

II CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIREITO E ECONOMIA DA SAÚDE E DO MEDICAMENTO

| 3 FEV > 7 JUL 2022

IMPORTÂNCIA DAS PATENTES NA GESTÃO DO CICLO DE VIDA DE MEDICAMENTOS

Miguel Pires de Matos¹

Resumo: Existe uma vasta bibliografia publicada² desde artigos, livros e trabalhos acadêmicos sobre o tema das patentes farmacêuticas, descrevendo e analisando extensamente este intrincado tema.

A pesquisa bibliográfica efetuada sobre o estado da arte revela pouca informação sobre análises jurídicas, éticas ou mesmo de impacto social de casos práticos de litigação, acordos e estratégias de extensão de patentes. O presente artigo procura fornecer uma descrição que relacione os conceitos gerais das patentes farmacêuticas com alguns exemplos práticos e reais, para ilustrar como cada aspeto se traduz e impacta o mercado de medicamentos e a Saúde Pública e como os mecanismos das disputas entre empresas farmacêuticas alimentam os seus próprios interesses e estabelecem, em algumas situações, acordos de partilha de

¹ Farmacêutico Especialista em Indústria Farmacêutica pela Ordem dos Farmacêuticos. Mestre em Tecnologia Farmacêutica pela Faculdade Farmácia da Universidade do Porto. Licenciado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

² As referências bibliográficas (WERTHEIMER & SANTELLA, 2007) e (CORREA, 2012) são publicações de bastante relevo na área das patentes farmacêuticas e citadas neste artigo sendo, na opinião do autor, um ponto de partida interessante para começar a estudar este tema.

interesses em comum com a concorrência e com os diferentes intervenientes económicos e reguladores.

Adicionalmente, procurou-se também enquadrar o tema das patentes farmacêuticas relacionando-o com os conceitos do Ciclo de Vida do Medicamento procurando-se explicar como as patentes são instrumentos essenciais estratégicos, mas que também dependem de outros direitos legais de exclusividade e de propriedade intelectual, quase sempre usados em combinação, para potenciar os resultados económicos.

Para além da óbvia relação entre a vantagem económica da exclusividade de exploração comercial, pretende-se, citando alguns casos reais paradigmáticos no campo da litigação de patentes e acordos económicos, mostrar como a conjugação de diversas estratégias são empregues para introduzir extensões temporais das patentes, suportada pela exploração de omissões nas leis e tratados de patentes, para a maximização de lucros.

THE IMPORTANCE OF PATENTS IN THE LIFE CICLE MANAGEMENT OF MEDICINES

Abstract: There is an extensive body of literature, including articles, books, and academic papers, about pharmaceutical patents, describing and extensively analyzing this intricate topic. The bibliographic research conducted on the state of the art reveals limited information on legal, ethical, or even social impact analysis of practical cases of litigation, agreements, and patent extension strategies. This article aims to provide a description that relates the general concepts of pharmaceutical patents to some practical and real examples, to illustrate how each aspect translates and impacts the pharmaceutical market and public health, and how the mechanisms of disputes between pharmaceutical companies serve their own interests and establish, in some situations, agreements to share common interests with competitors and different economic and regulatory stakeholders.

Additionally, the article also seeks to frame the topic of pharmaceutical patents by relating it to the concepts of the Drug Product Life Cycle, seeking to explain how patents are essential strategic instruments but also depend on other legal rights of exclusivity and intellectual property, often used in combination, to enhance economic results.

In addition to the obvious relation between the economic advantage of commercial exclusivity, the article aims, by citing some paradigmatic real cases in the field of patent litigation and economic agreements, to show how the combination of various strategies is employed to introduce temporary extensions of patents, supported by the exploitation of omissions in patent laws and treaties, for profit maximization.

1. INTRODUÇÃO



té 2032 ocorrerá uma diminuição do volume de vendas de muitos medicamentos inovadores³ sobretudo os maiores blockbusters⁴ das últimas décadas à medida que as respetivas patentes expirarem e os seus medicamentos genéricos⁵ começarem a entrar no mercado (HIGGINS-DUNN, 2021). Este facto coloca uma pressão elevada sobre a Investigação e Desenvolvimento (I&D), sobretudo nas *Big Pharma*⁶, na procura de um

³ Um medicamento inovador é um medicamento obtido a partir de uma nova substância ativa ou combinação destas, com uma nova formulação e indicação terapêutica que surge pela primeira vez no mercado. A definição legal consta no nº 2a do artigo 10º, da diretiva 2004/27/CE.

⁴ O termo *blockbuster* refere-se a um medicamento que gera um volume de vendas superior a 1 bilião USD/euros por ano.

⁵ Um medicamento genérico é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência. A definição legal consta no nº 2b do artigo 10º, da diretiva 2004/27/CE.

⁶ O termo *Big Pharma* refere-se a grandes empresas farmacêuticas multinacionais e associações destas, que pelo seu forte poder económico são capazes de exercer grande influência, quer política (*lobbying*) quer social (*marketing*).

medicamento que represente um avanço terapêutico significativo e consequente se torne no próximo grande sucesso de vendas.

Os 4 maiores medicamentos em 2020 que ultrapassaram vendas superiores a 100 bilhões de dólares norte americanos (USD) que irão enfrentar a competição de medicamentos genéricos ou biossimilares a partir de 2023 são os medicamentos Humira[®], Keytruda[®], Revlimid[®] e Eliquis[®] de acordo com a figura # 1.

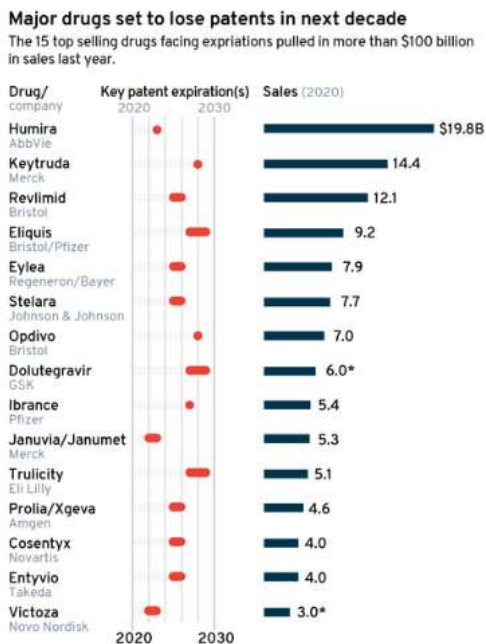


figura # 1: Medicamentos inovadores que perdem patente na década de 2020-2030 (adaptado de (HIGGINS-DUNN, 2021))

Não é totalmente certo em que altura a competição se começará a fazer sentir sobre estas empresas pois existem inúmeras patentes sobre estes medicamentos que tornam extremamente difícil a entrada dos respectivos genéricos no mercado algo que, historicamente, faz com que processos de contestação e de litigação se prolonguem, frequentemente, durante anos nos

tribunais (LEVESQUE, 2016).

Por outro lado, é incerto até quando as empresas de medicamentos inovadores vão ser capazes de protelar a competição dos medicamentos genéricos ao se evadirem da contestação de patentes em tribunal ou quando os medicamentos genéricos irão obter aprovação regulamentar que lhes permita serem comercializados (WERTHEIMER & SANTELLA, 2007).

É neste balanço que se definem e aplicam as estratégias jurídicas mais eficientes muitas vezes com o objetivo de contabilizar os adiamentos conquistados em períodos de meses.

Para iniciar neste artigo o enquadramento do tema das patentes farmacêuticas e as suas especificidades, em relação a todas os outros tipos de patentes, sugere-se começar por mencionar o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS)⁷.

Este acordo está constituído no Anexo 1C do Acordo de Marraquexe que estabelece a fundação da Organização Mundial do Comércio (OMC), assinado em Marraquexe, no dia 15 de abril de 1994 sendo aplicável a todos os signatários desta organização.

Os objetivos gerais do Acordo TRIPS visam a redução de impedimentos e de deturpações às regras do comércio internacional, proporcionando proteção efetiva e eficaz da propriedade intelectual, garantindo medidas e procedimentos para a aplicação dos direitos desta, evitando que eles próprios não se tornem barreiras ao comércio legítimo. Na prática, o que este acordo tem de mais importante é descrito num dos seus objetivos, que é o de promover o acesso a medicamentos, sobretudo em países em desenvolvimento, através de medidas que equilibrem a proteção de patentes farmacêuticas com a garantia de acesso a medicamentos essenciais.

De um ponto de vista global, o Acordo TRIPS estabelece

⁷ A sigla TRIPs significa em Inglês “*Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*” e a descrição em Português apresentada é uma tradução livre.

padrões mínimos regulatórios sobre patentes a nível internacional. No entanto, a um nível regional, os países membros da OMC também retêm alguma autonomia para implementar estas normas regulatórias e efetivamente observa-se que cada país acautelou medidas próprias para assegurar que estas novas obrigações comunitárias não comprometiam as políticas de acessibilidade sobre os Medicamentos aos seus cidadãos.

É precisamente este ponto que proporciona a autonomia de cada Estado em evitar práticas anti-concorrenciais por abuso dos direitos dos titulares de patentes e por outro lado para acelerar a comercialização de medicamentos genéricos, permitindo que os fabricantes obtenham autorização para comercializar suas versões utilizando uma invenção patenteada antes do término da proteção da patente. Isto significa que eles podem lançar seus produtos assim que as patentes expirarem, uma vez que os procedimentos prévios de autorização já foram concluídos.

Ao longo do século passado e início do século XXI, altura em que começaram e vigoraram as regras sobre o comércio, alguns eventos marcantes foram alterando a dinâmica entre a emissão de patentes, o comércio de medicamentos, as práticas anti-concorrenciais e o impacto social e económico das políticas de saúde nos países a nível global.

Os efeitos sobre as políticas de fabrico e comercialização de medicamentos e impacto na Saúde Pública estão bem evidenciados na seleção dos seguintes eventos:

1998: BIG PHARMA VERSUS NELSON MANDELA

Em fevereiro de 1998 a Associação Sul Africana de Fabricantes Farmacêuticos e 39 empresas farmacêuticas, maioritariamente multinacionais, moveram uma ação judicial (SIDLEY, 2001) contra o governo Sul-Africano alegando violação de direitos de propriedade intelectual devido à intenção do país de importar e produzir medicamentos genéricos mais acessíveis e

que as tentativas deste Estado em aumentar a disponibilidade a preços acessíveis de medicamentos à sua população violavam a Constituição do país e o disposto no acordo TRIPS.

A ação legal movida teve, no início do processo, o apoio por parte dos Estados Unidos da América (EUA) (que inclusive ponderaram formas económicas de retaliação) e da União Europeia (UE), no entanto, rapidamente se tornou num desastre de relações públicas para as empresas farmacêuticas com a forte reação da opinião pública internacional ao colocar-se ao lado de um governo de um país em desenvolvimento contra uma ação legal movida por grandes empresas farmacêuticas cuja fundamentação jurídica era insuficientemente sólida. O caso foi arquivado em abril de 2001.

Este evento foi particularmente significativo pois mostrou que o acordo TRIPS continha na sua redação pontos cuja ambiguidade levava ao comprometimento de valores associados à Saúde Pública (MSF, 2009).

2000: EUA VS BRASIL

O bem-sucedido programa Brasileiro de luta contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) criou as condições em prol do acesso universal aos medicamentos para tratar esta síndrome ao atribuir medicamentos genéricos gratuitos aos doentes infetados. Esta política de Saúde Pública criou uma ameaça às empresas farmacêuticas com a perspectiva da emissão de licenças compulsórias para as obrigar à diminuição de preços destes medicamentos (YAMEY, 2001).

Em consequência, o governo dos EUA iniciou a um processo legal contra o governo Brasileiro através da OMC alegando que a produção de medicamentos genéricos para o HIV no país violava as leis internacionais de proteção de patentes (ELLIOTT, 2000).

No Brasil, as leis nacionais garantem a proteção de

patente a empresas farmacêuticas estrangeiras, desde que estas fabriquem os seus medicamentos no Brasil através da transferência de conhecimento e tecnologia, o que simultaneamente permitiu que as empresas brasileiras produzam medicamentos genéricos para o HIV a preços mais acessíveis. Os EUA apresentaram uma queixa com base no acordo TRIPS argumentando que esse requisito de produção local representa discriminação contra a indústria farmacêutica norte-americana.

Esta contenda foi solucionada através de acordo feitos entre os dois países fora da alçada da OMC, acabando o Brasil por quebrar a patente e permitir a importação dos genéricos da Índia (AMARAL, 2007).

2001: A DECLARAÇÃO DE DOHA⁸

Devido a preocupações levantadas por parte de países em desenvolvimento sobre uma interpretação demasiado restritiva do Acordo TRIPS foram iniciadas negociações em 2001 que culminaram na publicação da Declaração de Doha que clarificou a posição da OMC em relação ao âmbito do Acordo TRIPS, referindo, por exemplo, que este acordo pode e deve ser interpretado à luz do direito da acessibilidade a medicamentos existentes ou a novos, de forma generalizada (WTO, 2005).

Todos os países signatários da OMC concordaram unanimemente em assinar uma declaração conjunta afirmando a sua soberania para tomar medidas de proteção da saúde pública. A Declaração de Doha também reafirmou que o direito de os países usarem as seguranças do acordo TRIPS para ultrapassar as barreiras das patentes farmacêuticas de forma a promoverem o acesso a medicamentos essenciais, esclarecendo e regulando a base legal para a emissão de licenças compulsórias ilimitadas e irrestritas para o tratamento de doenças causadas pela SIDA e

⁸ A Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública foi adotada pela Conferência Ministerial da OMC no dia 14 de novembro de 2001, em Doha.

outras emergências de saúde pública⁹.

