelligence*, que apresenta dados de fontes de IFA e concorrência no mercado (usada para o levantamento das patentes do trastuzumabe apresentados do Capítulo 1).

Foram recuperados, à época, 159 documentos (patentes base) relacionados ao anticorpo monoclonal pertuzumabe. A análise das informações obtidas evidenciou que as primeiras patentes, da empresa norte-americana Genentech, Inc., foram publicadas em 2001 (WO 2001/000245 e WO 2001/000238). Suas equivalentes no INPI são as patentes PI0012198, deferida em 2016 e extinta em 2021 após o prazo de 20 anos e PI0012195 (arquivada em 2019)⁵⁷.

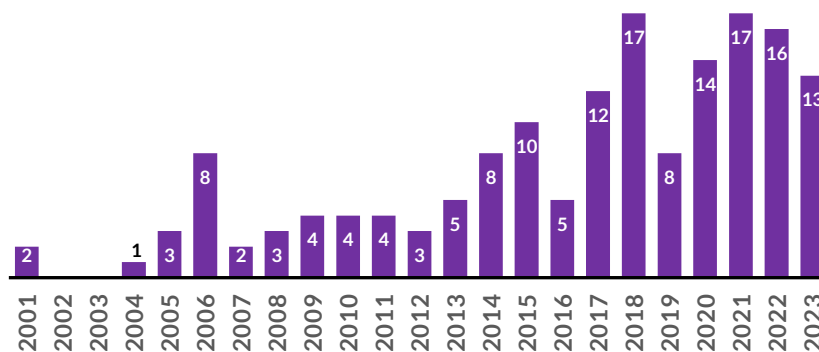
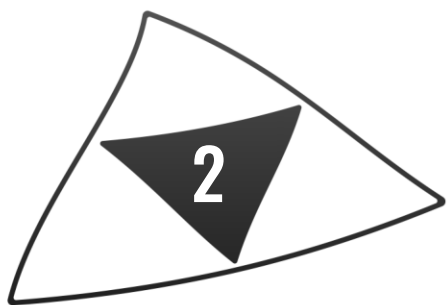


Figura 14. Número de pedidos de patente relacionadas ao Pertuzumabe depositados por ano (até dezembro de 2023)

FONTE: CORTELLIS CDDI. ELABORAÇÃO PRÓRIA

⁵⁷ Para conhecer o andamento de um pedido de patente no INPI acesse: <https://busca.inpi.gov.br/>



SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

A Figura 14 apresenta a distribuição dos 159 pedidos de patentes identificados na CDDI ao longo dos anos, observando-se uma atividade crescente de depósito de pedidos de patente relacionadas ao anticorpo pertuzumabe, principalmente após 2012. Cabe lembrar que os dados apresentados são referentes aos anos de depósito, e, portanto, tendo em vista o período de sigilo de 18 meses desde a data de depósito até a publicação do pedido, depreende-se que os dados de 2022 e 2023 não estejam consolidados.

Como já mencionado, em 2012 a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA emitiu a primeira aprovação global para pertuzumabe, indicado para uso em combinação com trastuzumabe e quimioterapia com docetaxel, para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que não receberam terapia anti-HER2 prévia ou quimioterapia para doença metastática. O mAb foi posteriormente aprovado para uso antes da cirurgia, em pacientes com câncer de mama HER2 positivo, e como adjuvante (após a cirurgia) no tratamento de câncer da mama precoce HER2+, ambos os casos em combinação com trastuzumabe e quimioterapia com docetaxel. Já em junho de 2020, o FDA aprovou Phesgo®, uma combinação de dose fixa de trastuzumabe e pertuzumabe com hialuronidase, combinação com quimioterapia intravenosa para o tratamento de câncer de mama HER2+ precoce e metastático (*Cortellis_disease briefings*, 2023).

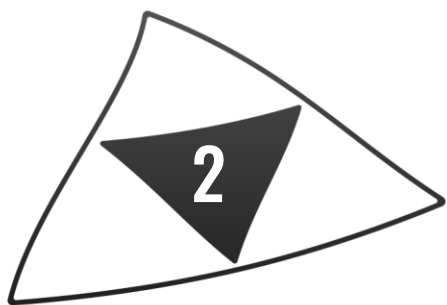
Estes marcos estão apresentados de forma resumida na Figura 5, e podem explicar os ápices de publicação de pedidos de patentes a partir de 2012. As indicações de mAbs anti-HER2+ para outros tipos de câncer, além do câncer de mama (indicação original), que também super expressão o receptor HER2, como o câncer coloretal, pulmão (NSCLC), ovário, próstata, estômago e gastroesofágico (CDDI *heatmap condition records para pertuzumabe*, 2024), pode ter impulsionado ainda mais o mercado de desenvolvimento e proteção da propriedade industrial neste campo.

Análise dos pedidos de patente relacionados ao pertuzumabe em função da matéria reivindicada

Os dados das 159 patentes base identificadas na base CDDI foram cruzados com os dados da base na *Derwent Innovation* de modo a possibilitar a leitura dos títulos, resumos e quadros reivindicatórios dos documentos, que foram então analisados, de modo a classificar os documentos em 9 categorias, de acordo com o tipo de matéria reivindicada no pedido de patente. Cabe ressaltar que um mesmo pedido pode ter sido alocado em mais de uma categoria. A descrição das categorias está apresentada no Apêndice (metodologia), Quadro 8.

A Figura 15 apresenta a distribuição dos 159 pedidos de patente do pertuzumabe nas diferentes categorias, indicando ainda o quantitativo desses documentos de patente que já possuem pedido equivalente publicado no Brasil e dos que ainda possuem prazo para entrar na





SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

fase nacional no Brasil, seja via sistema PCT ou via CUP⁵⁸. Cabe ressaltar que um mesmo pedido pode estar identificado em mais de uma categoria.

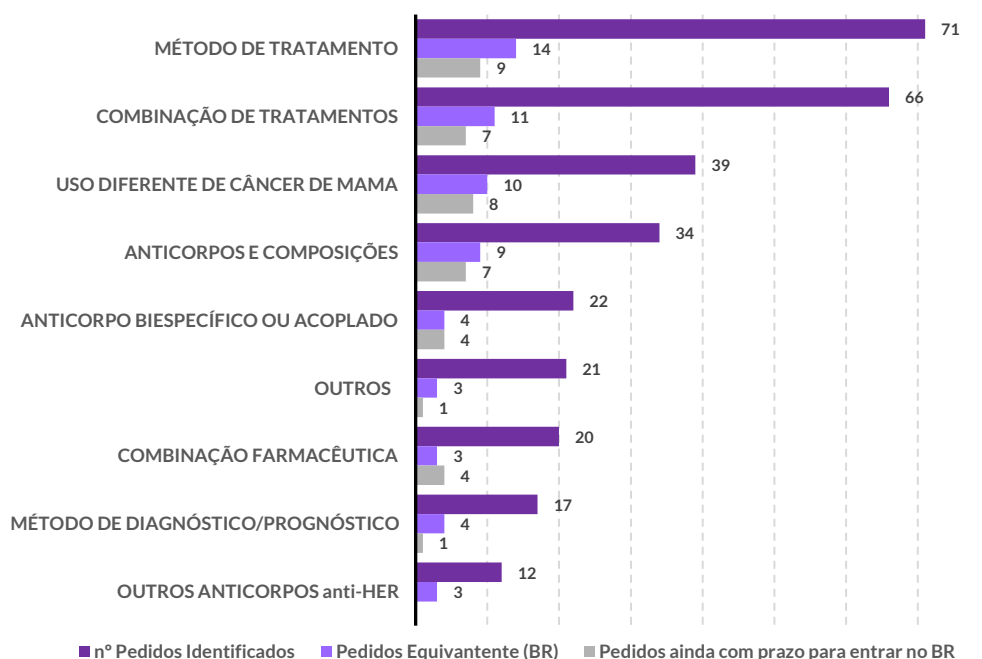


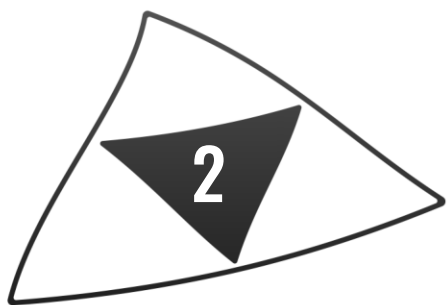
Figura 15. Categorização dos pedidos de patente relacionados ao medicamento pertuzumabe identificados no mundo e no Brasil.

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Por esta análise pode-se observar que a maior parte dos pedidos de patente, depositados tanto no exterior quanto no Brasil, está relacionada a métodos de tratamento, combinação de tratamento e indicação de uso do pertuzumabe para outros tipos de cânceres que não o câncer de mama.

A Figura 16 apresenta a evolução no número de depósito de pedidos de patente relacionados ao pertuzumabe nos últimos 20 anos, em relação às 4 categorias consideradas mais relevantes para o desenvolvimento dos anticorpos anti-HER2, a saber: (i) Anticorpo e composições - pedidos que descrevem o anticorpo monoclonal per se e/ou descrevem formulações farmacêuticas que compreendem o anticorpo; (ii) Combinação farmacêutica - pedidos nos quais o anticorpo (pertuzumabe) está dentro da mesma formulação com mais um agente terapêutico (inclusive outro anticorpo anti-Her); (iii) Anticorpo multiespecífico ou acoplado (ADC) - pedidos que fazem referência a moléculas de anticorpo com mais de uma

⁵⁸ Após o depósito inicial do pedido de patente o depositante tem 1 ano (via CUP) a 30 meses (via PCT) para entrar com o depósito do mesmo pedido em outro país.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

especificidade (bi, tri ou multiespecíficos) ou ao anticorpo acoplado com outro agente ativo (*Antibody Drug Conjugate*); e (iv) Combinação de tratamento - pedidos que fazem referência ao uso do pertuzumabe associado com outros fármacos, biológicos ou não.

Desta forma, a Figura 16 permite identificar quais as categorias de pedidos com maior atividade de depósito nos últimos anos. As quatro categorias apresentam, de maneira geral, tendência de crescimento no número de depósito a cada quinquênio⁵⁹. No entanto, o percentual de cada categoria apresenta algumas variações nos períodos estudados.

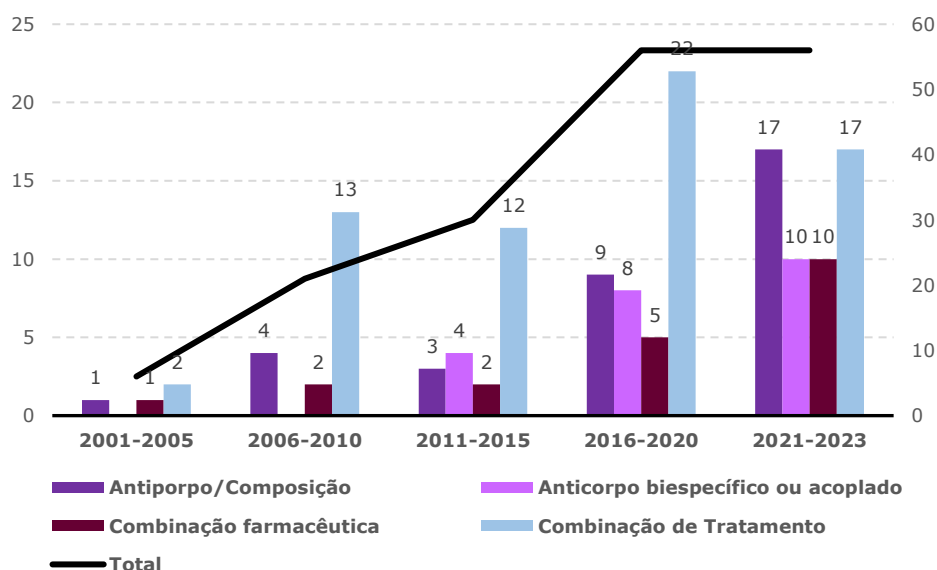
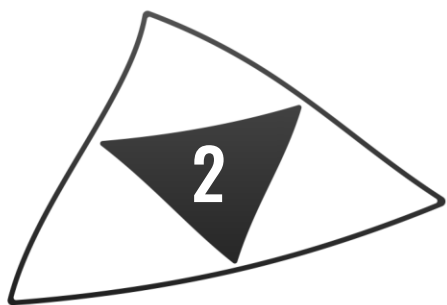


Figura 16. Evolução no depósito de pedidos de patente relacionados ao medicamento pertuzumabe nos últimos 20 anos, de acordo com a data de depósito dos pedidos.

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Os principais depositantes destes pedidos são a empresa norte-americana Genentech Inc e a suíça Hoffmann-La Roche, com 57 e 35 pedidos respectivamente (Figura 17), sendo 19 pedidos depositados em co-titularidade. Cabe ressaltar que a Genentech, empresa fundada em 1976, líder em biotecnologia e detentora da primeira patente do pertuzumabe, tornou-se membro do Grupo Roche em 2009. A empresa de biotecnologia estadunidense Oncternal Therapeutics, também aparece com algum destaque, com 8 pedidos de patentes relacionados ao pertuzumabe depositados.

⁵⁹ Cabe notar que o período de 2021 a 2023 não apresenta os dados consolidados, haja vista o período de sigilo dos pedidos de patente (18 meses a contar da data do depósito).



SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

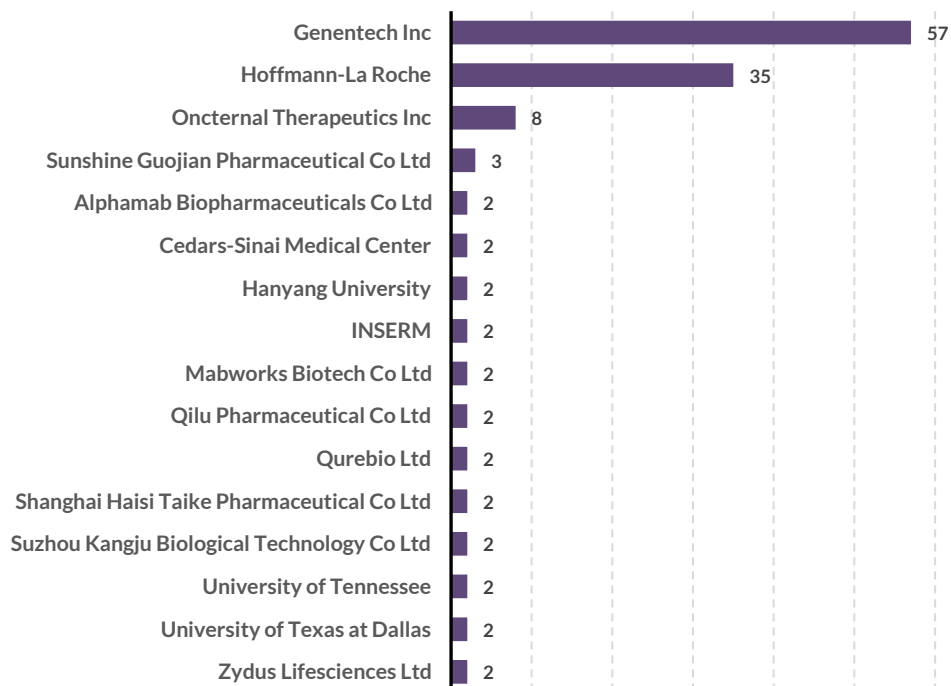
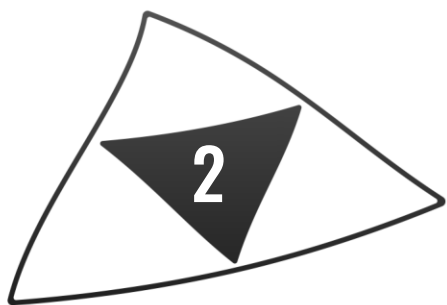


Figura 17. Depositantes de pedidos de patente com mais de 2 pedidos base identificados relacionados ao anticorpo monoclonal pertuzumabe

FONTE: CORTELLIS DRUG DISCOVERY INTELLIGENCE. ELABORAÇÃO PRÓPRIA

O Quadro 4 apresenta os principais depositantes de patentes relacionadas ao pertuzumabe, distribuídos de acordo com as 9 categorias atribuídas aos pedidos de patente, e o número de pedidos por categoria para cada um destes depositantes. São apresentados todos os depositantes com mais de 2 pedidos de patente na categoria.





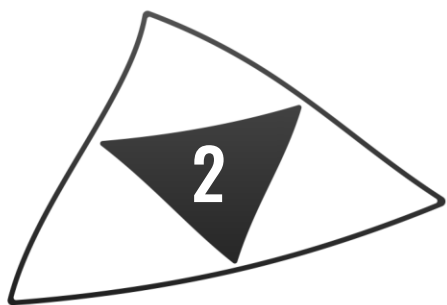
SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

Quadro 4. Principais depositantes de pedidos de patente relacionados ao pertuzumabe, de acordo com as categorias dos pedidos⁶⁰.

CATEGORIAS	PRINCIPAIS DEPOSITANTES
Método de tratamento [71]	Genentech Inc [39]; Hoffmann-La Roche [15]; Oncternal Therapeutics Inc [8]; Alphamab Biopharmaceuticals Co Ltd [2]; Cedars-Sinai Medical Center [2]; University of Tennessee [2]; University of Texas at Dallas [2]
Combinação de tratamentos [66]	Genentech Inc [38]; Hoffmann-La Roche [16]; Oncternal Therapeutics Inc [8]; Alphamab Biopharmaceuticals Co Ltd [2]; Cedars-Sinai Medical Center [2]; University of Texas at Dallas [2]
Uso para tratar diferentes tipos de câncer – reposicionamento [39]	Genentech Inc [16]; Hoffmann-La Roche [4]; University of Texas at Dallas [2]; Sunshine Guojian Pharmaceutical Co Ltd [2]; Qilu Pharmaceutical Co Ltd [2]; Qurebio Ltd [2]
Anticorpo e composições [34]	Genentech Inc [12]; Hoffmann-La Roche [5]; Sunshine Guojian Pharmaceutical Co Ltd [2]; Qilu Pharmaceutical Co Ltd [2]; Zyodus Lifesciences Ltd [2]
Anticorpo bi/multiespecífico ou acoplado [22]	Hoffmann-La Roche [5]; Sunshine Guojian Pharmaceutical Co Ltd [2]; Qurebio Ltd [2]; Mabworks Biotech Co Ltd [2]
Outros [21]	Hoffmann-La Roche [4]; Genentech Inc [3]; Hanyang University [2]
Combinação farmacêutica [20]	Hoffmann-La Roche [7]; Genentech Inc [3]; Qilu Pharmaceutical Co Ltd [2]; Alphamab Biopharmaceuticals Co Ltd [2]
Método de diagnóstico/prognóstico [17]	Hoffmann-La Roche [7]; Genentech Inc [3]; Hanyang University [2]
Outros anticorpos anti-HER [12]	Hoffmann-La Roche [3]

FONTE: CORTELLIS DRUG DISCOVERY INTELLIGENCE. ELABORAÇÃO PRÓPRIA

⁶⁰ O número entre colchetes representa o quantitativo de pedidos identificados. A tabela apresenta os depositantes com mais de 2 pedidos na categoria.



SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

A análise das famílias de pedidos de patente permite verificar os principais mercados de interesse das invenções, uma vez que identifica os países onde houve depósito de pedidos equivalentes visando a obtenção dos direitos de propriedade da invenção nestes países.