Por último, uma das conquistas mais significativas de Doha foi a extensão do prazo limite para países menos desenvolvidos para implementar as patentes farmacêuticas de 2006 para 2016. Foi possível, devido a este prazo, que países africanos e asiáticos pudessem importar genéricos Indianos para o tratamento de VIH mesmo quando estes medicamentos ainda estavam patenteados nesses países

2005: ÍNDIA ALTERA A SUA LEI DE PATENTES

A Índia é um dos principais intervenientes no panorama do mercado global de medicamentos, devido à enorme capacidade de sua Indústria Farmacêutica. Atualmente, é um dos maiores fornecedores de medicamentos genéricos em nível mundial (GULSHAN, 2013) contribuindo significativamente para a redução dos preços desses medicamentos. Em 1º de janeiro de 2005, quando o período transitório que a Índia tinha para começar a emitir patentes farmacêuticas, conforme exigido pelo Acordo TRIPS, chegou ao fim, o país alterou sua Lei de Patentes¹⁰ para cumprir suas obrigações perante a OMC. Implementou-se, então, uma nova legislação de patentes para produtos farmacêuticos (AMIN & GOPAKUMAR, 2005) com prioridade na saúde pública e critérios rigorosos sobre o que poderia ser patenteado ou não. O objetivo era manter uma competição saudável com e entre os medicamentos genéricos, incentivando sua produção e, conseqüentemente, reduzindo os preços, beneficiando a população.

- A entrada em vigor das novas leis de patentes ameaçou a acessibilidade aos medicamentos, não apenas na Índia,

⁹ Ver à frente o caso de Israel em 2020.

¹⁰ A lei de patentes da Índia tem por base a reforma de 1970 (The Patents Act, 1970) e desde 1959 que não conferia proteção às patentes farmacêuticas de forma a minimizar ou eliminar os abusos que um sistema monopolista de patentes poderia causar.

mas em todos os países em desenvolvimento. Como consequência, houve modificações na lei de patentes para atender aos interesses soberanos, especialmente na implementação de medidas de proteção da saúde pública. Isso permitiu, por exemplo:

- Que empresas indianas de medicamentos genéricos continuassem a produzir medicamentos que já estavam sendo produzidos quando a nova lei foi introduzida, mesmo que a patente fosse concedida a outra empresa.
- Que qualquer pessoa pudesse contestar o pedido de patente antes de sua validação.
- Que a definição de patenteabilidade fosse restringida, a fim de evitar que os detentores de patentes adotassem táticas de extensão contínua através da emissão de novas patentes a partir da patente original (essa estratégia é conhecida em terminologia inglesa como "*evergreening*¹¹").

Uma característica notável da legislação indiana de patentes é a definição de eficácia¹² do medicamento, mencionando que nenhuma patente pode ser concedida com base em pequenas alterações de um medicamento, a menos que se prove que essa alteração é mais eficaz do que a versão anterior. Essa medida foi especificamente redigida para prevenir práticas de "*evergreening*".

Este último ponto desencadeou um processo legal polêmico e mediático contra o governo indiano, movido pela empresa suíça Novartis em 2006 (PADMA, 2013).

2006: NOVARTIS VS INDIA

¹¹ Ver mais à frente na seção 6.2 uma discussão um pouco mais detalhada sobre esta estratégia e as suas consequências legais e éticas.

¹² Eficácia, de um ponto de vista farmacológico/terapêutico é a capacidade de produzir um efeito (p. ex., reduzir a pressão arterial). A eficácia pode ser avaliada com precisão apenas em condições ideais como em um ensaio clínico controlado.

O processo movido pela Novartis ao governo indiano em maio de 2006 teve origem na rejeição pelo avaliador da patente, em janeiro de 2006, de um medicamento oncológico que era comercializado pela Novartis com o nome Gleevec[®] (imatinib mesilato¹³) sendo contestado o motivo da rejeição, bem como a base legal que a sustentava, alegando-se que a lei era contra as obrigações da Índia para com a OMC.

A impacto na opinião pública foi enorme e rapidamente surgiu uma petição que reuniu mais de 420000 assinaturas a nível mundial e o apoio de figuras públicas e políticas de renome, ativistas e associações de doentes. A ligação ao caso da África do Sul em 1998, envolvendo também a Novartis foi inevitável¹⁴ e o caso continuou sendo o principal ponto de contestação a forma como a avaliação da eficácia do medicamento era avaliado pelos tribunais. A empresa Novartis recusou abandonar o processo, mas em agosto de 2007, perdeu o caso em tribunal.

Todas estas medidas asseguraram que a produção em larga escala de medicamentos genéricos iria continuar à data mantendo o abastecimento a milhões de doentes que dependiam dos medicamentos genéricos produzidos na Índia. Este caso acabou por ser um exemplo de estudo para outros países em desenvolvimento evidenciando como um conjunto de leis de patentes pode ser estruturada para defender os interesses nacionais e a saúde pública (HE, 2019).

Por outro lado, as medidas anteriores apenas se aplicaram a medicamentos já existentes e em comercialização colocando os novos medicamentos ao abrigo da Lei de Patentes impedindo os produtores indianos de genéricos de desenvolver esses medicamentos a preços mais acessíveis.

Esta medida teve impacto sobretudo em países

¹³ Esta substância ativa é um inibidor de tirosina quinase usado principalmente para o tratamento de certos tipos de cancro, incluindo leucemia mieloide crônica e tumores estromais gastrointestinais.

¹⁴ Ver em cima o caso “1998: *Big Pharma versus Nelson Mandela*” também conhecido como “*Novartis vs Nelson Mandela*”.

subdesenvolvidos e em vias de desenvolvimento com doenças endêmicas ou muito disseminadas como o caso da SIDA, em populações com resistência às terapêuticas antirretrovirais e que necessitam de novas abordagens terapêuticas com novos medicamentos.

2006: A TAILÂNDIA EMITE LICENÇAS DE FABRICO COMPULSÓRIAS

Em novembro de 2006, a Tailândia emitiu pela primeira vez licenças compulsórias para o fabrico de um antirretroviral patenteado (efavirenz¹⁵) que era comercializado com um preço demasiado alto para ser suportado pela generalidade da população no país.

Esta ação permitiu à Tailândia importar genéricos bastante mais baratos deste medicamento a partir do Mercado Indiano (YAMABHAI, 2011) e subseqüentemente ser capaz de o produzir localmente. No âmbito da política de luta contra o HIV, o Brasil após negociações sobre o preço¹⁶ de venda do medicamento que falharam, seguiu o exemplo da Tailândia e também emitiu licenças compulsórias para este medicamento em maio de 2007 (AMARAL, 2007) tendo sido a suspensão da patente renovada em 2012 por mais 5 anos.

No ano seguinte em 2007, a Tailândia emite duas novas licenças compulsórias para mais um medicamento antiretroviral combinado (lopinavir/ritonavir), que levou a uma baixa de preço de 75% (o mesmo aconteceu no Equador com uma diminuição de 50%), e outra para o clopidogrel bisulfato usado para o tratamento de doença cardiovascular.

Estas ações legais locais são na verdade comuns e acontecem quer por países desenvolvidos que em via de

¹⁵ O Efavirenz comercializado sob o nome Sustiva® é usado no tratamento combinado com outros antirretrovirais contra o HIV.

¹⁶ Para efeitos de comparação o preço de cada comprimido na Tailândia era vendido a 0.45USD e no Brasil era vendido a 1.59USD.

desenvolvimento, uma vez que estão previstas no Acordo TRIPS. No entanto atraem uma forte contestação e medidas retaliatórias de outros governos e corporações que, no caso da Tailândia, foram movidas quer pela Comissão Europeia quer pelos EUA com ameaças de sanções incluindo a Organização Mundial de Saúde (OMS) que mais tarde retratou a sua posição.

No rescaldo destes casos a empresa responsável pelo medicamento contra o HIV fez baixar o preço na Tailândia para metade e tornou-o gratuito para crianças (KAZMIN & ANDREW, 2006).

2010: CRIAÇÃO DO BANCO DE PATENTES DE MEDICAMENTOS

Por influência da associação Médicos Sem Fronteiras que vinha a incentivar desde 2006 a criação de um banco de patentes como mecanismo de promover o acesso a medicamentos, por baixo custo, em países em vias de desenvolvimento, a iniciativa global para a Saúde UNITAID fundou em 2010 o banco de patentes¹⁷ (BERMUDEZ & HOEN, 2010) cujo modelo de negócio com foco na promoção da Saúde Pública em países sub e em vias de desenvolvimento, tem como objetivo fazer baixar os preços de medicamentos usados no tratamento e prevenção de VIH, tuberculose e hepatite C. No final desse ano foi anunciada a inclusão do seu primeiro medicamento, um antiretroviral de nome darunavir¹⁸ submetido pelo *US National Institute of Health* (NIH) (MPP, 2010).

Os bancos de patentes¹⁹ são mecanismos que procuram

¹⁷ A UNITAID foi fundada em 2006 pelo conjunto dos países França, Brasil, Chile, Noruega e Reino Unido

¹⁸ Darunavir comercializado sob o nome Prezista[®] é coadministrado com dose baixa de ritonavir e indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento de doentes com infeção pelo VIH.

¹⁹ Em Inglês o termo é conhecido como *patent pool*. Este tipo de colaboração permite que as empresas licenciem mutuamente as suas patentes, facilitando o acesso às tecnologias patenteadas.

equilibrar a proteção da propriedade intelectual com a necessidade de acesso a medicamentos e avanço científico incentivando a inovação. Permitem a colaboração entre diferentes intervenientes da indústria farmacêutica, promovendo a partilha de tecnologias patenteadas para benefício da sociedade. Na prática estes consórcios de empresas ao partilharem a sua propriedade intelectual permitem o licenciamento voluntário do fabrico a outras empresas.

Ao longo da última década para além da facilitação do acesso a medicamentos antirretrovirais através do licenciamento de patentes para fabricantes de genéricos, o banco de patentes desempenhou um papel essencial na produção de vacinas durante a pandemia de gripe A (H₁N₁)²⁰ em 2009. Uma outra situação que exemplifica a aplicação do banco de patentes é o programa *Tuberculosis Drug Accelerator* (TBDA), um consórcio que reúne várias empresas farmacêuticas e instituições de investigação em conjunto com a Fundação Bill & Melinda Gates para partilhar a sua propriedade intelectual relacionada com medicamentos para o tratamento da tuberculose.

2020: ISRAEL EMITE LICENÇAS COMPULSÓRIAS

Em 24 de março de 2020, Israel emitiu licenças de fabrico compulsórias para importar o medicamento genérico de lopinavir/ritonavir, após o Ministério da Saúde deste país ter determinado que estes antirretrovirais poderiam ser uma possível opção de tratamento contra a Covid-19 (SCHEER & STEENHUYSEN, 2020) alegando que a empresa detentora dos direitos do medicamento não conseguia fornecer quantidade suficiente e planeava importar substitutos genéricos de países onde

²⁰ A gripe A, estirpe vírica H1N1, foi a mesma que causou a grande pandemia de 1918, conhecida como Gripe Espanhola. Mais duas pandemias se seguiram no século XX, a pandemia de gripe em 1957, conhecida como gripe asiática e em 1968, conhecida como gripe de Hong Kong.

a patente já havia expirado. A patente deste medicamento expirará em Israel em 2024, mas já expirou noutros países, incluindo a Índia. Devido à elevada procura pelo medicamento durante a pandemia de coronavírus, o procurador-geral de Israel permitiu a importação de versões genéricas de países onde a patente já expirou. Como consequência, a empresa detentora dos direitos de patente aprovou o licenciamento das versões genéricas do seu medicamento por fornecedores de outros países, numa situação invulgar em que a ameaça de uma licença compulsória levou a empresa a ampliar o acesso ao seu medicamento (SILVERMAN, 2020).

Esta situação demonstrar que a licença compulsória é uma ferramenta poderosa de Saúde Pública e pode ser fundamental para aliviar a falta de fornecimento de medicamentos necessários, assim como mitigar os preços proibitivos dos medicamentos e que os países farão o que for necessário em situações que comprometam a segurança da população (WONG, 2020).

2. CONTEXTO DO CICLO DE VIDA DO MEDICAMENTO

A curva de um típico ciclo de vida de um produto ou serviço apresenta 5 fases clássicas: desenvolvimento, introdução, crescimento, maturidade e declínio. Ter isto em mente é importante para entender a influência especial que as patentes farmacêuticas têm sobre a gestão do medicamento de um ponto de vista comercial.

Durante essas etapas, há uma grande oscilação no equilíbrio financeiro, principalmente devido aos altos custos envolvidos na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. Naturalmente, o objetivo das empresas é maximizar o retorno financeiro de seus produtos, como ilustrado na figura # 2.

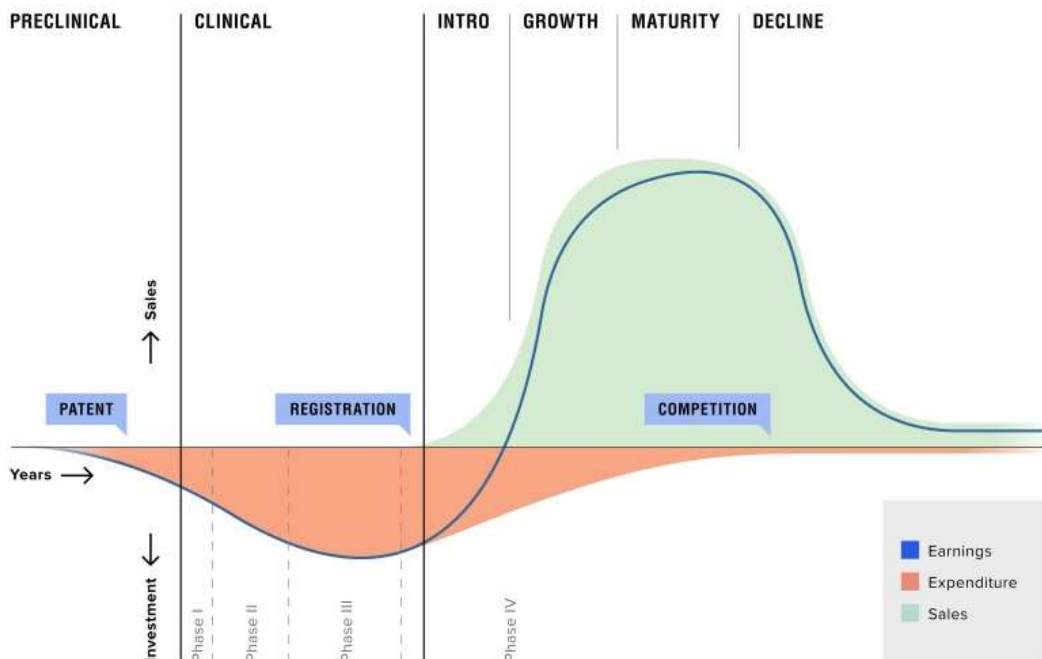


figura # 2: Ciclo de vida do Medicamento vs gastos, lucros e vendas
(adaptado de (VAN DE GRONDE, UYL-DE GROOT, & PIETERS, 2017))

De um ponto de vista da Indústria Farmacêutica existem 4 importantes características (ELLERY & HANSEN, 2012) que importa reter antes de introduzirmos o tema das patentes no contexto do ciclo de vida do medicamento:

- *Os medicamentos são fáceis e baratos de fabricar*²¹: de um ponto de vista estrito de fabrico, produzir um medicamento é geralmente acessível a qualquer empresa farmacêutica e envolve um investimento capital suportável face aos potenciais lucros.
- *As patentes previnem a cópia de medicamentos*: como já referido a razão da existência de empresas de medicamentos inovadores é a existência de patentes e a sua

²¹ Excluem-se os medicamentos biológicos que tipicamente são extremamente dispendiosos de fabricar.

capacidade de as patentear e obter direitos de comercialização exclusiva e assim obter o retorno do investimento. Regra geral o tempo de exclusividade formal dura 20 anos (CORREA, 2012).

- *Os consumidores não pagam pelos medicamentos mais caros ou pela totalidade de alguns medicamentos:* muitos medicamentos com elevado impacto nos sistemas de Saúde devido ao seu elevado preço são totalmente comparticipados pelos Estados ou seguradoras, sendo os medicamentos de uso hospitalar o exemplo mais evidente, ou são parcialmente comparticipados através dos sistemas de participações de preços com parte do seu custo a ser assegurado pelo doente.
- *Os governos de cada país suportam a entrada de genéricos e ditam os seus preços:* os preços dos medicamentos não são definidos inteiramente pelas empresas produtoras dos medicamentos. O preço resultante²² é calculado de acordo com a legislação em vigor de cada país usando um sistema de preços de referência com outros países de referência e ajustada em relação à competição existente e forças de mercado. Existem diversos incentivos à entrada dos genéricos como o sistema de preços de referência, regimes de participação especial²³, seguros de saúde, entre outros.

²² A aprovação de preços para medicamentos não genéricos e genéricos no mercado ambulatorio segue metodologias de cálculo diferentes. Em Portugal as regras de formação de preços de medicamentos não genéricos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados são definidas pelo artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, conjugado com os artigos 6.º e 9.º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Para os medicamentos genéricos o preço é estipulado conforme estipulado nos artigos 7.º e 10.º da Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Para esclarecimento das regras de aprovação de preços de medicamentos consultar o site do INFARMED.

²³ Em Portugal os regimes especiais de participação de medicamentos são regulados por um quadro legal diverso. Para esclarecimento das regras de aprovação do regime geral das participações do Estado no preço dos medicamentos consultar o Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio.

Para ser possível entender o complexo sistema de patentes e exclusividades é necessário introduzir uma breve explicação de alguns conceitos da legislação internacional direta e indiretamente relacionada com patentes.

A uma escala global é incontornável abordar a Lei norte-americana Hatch-Waxman²⁴ de 1984 pelo seu impacto na indústria de medicamentos dos EUA, que se alastrou aos mercados globais, ao permitir a criação de medicamentos genéricos a preços mais acessíveis porque, apesar de não os ter originado, estabeleceu a base legal e económica para a indústria farmacêutica de medicamentos genéricos.

Os aspetos mais importantes que esta lei implementou foram:

- Procedimento abreviado de aprovação de medicamentos genéricos com base na demonstração de equivalência terapêutica e bioequivalência.
- Período de exclusividade para medicamentos inovadores concedendo aos fabricantes de medicamentos de marca um tempo limitado de proteção contra a concorrência de genéricos.
- Introdução do desafio de patentes processo pelo qual os fabricantes de medicamentos genéricos podem desafiar as patentes de medicamentos de marca existentes abrindo caminho para a entrada antecipada de medicamentos genéricos no mercado.
- Acordos de litígios por patentes (*pay-for-delay*) nos quais os fabricantes de medicamentos de marca e genéricos podem chegar a acordos fora dos tribunais para atrasar a entrada de medicamentos genéricos no mercado.

No entanto esta lei também introduz disposições que

²⁴ A designação formal desta lei é “*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act Public (Law 98-417)*” e em tradução livre para Português “Lei de Restauração da Patente e Competição no Setor Farmacêutico de 1984”.

envolvem patentes e exclusividades relacionadas com novos pedidos de medicamentos e exclusividade de 180 dias para certos requerentes de pedidos de aprovação abreviados.

Para tal os requerentes devem certificar à Agência Reguladora dos EUA (FDA) um dos 4 pontos²⁵ essenciais seguintes:

- Parágrafo I: Não existe patente listada;
- Paragrafo II: A patente expirou;
- Paragrafo III: O genérico não pode ser comercializado até a patente expirar;
- Paragrafo IV: A patente é inválida ou não será infringida pelo fabrico, uso ou venda do medicamento submetido no processo.

Este último parágrafo é a base da indústria de genéricos nos EUA, no qual empresas se baseiam para contestar as patentes em vigor e almejar a aprovação de introdução no mercado do seu medicamento genérico.

Para satisfazer os requisitos desta lei a FDA publica ainda uma importante referência denominada *Orange Book*²⁶ que lista todas os medicamentos aprovados com base em critérios de segurança e eficácia e que serve de padrão para a substituição de medicamentos inovadores por genéricos.

Com estes conceitos endereçados é necessário ainda explicar o impacto gravoso que as patentes exerciam sobre as empresas de genéricos ao vedar a aprovação e a comercialização, como também a possibilidade de se iniciar o desenvolvimento do medicamento genérico antes da patente terminar, necessário à obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), ou por outras palavras, vedava que toda a investigação científica, de produto, processo e clínica, necessário à demonstração da bioequivalência do genérico com o inovador fosse feita e à compilação de toda a informação que é necessária constar no Dossier

²⁵ Constituídos na subsecção (vii) conhecidos como *Patent Certifications*.

²⁶ O nome correto é *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*.

Técnico Comum (CTD) (SANTOS, 2015).

Na prática, ao impedir todas estas etapas de acontecerem e que demoram anos, a patente acabava desproporcionalmente reforçada ao incapacitar as empresas de genéricos de iniciarem o processo em tempo útil para colocar o medicamento no mercado atempadamente²⁷.

Ou seja, o genérico só poderia entrar no mercado anos depois da patente caducar prejudicando os doentes, mas na prática toda a sociedade, que iriam pagar mais, durante mais tempo até surgir a esperada concorrência e o abaixamento de preço.

A correção para esta limitação legal acontece em 2004, na Europa, com a publicação da Diretiva 2004/27/CE²⁸, constituindo a base legal para a possibilidade da realização de testes relativos ao medicamento de referência ou seja, estipula que as atividades de desenvolvimento do genérico podem ser iniciadas durante o tempo da patente e que isso “*não são considerados contrários aos direitos relativos à patente nem aos certificados suplementares de proteção de medicamentos*” (SANTOS, 2015).

3. PROPRIEDADE INTELECTUAL

A criatividade na conceção de produtos ou processos, quer sejam tangíveis ou intangíveis, como resultado de trabalho intelectual, tornou-se um conceito protegido por leis desde 20 de março de 1883, quando foi assinada a Convenção de Paris para a proteção da Propriedade Industrial. Atualmente, a Propriedade Industrial é regulada no âmbito do direito internacional público pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), também conhecida como *World Intellectual Property Organization* (WIPO) em inglês. A WIPO foi estabelecida em 14 de julho de 1967, em Estocolmo, sendo revista na Convenção de Paris e

²⁷ Literalmente, no dia seguinte à data da expiração da patente.

²⁸ Especificamente o descrito no artigo 10.º, n.º 6 da Diretiva.

posteriormente modificada em 2 de outubro de 1979.

Existem outros mecanismos de proteção da propriedade intelectual, além das patentes, que conferem direitos exclusivos sobre a comercialização de produtos, incluindo medicamentos, que vale a pena considerar (DE GEORGE, 2005). Embora a patente seja o pilar principal do ponto de vista estratégico para o ciclo de vida do medicamento, esses outros mecanismos, em conjunto, têm um impacto significativo no grau de sucesso (penetração no mercado), na longevidade e na extensão dos lucros de um medicamento, atuando em conjunto com as patentes farmacêuticas.

3.1.1. MARCA REGISTRADA

Uma marca registrada pode ser um nome, símbolo ou indicação que identifica uma empresa, produto, serviço ou atividade. Em Portugal, o registo da marca é realizado pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

A função do registo é permitir que os consumidores possam identificar a origem de um produto ou serviço, distinguindo-o de outros similares disponíveis no mercado. Na prática, uma marca registrada ajuda a proteger e desenvolver o produto ou serviço, evitando que terceiros produzam, fabriquem, vendam ou explorem comercialmente a marca protegida sem autorização.

Além disso, impede o registo de novas marcas idênticas para produtos idênticos ou similares, possibilita a anulação de marcas idênticas que tenham sido registradas subsequentemente para produtos idênticos ou similares, auxilia no combate à contrafação e fortalece o produto ou serviço, gerando confiança nos consumidores.

Para ilustrar um exemplo prático da aplicação desse conceito na indústria farmacêutica, não apenas em relação a medicamentos, mas também a ensaios clínicos, podemos mencionar o caso do medicamento Micardis® (OPARIL, 2009), que é usado

em ensaios clínicos (OPARIL, 2009) com denominações protegidas, como ONTARGET[®] (Telmisartan vs Ramipril) e TRANSCEND/PROFESS[®] (Telmisartan vs placebo).

3.1.2. PROTEÇÃO DO DESENHO INDUSTRIAL (*TRADE DRESS RIGHTS*)

Este tipo de propriedade intelectual protege o design ou apresentação comercial de um produto, como por exemplo, formas, configurações, padrões ou cores em duas ou três dimensões na embalagem de um medicamento. Um exemplo clássico desse tipo de propriedade intelectual com impacto estratégico no marketing de um medicamento é o caso do medicamento Nexium[®].

A substância ativa do Nexium[®], o esomeprazol, é utilizada no tratamento de úlceras gástricas, assim como o seu antecessor, o omeprazol. Quando a patente do Losec[®] (omeprazol) expirou, a empresa proprietária conseguiu manter a continuidade entre o medicamento Losec[®] e o Nexium[®], uma vez que ambos os medicamentos apresentavam cápsulas duras de cor púrpura como forma farmacêutica. Essa característica era protegida pelo direito de desenho industrial registrado.

Estrategicamente, a empresa continuou a referir-se publicamente ao medicamento Nexium[®] como a "*purple pill*" (cápsula²⁹ púrpura) como o melhor tratamento para úlceras gástricas. Isso motivou os pacientes que já estavam a ser tratados com Losec[®] a identificarem-se mais com o novo medicamento Nexium[®], em detrimento do novo omeprazol genérico introduzido, que não podia ser fabricado com essa cor.³⁰

3.1.3. DIREITOS DE AUTOR

²⁹ No inglês norte-americano corrente, o termo "*pill*", designa um medicamento sólido de dimensão reduzida que é tomado por via oral sem ser mastigado. Aplica-se a comprimidos e cápsulas de igual modo.

³⁰ Certamente não será coincidência que o sítio da internet do medicamento Nexium[®] denomina-se www.purplepill.com (*purple*=púrpura).

Direitos de autor são um conjunto de direitos legais concedidos aos criadores de obras artísticas, literárias, musicais, cinematográficas e outras expressões criativas. Esses direitos garantem aos criadores o controle e a proteção sobre suas obras, permitindo que eles decidam como suas obras são utilizadas e impedindo a reprodução não autorizada ou apropriação indevida.

No contexto da indústria farmacêutica, os direitos de autor podem, por exemplo, aplicar-se a material impresso, como materiais de embalagem primária ou secundária de medicamentos cujo desenho e características é uma ferramenta de marketing poderoso com um impacto significativo na percepção pública. Isso significa que o desenho, características, texto, imagens ou outros elementos presentes nas embalagens podem estar sujeitos à proteção dos direitos de autor.

3.1.4. SÍTIO DA INTERNET

A propriedade intelectual no contexto da Internet, os sítios da Internet e dos recursos eletrônicos na indústria farmacêutica e no comércio de medicamentos tem vindo a ganhar cada vez mais relevância. Essas ferramentas são amplamente utilizadas pelas empresas para divulgação clínica e terapêutica dos seus produtos e também pode abranger patentes em tecnologias ou processos inovadores presentes nos recursos eletrônicos. Nesta área virtual, a proteção dos direitos de propriedade intelectual é de extrema importância para a Indústria Farmacêutica pois implica que qualquer reprodução, distribuição ou utilização não autorizada de materiais com impacto na percepção pública, pode violar os direitos de autor.