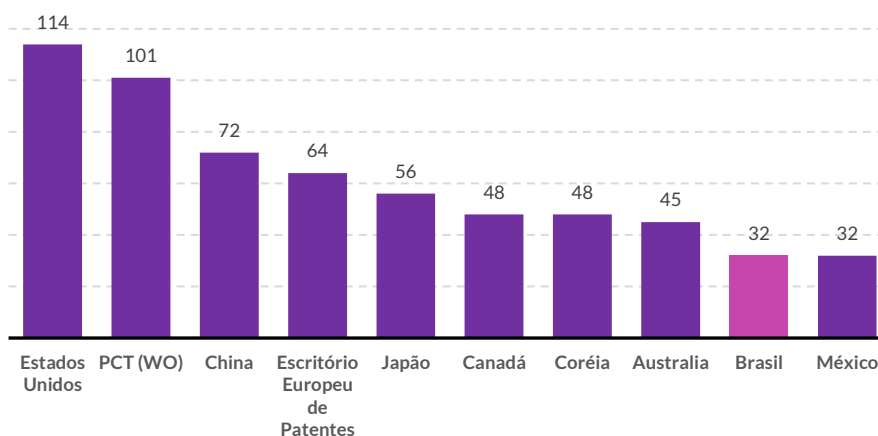


Figura 18. Distribuição dos pedidos relacionados ao pertuzumabe em relação aos países onde estes estão depositados (famílias de patentes)

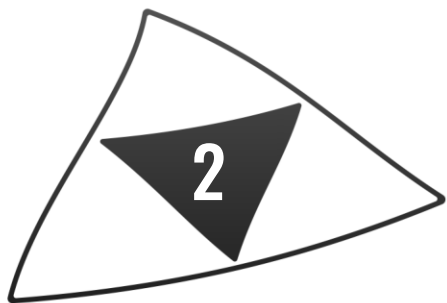
FONTE: CORTELLIS DRUG DISCOVERY INTELLIGENCE. ELABORAÇÃO PRÓPRIA

A análise das famílias dos pedidos relacionados ao pertuzumabe indica que os principais mercados de interesse para produção e comercialização deste anticorpo são Estados Unidos, China e União Europeia, com cerca de 72, 45 e 40% dos pedidos já depositados.

O grande número de publicações de pedidos que foram depositados via PCT⁶¹, designados como WO, indica um grande interesse dos depositantes em internacionalizar a proteção de seus ativos. No caso dos pedidos PCT, estes têm até 30 meses, a contar da data de prioridade, para entrar em fase nacional nos países membros do acordo. Deste modo, os pedidos mais recentes, depositados via PCT, ainda podem vir a entrar em fase nacional em outros países.

Dos 159 pedidos identificados na base Cortellis/CDDI, cerca de 24% já possui pedido equivalente depositado no INPI, e 11% ainda têm prazo para entrar no país.

⁶¹ O Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT) permite o requerimento da proteção da patente de invenção de modo simultâneo em países contratantes do PCT por meio de um único depósito chamado Depósito Internacional de Patente. Uma vez realizado o depósito do pedido internacional em um Organismo receptor (RO), o depositante tem um prazo de 30 meses a contar da data da prioridade mais antiga ou do depósito internacional para entrar em fase nacional em cada um dos países escolhidos. Ver mais em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/Como-protger-patente-no-exterior/pct/tratado-de-cooperacao-em-materia-de-patentes-pct>



SEÇÃO I – CAPÍTULO 2 PERTUZUMABE

Análise dos pedidos de patente relacionados ao pertuzumabe com depósito no Brasil

Entre os 38 pedidos relacionados ao pertuzumabe já com depósito no Brasil, cerca de 79% pertencem às empresas Genentech e Hofmann-La Roche, isoladamente ou em co-titularidade. As demais empresas que aparecem como depositantes possuem apenas um pedido cada uma.

Em relação ao trâmite destes pedidos de patente no INPI, seis deles são patentes vigentes (PI0513687, PI0516299, PI0518104, BR112013025355, BR112013025386 e BR112015012436 - sendo 4 deles da Genentech); dois são patentes extintas (PI0012198 e BR122014028365, ambos da Genentech); oito estão pendentes de decisão – dos quais 5 são da genentech e/ou Hoffmann-La Roche; e 22 são pedidos não válidos.

Dos dezoito pedidos ainda com prazo para entrar em fase nacional no Brasil, 50% apresentam prioridade Norte Americana, sendo 3 (três) pedidos da empresa Genentech Inc em co-titularidade com a F. Hoffmann-La Roche. As empresas que aparecem como depositantes dos demais pedidos tem apenas um documento cada uma, com prioridades depositadas nos Estados Unidos, China, Índia e Coreia.

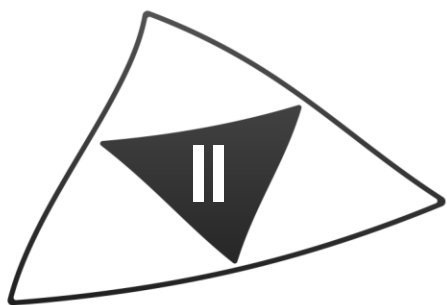




SEÇÃO II

**Panorama de patentes depositadas no Brasil,
relacionadas a anticorpos monoclonais
desenvolvidos para o tratamento e/ou diagnóstico
de câncer de mama associados aos receptores
de fator de crescimento epidérmico (EGFR),
especialmente HER2+**





SEÇÃO II

Panorama de patentes depositadas no Brasil, relacionadas a anticorpos monoclonais desenvolvidos para o tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente HER2

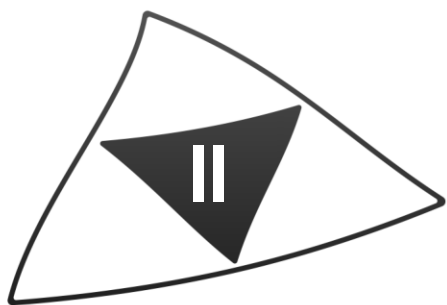
Autores: Irene von der Weid, Paula Candida Fonseca & Sandro Guimarães Viveiros Rosa (INPI)

Esta seção pretende avaliar o panorama de patenteamento de anticorpos monoclonais utilizados no diagnóstico e/ou tratamento de câncer de mama no Brasil, mais especificamente aqueles com aplicação para o câncer de mama HER2+, de modo a servir como ferramenta importante para as empresas e instituições públicas que atuam na área. Os dados apresentados permitem que sejam conhecidas diferentes soluções técnicas relacionadas às aplicações dos mAbs para tratamento de câncer de mama, além de auxiliar o desenvolvimento de políticas públicas que estimulem a nacionalização da produção de biológicos e biossimilares.

O receptor de fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER-2), também conhecido como receptor tirosina quinase erbB-2, é um receptor de tirosina quinase (RTK) da família dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

Esta seção do estudo visou identificar no banco de patentes depositadas no Brasil aquelas relacionadas à anticorpos monoclonais com aplicação do diagnóstico ou tratamento de câncer de mama associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente HER-2, que possam vir a ser desenvolvidos e comercializados como alternativas técnicas aos anticorpos trastuzumabe e pertuzumabe, descritos anteriormente.





SEÇÃO II

Criação de um banco de dados com os pedidos de patente depositados no Brasil relacionados a anticorpos associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente HER2

Os pedidos de patente referentes a anticorpos monoclonais para o tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente do tipo HER2+, foram identificados pela estratégia de busca descrita na Metodologia (Apêndice, Tabela 18). A busca foi elaborada em 4 blocos, de modo a facilitar a validação dos resultados. Em cada bloco foram selecionadas classificações de patente, a saber: International Patent Classification (IPC), Cooperative Patent Classification (CPC) e Derwent World Patents Index™ (DWPI Manual Codes) mais amplas ou mais restritas, sempre associadas a termos e a palavras-chave relacionadas, especialmente, ao câncer de mama HER2+, ou, ainda, associadas a outros receptores da família dos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR).

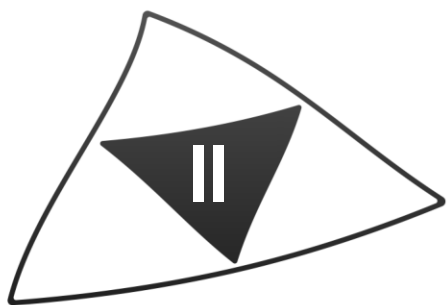
A busca foi realizada em dezembro de 2023, a partir da qual foram recuperadas 1.618 famílias de patente com documentos publicados no Brasil, com data de depósito entre 2003 e 2023, quando os resultados dos 4 blocos foram agrupados (Tabela 14).

Tabela 14. Quantitativos de famílias de pedidos de patente depositadas no Brasil recuperadas através dos diferentes blocos de estratégia de busca.

Blocos de busca	Número de famílias DWPI com pedido no Brasil
BLOCO 1	161
BLOCO 2	1.055
BLOCO 3	1.533
BLOCO 4	305
TOTAL	1.618

FONTE: DERWENT WORLD PATENTS INDEX (DWPI). ELABORAÇÃO PRÓPRIA





SEÇÃO II

Validação e tratamento da base de dados

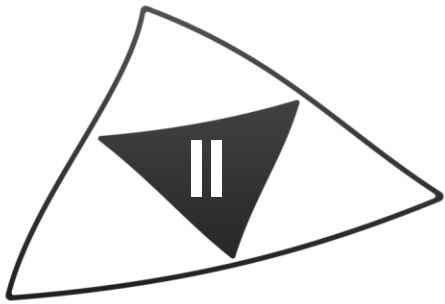
A validação e tratamento da base de dados levantada foram realizados através da busca por palavras-chave nos resumos reescritos disponíveis na base *Derwent Innovation* para os 1.618 pedidos de patente recuperados através da estratégia de busca apresentada no item anterior. Nesta etapa, foi feita a triagem dos documentos que efetivamente continham, no resumo DWPI, as palavras-chaves relacionadas ao tema. Esta etapa excluiu 200 documentos levando ao conjunto final de **1.418** documentos através da utilização de um *thesaurus* no programa VantagePoint® conforme Quadro 5.

Quadro 5. palavras/expressões utilizadas no thesaurus para tratamento do banco de dados de pedidos de patente relacionados a anticorpos associados aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR)

Palavras-chave relacionadas aos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR)

her2; erb; egfr; hegfr; "Epidermal growth factor receptor"; trastuzumab; pertuzumab; her-2; erbb2; erb-b2; cerb-B2; erb-B2; P185erbB2; c-erbB2; CD340; VSCN2; EGF

Para categorizar os pedidos de patente em função da matéria descrita, foi realizada uma busca nas reivindicações, além dos títulos e resumos reescritos da *Derwent Innovation* (DWPI), utilizando as estratégias descritas na Tabela 19 (Apêndice – Metodologia). O fluxograma da estratégia de busca, tratamento da base e categorização dos documentos está apresentado na Figura 19.



SEÇÃO II

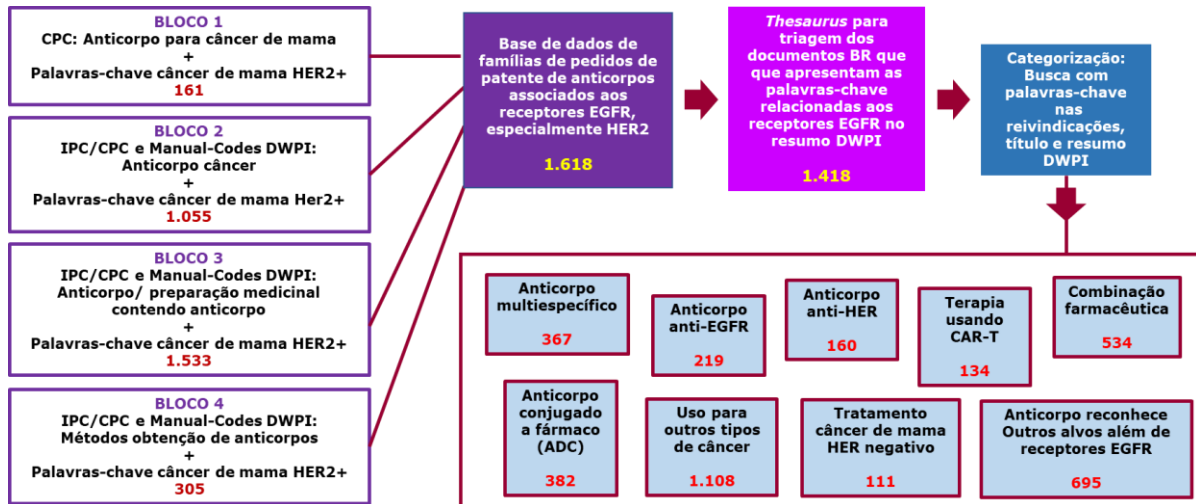
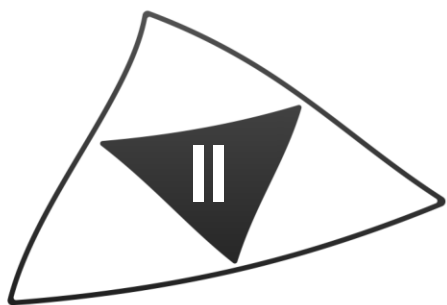


Figura 19. Representação da estratégia de busca, tratamento da base de dados e categorização dos pedidos de patente relacionados a anticorpos para diagnóstico e tratamento de câncer de mama envolvendo receptores EGFR, especialmente do tipo HER2+.

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA



SEÇÃO II

Panorama de depósito de pedidos de patente relacionados a anticorpos para diagnóstico e tratamento de câncer de mama envolvendo receptores EGFR, especialmente neoplasia do tipo HER2+

A análise da evolução de depósitos de pedidos relacionados a anticorpos para tratamento/diagnóstico de câncer de mama, especialmente HER2+, é apresentada na Figura 20, onde se observa um aumento significativo nos depósitos de pedidos de patente no Brasil nos últimos anos.

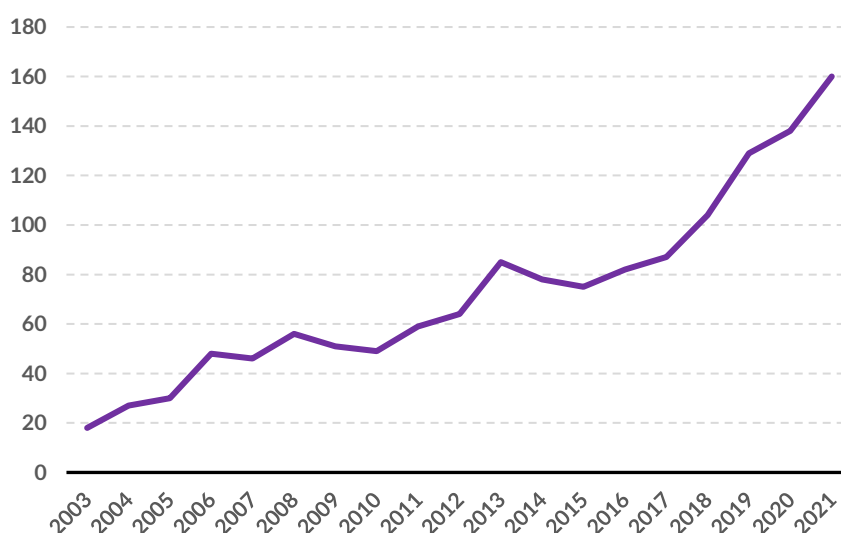


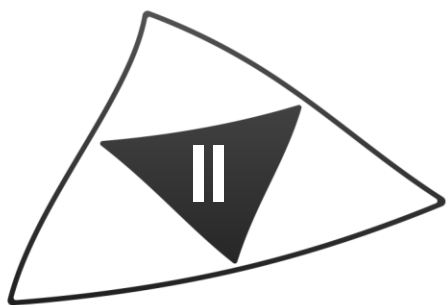
Figura 20. Número de pedidos de patentes depositados no Brasil relacionados a câncer envolvendo receptores EGFR com data de depósito entre 2003 e 2021⁶²

FONTE: DERWENT WORLD PATENTS INDEX (DWPI). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Dentre os pedidos depositados no Brasil, a maior parte (cerca de 54%) são pedidos cujo país de origem do depositante são os Estados Unidos da América. Suíça e Alemanha aparecem em segundo e terceiro lugar em relação à origem das tecnologias depositadas no INPI, com cerca de 11 e 7% dos pedidos, respectivamente, conforme a Figura 21. O Brasil aparece na 21ª posição como país de origem da tecnologia, com apenas 6 pedidos de patente depositados no período

⁶² O banco de dados que compõe a amostra deste estudo contém os documentos depositados e publicados até 2023, mas devido ao período de sigilo, e ao prazo de 30 meses para entrada em fase nacional dos pedidos PCT, os dados dos últimos anos não podem ser considerados consolidados e, portanto, não estão representados no gráfico.





SEÇÃO II

estudado (dados não mostrados). Cabe observar que os países de origem de todos os depositantes titulares de um mesmo pedido foram considerados, *ie.* um pedido com dois depositantes, um de origem francesa e outro de origem suíça, será contabilizado no gráfico nas colunas de ambos os países.

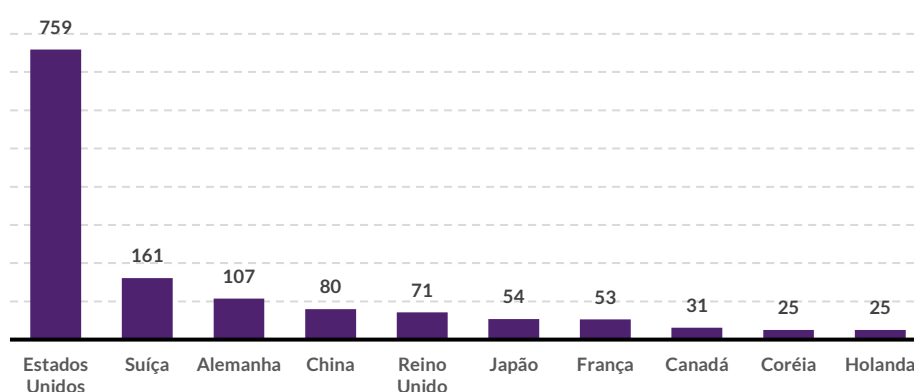


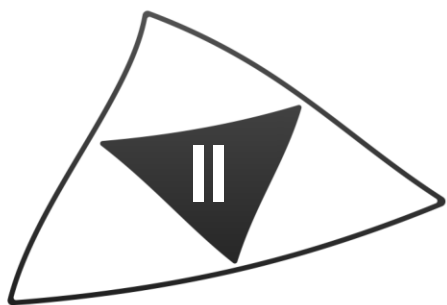
Figura 21. Número de pedidos de patente de acordo com a origem das tecnologias depositadas no Brasil, considerando como variável *proxy* o país de origem do depositante.

FONTE: DERWENT WORLD PATENTS INDEX (DWPI). ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Para a identificação dos depositantes destes pedidos no Brasil os pedidos identificados da DWPI foram cruzados com a Base de Informação Tecnológica do INPI (BINTEC). Os principais depositantes dos pedidos de patente depositados no Brasil são apresentados na Figura 22. Da mesma forma que a contagem do país de origem do depositante, no caso da contagem de pedidos por depositante, todos os co-titulares do pedido foram considerados, *ie.* um pedido em co-titularidade entre três instituições, por exemplo, será contabilizado uma vez para cada instituição. Importante notar ainda que, na construção da Figura 22, os pedidos de patente de uma mesma empresa, ainda que localizada em países diferentes, foram agrupados de modo a demonstrar a participação da empresa no cenário de patenteamento da tecnologia estudada. No entanto, no [painel de dados](#) disponibilizado, os pedidos estão separados de acordo com o país de residência da filial que realizou o depósito do pedido.

A Genentech, empresa de biotecnologia norte americana, lidera o *ranking* dos depósitos no Brasil no setor estudado. A empresa é tida como a primeira empresa de biotecnologia no mundo, tendo sido comprada pela farmacêutica suíça Roche em 2009, atuando como uma subsidiária independente desde então. É também a desenvolvedora do trastuzumabe e pertuzumabe, entre outros anticorpos. Vale notar na Figura 22 que o grupo econômico Roche responde por, pelos menos, 169 depósitos (incluindo depósitos de titularidade das subsidiárias





SEÇÃO II

Genentech, Hoffmann-La Roche e Roche Glycart)⁶³, cerca de 4,5 vezes o quantitativo da Novartis, que aparece como a terceira empresa com maior número de depósitos.