3.1.5. SEGREDOS INDUSTRIAIS (*TRADE SECRETS*)

Os segredos industriais desempenham um papel significativo na indústria farmacêutica pois constituem informações confidenciais acumuladas através da experiência e conhecimento do estado da arte, por exemplo sobre processos de fabrico, formulações exclusivas, métodos de produção eficientes e técnicas de purificação que podem representar uma vantagem competitiva substancial. Estas informações são mantidas em segredo, protegidas de divulgação pública e mantidas como propriedade exclusiva da empresa uma vez que influenciam diretamente a capacidade de uma empresa de desenvolver medicamentos, obter aprovação regulatória e garantir a qualidade e eficácia dos seus produtos. Além disso, os segredos industriais podem contribuir para a diferenciação dos medicamentos no mercado, estabelecendo uma vantagem competitiva em relação aos concorrentes.

Embora não sejam formalmente protegidos por um sistema de registo ou certificação, os segredos industriais são uma obrigação legal para certas pessoas dentro de uma empresa ou grupo de empresas pois representam um ativo intangível valioso e devem ser mantidos em sigilo para garantir uma vantagem competitiva.

Ao proteger e manter essas informações como segredos comerciais, as empresas farmacêuticas podem preservar sua posição no mercado e garantir a exclusividade de determinados produtos ou processos. Essa exclusividade pode ser crucial para a rentabilidade e o sucesso financeiro das empresas, permitindo-lhes recuperar os altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento.

No entanto, a proteção dos segredos industriais na indústria farmacêutica também apresenta desafios. Com a crescente ameaça de roubo cibernético e espionagem industrial, as empresas começaram a adotar medidas rigorosas de segurança para manter a confidencialidade dessas informações sensíveis.

4. DIREITOS EXCLUSIVOS DE COMERCIALIZAÇÃO

Para além dos instrumentos legais de propriedade intelectual e das Leis de Patentes ao dispor das empresas, as Autoridades Reguladoras do Medicamento de cada país, cujos exemplos se listam nos subcapítulos seguintes, disponibilizam ainda um conjunto de outras medidas, que protegem amplamente as empresas de medicamentos inovadores nos direitos comerciais dos seus produtos através de mecanismos legais que não são patentes, mas que conferem direitos de comercialização exclusiva.

4.1.1. EXCLUSIVIDADE DE NOVA ENTIDADE QUÍMICA (EUA)

Nos EUA a exclusividade é atribuída a um medicamento pela FDA³¹ assim que seja aprovado a calendarização da submissão e/ou aprovação de determinadas submissões de medicamentos e pode decorrer concomitantemente, mas não necessariamente, com um pedido de patente (PATEL, 2019).

Este direito está previsto na Lei Hatch-Waxman que diz que a agência FDA não pode aceitar nenhuma aplicação de um medicamento genérico, cuja designação, de acordo com esta Lei, se designa de *Abbreviated New Drug Application* (ANDA)³², para esse medicamento inovador até 5 anos depois do lançamento deste. Este direito tem uma exceção nos medicamentos que estão listados no *Orange Book* e cuja patente esteja a ser contestada ao abrigo do Parágrafo IV pela empresa de genéricos sendo que neste caso o prazo de exclusividade é reduzido para 4 anos.

4.1.2. EXCLUSIVIDADE DE NOVO ENSAIO CLÍNICO (EUA)

³¹ Mais especificamente, ao abrigo do ponto 21 CFR 314.108, da Food and Drug Administration.

³² Mais especificamente ao abrigo da secção 505(b)(2) da referida Lei.

Nos EUA é possível conquistar um direito de exclusividade sobre um medicamento aprovado se forem submetidos pedidos de alteração quanto à indicação terapêutica, dosagem, forma farmacêutica, via de administração ou doentes alvo, alterações estas que requerem novos estudos clínicos³³ salientando que a exclusividade apenas cobre os aspetos relacionados com a nova indicação ou formulação e nenhum outro.

Este direito de novo ensaio clínico previne a FDA de aprovar um novo genérico (ANDA) por um período de 3 anos a contar desde a data do pedido de exclusividade fundamentada nos termos anteriores, no entanto, não previne a FDA de aprovar o novo medicamento cuja designação, é *New Drug Application* (NDA). A diferença deste direito de exclusividade para o anterior que tem por base uma Nova Entidade Química (NEQ³⁴) resume-se na tabela seguinte:

<i>Tipo de exclusividade</i>	<i>Proteção conferida</i>	<i>Período de exclusividade</i>
Nova entidade química	Previne submissão de novos genéricos	5 anos
Novo ensaio clínico	Previne a aprovação de novo genérico	3 anos

4.1.3. EXCLUSIVIDADE DE INFORMAÇÃO E MERCADO (COMUNIDADE EUROPEIA)

A legislação na comunidade Europeia (CE) confere às NEQ um direito de exclusividade de 8 anos, período durante o qual nenhum fabricante de genéricos pode utilizar a informação disponível (proteção de informação) no dossier do medicamento inovador para suportar o desenvolvimento do seu genérico. Ao fim deste período um novo genérico pode ser submetido, mas enfrenta ainda um período de 2 anos durante o qual o novo

³³ Os ensaios de biodisponibilidade/bioequivalência não se incluem neste âmbito.

³⁴ O termo em Inglês, NCE (*New Chemical Entity*) é mais comum de ser mencionado em bibliografia especializada.

genérico não pode ser comercializado (proteção de mercado). Finalmente existe ainda um período de 1 ano se uma (e apenas uma) nova indicação terapêutica for submetida durante o período inicial de 8 anos. Esta legislação é conhecida popularmente como “fórmula 8+2+1”.

4.1.4. EXCLUSIVIDADE DE INFORMAÇÃO (JAPÃO)

Nos moldes semelhantes à exclusividade prevista no modelo Europeu, a Agência Japonesa confere uma exclusividade de informação por um período de 8 anos no caso de NEQ e 4 a 6 anos no caso de serem submetidos pedidos de novas indicações, formulação ou via de administração. Comparativamente com os EUA, Europa e Japão, a proteção dada por estes dois últimos territórios é superior aos EUA para NEQ que apenas dura 5 anos, mais 1,5 anos para a revisão do novo pedido de genérico.

Por outro lado, nos EUA e no Japão no que diz respeito à exclusividade para novas indicações terapêuticas esta é de 3 e de 4 a 6 anos, respetivamente que é superior à mesma exclusividade conferida na Europa.

<i>Tipo de exclusividade</i>	<i>EUA</i>	<i>Europa</i>	<i>Japão</i>
Nova entidade química	5 anos	8+2 anos	8 anos
Nova indicação terapêutica	3 anos	1 anos	4 a 6 anos
Nova via de administração	3 anos	Não atribuído	4 a 6 anos
Nova formulação	3 anos	Não atribuído	4 a 6 anos

4.1.5. EXCLUSIVIDADE PARA MEDICAMENTOS ÓRFÃOS (EUA, EUROPA E JAPÃO)

A existência deste tipo de exclusividade está intimamente ligada à problemática dos Medicamentos Órfãos³⁵. Sem

³⁵ Um Medicamento Órfão é assim designado porque é usado para tratar doenças raras que, por definição, afetam um número de pessoas, estatisticamente, reduzido. A gravidade destas doenças e o impacto humano, *latu sensu*, é de tal maneira elevado que

este e outros incentivos as empresas farmacêuticas não poderiam investir nos custos associados à investigação, desenvolvimento, produção e comercialização destes medicamentos usados para o tratamento de doenças raras³⁶ uma vez que o retorno do investimento seria inexistente, deixando de haver medicação para o seu tratamento (WILLMER, 2022), (FDA, 2022).

Nos EUA esta exclusividade é dada por 7 anos mesmo que nesse período o medicamento deixe de estar protegido por patente.

<i>Tipo de exclusividade</i>	<i>EUA</i>	<i>Europa</i>	<i>Japão</i>
Comercialização	7 anos	10 anos	10 anos
Requisito	< 7,5 doentes /10 000 pessoas 1º medicamento aprovado	< 5 doentes /10 000 pessoas	< 4 doentes /10 000 pessoas

4.1.6. EXCLUSIVIDADE PEDIÁTRICA (EUA E EUROPA)

A exclusividade pediátrica é um conceito introduzido pela primeira vez em 1997 pelos EUA, seguindo-se a Europa em 2007. A legislação nestas duas regiões é bastante similar, no entanto, existem diferenças específicas significativas que torna difícil o desenho de um ensaio clínico que satisfaça ambas as autoridades reguladoras em relação aos requisitos dos pedidos deste tipo de extensão (ELLERY & HANSEN, 2012).

A exclusividade pediátrica adiciona 6 meses ao período de exclusividade comercial de um medicamento³⁷ no final do

os Governos criaram, necessariamente, apoios económicos e condições especiais de participação de preços para que as empresas farmacêuticas comercializarem estes medicamentos.

³⁶ É importante distinguir o número elevado de pessoas que em algum ponto da sua vida serão afetadas por uma doença rara, do número reduzido de pessoas afetadas por uma das milhares de doenças raras existentes e para cada uma destas existe pouca ou nenhuma medicação.

³⁷ Em concreto este período de exclusividade é suportado pelo *Food and Drug Administration Modernization Act (1997)*, 21USC§355(a) que remete para o ponto j(12) que o define.

período de término da patente e aplica-se apenas a medicamentos cuja patente não tenha expirado e a outros regimes de exclusividade que ainda estejam em vigor na altura em que a exclusividade pediátrica é atribuída.

Uma das características muito importante deste regime de exclusividade é que esta é conferida independentemente do sucesso dos ensaios clínicos obrigatórios em população pediátrica, ou seja, não é necessário que o resultado do ensaio clínico seja positivo quanto aos resultados de eficácia ou segurança, pois a mera condução do ensaio basta para que esta exclusividade seja atribuída.

Logicamente, de um ponto de vista de negócio e de estratégia para prolongar o ciclo de vida do Medicamento, esta opção é um passo bastante óbvio pois as vantagens económicas adquiridas ao longo dos 6 meses de exclusividade ultrapassam normalmente os custos dos ensaios clínicos, sobretudo por ser possível recolher apoios das entidades reguladoras³⁸ para a condução desses ensaios (CECI, et al., 2015).

4.1.7. EXCLUSIVIDADE DE PRIMEIRO MEDICAMENTO GENÉRICO (EUA)

Ao contrário das anteriores que se aplicam às empresas farmacêuticas de medicamentos inovadores, a exclusividade do primeiro medicamento genérico é dada, como o nome indica, à primeira empresa de genéricos a submeter o pedido do seu medicamento. Neste caso adquire um período de comercialização exclusiva de 180 dias e é um regime que apenas é válido nos EUA ao abrigo da lei Hatch-Waxman e que foi criado para reduzir custos com medicamentos e para incentivar a inovação e o

³⁸ A Agência Europeia do Medicamento possui informação detalhada na sua página de internet “*Rewards and incentives for paediatric medicines*”. Os incentivos são suportados legislação do Conselho Europeu 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho para os Medicamentos de uso pediátrico, emendada pelo regulamento 1902/2006.

desenvolvimento de novos medicamentos a preços mais acessíveis.

Na prática, este regime de exclusividade de 180 dias entra em vigor na submissão do medicamento genérico (ANDA) de um medicamento inovador com a sua patente listada no *Orange Book* e que cumpra uma das quatro situações previstas nas certificações dos Parágrafos I a IV.

4.1.8. EXCLUSIVIDADE COMPARADA E EVOLUÇÃO AO LONGO DO TEMPO

Para resumir os períodos de exclusividade apresentam-se nas figuras 3 e 4 a informação comparativa.

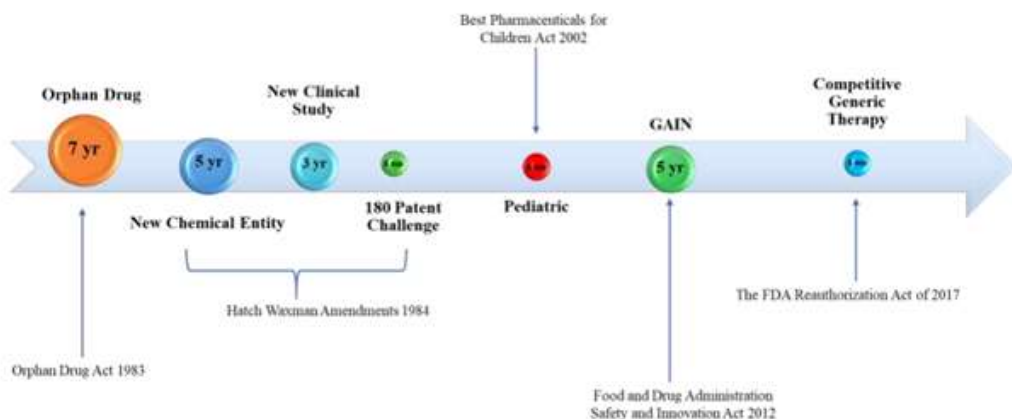


figura # 3 Evolução dos direitos de exclusividade ao longo dos anos (adaptado de FDA (PATEL, 2019))

Type of Exclusivity or Extension	Duration		
	U.S.	Europe	Japan
Delay by health authority approval	30 mths	X	X
New Chemical Entity (NCE)	5 yrs	10 - 11 yrs	8 yrs
Orphan Drug	7 yrs	10 - 12 yrs	10 yrs
Pediatric	6 mths	6 mths	2 yrs
New Use or New formulation	3 yrs	X	4/6 yrs
Patent Term Extension	Max. 5 yrs	Max. 5 yrs	Max. 5 yrs
Biosimilars	Max. 12 yrs	same as NCE	same as NCE

figura # 4 Comparação de exclusividades que não patentes entre EUA, Europa e Japão (adaptado de (LAPOINTE, 2012))

5. NOÇÕES GERAIS DE PATENTES FARMACÊUTICAS

5.1. O CONCEITO

Uma patente é um conjunto de direitos exclusivos de fabrico, uso, comercialização e/ou importação e respetivos benefícios económicos (WERTHEIMER & SANTELLA, 2007) atribuído por um governo a uma empresa farmacêutica durante um período limitado de tempo, geralmente até 20 anos³⁹, desde a data da submissão até à data da expiração, em troca da divulgação pública dessa invenção, ficando, asseguradas as vantagens económicas que daí possam advir ao proprietário, prevenindo legalmente terceiros de se apropriarem indevidamente da

³⁹ Este período na prática pode ser menor, fruto dos prazos legais de submissão e aprovação da Autorização de Introdução no Mercado, mas consoante a estratégia e habilidade dos departamentos legais de patentes das empresas farmacêuticas, como se verá adiante, este prazo é frequentemente extensível.

invenção e obterem os seus próprios lucros.

Associado ao conceito de patente está o conceito de invenção, que significa a existência de uma solução para um problema específico em um campo da tecnologia. Estas invenções podem estar relacionadas com um produto ou um processo

A decisão tomada por uma agência oficial de que uma patente o é de facto, é feita avaliando se a invenção representa uma novidade/ inovação e não é óbvia e ainda se é possível a um cidadão comum, com conhecimento mínimo nesse campo de tecnologia, reproduzir a invenção.

Este escrutínio e avaliação vantagens de um ponto de vista social (TOWEY & ALBERT, 2019) que são:

- A proteção legal conferida por uma patente incentiva os inventores a gerarem inovação tecnológica, promovendo consequentemente o progresso tecnológico e científico;
- A patente protege o inventor aquando da sua divulgação junto de investidores com o poder económico e/ou tecnológico para reproduzirem a invenção no caso de o proprietário da patente não querer ou não ter meios para o fazer;
- Incentiva outros inventores a inovarem o invento inicial o que por ser lado leva ao surgimento de novas patentes.

Na Indústria Farmacêutica a existência das patentes constitui o alicerce sobre o qual as empresas detentoras dos direitos dos medicamentos criados a partir de novas substâncias ativas se tornam sustentáveis.

Existem 3 razões fundamentais para evidenciar que as patentes constituem a base comercial para alavancar a I&D de novos medicamentos:

- Os medicamentos são extremamente dispendiosos de desenvolver e estes custos são suportados pela primeira empresa a obter e desenvolver um novo medicamento
- Obter autorização de introdução no mercado de um medicamento genérico é, regra geral, significativamente

mais barato⁴⁰

- As entidades pagadoras destes medicamentos não se interessam se um medicamento é inovador ou genérico pois estão apenas interessadas em obter o medicamento para a população ao menor preço possível.

As questões éticas estão extensamente descritas na bibliografia (DE GEORGE, 2005), (EC, 2018) mas é facilmente entendível que a concorrência de mercado levaria a que dezenas de fabricantes de medicamentos genéricos poderiam introduzir cópias do medicamento inovador, mal este fosse colocado no mercado e competir no preço de uma forma desigual. Em muito pouco tempo o preço desceria até ao limiar dos custos de fabrico e distribuição, sendo impossível para a empresa que originalmente desenvolveu esse medicamento, recuperar o investimento inicial.

É comum compreender uma patente à luz de um conceito simplista de monopólio assegurado ou direito exclusivo para explorar uma invenção. No entanto, essa ideia é limitada, pois na realidade e tecnicamente, uma patente confere ao detentor deste direito (o mais importante de todos) a não exploração comercial de sua invenção por terceiros sem seu consentimento. Parece uma nuance subtil, mas na realidade da Indústria Farmacêutica é um detalhe de extrema importância. Os governos apenas concedem o direito da patente, mas não exercem qualquer controlo ou vigilância da sua aplicação e cumprimento, nem movem ações legais contra infratores. Essa garantia é de responsabilidade dos proprietários das patentes.

Neste cenário as empresas farmacêuticas começam a patentear as novas substâncias ativas muito cedo no estágio de desenvolvimento, caso contrário, correm o risco de perder a

⁴⁰ Toda a investigação relacionada com estudos de pré-clínicos e clínicos de fase 1 e 2 é informação pública e pode ser usado pelas empresas de genéricos para evitar a repetição desses mesmos ensaios, cujos custos representam uma fatias significativa do investimento.

invenção ou perder a capacidade de patentear devido à divulgação pública inevitável de informações relacionadas à invenção.

A noção de prazos na definição do planejamento das patentes é essencial, pois todo o processo de desenvolvimento da substância ativa e posteriormente do medicamento, até à aprovação regulamentar prévia à entrada no mercado, definição do preço final e comparticipação (se aplicável), leva pelo menos 10 anos. Esse é o tempo que as empresas inovadoras têm, na prática, para recuperar o investimento antes que medicamentos genéricos entrem no mercado.

A compensação por esse longo processo até o lançamento do medicamento inovador no mercado levou países europeus e os EUA a aprovarem leis que, em determinadas circunstâncias, permitem a extensão da patente para além de 20 anos⁴¹.

De acordo com o estabelecido na Lei de Propriedade Industrial⁴² as reivindicações podem ser divididas em duas categorias principais, nomeadamente as reivindicações (patentes) de produto e de processo. No caso particular das invenções farmacêuticas, essas categorias podem ser ainda subdivididas em outras subcategorias, incluindo compostos, composições, combinações, uso, processos de produção, formulações, entre outros. Esses tipos de patentes resultam na impossibilidade, para terceiros, de comercializar qualquer produto que tenha sido obtido por um processo patenteado.

No entanto, isto também significa que a obtenção de um produto idêntico, mas obtido por um processo diferente que não infrinja a patente, é legal. Isto é um aspeto muito importante também no que diz respeito às patentes farmacêuticas, uma vez que as reivindicações de processo não impedem a entrada no mercado de medicamentos similares aos de referência, pois também protegem o produto (o medicamento) resultante desse processo.

⁴¹ Artigo 63, pontos 1 e 2 da Convenção Europeia de Patentes. Secção 2701 *Patent Term* do USPTO

⁴² Artigo 50º, nº 2 e 3 do Código de Propriedade Industrial

5.2. A PATENTEABILIDADE

A atribuição de patentes de forma geral, mas também as patentes farmacêuticas, seguem regras específicas que nos subcapítulos seguintes sumariamos.

5.2.1. O OBJETO DA PATENTE DEVE SER PATENTEÁVEL.

É impraticável listar o que pode ser patenteável. Seguindo um bom espírito inventivo será preferível identificar o que não pode ser e deixar à capacidade inventiva a descoberta do que pode ser.

Por isso, sobre a patenteabilidade, sabemos que não é possível patentear, por exemplo:

- Materiais ou substâncias que existam na natureza. No entanto é possível patentear formas de obter em quantidades úteis ou alterar substâncias conferindo-lhes propriedades com aplicabilidade. A distinção aqui cai na noção de descoberta que não é patenteável, mas sim no processo inventivo despoletado pela descoberta⁴³.
- Teorias científicas e métodos matemáticos.
- Invenções já inerentes ao estado da arte. Por exemplo, se

⁴³ Um exemplo clássico é a substância Salicilina, presente na casca dos Salgueiros e usada pelo menos desde o século V A.C e descrita em textos de Hipócrates para alívio de dor ligeira e febre. Como substância que ocorre naturalmente na Natureza não pode ser patenteada, no entanto a sua alteração química, com vista à conferência de propriedades terapêuticas mais eficazes pode (e foi) ser patenteada. Isolada pela primeira vez em 1828 pelo farmacêutico francês Henri Leroux e o químico italiano Raffaele Piria, apenas em 1853 o químico francês Charles Frédéric Gerhardt conseguiu acetilar a salicilina e obter a substância conhecida como ácido acetilsalicílico, que mantinha as propriedades medicinais. No entanto devido ao seu baixo perfil de pureza não pôde ser comercializado. Somente em 1897 o processo de produção do ácido acetilsalicílico foi modificado de modo a obter a substância com pureza adequada, tendo sido atribuída a desejada patente à empresa farmacêutica Bayer que a manteve até 1917. Hoje em dia conhecemos esse medicamento como Aspirina®.

alguém descobre um mecanismo de ação de um medicamento que até então era desconhecido esse mecanismo de ação não pode ser patenteado uma vez que já era inerente à utilização do medicamento.

- Métodos de tratamento e diagnóstico aplicáveis a pessoas e animais⁴⁴.
- Plantas e animais, exceto microrganismos e processos biológicos essenciais para a produção de plantas e animais exceto processos não biológicos e processos microbiológicos⁴⁵.

5.2.2. O OBJETO DA PATENTE DEVE SER NOVIDADE.

Uma invenção é considerada inovadora se não tiver sido antecipada pelo estado da arte⁴⁶ e por isso constitui um processo não disponível anteriormente e de percepção não imediata. Para existir inovação é necessário a existência de um processo inventivo. Para uma adequada explicação deste conceito baseamo-nos no artigo 27º do Acordo TRIPS:

“Sem prejuízo do disposto nos parágrafos 2.º e 3.º abaixo, qualquer invenção, de produto ou de processo, em todos os setores tecnológicos, será patenteável, desde que seja nova, envolva um passo inventivo e seja passível de aplicação industrial”.

O estado da arte é extremamente importante e um aspeto fulcral a ter em conta de um ponto de vista de negócio e estratégico. Uma invenção faz parte do estado da arte, e por isso torna-

⁴⁴ Nos Estados Unidos da América, mas não na Comunidade Europeia, é possível patentear métodos de tratamento.

⁴⁵ Não se aplicam métodos de produção microbiológicos com vista à obtenção de medicamentos biológicos. Alguns animais geneticamente modificados, como ratinhos, podem ser patenteados devido às técnicas envolvidas que constituem passos inventivos.

⁴⁶ Por estado da arte entende-se todo o conhecimento disponível no campo científico respetivo seja na forma escrita ou oral. Nos Estados Unidos da América, estado da arte é determinado pela data da invenção exceto se provada anteriormente

se não patenteável, se estiver previamente descrita ou publicada em:

- Qualquer revista, artigo, posters ou trabalho académico incluindo publicação na internet.
- Apresentações públicas feitas oralmente⁴⁷ em qualquer contexto incluindo exposições, ou feiras tecnológicas. Os resumos das apresentações não constituem necessariamente divulgação, no entanto se forem distribuídos à assistência ou enviados por internet antes da apresentação pública podem ser considerados divulgação prévia.
- Utilização pública, fazendo parte do conhecimento público ou tiver sido disponibilizada para venda.
- Entrevistas de emprego.
- Divulgação oral de forma casual⁴⁸.
- Divulgação a título confidencial a um número elevado de pessoas⁴⁹.

Por outras palavras, isto significa que o maior erro que um inventor pode fazer é falar sobre a sua invenção publicamente (ou não), inviabilizando o pressuposto de novidade requerida para a patente, por a tornar parte do domínio público.

A consequência mais nefasta deste incumprimento reflete-se na perda de interesse no investimento da exploração da invenção pois não há forma de impedir que outras partes imediatamente produzam e comercializem essa mesma invenção, custando os benefícios económicos ao inventor inicial, mas sobretudo significa a perda de vantagens de Saúde para os doentes.

⁴⁷ Exceto nos E.U.A.

⁴⁸ Não deve ser subestimada a importância da confidencialidade dos assuntos referentes a potenciais invenções mesmo em círculos pessoais restritos, profissionais ou não. Até uma conversa de café ou de corredor num departamento de empresa pode ser ouvido por alguém que mais tarde (por má-fé ou não) pode alegar saber da invenção levando à perda do critério de novidade.

⁴⁹ Num cenário de litígio poderá ser difícil, na interpretação da lei, dissociar o uso do bom senso que indica que a divulgação confidencial de um segredo a um número elevado de pessoas de uma determinada área técnica deixa, na prática de ser um segredo.

5.2.3. A PATENTE DEVE CONTER UM PASSO INVENTIVO

A demonstração da novidade de uma invenção objeto da patente pode ser estruturada numa metodologia de 3 passos (SANTOS, 2015):

- Identificar qual o estado da técnica mais aproximada ou “estado da arte”;
- Balizar o problema técnico que se visa solucionar;
- Questionar se a invenção reivindicada seria ou não evidente ao perito da matéria.

Aparentemente simples de analisar, provar que um passo é não óbvio e por isso inventivo é dos maiores desafios dos avaliadores de patentes. Na legislação Portuguesa⁵⁰ define-se atividade inventiva como: “*Considera-se que uma invenção implica atividade inventiva se, para um perito na especialidade, não resultar de uma maneira evidente do estado da técnica*”.

É essencial comprovar que um determinado avanço inventivo não é conhecido por pessoas familiarizadas com o conhecimento atual relacionado ao objeto da patente, validando assim o reconhecimento desse avanço. A maioria das invenções é baseada no conhecimento atual, em estudos ou avaliações prévias, especialmente para delimitar o problema técnico que se pretende resolver.

Um aspeto importante de mencionar é que atividade inventiva não é o mesmo que novidade ou inovação, pois a novidade já existe antes de surgir a atividade inventiva como critério de exclusão da patente. Em vez disso, o objetivo é verificar se a atividade inventiva promove um avanço em relação ao conhecimento atual.

Concluindo, se for constatado que uma invenção seria óbvia para alguém com conhecimento comum da área,

⁵⁰ Código da Propriedade Industrial, Artigo 54º, nº 2.

considerando a análise de documentação relacionada, mesmo que seja novidade, pode-se argumentar que falta o caráter inventivo.

Em suma, avaliar a atividade inventiva pode ser estruturada em 3 etapas:

- Avaliação do problema a ser solucionado.
- A solução proposta para a resolução do problema.
- As vantagens obtidas pela invenção em comparação com o estado da arte atual.

Se o problema é conhecido, a solução óbvia e o resultado expectável para alguém com conhecimento comum na área de especialidade então uma patente não pode ser atribuída. No entanto, no caso das patentes farmacêuticas estas regras podem não ser assim tão lineares como aparentam.

Por exemplo, a administração de dois medicamentos anti-hipertensores de mecanismos de ação diferentes para reduzir a pressão arterial, ou a administração de dois análgésicos e anti-piréticos é uma solução óbvia, para um problema conhecido, com um resultado expectável, para uma pessoa leiga. No entanto a consequência da administração concomitante desses dois medicamentos pode ter um efeito superior ao da soma dos efeitos terapêuticos isolados e isto constitui um resultado inesperado e por isso passível de ser patenteado.