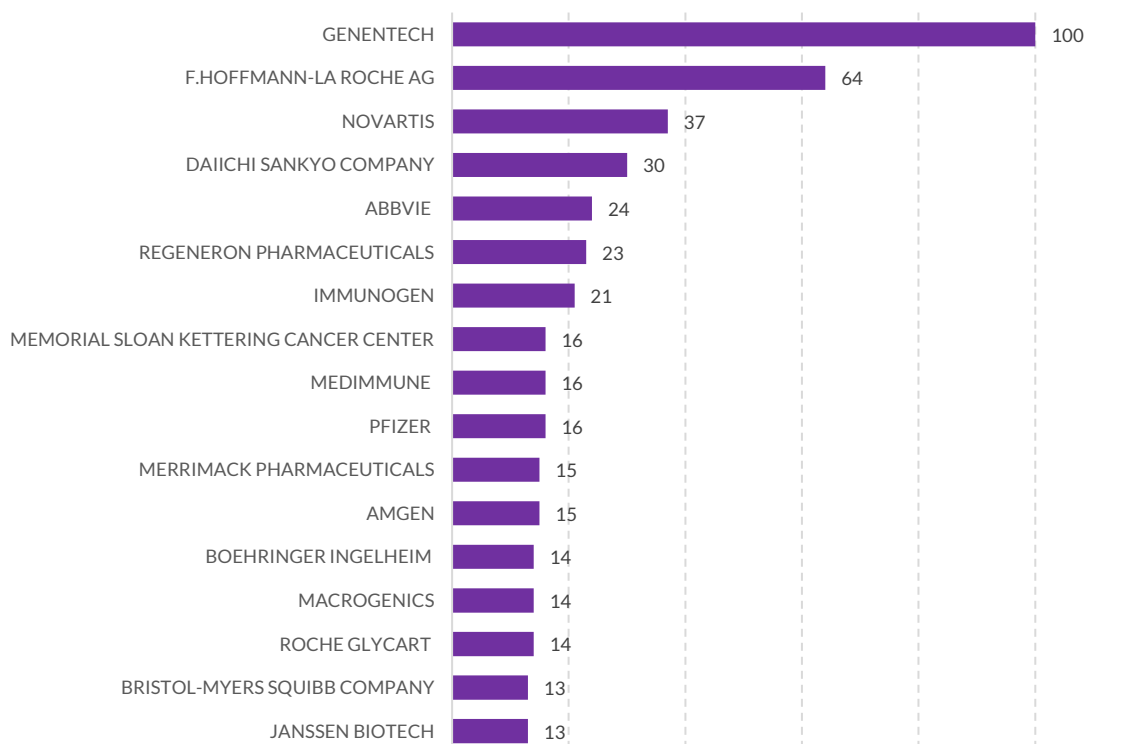


Figura 22. Principais depositantes⁶⁴ no Brasil de pedidos de patente relacionados a anticorpos para tratar ou diagnosticar câncer relacionados aos receptores EGFR

FONTE: BASE DE INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA DO INPI - BINTEC

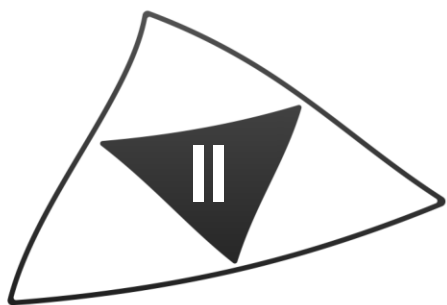
A família de patentes de uma determinada invenção é um indicador importante da relevância do pedido para a empresa, uma vez que a identificação dos pedidos que compõem a família demonstra os mercados de interesse para o produto estudado.

Desse modo foram avaliadas as famílias de patentes dos documentos depositados no Brasil. Cerca de 99% dos pedidos depositados no INPI foram via PCT, como apresentado na Figura 23. A Figura mostra também que a grande maioria dos pedidos depositados no Brasil tem

⁶³ Alguns pedidos são em co-titularidade entre as subsidiárias de forma que o total descrito não representa a soma dos pedidos individuais da Figura 22.

⁶⁴ Foram considerados os depositantes harmonizados constantes da base DWPI. Para cada pedido, todos os depositantes foram considerados na contagem.





SEÇÃO II

família depositada em pelo menos 1 dos IP5⁶⁵, o que indica serem documentos relevantes, uma vez que buscam a proteção no mercado mundial. Canadá e Austrália também são mercados relevantes para as invenções descritas nestes pedidos de patente.

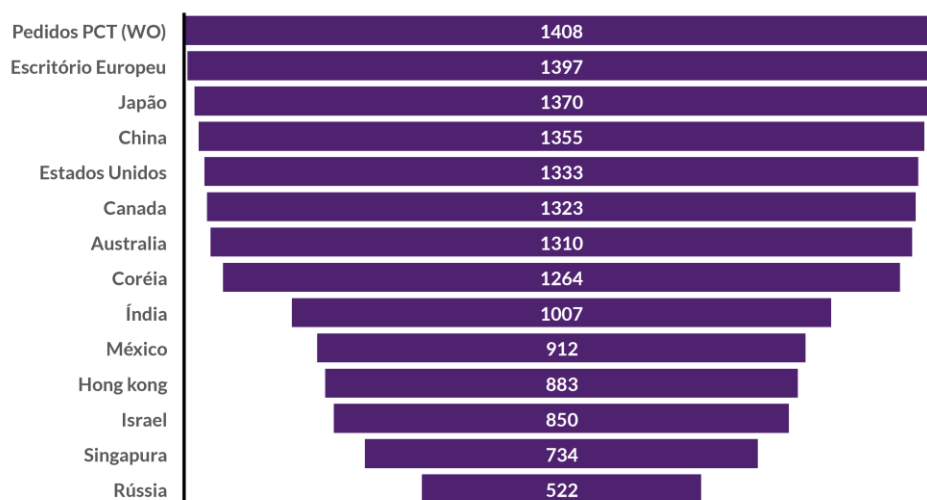


Figura 23. Distribuição dos pedidos de patente equivalentes aos depositados no INPI em relação aos correspondentes da família depositados em outros escritórios no mundo

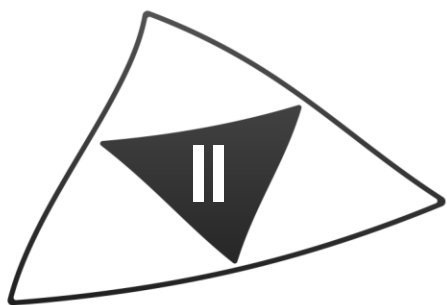
FONTE: DERWENT WORLD PATENTS INDEX. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

A análise do andamento destes pedidos no INPI pode ser observada na Figura 24, onde se identifica que quase 46% destes pedidos ainda se encontra pendente de decisão (dados de andamento levantados em junho de 2024). Por outro lado, 44% dos pedidos são considerados “não válidos”⁶⁶, enquanto 9% da amostra correspondem a patentes vigentes.

⁶⁵ IP5 é um fórum dos cinco maiores escritórios de propriedade intelectual do mundo, a saber: Escritório de Marcas e Patentes dos EUA (USPTO), o Escritório Europeu de Patentes (EPO), o Escritório de Patentes do Japão (JPO), o Escritório Coreano de Propriedade Intelectual (KIPO) e a Administração Nacional de Propriedade Intelectual (CNIPA anteriormente SIPO) na China.

⁶⁶ Entre as “não válidas” estão pedidos que foram arquivados definitivamente ou indeferidos definitivamente. Nove pedidos foram de patentes concedidas, mas que não pagaram carta patente, perdendo, portanto, seu direito de exclusividade sobre a invenção.





SEÇÃO II

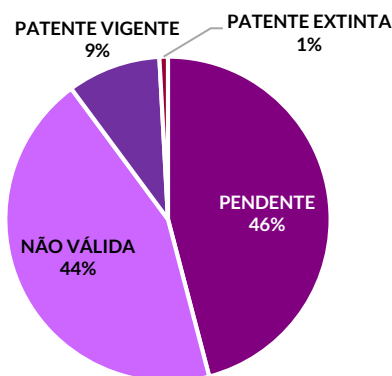


Figura 24. *Status* de tramitação dos pedidos de patente no INPI (Junho 2024)

FONTE: BASE DE INFORMAÇÃO TECNOLÓGICA DO INPI - BINTEC

Uma das formas de se agilizar o exame de um pedido de patente no Brasil é fazendo uso de um dos diferentes programas de trâmite prioritário de patentes oferecidos pelo INPI⁶⁷, dos quais pode-se ressaltar o trâmite prioritário para algumas tecnologias relacionadas à saúde – tais como o câncer, além de outras formas de trâmite prioritário no INPI como: o PPH (*Patent Prosecution Highway*), pedidos de depositantes ICTs, *startups*, micro e pequenas empresas, entre outros. Neste contexto, o Ministério da Saúde também pode solicitar, via ofício, a priorização do exame técnico de pedidos de patente que julgar importante apresentarem uma decisão em tempo mais curto. Os pedidos de patente que atendem aos requisitos e são considerados aptos para o trâmite prioritário são decididos em tempo médio de 8 (oito) meses a contar da data de requerimento do trâmite prioritário (dados referentes a requerimentos feitos durante o ano de 2023⁶⁸).

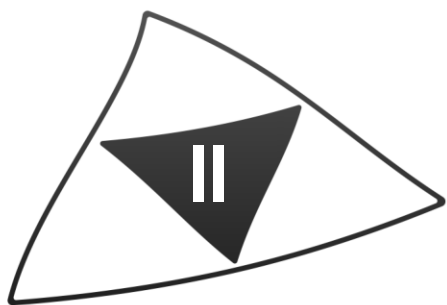
Na amostra analisada, 26 pedidos de patente tiveram solicitação de trâmite prioritário concedida no INPI, sendo duas requeridas pelo MS. Dentre os pedidos com trâmite prioritário, 10 são atualmente patentes concedidas, 8 ainda aguardam o fim do exame técnico e 7 foram indeferidos - onde 3 estão em recurso contra o indeferimento. Um pedido foi arquivado definitivamente (dados de junho 2024).

Com o objetivo de melhor compreender os diferentes escopos de pedidos de patente relacionados aos anticorpos com aplicação no tratamento e/ou diagnóstico de câncer relacionados aos receptores EGFR, foi elaborado uma nova busca com palavras-chave referentes a nove categorias de pedidos. A busca foi realizada nos títulos e resumos reescritos da base *Derwent Innovation* (DWPI) e nas reivindicações dos pedidos, utilizando as palavras-chave descritas na Tabela 19 (Apêndice – Metodologia). Cabe ressaltar que um mesmo pedido

⁶⁷ Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tramite-prioritario/accelere-seu-exame>

⁶⁸ Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tramite-prioritario/estatisticas-gerais>





SEÇÃO II

pode ter sido classificado em mais de uma categoria, de modo que a soma dos quantitativos individuais de cada categoria não correspondem ao total de pedidos da amostra. A Figura 25 representa os quantitativos encontrados para cada categoria. Usando a metodologia descrita 97% dos pedidos foram classificados em pelo menos uma das categorias.

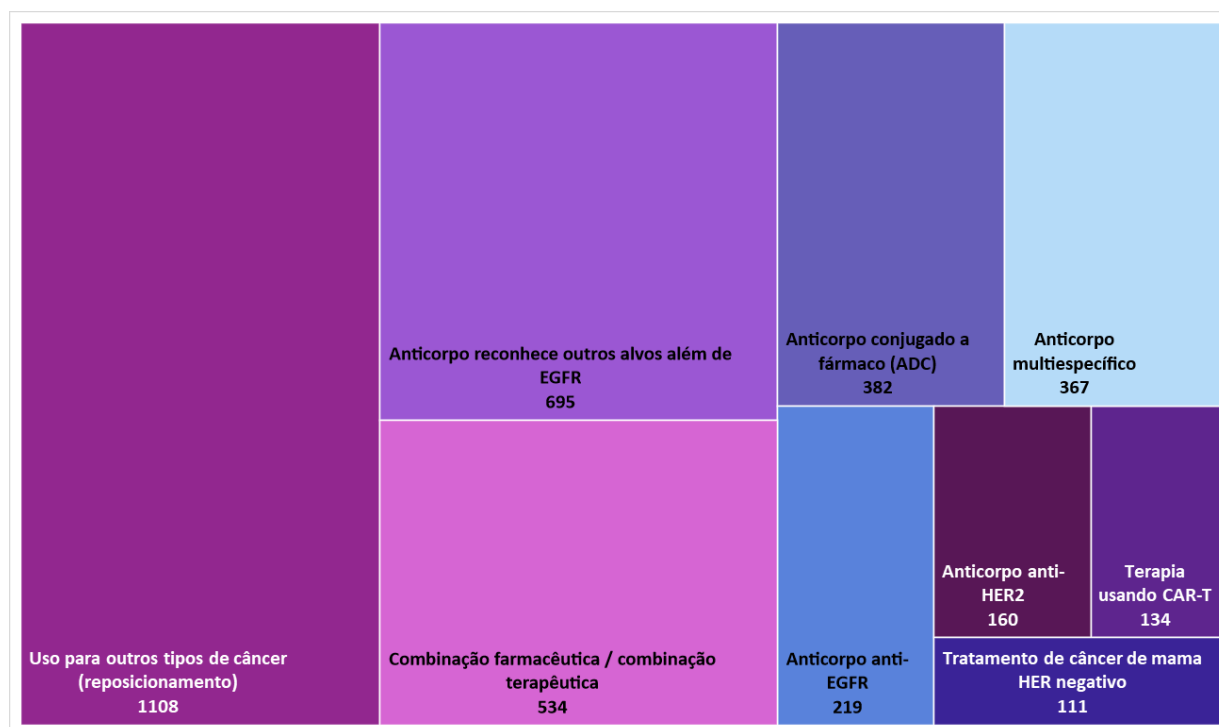
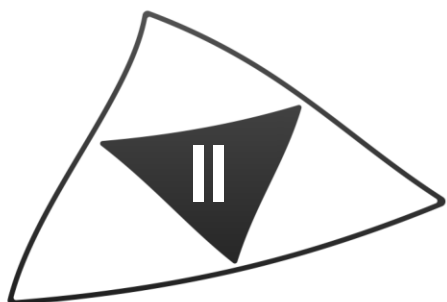


Figura 25. Categorização dos pedidos referentes a anticorpos com aplicação no tratamento e/ou diagnóstico de câncer relacionado à receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR).

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Os tipos de câncer que mais aparecem citados nos resumos e reivindicações dos pedidos de patente identificados neste estudo, além do câncer de mama, são as neoplasias de bexiga, cabeça e pescoço, colorretal e próstata.

Em relação aos outros alvos além dos receptores da família EGFR, que são citados nos pedidos de anticorpos multiespecíficos, anticorpos conjugados e combinação farmacêutica ou de tratamento, o alvo mais citado é o CD20, um importante marcador de linfócitos B. Outros alvos comumente citados são também o CD3, essencial para a ativação dos linfócitos T, o receptor VEGF (do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*) e diferentes interleucinas (dados não mostrados).



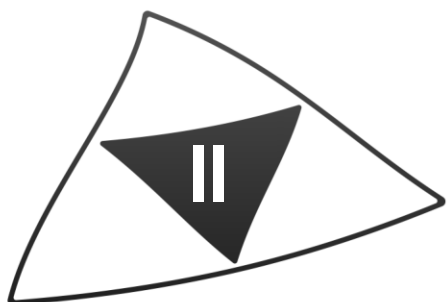
SEÇÃO II

A tabela 15 apresenta os principais depositantes para cada uma das nove categorias identificadas no estudo, indicando ainda o quantitativo de pedidos encontrados para estes depositantes em cada categoria. Adicionalmente podemos observar na tabela os principais países de origem das tecnologias depositadas no Brasil para cada categoria.

Tabela 15. Principais depositantes dos pedidos de patente para cada uma das 9 categorias descritas e principais países de origem dos depositantes destas tecnologias no Brasil⁶⁹.

CATEGORIAS	DEPOSITANTE (INPI)	PAIS DO DEPOSITANTE
USO PARA OUTROS TIPOS DE CÂNCERES (REPOSICIONAMENTO) [1.108]	GENENTECH INC-[US] [71]; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG-[CH] [31]; NOVARTIS AG-[CH] [31]; DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED-[JP] [25]; REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [19]; ABBVIE INC.-[US] [18]; IMMUNOGEN, INC.-[US] [18]; MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER-[US] [15]; MACROGENICS, INC-[US] [14]; MEDIMMUNE LIMITED-[GB] [13]	Estados Unidos [610]; Suíça [107]; Alemanha [77]; China [64]; Reino Unido [58]; Japão [50]; França [39]; Canadá [28]; Coreia [19]; Holanda [16]
ANTICORPO RECONHECE OUTROS ALVOS ALÉM DE RECEPTORES DO GRUPO EGFR [695]	GENENTECH INC-[US] [31]; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG-[CH] [22]; REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [17]; IMMUNOGEN, INC.-[US] [14]; MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER-[US] [13]; NOVARTIS AG-[CH] [13]; ABBVIE INC.-[US] [12]; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH-[DE] [11]; FATE THERAPEUTICS, INC.-[US] [9]; MACROGENICS, INC-[US] [9];	Estados Unidos [383]; Suíça [60]; Alemanha [59]; China [43]; Reino Unido [43]; França [23]; Japão [18]; Canadá [15]; Coreia [14]; Dinamarca [12]
COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA [534]	GENENTECH INC-[US] [36]; NOVARTIS AG-[CH] [25]; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG-[CH] [22]; ABBVIE INC.-[US] [16]; MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER-[US] [10]; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH-[DE] [10]; REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [9]; FATE THERAPEUTICS, INC.-[US] [9]; DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED-[JP] [9]; AMGEN INC-[US] [8]	Estados Unidos [303]; Suíça [66]; Alemanha [51]; Reino Unido [25]; França [20]; Japão [18]; China [17]; Canadá [13]; Coreia [9]; Holanda [9]
ANTICORPO CONJUGADO A FÁRMACO (ADC) [382]	GENENTECH INC-[US] [230]; DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED-[JP] [25]; IMMUNOGEN, INC.-[US] [19]; ABBVIE INC.-[US] [18]; MEDIMMUNE LIMITED-[GB] [13]; REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [13]; SEAGEN INC.-[US] [11]; SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD-[CN] [7]; JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.-[CN] [7];	Estados Unidos [210]; China [43]; Japão [32]; Suíça [24]; Reino Unido [21]; Alemanha [17]; Canadá [16]; França [16]; Holanda [9]; Coreia [8]

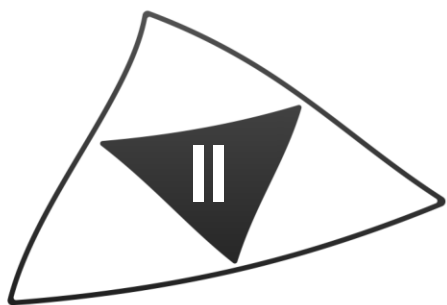
⁶⁹ Os números entre colchetes indicam os quantitativos de pedidos.