5.2.4. A PATENTE DEVE SER ÚTIL

Para ser patenteável a invenção tem de ter uma aplicabilidade industrial e ser usada com efeitos práticos e não existir meramente no campo teórico. Um produto deve ser capaz de ser produzido e um processo deve ser capaz de ser usado de forma reprodutível.

5.2.5. A PATENTE DEVE ESTAR DIVULGADA

O último dos requisitos de patenteabilidade é que esta seja adequadamente divulgada de um modo que a torne passível de ser replicada por alguém minimamente conhecedor da arte. É por esta razão que nas patentes figuram exemplos na forma de diagramas bem como a inclusão do melhor método conhecido pelo inventor para executar a atividade inventiva alegada⁵¹.

5.1. A ESTRUTURA

A escrita de uma patente é um trabalho complexo que requer um suporte jurídico especializado. Não é demais enfatizar a importância do valor de se investir num aconselhamento especializado em profissionais da área das patentes farmacêuticas para o sucesso e maximização de lucros de um medicamento.

Uma patente está organizada de forma a conter, no mínimo, a informação descrita nos subcapítulos seguintes:

5.1.1. PÁGINA DE ROSTO

Contém informação geral como o título da patente, o número, listagem das alegações e o resumo da invenção. Para além disto, contém os nomes e moradas dos inventores e os nomes e moradas dos proprietários da patente⁵².

5.1.2. ESPECIFICAÇÕES DA INVENÇÃO

Esta secção normalmente contém duas partes: uma dedicada à descrição do estado da arte e outra que descreve de forma geral a invenção patenteada.

5.1.3. DESCRIÇÃO DETALHADA

⁵¹ Este é um requisito do USPTO

⁵² Tipicamente a empresa que emprega o inventor.

Esta secção deve conter a descrição detalhada da invenção e da sua utilização que no caso de patentes farmacêuticas inclui a fórmula química e estrutural, o processo de fabrico e as características físicas da substância ativa, evidenciadas com exemplos.

5.1.4. REIVINDICAÇÕES

As reivindicações são o conteúdo mais significativo e fulcral de uma patente. Tudo gira à volta da habilidade e cuidado com que são descritas. As reivindicações definem o âmbito da proteção, a conferir à patente que funciona como uma linha delimitadora que circunda o objeto da patente.

As reivindicações podem ser mais ou menos abrangentes, sobretudo nas patentes iniciais de um medicamento, mas um advogado de patentes primariamente irá reivindicar de forma o mais lata possível, exceto quando existe informação significativa prévia do estado da arte, sendo que neste caso, a maior prudência e especificidade são essenciais na escrita das reivindicações.

Uma patente pode conter várias reivindicações, mas cada uma delas deve ser suportada pela descrição na reivindicação precedente⁵³.

5.2. A OBTENÇÃO

A atribuição de patentes tem especificidades que estão muito dependentes da legislação local de cada país⁵⁴, no entanto existem conceitos comuns que é necessário mencionar.

- A submissão de uma patente é normalmente feita no país

⁵³ A invalidação de uma reivindicação mesmo na descrição sequencial destas não implica automaticamente a invalidação das restantes e consequentemente de toda a patente que poderá manter-se válida.

⁵⁴ No caso Português os requisitos necessários, de acordo com a legislação em vigor, podem ser consultados no site do Ministério da Justiça.

onde o autor ou proprietário da patente está domiciliado. No caso europeu existe o Instituto Europeu de Patentes (IEP), ou em Inglês “EPO”, havendo a vantagem de que uma única submissão ser aplicável a todos os estados integrantes⁵⁵, o que permite poupar tempo e dinheiro reduzindo a complexidade da submissão e assegurando a validade da patente à luz da lei de cada país.

- O Tratado de Cooperação em matéria de Patentes (PCT) da WIPO proporciona uma aplicação global centralizada sob uma única língua de uma patente que se estende praticamente a todos os países do mundo.
- Previamente à emissão de uma patente o organismo onde a patente foi submetida, analisa o conteúdo de cada patente e conduz uma pesquisa alargada do estado da arte relacionado. A fase seguinte é o processamento administrativo da patente junto do organismo emissor em que se negocia os termos finais dessa patente.

Como mencionado, existem diferenças consoante o organismo a que submete um pedido de patente, mas dado o carácter global como já se viu das patentes, é essencial ter em mente um conceito legal relacionado com o início da submissão que é o conceito de “primeiro a submeter” (*first to file*)⁵⁶. Este conceito é objetivo, uma vez que a data da submissão é de difícil litigação levando a que se evite ações de contencioso que tornariam o processo de submissão excessivamente moroso e que tem sido alvo de críticas sob o argumento de que beneficia as organizações corporativas às quais não falta capacidade económica para suportar a submissão rápida e precoce de várias patentes em detrimento dos pequenos inventores aos quais falta essa

⁵⁵ Atualmente o EPO abrange um total de 45 estados, entre estados-membros e estados signatários do Acordo de Patentes. Portugal integra o EPO desde 1 de janeiro de 1992.

⁵⁶ Anteriormente a 2013 vigorava nos EUA o conceito de “primeiro inventor” (*first to invent*) que analogamente conferia à primeira pessoa a inventar o direito à patente em detrimento da pessoa que depositou primeiro o pedido de patente. America Invents Act 35 U.S.C. § 102

capacidade financeira.

Na prática manter presente que os primeiros a submeter quase sempre conquistam o direito à patente (assumindo que é aprovada) é sempre a melhor estratégia. No entanto, de um ponto de vista estratégico, como se verá adiante, uma gestão cautelosa do tempo de submissão pode ditar a longo prazo, durante o ciclo de vida do Medicamento, a capacidade de extensão da exclusividade de comercialização e a maximização dos lucros.

A par da CE e dos EUA, o gabinete de Patentes Japonês⁵⁷ é outro organismo com grande representatividade e com um número elevado de patentes submetidas, no entanto, o sistema japonês requer que cada aspeto individual inovador de uma dada invenção seja dividido em patentes diferentes ao contrário de uma patente única como é o caso para o EPO e da agência dos EUA das patentes e marcas registadas (USPTO) (ver figura # 5).

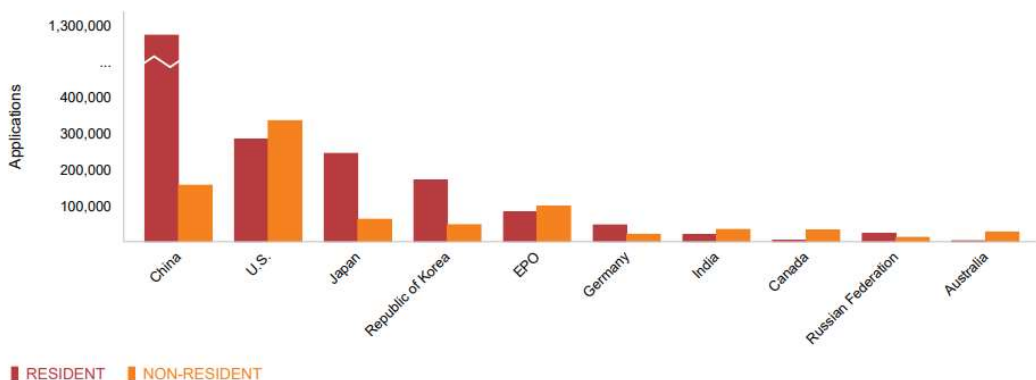


figura # 5 Patentes emitidas por cada país em 2020 (adaptado de WIPO Indicators 2020)

As patentes são utilizadas à escala global e por isso existe

⁵⁷ Não será coincidência que o Conselho Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH), que agrega as agências reguladoras do Medicamento de vários países a nível global, para discutir e harmonizar os aspetos científicos e técnicos do registo de Medicamentos tenha sido fundada pela Comissão Europeia e pelas Agências Reguladoras Norte-Americana do Medicamento (FDA) e Japonesa (MHLW/PMDA) que, em conjunto, concentram a maior parte da patentes farmacêuticas submetidas a nível mundial.

um caminho de harmonização de leis sobre patentes entre os diversos países que deu os primeiros passos com a elaboração do tratado TRIPS sendo a adesão a este um pré-requisito de admissão à OMC.

Nas últimas décadas tem-se observado um crescimento bastante acentuado (EFPIA, 2022) comparativamente ao período anterior a 1960, sobretudo nos últimos 20 anos, o que revela bem a importância das patentes no mercado farmacêutico com um número crescente de novas moléculas a serem desenvolvidas (LLOYD, 2019) (ver figura # 6).



figura # 6 Crescimento do número de patentes emitidas (adaptado de WIPO Indicators 2020)

6. ESTRATÉGIAS DE PATENTES

Algumas medidas que as empresas de medicamentos de inovadores usam para manter exclusividade e os genéricos fora do mercado têm sido alvo de críticas no passado recente (ANGELL, 2005).

Uma das razões para este criticismo está relacionado com o facto de as patentes emitidas protegerem pequenas ou inovações óbvias em medicamento existentes que sevem apenas para bloquear o desenvolvimento de genéricos mais baratos, bem como atrasar ou prevenir a entrada no mercado destes em vez de

servirem um propósito benéfico tangível para os doentes. Apesar de atualmente muitas destas táticas ainda serem empregues, desde 2009 que começaram a ser mais escrutinadas quer na Europa (E.C., 2009), quer nos EUA (CARRIER & ARAYA, 2021) com vista a proteger os interesses públicos.

6.1. A INFLUÊNCIA NO CICLO DE VIDA DO MEDICAMENTO

A elaboração de uma patente farmacêutica deve ter em mente que cada elemento que a constitui é uma peça de um puzzle que encaixa num conjunto de outras medidas, que quando interligadas visam a proteção da invenção da forma mais segura e prolongada possível.

De um ponto de vista estratégico é importante a delimitação de um plano que abranja todo o ciclo de vida. Nesta seção daremos exemplos das etapas iniciais de desenvolvimento da substância ativa, do desenvolvimento da formulação, da etapa de ensaios clínicos e não menos importante a fase após o lançamento e a sua comercialização (ver os casos Humira[®] e Lipitor[®] na secção 7.1 e 7.2).

As primeiras patentes são emitidas antes sequer de uma nova entidade química (substância ativa com potencial terapêutico em estudo) ter sido desenvolvida.

No que refere apenas às substâncias ativas, numa fase inicial do desenvolvimento os aspetos essenciais a patentear são por exemplo:

- Classe das substâncias ativas.
- Classe específica da substância ativa (*composition of matter*).
- Possíveis processos de fabrico (síntese química).
- Características Físico-Químicas.
- Estrutura química da substância ativa e suas estruturas químicas hipoteticamente relacionadas (alegação

Markush⁵⁸).

Mesmo ao longo do ciclo de vida do Medicamento a investigação sobre a nova molécula continua pois inovações na via de síntese desta podem gerar, mais à frente, novas patentes sobretudo quando se introduzem etapas de síntese que originam perfis de pureza mais elevados ou eliminação de impurezas tóxicas.

Na prática isto significa que outras empresas farmacêuticas com substâncias ativas diferentes, mas com ação farmacológica equivalente (substâncias ativas “*mee-too*”⁵⁹) estarão limitadas em relação a patentes mais restritas ficando com o ónus de ter de circundar essas mesmas limitações recorrendo a estratégias inovadoras nas suas próprias patentes.

É por esta razão que não é recomendado que as primeiras patentes sejam muito específicas em relação a potenciais extensões de aplicação terapêutica ou sobre classes de compostos pois estas podem ser introduzidas em etapas mais tardias do ciclo de vida do Medicamento e com isso sustentar extensões temporais das patentes (ver a estratégia “*evergreening*” na secção 6.2).

Assim que o medicamento entra em fase de desenvolvimento as próximas patentes devem ser orientadas para a proteção da formulação inicial, bem como as alterações evolutivas da

⁵⁸ Na verdade, um número indeterminado de compostos pode ser submetido numa patente farmacêutica desde que tenham estruturas relacionadas não sendo necessário que tenham sido sintetizados. A justificação teórica da similaridade dos grupos funcionais é suficiente para demonstrar o efeito provável que se alega na alegação da patente. Esta estratégia, na escrita da patente, é denominada alegação de Markush sendo bastante suscetível de objeção em fases mais avançadas do Desenvolvimento, sendo por isso também que, tipicamente, o âmbito dessas mesmas reivindicações acaba por ser estreitado no período de 18 meses entre a submissão e a publicação da patente.

⁵⁹ A discussão das substâncias *mee-too* de um ponto de vista de patentes cai foram do âmbito deste artigo apesar de ser bastante estimulante a sua discussão de um ponto de vista estratégico de patentes. Estas substâncias são definidas (uma das definições possíveis) como compostos farmacologicamente ativos, estruturalmente relacionados com a primeira da sua classe (patente inicial), pertencendo ao mesmo grupo terapêutico usada para as mesmas indicações terapêuticas, mas que difere em alguns aspetos como ação farmacológica específica, reações adversas ou ainda em termos de interações medicamentosas.

formulação sobretudo quando essas alterações resultam em consequências inesperadas (farmacologicamente relevantes) em relação às características químicas ou farmacocinéticas e farmacodinâmicas, por exemplo no seu perfil de estabilidade e de impurezas, absorção, metabolização, distribuição e excreção.

A etapa que se inicia com a utilização em ensaios clínicos pode ser também pródiga em possibilidades de patenteabilidade que não foram evidentes nas etapas pré-clínicas, como por exemplo, perfis farmacocinéticos vantajosos relacionados com a biodisponibilidade total ou efeitos farmacológicos não previstos ou ainda quando surgem novas oportunidades terapêuticas diferentes das inicialmente estudadas⁶⁰.

A fase da comercialização abre novas perspectiva de patentes, sobretudo no campo da expansão terapêutica (classicamente a extensão par auso pediátrico) e formulações otimizadas com vantagens terapêuticas acrescidas, como novas indicações terapêuticas ou usos do medicamento, novas vias de administração, novas formulações e até associações com outras substâncias ativas e utilização com dispositivos médicos.

Tipicamente que à medida que um medicamento vai estando no mercado mais tempo menos oportunidades de patenteabilidade surgem, mas qualquer inovação que possa ser aproveitada tem especial valor pois quanto mais tardia é patenteada mais tempo irá prolongar o direito de exclusividade comercial.

6.2. UTILIZAÇÃO COMO INSTRUMENTO DE BLOQUEIO

Existem diversas estratégias que permitem bloquear, por um período que pode chegar a vários anos, a entrada no mercado

⁶⁰ Existem inúmeros casos de grandes descobertas no campo da Farmácia e da Terapêutica que surgiram por “acaso”. Refira-se na área do Medicamento o exemplo clássico do Sildenafil (Viagra®) inicialmente desenvolvido e lançado em 1998 para o tratamento da angina de peito e hipertensão e que acabou como um medicamento *blockbuster* para o tratamento da disfunção erétil e da hipertensão pulmonar arterial.

de medicamentos genéricos a preços mais baixos em relação ao medicamento de referência. Uma das estratégias mais comuns e polêmicas é conhecida como "*evergreening*" cujo objetivo é prolongar a exclusividade de mercado de um medicamento, permitindo que a empresa continue a deter o monopólio da sua produção e venda, mesmo após a expiração da patente original atrasando os concorrentes genéricos de entrarem no mercado com versões mais baratas do medicamento.

No contexto da indústria farmacêutica, o termo "*evergreening*" refere-se à prática utilizada pelas empresas farmacêuticas para alargar a proteção da patente sobre um medicamento, através de alterações menores na substância ativa, na formulação, nas formas de dosagem, na combinação de terapêuticas ou até mesmo em novas indicações terapêuticas. Além disso, algumas destas alterações, como por exemplo as modificações de *Markush*⁶¹ podem ter um impacto limitado na eficácia terapêutica do medicamento, levantando questões éticas sobre a validade destas práticas (WAGNER, STERNITZKE, & WALTER, 2022).

A problemática em torno das modificações de *Markush* resume-se em 3 pontos essenciais:

- Originam desafios durante o processo de patente, consumindo tempo e recursos dos gabinetes oficiais de patentes, limitando a capacidade de resposta para a análise de outras aplicações.
- Existe preocupação de que as estruturas de *Markush* resultem em patentes com um âmbito excessivamente amplo, o que pode restringir a pesquisa e o desenvolvimento de novas invenções.
- Permitem a construção de "barreiras de patentes" em torno de um medicamento original, o que pode aumentar o poder de mercado dos detentores de patentes e prejudicar a Saúde Pública aumentando os gastos com medicamentos.

⁶¹ Ver a nota de rodapé 58 na página 36.

Para além disto a estratégia de “*evergreening*” no geral tem sido alvo de debate e controvérsia, pois pode levar a preços mais elevados dos medicamentos, reduzindo o acesso dos pacientes a tratamentos mais acessíveis, com impacto negativo na Saúde Pública e em toda a sociedade, pois obriga a maiores gastos dos governos nos sistemas de comparticipação do preço dos medicamentos. Por outro lado, um estudo menciona que tendencialmente a litigação de patentes com base em estratégias de “*evergreening*” tendem a ser menos defensáveis em tribunal (HEMPHILL & SAMPAT, 2012).

Os desafios legais e as discussões em torno do “*evergreening*” têm despertado uma maior atenção para a necessidade de equilibrar a proteção da propriedade intelectual com o acesso a medicamentos essenciais, especialmente em países onde os custos dos medicamentos podem representar um encargo significativo para os sistemas de saúde e para os pacientes. É importante encontrar medidas que incentivem a inovação, mas que também garantam que os medicamentos sejam acessíveis e disponíveis para todos aqueles que deles necessitam.

Uma outra estratégia é a utilização de uma patente fundamentada em informação irreproduzível (ver os casos Xigris® e Avastin® nas secções 7.3 e 7.4).

Vários medicamentos blockbusters foram patenteados com base em algum tipo de informação irreproduzível que se pode manifestar como dados pré-clínicos e clínicos contraditórios, patentes com efeitos declarados irreproduzíveis e patentes alegando indicações terapêuticas para uma população mais alargada do que na prática se verificava e em atividade farmacológica tao baixa que levou a que a sua veracidade fosse duvidosa.

Os medicamentos⁶² Xigris® e Avastin® estão associados a estas deficiências. Estes medicamentos todos aprovados e mais tarde retirados do Mercado, sugerem que o mecanismo

⁶² Recomenda-se também uma consulta sobre a história dos medicamentos Prempro® e Plavix®.

autorregulador é eficaz em controlar as bases científicas alegadas nas patentes de medicamentos e a exigir a retirada do Mercado desde que caso se verifique incapacidade de as patentes serem reproduzidas, sempre em detrimento do fabricante.

As empresas farmacêuticas começaram por isso a ficar mais cautelosas sobre o desenvolvimento de novos medicamentos e com alegações introduzidas nas patentes pois uma vez que os medicamentos são retirados do mercado, não podem ser vendidos e as patentes tornam-se inúteis, para além dos danos de imagem institucional causado.

Por outro lado, os aspetos mais nefastos da proliferação de patentes irreproduzíveis são sem dúvida os impactos que têm sobre a investigação de novas moléculas, a integridade e credibilidade científica dessa investigação e os riscos inerentes de segurança para os doentes participantes nos ensaios clínicos.

Estes tipos de patentes de difícil reprodução afetam grandemente os programas de desenvolvimento das empresas competidoras ao desencorajar a I&D de usos alternativos dos medicamentos conhecidos.

Algumas patentes de novos medicamentos podem ser concedidas, mesmo que os dados de eficácia sejam marginalmente convincentes (SHERKOW, 2017). Os fabricantes que recebem essas patentes têm exclusividade sobre todas as alegações de uso até que a patente expire. Isso pode desencorajar outras empresas com objetivos comerciais de curto prazo e recursos limitados de investir em testes clínicos para explorar possíveis usos alternativos desse medicamento inovador. Essa relutância é devido ao risco aumentado de falha devido a evidências de dados irreproduzíveis.

Um exemplo comum são as patentes lançadas que alegam novas ações terapêuticas para medicamentos antigos que se tornam uma arma contra competidores, proibindo-os de fabricar e vender genéricos mesmo que esses efeitos alegados nas patentes, venham mais tarde a revelarem-se ineficazes.

6.3. ACORDOS DE PATENTES

Os acordos de patentes entre as empresas de medicamentos inovadores e as de medicamentos genéricos é dos temas mais controversos e polêmicos no contexto da gestão do ciclo de vida do medicamento (TOWEY & ALBERT, 2019) e (EC, 2018), sobretudo nos EUA. Assumido que um novo medicamento tem a sua patente expirada e o mercado fica aberto para a entrada de várias marcas de medicamentos genéricos o fator principal diferenciador será o preço de venda.

A empresa do medicamento inovador terá de competir com as empresas de genéricos que terão menos custos com o desenvolvimento e comercialização e aceitarão margens de lucro menores. Este cenário tem uma enorme vantagem quer para o consumidor final (doente) quer para o terceiro pagador⁶³ dos medicamentos uma vez que a causa única da entrada no mercado de várias marcas de genéricos é o abaixamento significativo do preço dos medicamentos e quanto mais marcas, maior a competição e maior esta diminuição de preços até ao limiar do preço de custo.

Os acordos entre as empresas de medicamentos de referência e as potenciais empresas de medicamentos genéricos constituem vários cenários de litigação de patentes, cada acordo envolve pagamentos avultados e envolvem a anuência por parte da empresa de genéricos em manter o seu medicamento fora do mercado durante um dado período (BULOW, 2004).

Nos EUA esta situação é especialmente mais interessante devido, como já se referiu, ao período de exclusividade de 180 dias conferida à empresa de genéricos que primeiro conseguir colocar no mercado o seu produto. Este período gera uma

⁶³ Em economia do Medicamento a despesa é assumida predominantemente pelo terceiro pagador (participação do Estado ou entidades privadas) e o consumidor (doente), recebe os benefícios de medicamentos que não selecionou e apenas financia parcialmente.

situação de duopólio observando-se que o medicamento genérico tem uma redução de custo apenas marginal pois o principal objetivo da empresa de genéricos perante o seu direito de exclusividade de 180 dias⁶⁴ é maximizar também os seus lucros, mas ainda assim ter vantagem competitiva sobre o inovador.

De um ponto de vista da empresa do medicamento inovador uma das estratégias possíveis é a de aceitar a perda de quota de mercado e manter o preço original (elevado) que será relativamente comportável durante o período de 180 dias de duopólio.

No entanto, findo esse período o mercado é inundado de outra marcas de genéricos. De um ponto de vista da empresa do genérico este período de exclusividade recompensa o risco do desafio da patente do medicamento original e dos possíveis casos de litigação e prejuízos em caso de incapacidade de comprovar a invalidade da patente (WYATT, 2013).

Veja-se o caso do medicamento Crestor® (Rosuvastatina) para ilustrar os cenários acabados de descrever. Ao longo do seu ciclo de vida este medicamento passou por extensões de patentes e períodos de exclusividade até finalmente, em 2016, ter o seu último período de exclusividade devido a um pedido de extensão por medicamento órfão.

Nessa altura, com a entrada do primeiro genérico observa-se, na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.**, a partilha do mercado entre o medicamento original (barras azuis) e o genérico (barras laranjas) no entanto o cenário de preços durante o período de exclusividade é bastante diferente após estes 180 dias sendo claro que a entrada no mercado do genérico não significou uma vantagem assim tão clara para os pagadores no período inicial de entrada, esperada dos medicamentos genéricos.

⁶⁴ Apenas nos EUA.



figura # 7 Evolução de vendas de Crestor® e efeitos da entrada de novos genéricos (adaptado de (PATEL, 2019))

Fazendo nova comparação desta vez com o número de unidades vendidas, nota-se ainda na figura # 7 mais claramente a queda abrupta do número de unidades vendidas para o medicamento inovador (barras azuis) e o crescimento rápido e gradual do número de unidades vendidas dos medicamentos genéricos (barras vermelhas).

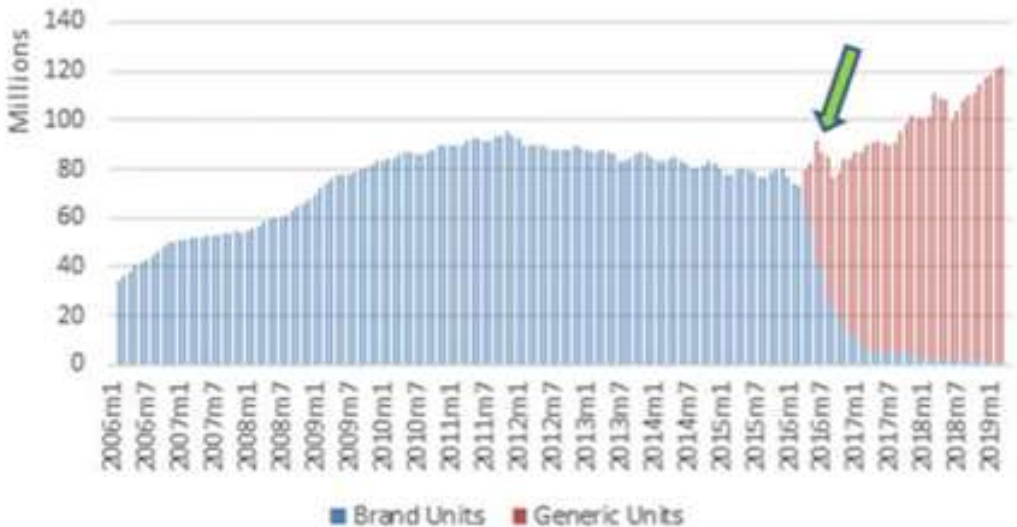


figura # 7 Unidades de Crestor® vs Rosuvastatina vendidas por mês (2006 a 2019) (adaptado de (PATEL, 2019))

Este cenário é importante para entender o que se segue no que diz respeito ao acordo de patentes. Os interesses económicos subjacentes levam as empresas de medicamentos inovadores a estabelecer acordo com as empresas de genéricos puramente com base em matemática económica simples.

Perante estes três momentos no tempo (queda da patente, período de exclusividade de 180 dias⁶⁵ e entrada no mercado das restantes marcas de genéricos) e os cenários de litigação com base na inviabilidade da patente as empresas fazem contas aos custos financeiros, recursos e tempo nestes processos legais e a comparação com o volume de vendas acaba por levar aos acordos “*pay-for-delay*” entre a empresa do inovador e a empresa do primeiro genérico.

Na prática interessa à primeira parte perder o mínimo possível com a entrada do genérico e à outra ganhar o mais possível de quota de mercado levando a que o preço do medicamento se mantenha o mais alto possível pelo maior tempo possível, distribuindo no período após a queda de patente os mesmos lucros da empresa de inovadores no período anterior à queda da patente.

O acordo “*pay-for-delay*” é estabelecido entre as duas partes e onde a empresa do inovador paga à do medicamento genérico em troca de um adiamento na entrada no mercado, quer por desistência da contestação da patente, não submetendo o pedido de novo genérico ou acordando em adiar o lançamento do genérico durante um determinado tempo. Este acordo permite que as empresas evitem custos legais e a incerteza do resultado desses mesmos recursos, e mantêm o volume de vendas alto, partilhando esses lucros entre si (acordo de “*reverse payment*”).

Este último tipo de acordo pode suceder em várias formas como por exemplo pagamentos diretos em dinheiro, incentivos relacionados com o direito de fabrico do inovador pela empresa de genéricos (sob licença e partilha de lucros), o direito de

⁶⁵ Apenas nos EUA.

lançar um genérico imediatamente antes da patente cair ou ainda um acordo que evita o lançamento de um genérico pela própria empresa do inovador.