SEÇÃO II

CATEGORIAS	DEPOSITANTE (INPI)	PAIS DO DEPOSITANTE
ANTICORPO MULTIESPECÍFICO [367]	GENENTECH INC-[US] [23]; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG-[CH] [20]; REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [14]; MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [12]; JANSSEN BIOTECH, INC.-[US] [10]; MERUS N.V.-[NL] [9]; FATE THERAPEUTICS, INC.-[US] [8]; ROCHE GLYCARD AG-[CH] [8]; ABBVIE INC.-[US] [7]; MACROGENICS, INC.-[US] [7]; ABBOTT LABORATORIES-[US] [7]; AMGEN INC-[US] [7]	Estados Unidos [201]; China [43]; Suíça [40]; Alemanha [29]; França [16]; Holanda [11]; Canadá [8]; Reino Unido [8]; Dinamarca [7]
ANTICORPO anti-EGFR [219]	ABBVIE INC.-[US] [15]; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG-[CH] [14]; ABBOTT LABORATORIES-[US] [8]; GENENTECH INC-[US] [8]; MERUS N.V.-[NL] [6]; AMUNIX OPERATING INC.-[US] [5]; NOVARTIS AG-[CH] [5]; MACROGENICS, INC-[US] [5]; DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED-[JP] [5]	Estados Unidos [111]; Suíça [29]; Alemanha [23]; China [14]; França [11]; Japão [10]; Dinamarca [8]; Holanda [6]; Reino Unido [5]
ANTICORPO anti-HER2 [160]	F.HOFFMANN-LA ROCHE AG-[CH] [10]; ABBVIE INC.-[US] [9]; GENENTECH INC-[US] [6]; AMUNIX OPERATING INC.-[US] [5]; MACROGENICS, INC-[US] [5]; MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.-[US] [5]; ABBOTT LABORATORIES-[US] [4]; NOVARTIS AG-[CH] [4]; DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED-[JP] [4]; CYTOMX THERAPEUTICS, INC.-[US] [4]; SEAGEN INC.-[US] [4]; GENMAB A/S-[DK] [4]; MERUS N.V.-[NL] [4]; ZYMEWORKS INC.-[CA] [4]	Estados Unidos [83]; Suíça [22]; Alemanha [12]; China [12]; Japão [9]; Dinamarca [5]; França [5]; Canadá [4]; Holanda [4]
TERAPIA USANDO CAR-T [134]	FATE THERAPEUTICS, INC.-[US] [9]; MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER-[US] [7]; NOVARTIS AG-[CH] [6]; JUNO THERAPEUTICS INC-[US] [6]; BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM-[US] [5]; THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA-[US] [5]; HANGZHOU DAC BIOTECH CO., LTD-[CN] [4]; A2 BIOTHERAPEUTICS, INC.-[US] [4]; BLUEBIRD BIO, INC.-[US] [3]; KITE PHARMA, INC.-[US] [3]; 2SEVENTY BIO, INC.-[US] [3]; IMPACT-BIO LTD.-[IL] [3]; ALETA BIOTHERAPEUTICS INC.-[US] [3]	Estados Unidos [100]; China [10]; Suíça [9]; Reino Unido [6]; França [4]; Israel [4]; Alemanha [3]; Itália [2]
TRATAMENTO PARA CÂNCER DE MAMA HER NEGATIVO [11]	ABBVIE INC.-[US] [5]; SEAGEN INC.-[US] [5]; BOLT BIOTHERAPEUTICS, INC.-[US] [4]; AMUNIX OPERATING INC.-[US] [4]; CYTOMX THERAPEUTICS, INC.-[US] [4]; GENMAB A/S-[DK] [4]; BAYER AKTIENGESELLSCHAFT-[DE] [3]; ZYMEWORKS INC.-[CA] [3]; AKESO BIOPHARMA, INC.-[CN] [3]; MERCK SHARP & DOHME CORP.-[US] [3]; INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)-[FR] [3]; GENENTECH INC-[US] [3]; EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.-[JP] [3]	Estados Unidos [62]; Alemanha [9]; Canadá [8]; China [7]; Suíça [7]; Reino Unido [6]; Japão [5]; Dinamarca [4]; França [4];

FONTE: BINTEC; ELABORAÇÃO PRÓPRIA

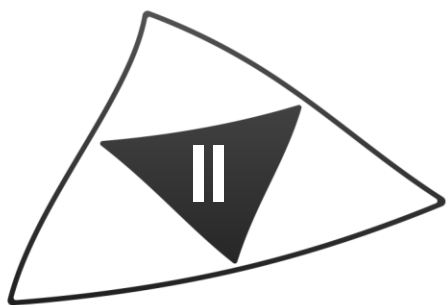


SEÇÃO II

Os pedidos de patente identificados nessa seção do estudo foram organizados na forma de um painel de dados interativo que pode ser acessado [aqui](#). O painel possibilita a utilização de diversos filtros e os dados bibliográficos dos pedidos podem ser baixados diretamente do painel de dados em formato Excel, de modo a facilitar análise dos documentos de interesse.

Por fim, foi realizado um levantamento na base *Cortellis* CDDI dos testes clínicos em estágio avançado (Fase III ou superior) envolvendo anticorpos monoclonais que tem como alvo receptores da família EGFR (Quadro 6), e, portanto, podem vir a ser utilizadas como novas terapias no tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama relacionados à expressão alterada destes receptores. Aparecem nos ensaios clínicos tanto novos anticorpos anti-HER2, como conjugados de anticorpos anti-HER-fármacos (ADC), além de anticorpos multiespecíficos.





SEÇÃO II

Quadro 6. Novos produtos em fase de testes clínicos avançados (Fase III) que podem vir a serem utilizados como novas terapias para cânceres, cujo alvo está relacionado aos receptores da família EGFR.

Nome	Definição	Estágio	Desenvolvedores	Doenças	Patentes WO	Patente BR
Margetuximab (Margenza)	Imunoglobulina G1, quimérico camundongo-humano otimizado anti- HER2	Registrado FDA	Green Cross (GC Biopharma) MacroGenics; Zai Lab	Câncer de mama	WO2007024249; WO2016201051; WO2018055023; WO2022120014	N/A
Trastuzumab duocarmazine	Conjugado anticorpo-fármaco de anticorpo monoclonal IgG1 kappa humanizado direcionado a HER2 (trastuzumabe) conjugado ao pró-fármaco seco-duocarmicina hidroxibenzamida-azaindol (seco-DUBA)	Pré-Registrou FDA	Byondis (NL); Medac (DE); Synthon (NL)	Câncer de mama; Câncer genitourinário	WO2011133039; WO2015104385; WO2015104373; WO2015185142; WO2017009255; WO2017050846; WO2019101850; WO2019241599; WO2020078905; WO2020094561; WO2021077317; WO2021144474; WO2021156289	BR112012026953; BR112016015848; BR112018005494; BR112021008293; BR112022015062
Zanidatamab	Anticorpo biparatópico IgG1-kappa direcionado a dois epitopos diferentes (biparatópicos) da proteína HER2; baseado na plataforma Azymetric™	Pré-Registrou FDA	BeiGene (CN) Jazz Pharm (GB); Zymeworks;	Cânceres de mama, estômago e gastrointestinal	WO2016179707	N/A
Zenocutuzumab	Anticorpo kappa IgG1 humano biespecífico compreendendo uma ligação Fab ao antígeno direcionado ao receptor HER2 e outro Fab direcionado a HER3	Pré-Registrou FDA	Merus (NL)	Cânceres de mama, ovário, pulmões e gastrointestinal	WO2018182422; WO2018182421; WO2018182420; WO2021080428; WO2022098233; WO2024030027	BR112019020508; BR112019020507;
FS-1502	Conjugado anticorpo-droga sendo um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2 (erbB2) conjugado com monometil auristatina F (MMAF) por meio de autoimolação.	Fase III de ensaios clínicos	Iksuda Therapeutics; LigaChem Biosc; Shanghai Fosun Pharm (CN)	Câncer de mama; Tumores sólidos	WO2015182984	BR112016027722
Anbenitamab	Anticorpo IgG1-kappa tetravalente humanizado anti-domínios ECD4 e ECD2 do HER2, EGFR2.	Fase III de ensaios clínicos	Jiangsu Alphamab Biopharm. (CN); Sanofi (FR); Shanghai JMT-Bio (CN)	Cânceres de mama, estômago e gastrointestinal	WO2021190636; WO2021144474; WO2021110107	N/A
SHR-A1811	Conjugado anticorpo-fármaco do trastuzumabe ao inibidor da topoisomerase.	Fase III de ensaios clínicos	Jiangsu Hengrui (CN)	Cânceres de mama, cervical, gastrointestinal e colorretal	N/A	N/A
Coprelotamab	Anticorpo monoclonal IgG1-kappa humanizado direcionado ao receptor erbB2 humano (HER2)	Fase III de ensaios clínicos	BioCND (KR); Genor Biopharma (CN)	Câncer de mama	N/A	N/A
Inetetamab	Biossimilar do trastuzumabe em ensaios clínicos de fase III para o tratamento do câncer de mama metastático.	Fase III de ensaios clínicos	Shanghai CP GuoJian Pharmaceutical (Sunshine Guojian Pharmaceutical) (CN)	Câncer de mama	N/A	N/A

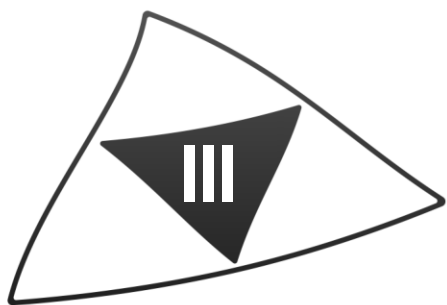
FONTE: CORTELLIS CDDI (2023). ELABORAÇÃO PRÓPRIA



SEÇÃO III

Visão das Empresas





SEÇÃO III

Visão das empresas

Autores: Ricardo Medeiros de Castro (CADE) & Irene von der Weid (INPI)

Esta seção apresenta um compilado de trechos das respostas⁷⁰ obtidas através de questionários enviados pelo CADE à CMED e às diferentes empresas que atuam no setor de produção e/ou comercialização de produtos terapêuticos biológicos, especialmente anticorpos terapêuticos. O objetivo deste questionário foi buscar entender os principais desafios e gargalos encontrados para o desenvolvimento e comercialização de biológicos no Brasil. A fim de manter o sigilo das informações obtidas, a análise será apresentada de forma compilada e a identificação das empresas não será divulgada.

CMED e a regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil

Para avaliar questões mercadológicas relacionadas aos anticorpos monoclonais, foi inicialmente enviado um ofício⁷¹ para Secretaria da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, em 20 de dezembro de 2023, por meio do qual foram solicitadas diversas informações sobre o tema.

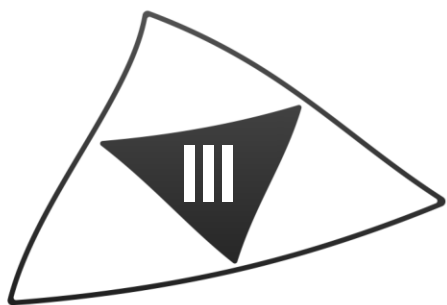
A CMED tem por objetivos a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Assim, no exercício de sua atividade regulatória, a CMED rotineiramente define diretrizes e procedimentos relativos à regulação econômica exclusiva do mercado de medicamentos; estabelece critérios para fixação e ajuste de preços de medicamentos; define critérios para a fixação dos preços dos produtos novos e novas apresentações de medicamentos; propõe a adoção de legislações e regulamentos referentes à regulação econômica do mercado de medicamentos; zela pela proteção dos interesses do consumidor de medicamentos; decide sobre a aplicação de penalidades referentes ao mercado de medicamentos, previstas na Lei nº 8.078/1990; dentre outras atribuições previstas no art. 6º da Lei nº 10.742, de 06 de outubro de 2003 (lei de criação da CMED).

A regulação econômica do mercado farmacêutico brasileiro encontra-se fundamentada em um modelo de teto de preços (*price cap regulation*), em que são estabelecidos critérios específicos para fixação e ajustes de preços máximos de comercialização dos medicamentos. Por meio desse modelo, a CMED define os preços máximos permitidos para a venda dos medicamentos no mercado nacional. Desta forma, tanto o Preço de Fábrica (PF) quanto o Preço

⁷⁰ Alguns temas considerados sensíveis para as partes envolvidas não foram abordados neste estudo.

⁷¹ Ofício 11481/2023/DEE/CADE





SEÇÃO III

Máximo ao Consumidor (PMC), são basilares, considerados como parâmetro, a partir dos quais a comercialização de medicamentos será considerada uma prática abusiva, passível de penalidades. A determinação dos preços máximos de comercialização leva em consideração a referência externa de preços (*External Reference Pricing System*), avaliação de tecnologias em saúde (*Health Technology Assessment*) e análise farmacoeconômica (*pharmacoeconomics analysis*)⁷². O objetivo desta metodologia é trazer os preços dos medicamentos no Brasil para parâmetros internacionais onde o mercado de medicamentos é regulado e, ao mesmo tempo, evitar que medicamentos tenham, no País, preços acima dos permitidos para a comercialização no mercado internacional.

Adicionalmente, a CMED introduziu as boas práticas adotadas primeiramente em países do norte da Europa, que é o uso da Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para poder comparar tecnologias diferentes e existência de ganhos terapêuticos. Essa nova ferramenta foi muito importante para que o Brasil não importasse terapias novas, caras e ineficientes no lugar de terapias antigas, baratas e eficientes.

Anticorpos monoclonais vendidos no Brasil

Solicitou-se à CMED que fossem relacionados os medicamentos vendidos no Brasil que se classificassem nos seguintes ATC⁷³ nível 4 (ATC4) (ou outros que eventualmente pudessem representar anticorpos monoclonais):

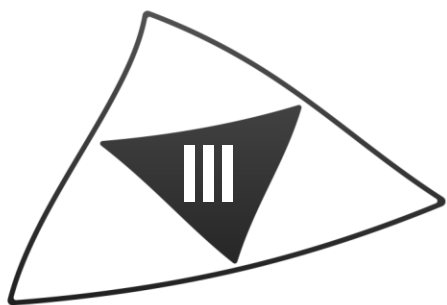
- L1G1 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, CD20
- L1G2 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, VEGF/VEGFR
- L1G3 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, HER-2
- L1G4 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, EGFR
- L1G5 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, PD-1/PD-L1
- L1G5 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, PD-1/PD-L2
- L1G9 - Anticorpos Monoclonais Antineoplásicos, OUTROS

O Quadro 7 apresenta os princípios ativos, dentro destes ATCs, que foram comercializados no Brasil, no primeiro semestre de 2023. Foram destacados no Quadro 7 aqueles que foram tratados na Seção 1 deste estudo (além das combinações do trastuzumabe com agentes quimioterápicos deruxtecana e entasina – não analisados no estudo).

⁷² Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004

⁷³ Código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*): sigla utilizada para a classificação Anatômica Terapêutica Química dos fármacos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.



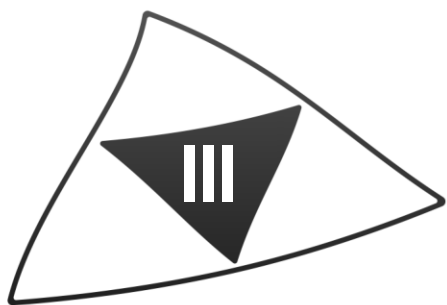


SEÇÃO III

Quadro 7. Anticorpos monoclonais antineoplásicos comercializados do Brasil no primeiro semestre de 2023.

Medicamentos						
ADALIMUMABE	BEVACIZUMABE	CETUXIMABE	EVOLOCUMABE	ISATUXIMABE	PALIVIZUMABE	SECUQUINUMABE
ALENTUZUMABE	BLINATUMOMABE	DARATUMUMABE	FREMANEZUMABE	IXEQUIZUMABE	PANITUMUMABE	SILTUXIMABE
ALIROCUMABE	BRENTUXIMABE VEDOTINA	DENOSUMABE	GALCANEZUMABE	LANADELUMABE	PEMBROLIZUMABE	TEZEPELUMABE
AMIVANTAMABE	BRODALUMABE	DOSTARLIMABE	GENTUZUMABE OZOGAMICINA	MEPOLIZUMABE	PERTUZUMABE	TOCILIZUMABE
ANIFROLUMABE	BROLUCIZUMABE	DUPILUMABE	GOLIMUMABE	NATALIZUMABE	RAMUCIRUMABE	TRASTUZUMABE
ATEZOLIZUMABE	BUROSUMABE	DURVALUMABE	GUSELCUMABE	NIVOLUMABE	RANIBIZUMABE	TRASTUZUMABE DERUXTECANA
AVELUMABE	CANAQUINUMABE	ECULIZUMABE	IDARUCIZUMABE	OBINUTUZUMABE	RISANQUIZUMABE	TRASTUZUMABE ENTANSINA
BELIMUMABE	CAPLACIZUMABE	ELOTUZUMABE	INFLIXIMABE	OCRELIZUMABE	RITUXIMABE	TRASTUZUMABE; PERTUZUMABE
BENRALIZUMABE	CEMIPLIMABE	EMICIZUMABE	INOTUZUMABE OZOGAMICINA	OFATUMUMABE	ROMOSOZUMABE	USTEQUINUMABE
BETADINUTUXIMABE	CERTOLIZUMABE PEGOL	ENFORTUMABE VEDOTINA	IPILIMUMABE	OMALIZUMABE	SACITUZUMABE GOVITECANA	VEDOLIZUMABE

FONTE: CMED



SEÇÃO III

Questionários para as empresas do setor

A partir dos dados fornecidos pela CMED foram expedidos 30 ofícios para empresas que atuam no referido setor. A última resposta recebida foi verificada no dia 5 de junho de 2024. Uma vez que muitas empresas solicitaram apresentar resposta apenas em caráter de acesso restrito, os principais resultados serão apresentados de forma compilada e anônima. Ademais, frise-se que os membros do GTIPI participaram da análise das referidas respostas, selecionando aquelas entendidas como as mais relevantes de serem reportadas.

O objetivo desta seção é identificar os tópicos apontados como críticos pelas empresas produtoras/comercializadoras de medicamentos biológicos no Brasil, em relação aos desafios tecnológicos, de regulamentação e/ou relacionados às questões de propriedade industrial no setor. Nesse sentido, os principais desafios e sugestões destacados pelas empresas serão apresentados da forma como foram mencionados nas respostas ao ofício, sem que seja discutida a pertinência dos mesmos ou apresentado qualquer contraponto.

➤ Desafios tecnológicos na produção de medicamentos biológicos

As empresas foram questionadas em relação à produção de biológicos, tipos de biológicos produzidos, e, mais especificamente se produziam anticorpos monoclonais (mAbs). Muito embora a resposta não fosse restrita à produção no Brasil, verificou-se que, dos 30 respondentes, apenas 4 das empresas oficiadas informaram que produzem mAbs ou medicamentos biológicos no Brasil.

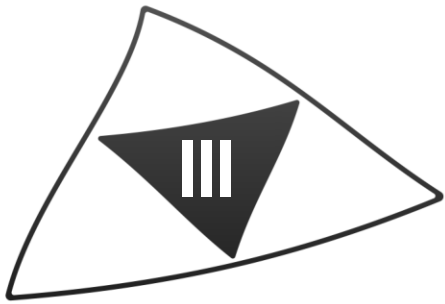
Observou-se que a totalidade da produção desses biológicos pelas empresas que tem produção no país encontra-se no estado de São Paulo. Ademais, poucas empresas indicaram que o Brasil seria o local onde estariam concentrados esforços de pesquisa e desenvolvimento. A grande maioria das empresas informou apenas comercializar no Brasil medicamentos produzidos em outros países, como Coreia do Sul, Dinamarca, Itália, Alemanha, Suíça e Estados Unidos.

Desafios para produção em larga escala de medicamentos biológicos

Dentre as 30 empresas respondentes, 2 disseram não haver problemas, 20 responderam que esta pergunta não se aplicava às suas atividades e apenas 8 indicaram as dificuldades encontradas. Entre as dificuldades elencadas pelas empresas para os principais desafios enfrentados na produção de medicamentos biológicos no Brasil podemos citar:

- **A complexidade do processo de produção;**
- **A necessidade de importação de materiais e insumos não produzidos no Brasil;**
- **O alto custo da tecnologia;**





SEÇÃO III

- **A necessidade de treinamento e mão-de-obra especializada, extremamente qualificada e com conhecimentos específicos;**
- **O longo prazo para aquisição de equipamentos da cadeia produtiva;**
- **Falta de assistência técnica especializada para equipamentos e linhas produtivas nacionais;**
- **Longo prazo para os processos regulatórios; e**
- **Capacitação técnica dos profissionais em ambiente BPF (Boas Práticas de Fabricação), com tecnologia single-use e escala industrial.**

Ademais, os dados coletados indicam que além do rendimento baixo característico de muitos processos biotecnológicos, a demanda de mercado ainda é relativamente baixa no país.

Por fim, referiu-se que, dado que o fornecimento de matérias-primas e equipamentos na sua grande maioria são importados, os prazos de importação de insumos críticos e peças de reposição de equipamentos são extensos e, por vezes, há atrasos que podem causar impactos relevantes nos cronogramas de trabalho. Neste sentido, foram levantadas hipóteses relacionadas às crises geopolíticas capazes de afetar a importação de insumos essenciais.

Desafios relacionados a importação de insumos para a fabricação de medicamentos biológicos

Das 30 empresas respondentes, apenas 4 (quatro) fazem importação de insumos para a fabricação dos seus produtos biológicos, enquanto que as demais já importam o fármaco pronto, para apenas comercializá-lo.

Os principais insumos importados são matérias-primas (meio de cultivo, excipientes), resinas cromatográficas e materiais *single-use* (filtros, mangueiras e "bags"), sendo os países mais relevantes nesse processo de importação os Estados Unidos, Suécia, Japão e Alemanha.

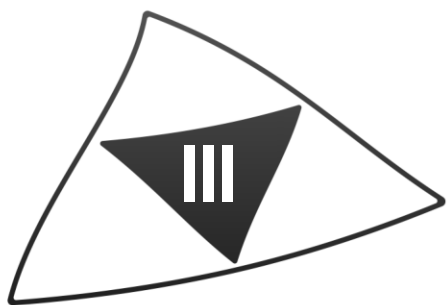
Desafios e impactos decorrentes do fornecimento local de insumos

Considerando o fato de que a maioria das empresas importa o produto acabado, apenas 3 (três) empresas, 10% das respondentes, disseram haver dificuldade na importação destes insumos. Em relação aos insumos que são fornecidos nacionalmente, em sua maioria, possuem fabricação em outros países, apenas com distribuição local, o que muitas vezes aumenta o *leadtime*⁷⁴ e custo destes insumos.

Dezenove das trinta empresas pesquisadas mencionaram que possuem parcerias ou colaborações com instituições de pesquisa ou outras empresas na área de desenvolvimento ou produção desses medicamentos biológicos (no Brasil e/ou no exterior).

⁷⁴ *Leadtime* pode ser definido como um ciclo de produção, ou seja, o tempo gasto pelo sistema de produção para que a matéria-prima se transforme em item finalizado, pronto para entrega.





SEÇÃO III

➤ Desafios regulatórios no desenvolvimento, produção e/ou comercialização de biológicos no Brasil

Dezenove das trinta empresas pesquisadas indicaram haver desafios regulatórios específicos relacionados à produção ou comercialização de medicamentos biológicos no Brasil. Os principais desafios indicados pelas empresas estão listados a seguir:

Tempo regulatório: Alegou-se que a existência de longos prazos para registro e alterações pós-registro que podem impactar a disponibilidade de novas tecnologias e levar ao desabastecimento.

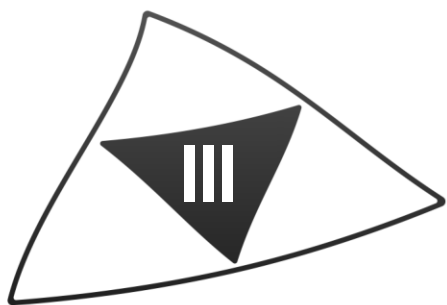
Mercado público e privado: Alegou-se que o rito de incorporação de novas tecnologias pela CONITEC apresenta desafios significativos para a indústria farmacêutica de modo geral, dado o tempo e custo do processo. Foi mencionado também a complexidade de negociação de preços com o Ministério da Saúde e acesso ao mercado privado, uma vez que a incorporação de uma tecnologia no SUS pode influenciar as decisões de cobertura de planos de saúde privados e hospitais particulares, afetando indiretamente a disponibilidade e o acesso aos produtos da indústria farmacêutica.

Transparência de preços no setor público: Atualmente, as compras públicas exigem total transparência de preços nos processos de licitação governamental. Todavia, uma empresa alegou que, embora as vendas públicas no Brasil representem menos de 1% do mercado farmacêutico global, as exigências de transparência de preços no Brasil podem influenciar estratégias de precificação de um determinado produto em vários outros países devido ao Preço de Referência Internacional (“PRI”). Isso poderia, portanto, desincentivar estratégias de precificação mais agressivas no Brasil, em decorrência de potenciais repercussões negativas na precificação em outros mercados, que possuem diferentes formas de acesso e populações distintas.

Dupla-Checkagem: Foi mencionada a questão do custo logístico em razão dos métodos de controle e monitoramento de temperatura e umidade, no contexto de distribuição, armazenagem e transporte de medicamentos. Nesse cenário, foi argumentado haver, no processo de importação de medicamentos, dupla checagem de cumprimento de regulações envolvendo temperatura e umidade, na fase de certificado do produto pela importadora (Resoluções RDC nº 430/2020 e RDC nº 670/2022) e pela necessidade de liberação do “Termo de Guarda e Responsabilidade” pela Anvisa (Resolução RDC nº 81/2008).

Legislação Desatualizada: Algumas empresas sustentaram que a legislação de precificação de 2004 é incompatível com o grau de inovação das novas tecnologias, necessitando de atualização para incluir patentes de processo e não apenas de molécula.





SEÇÃO III

Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-Registro: Nesse tema, as empresas respondentes alegaram que seria importante a implementação de protocolos de gerenciamento de mudanças pós-registro com vistas a facilitar a aprovação de mudanças e garantir o fornecimento contínuo.

Desafios Específicos para Medicamentos de Procedência Estrangeira e biossimilares

Alegou-se ser uma grande dificuldade a exigência de comprovação de registro no país de origem do medicamento e de comparadores internacionais, tendo sido sugerido a revisão do Art. 18 da Lei 6360/96, que dispõe sobre a obrigatoriedade da comprovação do registro no país de origem para a concessão do registro de medicamentos no Brasil.

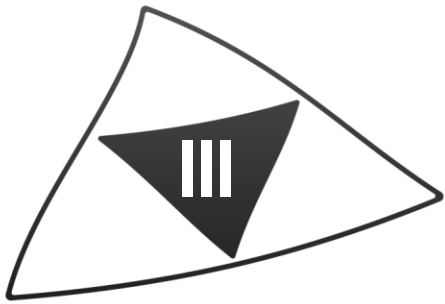
Outra empresa referiu ser importante a necessidade de GMP (*Good Manufacturing Practices*) inicial pelo país de origem ao site fabricante para inspeção e concessão de cBPF (*Certificado de Boas Práticas de Fabricação*) pela Anvisa; embora o Art. 18 da lei nº 6.360 não exija certificação pelo país de origem ao site fabricante, o *checklist* de pedido de cBPF Anvisa traz o certificado GMP do país de origem como um pré-requisito. No entanto, em uma primeira onda de registro, isto pode não estar disponível em tempo hábil (nos mesmos moldes que o CPP (*Certificado de Produto Farmacêutico*)).

Outra alegação foi de que um importante desafio para a submissão de registro de biossimilares é a utilização de medicamento comparador internacional. Neste aspecto, a empresa explicou que são solicitadas diversas informações difíceis e custosas de serem obtidas, entre elas, a comparação do local de fabricação do comparador internacional com o local de fabricação do medicamento registrado no Brasil.

Homogeneidade Populacional: Uma empresa entrevistada referiu que muitos biossimilares têm estudos clínicos com populações homogêneas, necessitando de novos estudos clínicos complementares no Brasil. Mencionou-se, especificamente, que é necessário avaliar mecanismos de extrapolação populacional como uso de modelagens PBPK e racionais científicos, para além do universo do Guia ICH E5. Referiu-se ao fato de que a China, com grande mercado local, realiza estudos com população Chinesa e tem sido um parque de desenvolvimento de novas entidades moleculares globais em medicamentos biológicos de biotecnologia na área de oncologia, sendo que a questão da homogeneidade populacional acaba por restringir estas inovações somente ao mercado chinês.

Intercambialidade de biossimilares: Foi referido que existe ainda um silêncio normativo sobre a permissão da intercambialidade automática entre medicamentos biossimilares em relação aos medicamentos biológicos originadores, de forma que a ausência de arcabouço regulatório sobre tal assunto pode impactar no acesso a medicamentos pela população e uso do biossimilar frente ao medicamento biológico comparador.





SEÇÃO III

Sobre PDP: (Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo) e outras aplicações da Lei 10.973/2004 – Uma empresa argumentou que faltaria clareza e segurança jurídica em relação aos seguintes aspectos: (i) ausência de regras claras para definição da lista de produtos estratégicos elegíveis ao regime PDP; (ii) falta de previsibilidade sobre a demanda do Ministério da Saúde, a partir da qual se pode calcular o preço da oferta e o preço da tecnologia (ativo intangível); (iii) Falta de diretrizes sobre a repartição da demanda entre diferentes PDP/alianças estratégicas para a mesma tecnologia; (iv) definição sobre o valor da tecnologia (ativo intangível) em comparação ao preço de oferta pelo fornecimento sob a PDP; (v) critérios claros de seleção do parceiro privado pela empresa pública envolvida na PDP/aliança estratégica; e (vi) critérios claros para o monitoramento da conclusão bem-sucedida de um acordo de PDP/aliança estratégica e cessação da aquisição do medicamento sob o regime da PDP.

Questionamentos pela ANVISA: Estudos aprovados por autoridades internacionais como EMA e FDA são frequentemente reavaliados pela ANVISA, o que inclui dificuldades em acessar dados brutos de estudos devido a questões de confidencialidade, além da necessidade de adaptar os relatórios de estudos aos moldes exigidos pela ANVISA.

Transferência de Tecnologia: Dificuldades em aprovar o registro com transferência de tecnologia devido à necessidade de resolver todas as dúvidas do desenvolvimento inicial anterior.

Custos Elevados e Local de Estudos: A realização de estudos complexos, como comparabilidade analítica, *clearance* viral, e análise de banco mestre de células, geralmente precisa ser feita no exterior por falta de laboratórios locais.

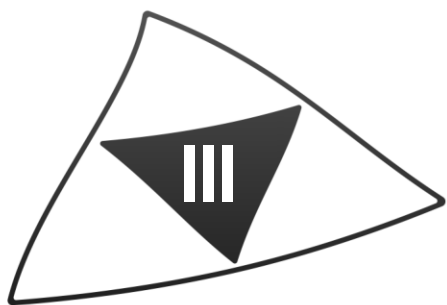
Sugestões apresentadas pelas empresas oficiadas em relação aos desafios regulatórios elencados

Diminuição do backlog: Sugeriu-se o pleno cumprimento dos prazos determinados pela Lei 13.411/16 da ANVISA. Outra sugestão faz referência às medidas de reforço aos departamentos técnicos de avaliação das agências, bem como ampliação de mecanismos de confiança regulatória (*reliance*) para reduzir esses obstáculos.

Priorização de Análises: Sugeriu-se o estabelecimento de prazos máximos de aprovação e maior transparência nos tempos de fila. Uma empresa sugeriu a revisão das Resoluções RDC 204 e 205 da Anvisa, que dispõem sobre regras de priorização de avaliações de dossiês. No entanto, não especificou em que sentido seria necessária a referida revisão.

Reconhecimento de Aprovações Internacionais: Foi sugerido pelas empresas a utilização de *reliance* para aceitar aprovações de agências internacionais como EMA e FDA, acelerando o acesso de biossimilares no Brasil. Essas mudanças foram entendidas como capazes de fomentar a inovação, garantir a disponibilidade de novas tecnologias e melhorar o acesso dos pacientes brasileiros a medicamentos biológicos inovadores.





SEÇÃO III

➤ Desafios relacionados à Propriedade Industrial

As empresas oficiadas foram questionadas em relação às suas atividades referentes à propriedade industrial, tais como **depósito de patentes de medicamentos biológicos e seus processos de produção**, bem como em relação aos principais desafios encontrados no processo de proteção de ativos de PI. A Tabela 16 apresenta as respostas enviadas pelas 30 empresas sobre a utilização do sistema de PI.

Tabela 16. Respostas sobre “uso de propriedade industrial em relação aos produtos biológicos da empresa”

Resposta	Quantidade de respostas
Sim	19
Não	8
Não respondeu	1
Não em relação a anticorpos monoclonais, mas sim quanto aos demais biológicos	1
Não em relação a biológicos, mas sim quanto aos demais produtos	1

Tabela 17 apresenta os quantitativos de respostas das empresas ao serem questionadas se eram autores ou réus de ações no Poder Judiciário envolvendo discussões sobre propriedade industrial.

Tabela 17. Respostas sobre judicialização de temas de propriedade industrial

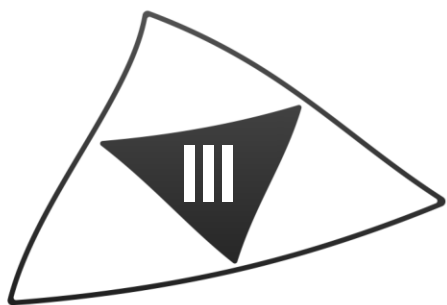
Resposta	Quantidade de respostas
Sim	11
Não	15
Não respondeu	3
Não em relação a anticorpos monoclonais	1

Em relação aos principais desafios enfrentados referentes à proteção da propriedade industrial (por exemplo, patentes e marcas) de medicamentos biológicos no Brasil, foram elencados os seguintes desafios:

Backlog: A respeito do referido tema, 7 das 30 empresas mencionaram o *Backlog* (trabalho em atraso ou pendências em relação à atividade de análise de patentes) como sendo o principal desafio em relação ao tema, levando a um ambiente de incerteza para as empresas que operam no país.

Ausência de mecanismos de PTA (Patent Term Adjustment): Uma empresa colocou que, devido à ausência de regulação de um mecanismo específico de ajuste do prazo da patente na fase administrativa, as empresas são obrigadas a buscar compensação nos tribunais pelo atraso





SEÇÃO III

injustificado da Administração Pública na concessão da patente. A empresa sustenta que a criação de mecanismo de ajuste de prazo da patente após a tramitação, ou mesmo durante a fase administrativa, assegurando um período razoável de proteção para os titulares de patentes, incentivaria o desenvolvimento tecnológico e econômico. A empresa cita o parágrafo único do artigo 40 da LPI, que foi declarado inconstitucional pelo Supremo Tribunal Federal em 2021⁷⁵.

Necessidade de alterações da LPI: Algumas das empresas oficiadas mencionaram a necessidade de atualização da Lei de Propriedade Industrial (LPI) em certos aspectos, principalmente relacionados a medicamentos biológicos, dada a possível proibição de patentear tais produtos pela lei em vigor, visto que tais produtos ou tecnologias nem mesmo existiam na data da promulgação da LPI, em 1996. Algumas empresas mencionaram os padrões restritivos de patenteabilidade em relação a produtos como biofármacos, polimorfos/formas cristalinas, enantiômeros, sais/derivados simples e pró-fármacos, bem como parâmetros como métodos de tratamento, novos usos medicinais, formas/formulações de dosagem, processos e seleção de invenções.

Abuso de petição (*sham litigation*): Uma empresa identificou como importante desafio atual o abuso do poder de petição por parte dos detentores de patentes, que se utilizam do judiciário e de instâncias administrativas para monitorar o desenvolvimento de produtos concorrentes e dificultar a sua entrada no mercado. Exemplos mencionados são: mandados de segurança contra a Anvisa para ter acesso à fila de medicamentos e contra a Receita Federal para acessar dados de importação de IFAs; ações de infração frívolas, sem qualquer indício de validade das alegações de infração; as ações recentes de extensão de prazo de patentes após a decisão do STF que declarou o parágrafo único do artigo 40 inconstitucional.

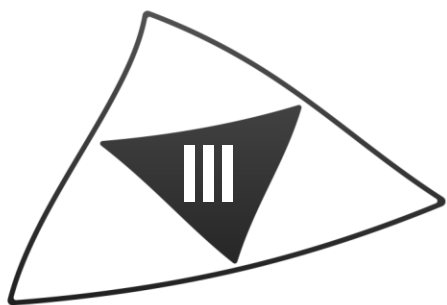
Necessidade de aprimoramento de diretrizes: Algumas empresas indicaram que, no que se refere aos medicamentos biológicos, há necessidade de aprimoramento das Diretrizes de exame de pedidos de patente, explicitando melhor alguns conceitos, limites e exemplos das diretrizes atuais, incluindo maiores detalhamentos de como reivindicar biofármacos obtidos pela utilização de técnicas atuais, como a bioinformática, para obtenção de protótipos *in silico*.

Outras questões mencionadas em relação a PI:

Uma empresa alegou que a nova regra de recursos administrativos do INPI atingiu recursos administrativos protocolados no passado, à luz de outra regulação, mas que serão afetados pela atual. No mesmo sentido, poder-se-ia referir aos prazos de patentes farmacêuticas atingidos retroativamente pela decisão do Supremo Tribunal de Justiça na ADI

⁷⁵ Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI) 5529.





SEÇÃO III

5529, julgada em 2021. Sustentou-se que mudança de regras com efeito retroativo trazem insegurança jurídica e podem comprometer os investimentos no país.

Uma empresa sustentou que seria interessante positivar, de forma clara e precisa, o direito de emendar, antes e durante o exame de um pedido de patente pelo INPI, o quadro reivindicatório dentro da matéria originalmente revelada e, assim, eliminar a atual insegurança jurídica envolvendo essa possibilidade.

Outra empresa solicitou estes dois pontos: (i) a expansão do período de aplicação divisional (*divisional application*); e (ii) o estabelecimento de procedimento para o requerente solicitar uma discussão (reunião) com o examinador.

Sugestões das empresas para os desafios relacionados a PI apresentados

As empresas estimam que o desenvolvimento de um produto biológico leve de 10 a 12 anos com investimento que pode chegar a 1 bilhão de reais. O conhecimento da data em que um determinado produto pode ser explorado comercialmente é um importante direcionador de estratégias de desenvolvimento, investimento e planejamento de portfólio de P&D. A realização de avaliações de liberdade de operação com base em avaliações de probabilidade de concessão, além de onerar a avaliação, ainda aumenta a incerteza da tomada de decisão uma vez que a avaliação definitiva será sempre a do INPI.

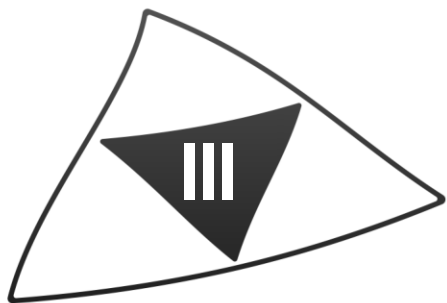
- ✓ Algumas empresas sugeriram que tornar o INPI autônomo financeira e administrativamente, e permitir-lhe contratar mais examinadores, certamente ajudaria a reduzir o atraso e a longa duração dos exames.
- ✓ Algumas empresas sustentaram a necessidade de se adotar o PTA (ajuste do prazo da patente para compensar atraso desarrazoado na concessão de uma patente) e o PTE (extensão do prazo da patente para compensar atraso desarrazoado na concessão da autorização de comercialização de um medicamento patenteado), citando mecanismos existentes nos Estados Unidos, Chile, Coreia e, mais recentemente, no Canadá, ou ainda o chamado "Direito de Comercialização Exclusiva" (*Exclusive Market Rights*, ou simplesmente EMR), previsto no art. 70.9 do TRIPS⁷⁶.

Principais iniciativas do INPI visando a mitigar os desafios elencados pelas empresas

Em relação aos desafios apresentados, cabe ressaltar que as medidas adotadas pelo INPI desde 2019, após a implementação das primeiras ações do Plano de Combate ao *Backlog* de

⁷⁶ Trata-se, no entanto, de um instituto um tanto controverso. Há autores, como Dennis Barbosa, que entendem que EMRs não existem (ou não deveriam existir) no direito brasileiro. BARBOSA, Denis. "Direitos exclusivos de comercialização: um instituto inexistente no direito brasileiro". Disponível no site <http://www.denisbarbosa.addr.com/arquivos/200/propriedade/emr.pdf>.





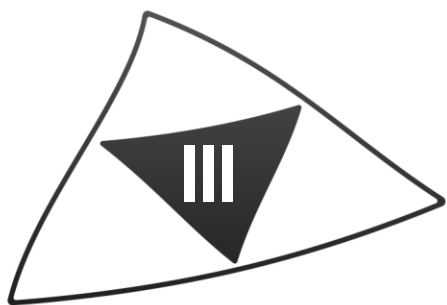
SEÇÃO III

Patentes pelo INPI, resultaram em uma redução significativa na fila de exame, alcançando 4,6 anos em média, no tempo de decisão para a análise substantiva dos pedidos de patente, contado a partir da data do protocolo do pedido. Adicionalmente, o INPI busca o fortalecimento do quadro de examinadores de patentes nas áreas com maior fila de exame, como o setor farmacêutico e biofarmacêutico com entrada de novos examinadores em setembro de 2024.

Importante ressaltar a existência do trâmite prioritário de patentes na área de saúde, permitindo a priorização de pedidos relacionados ao tratamento/diagnóstico de câncer por exemplo, onde o tempo de exame e decisão do pedido é inferior a um ano após a solicitação da priorização.

Em relação à necessidade de alteração da LPI, citada por algumas empresas, cabe mencionar que já existem alguns projetos de lei no Brasil com o objetivo de alterar e atualizar a LPI, como, por exemplo, a proposta de alteração do escopo de proteção de invenções biotecnológicas. Por outro lado, em relação às diretrizes de exame, o INPI possui um Comitê Permanente de Aprimoramento dos Procedimentos e Diretrizes de Exame (CPAPD) onde são discutidas, por exemplo, as diretrizes de exame de patentes de novas tecnologias.





SEÇÃO III

Visão geral das empresas do setor de medicamentos biológicos no Brasil

O levantamento das respostas de 30 empresas do setor farmacêutico que atuam na produção e/ou comercialização de medicamentos biológicos no Brasil, realizado com base nos dados fornecidos pela CMED, revela uma série de desafios e oportunidades no cenário brasileiro neste setor. A análise destaca questões críticas que impactam não apenas as empresas, mas também o mercado e os consumidores.

A complexidade tecnológica da produção de biológicos, bem como alguns pontos do processo regulatório emergem como barreiras significativas. Adicionalmente, a volatilidade cambial e a inflação, constituem desafios adicionais para as empresas manterem preços acessíveis, afetando diretamente os consumidores que dependem de medicamentos biológicos.

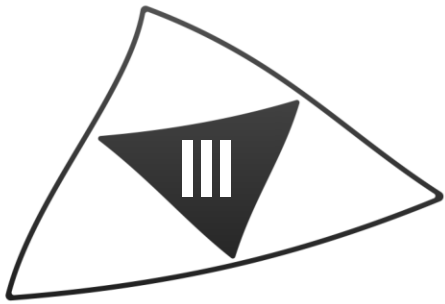
Depreende-se, a partir das respostas analisadas, que os desafios enfrentados pelas empresas para a produção em larga escala de medicamentos biológicos, incluindo a complexidade do processo de produção, a necessidade de importação de insumos, e os altos custos tecnológicos, têm um efeito direto no mercado e nos consumidores. A escassez de produção local e a dependência de importações resultam em uma oferta limitada e em prazos de fornecimento mais longos, o que pode levar a desabastecimentos e preços mais altos para os consumidores brasileiros.

Ademais, foi apontado pelas empresas que a legislação desatualizada, como a Lei de Propriedade Industrial de 1996, mostra-se inadequada para lidar com as inovações tecnológicas recentes, bem como foi sugerido que a falta de um arcabouço legal atualizado, que contemple patentes de processos e outras inovações tecnológicas, pode limitar o desenvolvimento de novos medicamentos no Brasil, reduzindo a competitividade do mercado interno e a disponibilidade de tratamentos inovadores para os pacientes.

Ademais foi pontuado pelas empresas que a burocracia e os longos prazos para aprovação regulatória e registro de novos medicamentos também dificultam o acesso rápido dos pacientes a tratamentos inovadores. A necessidade de novos estudos clínicos complementares no Brasil e a falta de clareza sobre a intercambialidade de biossimilares limitam ainda mais a disponibilidade de opções terapêuticas no mercado.

Para mitigar esses desafios, as empresas sugeriram diversas medidas, incluindo a priorização das análises, o estabelecimento de prazos máximos de aprovação regulatória, e a aceitação de aprovações de agências internacionais como EMA e FDA. Em relação à propriedade industrial, foi sugerida a adoção de mecanismos como PTA e PTE, para compensar atrasos na concessão de patentes. Ressalta-se aqui que, conforme indicado no início desta seção, estes tópicos, bem como os demais temas elencados ao longo da seção III, não foram discutidos pelo GTIPI, sendo abordados apenas como apontamentos feitos pelas empresas.





SEÇÃO III

Adicionalmente, a autonomia financeira e administrativa do INPI foi citada nas respostas ao questionário como passos essenciais para fomentar a inovação e garantir a disponibilidade de novos medicamentos.

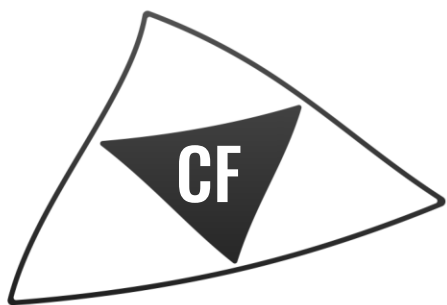
Em suma, tendo em vista os apontamentos realizados pelas empresas neste estudo, a superação dos desafios identificados exige uma abordagem coordenada que envolva a atualização do arcabouço regulatório e legislativo, a melhoria da infraestrutura de produção local, e a criação de condições mais favoráveis para a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos biológicos no Brasil. Isso não só beneficiaria as empresas, mas também promoveria um mercado mais dinâmico e acessível, oferecendo aos consumidores brasileiros acesso a tratamentos avançados e de alta qualidade.





CONSIDERAÇÕES FINAIS





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mercado nacional de medicamentos biológicos e biossimilares

O SUS é conhecido mundialmente pela sua obrigatoriedade constitucional e sua regulamentação a garantir a assistência universal e integral aos cidadãos de forma isonômica, incluído o fornecimento de medicamentos.

De Negri et al. (2023) avaliaram a evolução das aquisições de medicamentos pelo governo federal nas duas últimas décadas, mostrando que, embora o número de produtos distintos adquiridos pelo governo federal tenha se mantido relativamente estável (40-50 mil itens/ano), o valor das compras tem crescido de forma acentuada, passando de pouco mais de R\$ 2 bilhões no ano 2000 para cerca de R\$18 bilhões em 2020 alcançando o valor de R\$ 25 bilhões em 2021. Neste cenário, observou-se que os medicamentos para tratamento do câncer (antineoplásicos) representam 7% do total das compras, atrás apenas das vacinas, que correspondem a 18% do valor total de compras de medicamentos adquiridos pelo governo federal no período 2000-2021.

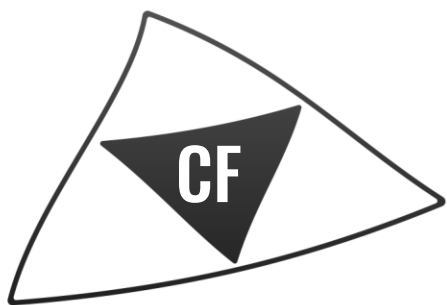
Ademais, os dispêndios públicos em medicamentos são bastante concentrados em poucos itens. Em 2021 as 20 principais drogas adquiridas, entre elas alguns anticorpos monoclonais, representaram 56% do total do gasto federal em medicamentos (De Negri et al., 2023).

Estudo recente identificou que as patentes globais de produtos biológicos direcionados ao HER2 demonstra um rápido crescimento em uma diversidade de tecnologias. Os Estados Unidos e a Suíça têm sido os países de origem da maior parte das patentes, devido ao domínio tecnológico da Roche (Suíça) e sua subsidiária Genentech (EUA), responsáveis pelo desenvolvimento dos dois primeiros mAbs específicos para HER2 e do primeiro ADC 77 direcionado ao HER2. É interessante notar, no entanto, que o número de documentos de patentes detidos pela China e pelo Japão começou a aumentar consistentemente após 2015 (Li et. al., 2023).

Múltiplas tecnologias biológicas estão crescendo ao lado de tecnologias conhecidas e comercializadas como mAbs e ADCs. Combinações de medicamentos, anticorpos multiespecíficos e novas formas de produtos biológicos já aparecem como as últimas tendências em terapias biológicas para HER2 (Li et al., 2023), e foram corroboradas pelo levantamento apresentado na seção II deste estudo.

⁷⁷ Antibody-drug conjugates – mechanism of action. Disponível em: <https://www.susupport.com/knowledge/bioconjugates/fda-approved-antibody-drug-conjugates>





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Produção e importação de trastuzumabe e pertuzumabe no Brasil

O câncer é um problema de saúde pública mundial sendo o câncer de mama a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. Em relação ao câncer de mama no Brasil, 40% dos casos são diagnosticados em fase avançada (estadiamento III e IV). A doença é bastante heterogênea, e, para cada tipo há diferentes protocolos e possibilidades de tratamentos (ver Figura 4). O papel direto da superexpressão do receptor HER2 na agressividade clínica foi demonstrado ainda nos anos 80 (Figura 5), sendo este tipo de câncer responsável por cerca de 20% dos casos no Brasil, onde aproximadamente 80% são tratados no SUS.

A seção I do presente estudo apresenta uma análise dos documentos de patente relacionados aos anticorpos monoclonais trastuzumabe e pertuzumabe, utilizados no tratamento de câncer de mama HER2+. Adicionalmente, o Capítulo 1 faz um estudo de caso do trastuzumabe, mostrando, entre outros dados, as disputas envolvendo as patentes e os acordos para produção e/ou comercialização, especialmente as PDP envolvendo esse biofármaco, além dos biossimilares já disponíveis no mercado.

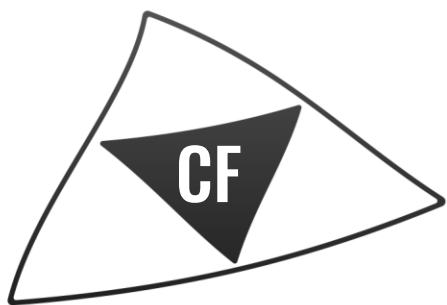
O anticorpo monoclonal trastuzumabe foi incorporado ao SUS em 2012 para o tratamento do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama HER2+ metastático. Já em 2017, a CONITEC recomendou o uso de outro anticorpo monoclonal, o pertuzumabe, para o tratamento de câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, associado ao trastuzumabe e docetaxel (Figura 5).

Uma vez que o trastuzumabe possui sua principal patente de produto expirada há mais de 20 anos, o mercado está aberto para a entrada de novos biossimilares concorrentes, com uma consequente redução dos preços. Dentre as empresas com registro para o trastuzumabe na ANVISA encontram-se duas de capital nacional e dois laboratórios públicos (Quadro 1).

Ademais, a queda no número de disputas nos últimos anos em torno das patentes principais associadas ao trastuzumabe (Figura 11) é um fator importante que corroboraria para o encorajamento de novos *players* capazes de produzir seus biossimilares, com a possível redução ainda maior do preço no futuro. De maneira semelhante, o alto número de acordos firmados entre instituições no Brasil e no mundo, em número superior a 100, como indicado nas Tabelas 6 a 9, para a produção do trastuzumabe também parece ser um fator preponderante para uma produção em grande quantidade por diferentes empresas, com a consequente queda internacional do preço do tratamento/paciente, ano após ano.

Nesse tocante, entende-se ser relevante o fato de o governo brasileiro já ter consolidado um avançado em um arcabouço legal por parte do Governo, envolvendo acordos de transferência de tecnologia e estabelecimento de parcerias de produção e desenvolvimento neste setor, além de aceleração de registro de produtos/insumos e a criação de fortes normas sanitárias para biossimilares por parte da Anvisa.





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, se permite o surgimento de novos produtos com a mesma qualidade e com mitigação de reações adversas, como a imunogenicidade, favorecendo ainda a justa concorrência com redução do preço do tratamento por paciente. Nota-se como resultado desse esforço, a redução de preços do trastuzumabe biossimilar no Brasil em relação ao medicamento de marca Herceptin® alcançou mais de 70%, superior a países como Reino Unido, Estados Unidos e França, e apenas ligeiramente inferior à redução no México (Tabela 11. Preço Varejo* do trastuzumabe biossimilar e de marca em países selecionados).

Em relação ao anticorpo monoclonal pertuzumabe (Capítulo 2), foram identificados ao menos sete produtos biossimilares em desenvolvimento, sendo quatro deles em fase III de ensaios clínicos (última etapa antes do pedido de registro nas agências sanitárias) (Tabela 12). Cabe notar que, no caso do pertuzumabe, ainda existem patentes importantes vigentes no mundo. No Brasil, estão vigentes as patentes PI0513687, PI0516299, BR112013025355, BR112013025386 e BR112015012436 e, portanto, seus biossimilares ainda não estão disponíveis no mercado. Observa-se nesse caso, que o valor unitário do medicamento (ver Tabela 13) é consideravelmente maior do que o do medicamento trastuzumabe, algo em torno de R\$ 5.600,00 por frasco nos anos de 2022 e 2023, com uma possível sustentação do preço desse produto por mais alguns anos até a entrada de biossimilares no mercado.

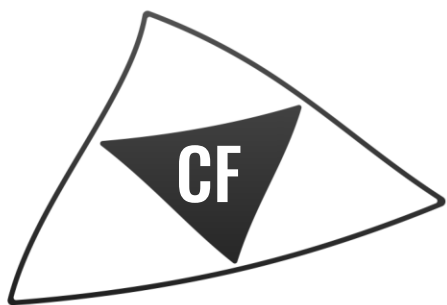
Cenário de patenteamento de anticorpos relacionados aos receptores da família EGFR no Brasil

A seção II deste estudo tinha como objetivo identificar pedidos de patente de outros anticorpos monoclonais que estejam sendo desenvolvidos, relacionados aos receptores da família EGFR (*Epithelial Growth Factor Receptor*), e que possam, portanto, vir a ter aplicação no diagnóstico e/ou tratamento de câncer de mama do tipo HER2+ ou outros cânceres associados à superexpressão destes receptores. Assim a seção II apresenta pedidos de patentes de novos mAbs, ou mAbs conjugados a outros medicamentos, novas combinações, formulações e novas aplicações médicas desses biofármacos, que serão, futuramente, passíveis de ingresso em ensaios clínicos, com o possível surgimento de novos tratamentos mais eficazes para o câncer de mama HER2+ e/ou outros cânceres.

O estudo apresentou um cenário onde as empresas estrangeiras dominam a tecnologia que está sendo depositada no Brasil. A maior parte dos pedidos depositados aqui pertencem ao grupo econômico Roche, principalmente à Genentech (Figura 22), que é também desenvolvedora do trastuzumabe e do pertuzumabe.

Nesse tocante, a falta de participação de empresas e instituições de pesquisa brasileiras no desenvolvimento desses produtos, percebida pela ausência de titularidade de residentes nos pedidos de patente identificados no presente estudo, demonstra não apenas nossa dependência tecnológica de empresas estrangeiras para a obtenção destes medicamentos, como também o





CONSIDERAÇÕES FINAIS

risco de desabastecimento em cenários de crise mundial. Esse cenário de falta de atores produtores de novas tecnologias de mAbs no Brasil tem se repetido ao longo do tempo (Pimenta, 2019), a despeito de já existirem empresas nacionais capazes de produzir versões biossimilares desses medicamentos.

No presente estudo, observou-se também que, principalmente a partir 2017 (Figura 20), houve um aumento da escolha do Brasil como país de depósito dessas patentes de outros novos mAbs direcionados a receptores da família EGFR pelas empresas estrangeiras, com a persistente ausência de *players* nacionais nesse contexto, aumentando assim a proteção intelectual desses novos produtos e tornando futuros acordos de transferência tecnológica mais complexos, dificultando a produção e/ou importação de novos biossimilares dos mesmos em território nacional.

Outro ponto importante se dá através da análise das categorias destes pedidos, onde observa-se que o setor caminha para novo uso desses mAbs direcionados a receptores da família EGFR para outros tipos de cânceres, além de novas combinações de tratamento. Anticorpos acoplados a outras drogas/quimioterápicos (ADC) e anticorpos multiespecíficos – que reconhecem receptores da família EGFR e outros alvos simultaneamente – também são frequentes na amostra (Figura 25).

O panorama apresentado neste estudo possibilita ainda a identificação de atores nacionais e internacionais no setor, principais tecnologias, mercados de interesse, além do *status* dos pedidos de patente no INPI, o que pode auxiliar processos de comercialização, licenciamento, transferência de tecnologia e parcerias para o desenvolvimento. Estes pedidos de patente identificados na Seção II podem ser analisados através do [painel de dados](#) interativo que acompanha o estudo, permitindo a utilização de diferentes filtros. Adicionalmente, os dados bibliográficos podem ser baixados em formato *Excel*.

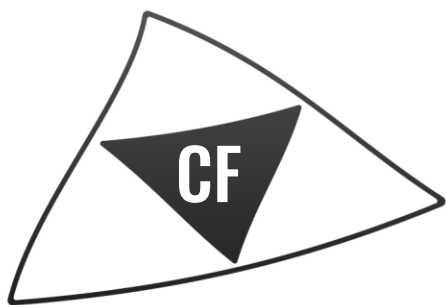
Assim, além de disseminar a cultura e o uso estratégico da propriedade industrial para a competitividade e a inovação, os dados ora apresentados podem auxiliar o desenvolvimento de políticas públicas na área de fármacos e biofármacos a fim de fortalecer a indústria nacional e fomentar, por exemplo, o processo de nacionalização da produção destes “insumos farmacêuticos ativos (IFA)”, com intuito de descentralizar a dependência de fornecedores estrangeiros, especialmente em cenários de incerteza, como pandemias e guerras.

Debate sobre a visão das empresas

Na seção III do presente estudo buscou-se apresentar um panorama da visão das empresas a respeito do setor. As respostas foram apresentadas de modo a preservar a confidencialidade da autoria dos comentários e dos dados apresentados.

Através do questionário enviado às empresas produtoras de medicamentos biológicos, poucas alegaram não ter dificuldades na produção e/ou comercialização desses biofármacos.





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cabe observar que, dentre as empresas respondentes, encontram-se tanto aquelas interessadas na produção de biossimilares, como empresas detentoras de patentes de medicamentos biológicos, tais como, os anticorpos monoclonais. Deste modo, podemos observar que os desafios e pleitos apresentados por essas empresas são por vezes semelhantes e outras vezes, bastante antagônicos. Sendo assim, todos os temas apontados, assim como as sugestões feitas pelas empresas, foram apresentados na seção III do presente estudo, dentro de um contexto democrático e participativo.

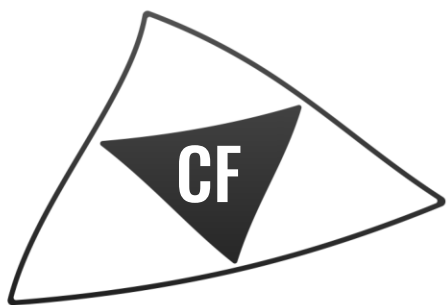
Contudo, de acordo com as respostas obtidas, restam no Brasil uma série de fatores que impactam negativamente a produção de anticorpos monoclonais, como, por exemplo, a falta de uma política industrial nacional de medicamentos mais intensa, abrangente, bem elaborada, de médio e longo prazo, preocupada não só com a transferência tecnológica de produtos já existentes, mas também com uma forte produção local de matérias-primas, estratégias para a qualificação de mão de obra, celeridade no exame de patentes pelo INPI, nos processos de registro e importação da Anvisa e na incorporação tecnológica ao SUS, além de uma ampliação do alcance do produto biossimilar não só no mercado nacional, como também com ferramentas que ampliem a exportação ampliando a demanda de mercado têm dificultado as ações de empreendedorismo necessárias para a efetivação e fortalecimento do setor.

Em relação às PDP, é possível observar que a política que tem inspirado intensos debates, principalmente por ser um instrumento complexo, abrangendo diversas organizações públicas, privadas, nacionais e internacionais, instituições de fomento, agências reguladoras (Anvisa) - e secretarias ministeriais que integram comitês e comissões de avaliação, além de envolver a alocação crescente de recursos públicos. Contudo, foi destacado por parte das empresas oficiadas nesse estudo, que mais PDP seriam importantes nesse processo de desenvolvimento tecnológico em território nacional.

A participação do setor privado para que se possa compreender melhor o contexto da saúde e avaliar em que sentido é possível melhorar a legislação, a regulação e a gestão dos diferentes agentes envolvidos é bastante importante. No entanto, cabe observar que estes não são os únicos atores relevantes para o desenvolvimento do setor. Uma discussão mais profunda, envolvendo instituições de pesquisa, universidades e *startups*, por exemplo, são fundamentais no processo de compreensão do cenário nacional e para o desenvolvimento de políticas públicas efetivas visando estimular a inovação envolvendo biofármacos, e mais especialmente anticorpos monoclonais, no país.

Obviamente que a visão das empresas pode ser complementada, posteriormente, com a visão do setor público e de outros agentes que não fizeram parte desta pesquisa. Assim, de forma alguma a presente compilação de visões do setor privado pretende se apresentar como diagnóstico acabado das questões nevrálgicas do setor. No entanto, acredita-se que algumas das sugestões e diagnósticos apresentados terão o condão de serem basilares com o intuito de subsidiar maiores debates e reflexões a respeito.





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Importância de nacionalização da produção de fármacos e biofármacos

A produção de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) é essencial para a fabricação de medicamentos, vacinas e outros elementos utilizados na saúde, mas tem sido um desafio para o país. A nacionalização da produção de fármacos no Brasil possui forte relevância estratégica e econômica. Sendo assim, é um tema de grande importância por várias razões, que incluem a segurança nacional, a redução de custos, a criação de empregos e o fortalecimento da economia (MDIC, 2024).

De fato, a pandemia de Covid-19 evidenciou a vulnerabilidade dos países que dependem de importações de medicamentos e insumos farmacêuticos, demonstrando que estimular uma maior nacionalização da produção poderia assegurar menor risco de desabastecimento em tempos de crise global. Outrossim, a produção local poder reduzir os custos associados ao transporte e às tarifas de importação, tornando os medicamentos mais acessíveis à população brasileira.

Ademais, a produção nacional de fármacos pode fomentar a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos, incentivando a inovação e a competitividade da indústria farmacêutica brasileira no mercado global (MDIC, 2024). Logo, um dos principais desafios elencados na missão 2 da NIB é a redução da dependência externa de insumos farmacêuticos ativos de saúde, que atualmente está em cerca de 90%⁷⁸.

Nesse sentido, o setor de indústria química e IFAs tem celebrado e visto com otimismo o lançamento do programa Nova Indústria Brasil, iniciativa do Governo Federal para que o país amplie a sua produção industrial em diversos segmentos, dentre eles a saúde. Por meio do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), a política visa reduzir a dependência estrangeira para a produção de insumos, vacinas, medicamentos e dispositivos médicos⁷⁹.

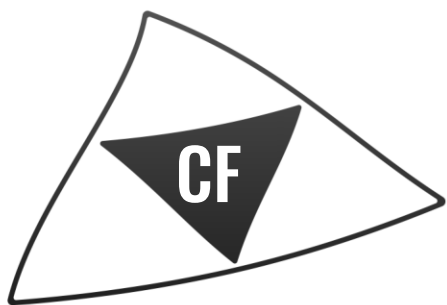
Especificamente em relação aos IFAs, vivenciamos durante a pandemia da covid-19 e com a recente guerra na Ucrânia, falta de insumos farmacêuticos globalmente, evidenciando a importância de políticas voltadas para a nacionalização da produção de IFA, principalmente em cenários de incerteza. Desta forma, é imprescindível a discussão de políticas públicas que visem contribuir para uma maior competitividade nacional para produção de IFA.

Nesse sentido, um dos programas estabelecidos para incentivar a produção nacional em áreas estratégicas tem sido a “Parceria para o Desenvolvimento Produtivo” (PDP). Considerada um marco na política industrial brasileira, busca promover a cooperação entre o setor público e privado fortalecendo assim a competitividade da indústria, sempre com vistas a uma estratégia de desenvolvimento.

⁷⁸ Disponível em: <https://www.gov.br/mdic/pt-br/composicao/se/cndi/arquivos/missoes-politica-industrial.pdf>

⁷⁹ Disponível em: <https://futurodasaude.com.br/industria-quimica-ifa-complexo/>





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, através das PDP, empresas privadas nacionais ou internacionais trabalham com laboratórios públicos, em projetos que contemplam a transferência de tecnologia, sendo, portanto, peça-chave para a nacionalização da tecnologia de produção dos biossimilares.

O programa de PDP tem como objetivo principal ampliar o acesso a medicamentos e produtos de saúde considerados estratégicos para o SUS, além de fortalecer o Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Brasil⁸⁰. Assim, as parcerias realizadas entre laboratórios farmacêuticos públicos e empresas privadas visam promover não apenas a produção pública nacional de medicamentos, reduzindo a dependência produtiva e tecnológica, mas também fomentar a inovação e o desenvolvimento tecnológico, estimulando a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos e processos como, por exemplo, os biofármacos; estimular a criação de empregos e renda, promovendo desenvolvimento econômico e social; fortalecer a cadeia produtiva, através da integração entre fornecedores e produtores; racionalizar o poder de compra do Estado; além de facilitar a transferência de tecnologia entre empresas e instituições, potencializando o desenvolvimento local e a capacitação de recursos humanos.

Como incentivo para participação em projetos de PDP, a legislação garante que o Ministério da Saúde adquirirá os produtos da parceria sem processo licitatório por um determinado período de tempo, criando uma exclusividade no mercado de medicamentos, onde apenas as empresas farmacêuticas envolvidas na PDP terão o direito de vender o produto para o Governo Federal.

Na Nota Técnica produzida pelo IPEA (2023) sobre o impacto das PDP no mercado, seja público ou privado, restou evidenciando o efeito de redução de preços dos produtos das PDP por meio da análise de trabalhos acadêmicos que tiveram como foco a avaliação das PDP em relação ao seu objetivo de proteger os interesses da administração pública ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se os preços dos produtos estratégicos para o SUS⁸¹. Segundo um dos estudos citados na Nota, a aquisição dos medicamentos das PDP homologadas de 2009 a 2012 foi mais econômica para o MS após a realização das PDP em 80% dos casos, gerando uma economia para o governo de mais de R\$ 114 milhões em um ano (Andrade, 2014).

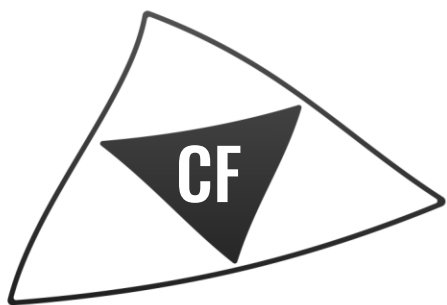
Exemplos de impacto na introdução de medicamentos biossimilares pelo SUS giram em torno de redução de 35% no preço médio, no caso do etanercepte (primeira aquisição via PDP firmada com Bio-Manguinhos), tendo chegado a 78% no caso do Adalimumabe⁸². No final de 2017, a Anvisa aprovou também o primeiro biossimilar de trastuzumabe no País, co-desenvolvido pela Biocon Ltda. e pela Mylan N.V., por meio de sua empresa parceira Libbs, uma das principais farmacêuticas do Brasil (Oliveira, 2018).

⁷² Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/pdp>

⁸¹ O art. 3º da Portaria MS no 2.531, de 2014, estabelece os objetivos das PDPs. O objetivo de número IV é *proteger os interesses da administração pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais*.

⁸² Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-temporarias/especiais/56a-legislatura/comissao-especial-combate-ao-cancer-no-brasil/apresentacoes-em-eventos/FlviaCaixetaAlbuquerque270422.pdf>





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, podemos dizer que o Programa de PDP foi um propulsor para a estruturação de plantas fabris, públicas e privadas, no país, voltadas para a produção de biossimilares de forma que a incorporação de biofármacos consolida o papel das PDP na redução da dependência produtiva e tecnológica externa, potencializa a sustentabilidade econômico-financeira do SUS e colabora para o fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde no país.

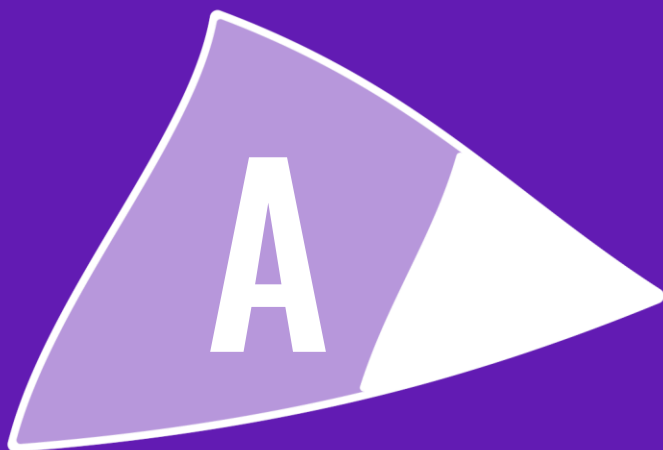
Outro ponto onde é preciso avançar está relacionado às questões regulatórias, para que a indústria nacional consiga se tornar mais competitiva, principalmente se o país quer passar de importador para exportador.

Um dos principais gargalos citados pelas empresas para a produção de biológicos no Brasil é o número de profissionais especializados. O país tem relevância na produção acadêmica, mas a capacidade de transformar os achados nas universidades em produtos ainda é um desafio, seja por falta de investimento público e privado no setor, ou pela carência de recursos humanos com formação direcionada para o mercado desse setor industrial.

Algumas empresas comentaram, que o mercado no país ainda é pequeno. Nesse sentido, a cooperação entre instituições pode ser mais interessante que a competição entre elas. Em relação ao desenvolvimento de biológicos, Schuhmacher *et al.* (2023) avaliaram a origem dos novos medicamentos aprovados pela FDA apresentados pelas 20 principais empresas biofarmacêuticas entre 2015–2021, evidenciando que, em geral, 65% dos novos medicamentos tiveram origem em fontes externas. A maioria dos produtos biológicos (63%) originou-se em empresas de biotecnologia (como *startups*, por exemplo), somente 27% tem origem nas próprias empresas farmacêuticas (“*big pharma*”), 6% são desenvolvimentos em colaboração, enquanto instituições acadêmicas, como universidades, organizações de pesquisa sem fins lucrativos, organizações governamentais e institutos de pesquisa correspondem a menos de 5%.

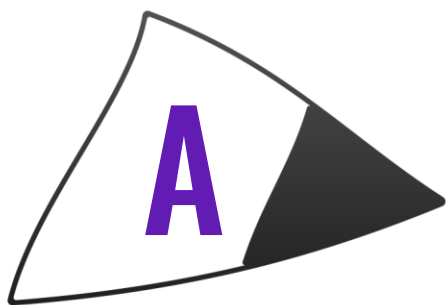
Assim, apesar de o Brasil não ter ainda um mercado expressivo para os biofármacos, como pontuado por algumas empresas entrevistadas, a produção nacional de biológicos em um cenário de incentivo, por meio de políticas públicas favorece as parcerias entre empresas e instituições de pesquisa, visando expandir o mercado, com o Brasil atuando como um *hub* de produção para a América Latina (*nearshore*) e África (cooperação sul-sul), diminuindo a dependência dessas regiões da importação destes insumos estratégicos.





APÊNDICE – METODOLOGIA





APÊNDICE - METODOLOGIA

Seção I.

Capítulo 1: Trastuzumabe – Estudo de Caso

Bases de Dados

(i) **Cortellis Generic Intelligence (CGI)**, acessada entre 26 de junho e 10 de outubro de 2023, foi a fonte de diversas informações utilizadas na elaboração do Capítulo 1 – Estudo de caso: trastuzumabe⁸³:

- **Product Selector:** base utilizada para identificar as áreas terapêuticas, indicações e tecnologias do trastuzumabe.
- **Competitive Insights/Related Companies (RC):** identifica as empresas, e seus respectivos grupos corporativos, por tipo de relação estabelecida com o produto (ingrediente ativo). Foi utilizada para a realização do panorama mundial da relação entre as empresas e os produtos, mas não permite identificar essa relação país a país.
- **Launches & Pack Prices/Launched Drug Forms (LDF):** foi utilizada na identificação, para o Brasil, das marcas e dosagens vigentes assim como das empresas comercializadoras, seus grupos corporativos e suas localidades de origem. Ressalta-se que algumas empresas identificadas como produtoras no Brasil na LDF não aparecem na lista da *Related Companies*.
- **Worldwide Patent Families (WPF):** a base inclui patentes primárias relacionadas a cada princípio ativo. Com base no manual da *Cortellis*,

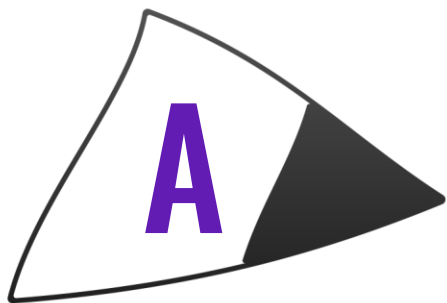
“A Patente Primária é um Pedido de Tratado de Cooperação de Patentes (PCT); esta é a patente WO. Se não houver nenhum pedido PCT, a patente primária é um pedido/patente europeu (EP), um pedido/patente dos EUA (EUA) ou um pedido/patente britânico (GB), nessa ordem. Se houver mais de uma das patentes acima, o documento com a data de depósito mais antiga é conhecido como Patente Primária. Todos os registros com o mesmo número de Patente Primária são considerados uma Família de Patentes.”⁸⁴

- **Patents by Authority (PA):** base que contém todas as patentes primárias e as pertencentes às suas famílias, por princípio ativo e por escritório selecionado, e foi utilizada para identificar as patentes depositadas no Brasil.
- **Global Litigation (GL):** de acordo com o manual da *Cortellis*, essa base cobre mais de 8,5 milhões de casos de propriedade intelectual, em mais de 3.800 tribunais e mais de 140

⁸³ As bases estão descritas de acordo com a ordem em que são citadas no Capítulo 1: trastuzumabe - Estudo de caso.

⁸⁴ The Primary Patent is a Patent Cooperation Treaty (PCT) Application; this is WO Patent. If there is no PCT Application, the Primary Patent is a European Application/Patent (EP), a US Application/Patent (US) or a British Application/Patent (GB), in that order. If there is more than one Patent from the above, the document with the earliest filing date is known as the Primary Patent. All records with the same Primary Patent number are considered as a Patent Family.





APÊNDICE - METODOLOGIA

países. Identifica autores, réus, cortes e tipos de disputa por princípio ativo sem, entretanto, detalhar o conteúdo dos casos.

- **Deals:** inclui os acordos relacionados ao princípio ativo, incluindo instituições envolvidas, tipos de acordos, data e *status* do acordo.
- **Global Pricing Trends (GPT):** fornece os preços por trimestre dos últimos cinco anos, por tipo de medicamento (genérico, biossimilar ou de marca) para países selecionados, os quais foram apresentados a partir da média anual e deflacionados.

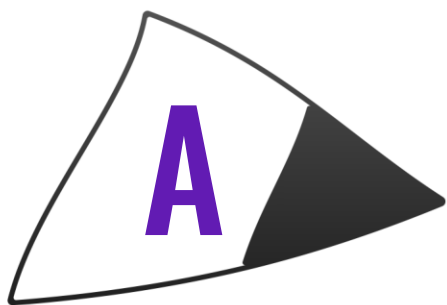
Além da Cortellis, foram utilizadas as seguintes fontes de dados:

(ii) **Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais - SIASG:** apresenta o registro das operações de compras governamentais

(iii) **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa:** disponibiliza o registro de medicamentos, com a identificação do nome do produto, princípio ativo, nome da empresa detentora do registro e validade.

(iii) **Base de Informação Tecnológica do INPI (BINTEC):** disponibiliza os dados bibliográficos dos pedidos depositados no INPI, bem como as fases de trâmite dos processos no Instituto.





APÊNDICE - METODOLOGIA

Capítulo 2: pertuzumabe

Foi realizada uma busca na base de dados *Cortellis Drug Discovery Intelligence* (CDDI) para identificar as patentes relacionadas ao medicamento Pertuzumabe (data da busca: novembro de 2023). De posse nos números das patentes base identificadas na CDDI, foi realizado um cruzamento com os dados da base *Derwent Innovation*, a fim de identificar as famílias de patente, bem como acessar os títulos e resumos tratados da base. Os dados foram cruzados ainda com a base de informação tecnológica do INPI (BINTEC), a fim de identificar os dados bibliográficos e andamento dos pedidos equivalentes no INPI. Os dados foram harmonizados e tratados com a ferramenta de *data mining* Vantage Point®.

Categorização dos documentos de patente do pertuzumabe

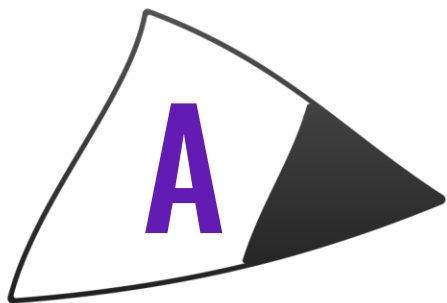
A categorização dos documentos foi realizada por meio da leitura dos títulos, resumos e quadros reivindicatórios dos 159 pedidos de patente identificados na CDDI, sendo estes agrupados em 9 categorias conforme Quadro 8, de acordo com o tipo de matéria reivindicada. Cabe ressaltar que um mesmo pedido pode ter sido alocado em mais de uma categoria.

Quadro 8. Categorização dos pedidos de patente relacionados ao pertuzumabe identificados na CDDI.

Elaboração própria

CATEGORIA	DESCRIÇÃO DA CATEGORIA
Anticorpo e composições	Pedidos que descrevem o anticorpo monoclonal per se e/ou descrevem formulações farmacêuticas que compreendem o anticorpo (pertuzumabe ou trastuzumabe)
Combinação de tratamento	Pedidos que fazem referência ao uso do anticorpo (pertuzumabe e trastuzumabe) associados entre si e/ou com outros fármacos biológicos ou não
Combinação farmacêutica	Pedidos nos quais o anticorpo (pertuzumabe ou trastuzumabe) está dentro da mesma formulação com mais um agente terapêutico (inclusive outro anticorpo anti-Her)
Outros anticorpos anti-HER	Pedido trata de anticorpos anti-HER diferentes dos anticorpos pertuzumabe e trastuzumabe
Método de Tratamento	Pedido trata da utilização do anticorpo (pertuzumabe ou trastuzumabe) para o tratamento de câncer
Uso para tratar diferentes tipos de câncer - reposicionamento	Pedido cita explicitamente no quadro reivindicatório o uso para tratamento de outros tipos de câncer
Anticorpo multiespecífico ou acoplado	Pedido faz referência a moléculas de anticorpo com mais de uma especificidade (bi, tri específicos etc) ou quando faz referência ao anticorpo acoplado com outro agente ativo.
Métodos de diagnóstico/ prognóstico	Pedido trata do uso do anticorpo para diagnosticar e/ou acompanhar a evolução do tratamento.
Outros	Grupo composto por pedidos que não se enquadravam em nenhuma das categorias criadas





APÊNDICE - METODOLOGIA

Seção II.

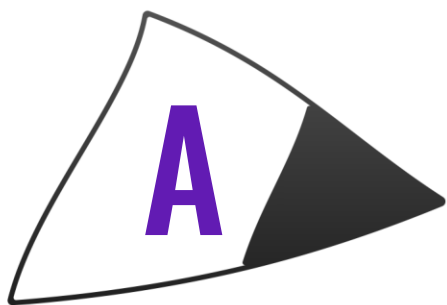
Criação da base de dados de patentes depositadas no Brasil relacionadas a anticorpos monoclonais com aplicação no tratamento e/ou diagnóstico de câncer de mama HER2+, que têm como alvo receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente HER2.

A estratégia de busca utilizada para a criação da base de dados de pedidos de patentes depositados no Brasil, relacionados a anticorpos para o tratamento ou diagnóstico de câncer de mama, especialmente do tipo HER2+ foi realizada na base *Derwent Innovation*, em 4 blocos apresentados a seguir (Tabela 18), com base nas classificações de patente IPC, CPC e *Derwent manual-codes*.

Adicionalmente, um conjunto de palavras-chave relacionadas ao câncer de mama do tipo HER2+ foi utilizado para restringir o escopo da busca, tendo em vista que, (i) existem classificações importantes embora muito amplas, e (ii) classificações mais específicas (CPCs) ou são muito recentes, ou, muitas vezes, podem não ter sido adotadas pelos escritórios no momento da classificação dos documentos.

A busca na base *Derwent Innovation* foi conduzida em fevereiro de 2024, utilizando como parâmetros (i) o Brasil como país de depósito; (ii) os anos de depósito dos pedidos de patente entre 2003 e 2023, (iii) os campos de classificação IPC ou CPC ou *Derwent manual-codes* relacionados na Tabela 18; e (iv) a presença das palavras-chave relacionadas na Tabela 18 citadas nos títulos, resumos ou reivindicações dos pedidos – incluindo quaisquer dos títulos e resumos reescritos e indexados na base *Derwent Innovation*.



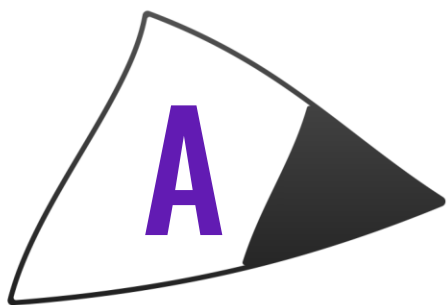


APÊNDICE - METODOLOGIA

Tabela 18. Estratégia de busca elaborada visando identificar os documentos de patente depositados no Brasil relacionados a anticorpos para receptores de fator de crescimento epidermico (EGFR), especialmente, HER2.

Elaboração própria

Bloco 1. Classificações específicas para anticorpo com aplicação no câncer de mama		
CPC específicas para Anticorpo para câncer de mama		
A61K 47/6855		
A61K 51/1051		
C07K 16/3015		
Palavras-chave/termos associados ao câncer de mama Her2+		
CTB=(HER2 OR HER-2 OR ErbB2 OR erbB-2 OR cerb-B2 OR erb-B2 OR CD340 OR EGFR OR P185erbB2 or VSCN2 or TKR1 or c-ERB*2 OR (Human ADJ Epidermal ADJ growth ADJ factor ADJ Receptor));		
Bloco 2. Classificações de anticorpos específicos para tratamento de câncer, associados a palavras-chave referentes ao câncer de mama Her2+		
IPCs	CPCs	Manual-Codes
C07K 16/28; C07K 16/30	A61K 39/0011 até A61K 39/001106 A61K 39/39558 A61K 47/6851 até A61K 47/6869 A61K 51/1045 até A61K 51/1072 C07K 16/30*	B04-B04C4* B04-G05*
Palavras-chave/termos associados ao câncer de mama Her2+		
CTB=(HER2 OR HER-2 OR ErbB2 OR erbB-2 OR cerb-B2 OR erb-B2 OR CD340 OR EGFR OR P185erbB2 or VSCN2 or TKR1 or c-ERB*2 OR (Human ADJ Epidermal ADJ growth ADJ factor ADJ Receptor));		
Bloco 3. Classificações de anticorpo ou preparação medicinal contendo anticorpo - não específica o uso para câncer, associado a palavras-chave referentes ao câncer de mama Her2+		
IPCs	CPCs	Manual-Codes
A61K 39/395; A61K 39/44 A61K 47/68	A61K 39/395; A61K 39/44 A61K 47/68; A61K 47/6801; A61K 47/6835; A61K 47/684*; A61K 47/6875; A61K 47/6879; A61K 47/688*	B04-B04C5 B04-G01*; B04-G02*; B04-G04*; B04-G11*; B04-G21*; B04-G23*; B04-G24* B04-Q01
C07K 16/00; C07K 16/18; C07K 16/22; C07K 16/28; C07K 16/46	A61K 51/10; A61K 51/1018; A61K 51/102*; A61K 51/103*; A61K 51/108*; A61K 51/109* C07K 16/00; C07K 16/18; C07K 16/22; C07K 16/28; C07K 16/2863; C07K 16/46* Y10S 424/801; Y10S 424/807; Y10S 424/808; Y10S 424/809; Y10S 435/972; Y10S 436/819; Y10S 530/866; Y10S 530/867	
Palavras-chave/termos associados ao câncer de mama Her2+		
CTB=(HER2 OR HER-2 OR ErbB2 OR erbB-2 OR cerb-B2 OR erb-B2 OR CD340 OR EGFR OR P185erbB2 or VSCN2 or TKR1 or c-ERB*2 OR (Human ADJ Epidermal ADJ growth ADJ factor ADJ Receptor));		
Bloco 4. Classificações relacionadas à métodos de obtenção de anticorpos - não específica o uso para câncer de mama, associado a palavras-chave referentes ao câncer de mama Her2+		
IPCs	CPCs	Manual-Codes
C12N 5/12; C12N 5/18; C12N 5/2*; C12P 21/08	C12N 5/16*	D05-H15*; D05-H17*
Palavras-chave/termos associados ao câncer de mama Her2+		
CTB=(HER2 OR HER-2 OR ErbB2 OR erbB-2 OR cerb-B2 OR erb-B2 OR CD340 OR EGFR OR P185erbB2 or VSCN2 or TKR1 or c-ERB*2 OR (Human ADJ Epidermal ADJ growth ADJ factor ADJ Receptor));		



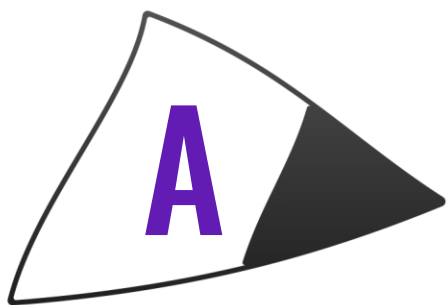
APÊNDICE - METODOLOGIA

Categorização dos documentos relacionados a anticorpos para receptores de fator de crescimento epidermico (EGFR), especificamente, HER2

Foram elaboradas estratégias de busca aplicadas à identificação de diferentes categorias entre os pedidos, listadas na Tabela 19. São apresentados também o número de documentos encontrados referentes a cada categoria e o percentual relativo dos mesmo na amostra geral.

Tabela 19. Estratégica de busca para categorização dos pedidos de patente relacionados a anticorpos para receptores de fator de crescimento epidermico (EGFR), especificamente HER2, número de documentos encontrados e percentual da amostra referente a cada categoria.

CATEGORIA	PALAVRA-CHAVES (reivindicações, título e resumo DWPI)	Nº DOCUMENTOS ENCONTRADOS	% DA AMOSTRA
Desenvolvimento de anticorpos anti-EGFR	((HER* or ERB* or EGFR or Hegfr or (Epidermal ADJ2 growth ADJ2 factor ADJ2 receptor)) and (CDR or VH\$VL)) not (pertuzumab or trastuzumab));	228	16,1%
Desenvolvimento de Anticorpos anti-HER2	(HER\$2 or ERB*2 or ERB\$2) and (CDR or VH\$VL)	165	11,6%
Anticorpos multiespecíficos	(Bi\$specific or Tri\$specific or Multi\$specific) or ("DUAL VARIABLE DOMAIN") OR ("multi variable domain") or ("dual variable immunoglobulin") or ("multi variable immunoglobulin")	383	27%
Anticorpos acoplados	((ANTIBOD* ADJ2 DRUG*) or (Antibod* adj2 conjugat*) or (Drug adj2 conjugat*) or Immunoconjugat* or ADC or (Cytotoxic adj2 conjugat*) OR (linker and (anti-her or anti-EGFR or trastuzumab or pertuzumab)))	401	28,3%
Outros alvos	(PD1 or PD\$L1 or CD3 or CD20 or CD28 or CD30 or CD47 or CD71 or CD80 or CD40 or CD40L or CTLA-4 or CLD18.2 or TCR or TNF or VEGF or IL\$1 or IL\$2 or IL\$6 or IL\$7 or interleukin*) AND (trastuzumab or pertuzumab or HER or EGFR or ERB*)	727	51,3%
Diagnóstico / prognóstico	(Predict* or diagnos* or prognos*) or ((determin* or monitor* or detect* or measur* or quantif* or assay) near6 (sensitivity or disease or status or cancer or tumor or neoplas*))	441	31,1%
Aplicação para tratar outros tipos de câncer	((liver or prostate or bone or pancreatic or ovarian or hepatocel* or gastric or bladder or brain or colorectal or (head adj2 neck) or glioblastom* or neurological or lymph* or lung) AND (carcinom* or tumor or cancer))	1161	81,9%
Combinação terapêutica / combinação farmacêutica	(pharmaceutic* near4 combin*) or (second adj4 agente) or (additional* adj4 (agent or therapeutic*)) or (use adj4 combin*) or (combin* near4 therap*) or (combin* near4 treat*) or (drug near4 combin*) or (medicin* near4 combin*) or (composition near4 kit) or (treat* near4 kit)	563	39,7%
CAR-T	CAR-T OR (chimeric adj antigen adj receptor)	143	10,1%
Her-negative	(Triple adj negative) or (her adj negative)	113	8%



APÊNDICE - METODOLOGIA

Seção III.

Questionários enviados para as empresas com atuação no setor estudado

“ESTUDO SOBRE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COM ÊNFASE NO DEBATE A CERCA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS E PROPRIEDADE INTELECTUAL.

O estudo em questão está alinhado à missão 2 da NIB, com vistas à “reduzir as vulnerabilidades do SUS e ampliar o acesso à saúde” (Art. 7º da Resolução CNDI/MDIC N° 1, de 6 de julho de 2023).

Portanto, gostaríamos, imensamente, de contar com sua valiosa colaboração para compreender como o Governo Federal pode atuar para tornar o sistema patentário e concorrencial melhor neste setor de medicamentos biológicos, com ênfase no debate de anticorpos monoclonais (mAbs).

Lembre-se que sua empresa pode apresentar:

- (i) Uma Versão da resposta de acesso público;*
- (ii) uma Versão de acesso restrito apenas ao CADE; ou*
- (iii) uma Versão de acesso restrito ao CADE e aos membros do GTIPI.*

Dito isto, agradecemos mais uma vez pela sua participação. Por favor, forneça informações precisas e atualizadas para cada pergunta”.

Segue, abaixo, as perguntas constantes do questionário:

1. Nome da Empresa:

Responsável pelo preenchimento do formulário:

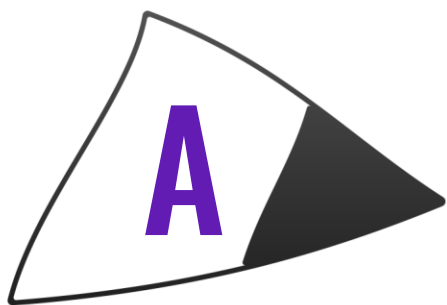
Em casos de dúvidas a respeito do formulário, qual e-mail é possível contatar?

2. Sua empresa produz medicamentos biológicos? Em caso positivo, quantos e de quais os tipos (vacinas, anticorpos, proteínas terapêuticas)? Produz medicamentos anticorpos monoclonais (mAbs)? Quais?

3. Em qual cidade/ estado estão concentrados os esforços de P&D da sua empresa? E a planta de produção de biológicos?

4. Qual é a capacidade de produção atual desses medicamentos pela sua empresa?





APÊNDICE - METODOLOGIA

5. Quais são os principais desafios enfrentados pela sua empresa na produção em larga escala de medicamentos biológicos?

6. Sua empresa importa insumos para a fabricação desses medicamentos? Se sim, quais os principais insumos e quais os países mais relevantes neste contexto?

7. Quais são os principais desafios ou impactos decorrentes do fornecimento local de insumos para estes medicamentos?

8. Sua empresa possui parcerias ou colaborações com instituições de pesquisa ou outras empresas na área de desenvolvimento ou produção desses medicamentos biológicos (Brasil e/ou no exterior)? Se sim, e sem prejuízo das informações confidenciais, poderia nos informar de forma geral, com quem são estas parcerias e que tipo de parcerias (co-desenvolvimento, licença, know-how, fornecimento de insumos...)?

9. Sobre desafios do setor:

9.a Sua empresa enfrentou/enfrenta desafios regulatórios específicos relacionados à produção ou comercialização de medicamentos biológicos no Brasil?

9b. Se sim, quais foram/são esses desafios?

9c. Alguma mudança na legislação ou na regulação poderia auxiliar a superar tais desafios?

10. Sua empresa tem atividades relacionadas à propriedade industrial, como depósito de patentes de medicamentos biológicos e seus processos de produção? Se sim, estes pedidos são depositados no Brasil e no exterior?

11. Sobre Propriedade Intelectual:

11.a. Quais são os maiores desafios com relação à proteção da propriedade intelectual (por exemplo, patentes e marcas) de medicamentos biológicos no Brasil?

11.b. Na sua opinião, há necessidade de mudanças de regras a respeito de propriedade intelectual?

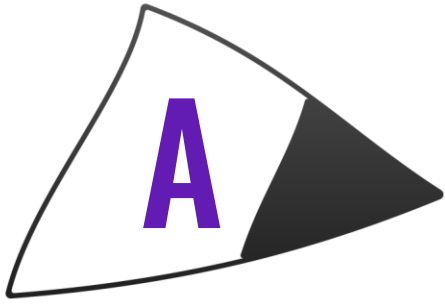
12. Sua empresa atuou como autor ou réu de algum processo judicial, nos últimos 5 anos, envolvendo propriedade intelectual? Se sim, por favor, especificar:

(i) número do processo

(ii) dizia respeito a algum medicamento? Se sim, qual?

(iii) qual o motivo do processo?





APÊNDICE - METODOLOGIA

(iv) o processo ainda está em curso?

(v) houve acordo judicial?

(vi) qual resultado do processo?

13. Em relação ao fármaco:

(a) É possível fornecer uma amostra de notas fiscais eletrônicas a respeito das suas vendas, capaz de demonstrar a dispersão ou preço médio do medicamento no Brasil, contendo, pelo menos, data da transação, preço e quantidade?

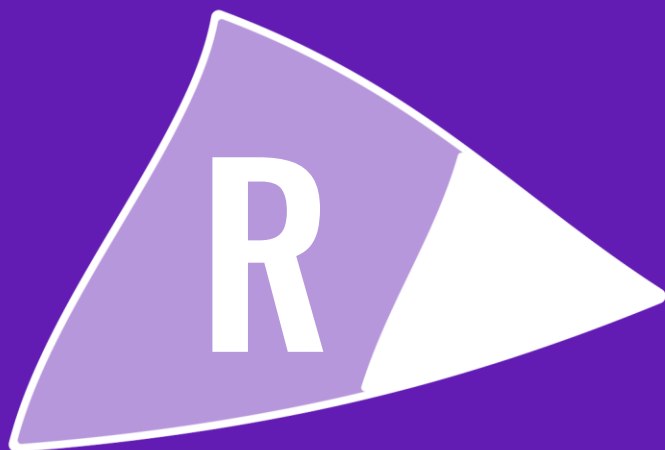
(b) Quantas unidades foram vendidas em 2022 e 2023?

(c) Qual o preço médio do medicamento em 2022 e 2023 ao SUS?

(d) qual o preço médio do medicamento em 2022 e 2023 ao setor privado?

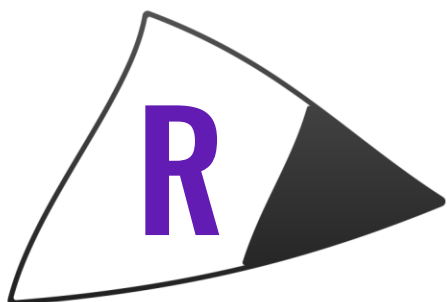
Observação: O item 13 dependia de cada empresa, tendo sido feito menção aos fármacos de cada empresa, nesta última questão. Este item não foi tabulado, considerando a extensão das respostas.





REFERÊNCIAS

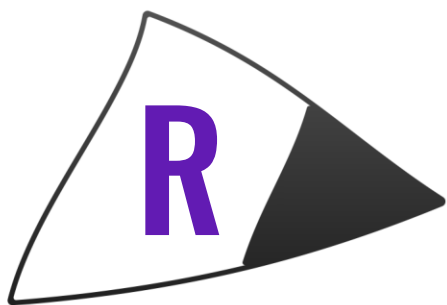




REFERÊNCIAS

- Andrade, W. W. (2014) “Contribuição dos laboratórios farmacêuticos públicos na política de aquisição de medicamentos do Ministério da Saúde”. 2014. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Ascione, G. S.; Ciucci, L.; Detotto, C. & Sterzi, V. (2022) “Universities involvement in patent litigation: an analysis of the characteristics of US litigated patents”. *Scientometrics*. Vol. 127: 6855–6879. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Behl, A.; Wani, Z.A.; Das, N.N.; Parmar, V.S.; Len, C.; Malhotra, S.; Chhillar, A.K. (2023) “Monoclonal antibodies in breast cancer: A critical appraisal”. *Crit. Ver. Oncol. Hematol.* 183:103915. Disponível em: [\[sítio de Internet\]](#)
- Bessen, J. (2006) “The value of U.S. patents by Owner and patent characteristics”. *Boston University School of Law. Working paper series, Law and Economics working paper n°.* 06-46. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Capelan, M.; Pugliano, L.; Azambuja, E.; Bozovic, I.; Saini, K.S.; Sotiriou, C.; Loi S.; Piccart-Gebhart, M.J. (2013) “Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast câncer”. *Ann. Oncol.* 24(2):273-282. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Davoli, A.; Hocevar, B.A.; Brown, T.L. (2010) “Progression and treatment of HER2-positive breast câncer”. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65(4): 611-623. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- De Negri, F.; de Mello, C.E.; Mourthe, A.C.L. (2023) “Aquisições de medicamentos pelo governo federal”. *Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade (ipea.gov.br)*. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Elshiaty, M.; Schindler, H.; Christopoulos, P. (2021) “Principles and current clinical landscape of multispecific antibodies against câncer”. *Inter. J. Mol. Sic.* 22:5632. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- INCA (2023) “Dados e números sobre câncer de mama. Relatório anual 2023”. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- IPEA (2023) “O impacto das PDP nos preços de medicamentos para o SUS: uma revisão semissistemática da literatura”. Chiarini, T & Pereira, L.S. *Nota Técnica N°111*. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Lee, P-C. (2022) “Investigating Patent Value and Litigation Probability of Global Technology Standards”. *IEEE Transactions on Engineering Management* Vol 71: 4377-4388. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Li, Q.; Xu, J.; Sun, Q.; Zhang, Z.; Hu, Y.; Yao, H. (2023) “The global patent landscape of HER2-targeted biologics”. *Nature Biotech.* 41: 756-764. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)





REFERÊNCIAS

- MDIC (2024) “Nova indústria Brasil – Nova indústria Brasil – forte, transformadora e sustentável: Plano de Ação para a neointustrialização 2024-2026”. MDIC, CNDI Brasília. 102 p. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Oliveira, A.C.D (2018) “O desafio para o desenvolvimento dos biossimilares no Brasil”. *Revista Facto*, Ed. 55. Disponível em: [\[sítio de Internet\]](#)
- Pimenta, M.V; Monteiro, G. (2019) “The production of biopharmaceuticals in Brazil: current issues”. *Braz. J. Pharm. Sci.*:55, e17823. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Pimentel, V.P. (2018) “Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo de medicamentos no Brasil sob a ótica das compras públicas para inovação: 2009-2017. *Dissertação de mestrado*. PPED, Instituto de Economia/UFRJ. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Pondé N.; Aftimos, P.; Piccart M. (2019) “Antibody-drug conjugates in breast câncer: a comprehensive review”. *Curr. Treat. Options in Oncol.*, 20(37): 1-22. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Santos, M.O; Lima, F.C.; Martins, L.F.L.; Oliveira, J.F.P.; Almeida, L.M.; Cancela, M.C. (2023) “Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025”. *Rev. Bras. Cancerol.* 69(1):e-213700. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Varrichio, P. C. (2018) “As parcerias para o desenvolvimento produtivo da saúde”. *Livro: Políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil*. Cap.5:179-234. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Yu, J.; Fang, T.; Yun, C.; Liu, X.; Cai, X. (2022) “Antibody-drug conjugates targeting the human epidermal growth factor receptor family in cancers”. *Front. Mol. Biosci.* 9:847835 Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)
- Zhang, H. (2022) “Characteristics of litigated patents in weak intellectual property rights regimes: Evidence from China”. *SSRN*. Disponível em: [\[sítio de internet\]](#)



**ESTUDOS
SETORIAIS**



INPI INSTITUTO
NACIONAL DA
PROPRIEDADE
INDUSTRIAL