Estes acordos têm sido alvo de grande criticismo devido às ações no limiar da Lei, mas foi apenas em 2013 que os EUA emitiram as primeiras leis para prevenir práticas anti concorrenciais e acordos que prejudicavam em última instância os doentes (WYATT, 2013), (JUSTIA, 2013), (CARRIER & ARAYA, 2021).

O cenário europeu é também palco de vários destes acordos e apesar do acrescido escrutínio pelas autoridades reguladoras o número de acordos de patentes continua a aumentar, sendo Portugal⁶⁶, um dos países onde mais acordos se estabelecem (ANGELL, 2005) como se pode ver na figura # 8.

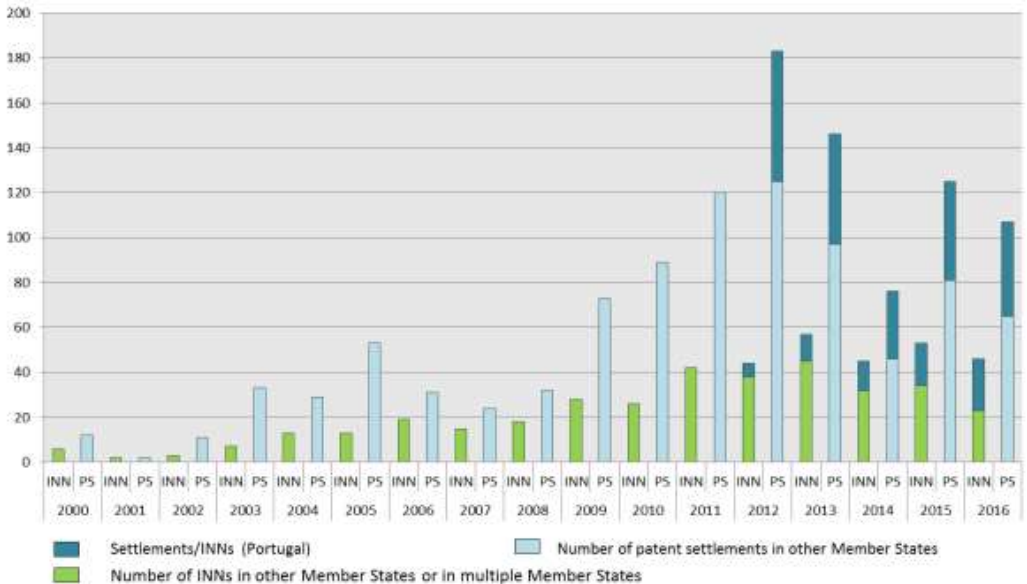


figura # 8 Número de acordos de patentes na Comunidade Europeia (2000 a 2016) (adaptado de (EC, 2018))

⁶⁶ Portugal possui legislação favorável para acordos de patentes sendo por isso os seus tribunais os locais preferenciais para a resolução destas disputas legais. Lei 62/2011, 12 Dezembro 2011

De facto, Portugal apresenta algumas características que justificam estes elevados números, nomeadamente:

- Sistema jurídico bem estabelecido e eficiente para tratar de questões de propriedade intelectual, o que incentiva as partes envolvidas a buscar soluções legais para resolver disputas.
- A legislação portuguesa relativa a patentes e medicamentos permite um ambiente propício para litígios nessa área. A legislação oferece proteção abrangente aos direitos de propriedade intelectual e estabelece regras claras para a concessão, validade e litígio.
- O aumento do número de empresas farmacêuticas que operam em Portugal, o que pode levar a um aumento nas disputas de patentes.

7. CASOS PRÁTICOS

Os casos práticos descritos a seguir constituem alguns exemplos paradigmáticos das diversas situações do contexto de Patentes na Indústria Farmacêutica. Esta compilação pretende de forma resumida realçar as estratégias mais significativas e demonstrar, na prática, os instrumentos e resultados da litigância de patentes sobretudo em medicamentos com elevado volume de vendas e os desafios que isso acarreta (VAN DE GRONDE, UYL-DE GROOT, & PIETERS, 2017).

7.1. HUMIRA® (ADALIMUMABE)

O medicamento Humira®, comercializado pela empresa Abbvie, contém a substância ativa adalimumabe que é um anticorpo monoclonal usado para tratamento da espondilite anquilosante, artrite e doença de Crohn's tendo atingido um volume de vendas cumulativo entre 2011 e 2021 superior a 109 biliões USD (ver figura # 9) com o preço do medicamento a subir 144% desde

2012 até 2021

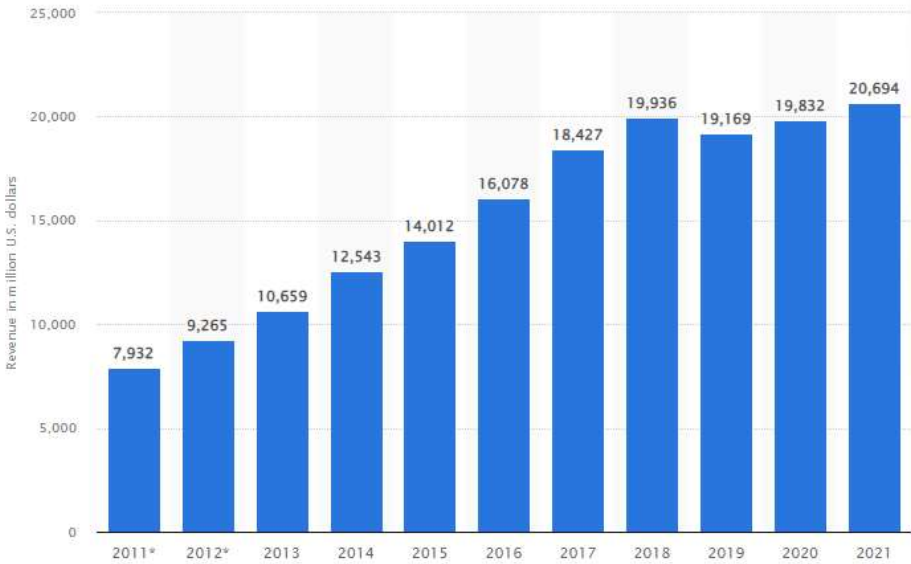


figura #9 Volume de vendas (milhões de USD) de Humira® entre 2011 e 2021 (adaptado de statista.com)

A empresa AbbVie tornou este medicamento num sucesso recorde de vendas sobretudo devido ao plano de incrementos de preços e uma estratégia agressiva de patentes tendo sido submetidos 257 pedidos de patentes em sucessão para o medicamento Humira®, dos quais 130 foram aprovados e tendo sido 90% das patentes submetidas após aprovação do medicamento. Esta estratégia poderia ter conferido um período de extensão até 39 anos de proteção (CAMPANELLI, 2022).

Este caso demonstra uma estratégia legal de construção de um muro de patentes contra competidores ao mesmo tempo que os preços eram inflacionados.

Ao longo dos anos a Abbvie foi algo de vários processos de contestação das patentes por parte de empresas de medicamentos genéricos na tentativa de lançarem os seus próprios medicamentos biossimilares, no entanto a empresa foi capaz de vencer consistentemente os casos em tribunal. Atualmente a

patente encontra-se expirada na Europa verificando-se já uma queda acentuada nos preços. Nos EUA a patente expira em 2023.

7.2. LIPITOR® (ATORVASTATINA)

O medicamento Lipitor® comercializado pela empresa Pfizer contém atorvastatina, uma substância ativa indicada para o tratamento de dislipidemias e para a prevenção da doença cardiovascular, aprovada em 1996 e desenvolvida inicialmente pela empresa Warner-Lambert que foi adquirida pela Pfizer em 2000.

Este medicamento mantém-se, em 2022, como o medicamento com o maior recorde de vendas de sempre, de qualquer empresa farmacêutica, com um valor que ultrapassou 150 bilhões USD (ver figura # 10) e representa um medicamento que teve uma estratégia de marketing brilhante (AP, 2011). O medicamento Lipitor® chegou a representar 25% das vendas da empresa farmacêutica Pfizer que procurou manter 1/3 das vendas (PIERSON, 2011).

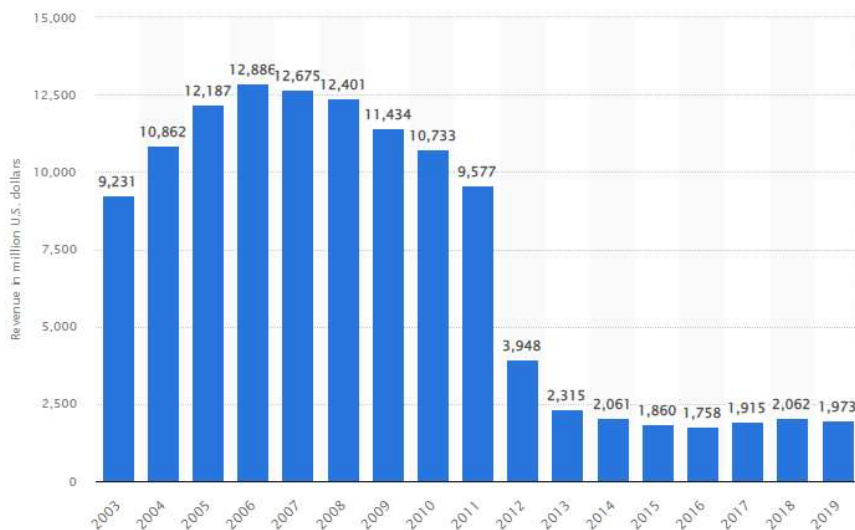


figura # 10 Volume de vendas do medicamento Lipitor entre 2003 e 2019 (adaptado

de *statista.com*)

No mesmo dia da queda da patente do Lipitor[®], em novembro de 2011, a empresa farmacêutica Ranbaxy lançou o seu genérico beneficiando do período de exclusividade adicional de 180 dias⁶⁷. A Pfizer foi assim obrigada a rever a sua estratégia de preços sobretudo na data de cessação do período exclusividade de 180 dias conferido à Ranbaxy (CHAO, 2016).

As primeiras medidas de proteção do negócio de vendas do Lipitor[®] nos EUA surgiram com a implementação do programa “*Lipitor for You*” que comparticipava diretamente o preço do medicamento fazendo com que os doentes pagassem apenas 4 USD do seu bolso⁶⁸.

Uma outra medida implementada que gerou polémica foi a descida do preço do medicamento para o mesmo valor do primeiro genérico em planos de saúde, farmácias e distribuidores caso estes optassem pela venda do medicamento da Pfizer em vez do medicamento da Ranbaxy (WILSON, 2011).

Em terceiro lugar a Pfizer criou o seu próprio genérico comercializado sob licença pela empresa Watson Laboratories⁶⁹ (LOFTUS, 2011) com o intuito de captar quota de mercado aos medicamentos genéricos. Mesmo perante estas medidas de contenção de perdas não foi possível evitar uma queda no volume de vendas superior a 50% nesse mesmo ano.

Uma das aprendizagens deste caso é que nem uma *Big Pharma* como a Pfizer pode escapar aos efeitos da entrada de competição pelas empresas produtoras de genéricos no mercado. Assim que ocorre a perda de exclusividade, pouco há a fazer para conter as quebras acentuadas no volume de vendas.

⁶⁷ Nos EUA a primeira empresa de genérico a colocar o seu medicamento no mercado beneficia de um período de exclusividade de comercialização de 180 dias até que outras empresas possam lançar os seus próprios medicamentos.

⁶⁸ Este programa mantém-se válido em 2022.

⁶⁹ A empresa canadiana Watson Laboratories, conhecida como Watson Pharmaceuticals antes da sua aquisição pela empresa Allergan Inc (dona do medicamento Botox[®]) é hoje denominada de Actavis Generics, divisão que foi vendida pela Allergan à empresa farmacêutica Teva Pharmaceuticals.

Ao contrário do exemplo anterior a estratégia de extensão de patentes, independentemente dos aspetos éticos mencionados, não foi tão eficaz, com claras consequências económicas para a empresa fabricante por um lado e no lado oposto com vantagem para os doentes com a concorrência dos genéricos.

7.3. XIGRIS® (DROTRECOGINA ALFA ATIVADA)

O medicamento Xigris® aprovado pela primeira vez pela FDA em 2001 foi comercializado pela empresa Elli Lilly e contém Drotrecogina alfa ativada, usada para o tratamento de sepsis e foi tido como um medicamento milagroso o que, consequentemente, arrecadou vendas cumulativas superiores a 100 milhões USD.

No entanto, este medicamento foi retirado do mercado pela própria empresa uma vez que estudos clínicos de longo prazo demonstraram não ter eficácia para o tratamento a que se propunha (ELLI LILLY, 2011).

Este é um exemplo de um caso baseado em patentes ir-reproduzíveis. Neste caso a patente tornou-se ir-reproduzível pois os estudos de seguimento realizados foram incapazes de comprovar a eficácia do medicamento demonstrada nos ensaios pré-clínicos; evidenciando que a informação usada na patente é literalmente impossível de ser replicada.

A FDA condicionou a aprovação do medicamento Xigris® à realização de estudos clínicos mais alargados que envolvessem milhares de doentes em vez de um número reduzido de doentes como foi feito nos ensaios clínicos iniciais (STONE, 2011).

Este estudo demonstrou que o medicamento Xigris® não era melhor do que o seu placebo e que não beneficiava a população para a qual a patente alegava ser eficaz (RANIERI, 2012), falhando em demonstrar por isso o que era alegado pela Eli Lilly nos estudos clínicos iniciais. Perante estas evidências o

medicamento foi retirado do mercado.

No entanto até à data as patentes do Xigris vigoram⁷⁰ e aparentam não terem sido contestadas em tribunal por uma empresa de genéricos, apesar de terem potencial para poderem ser invalidadas.

Apesar das alegações fundamentais destas patentes não poderem ser verificadas em larga escala em estudos clínicos, não significa que sejam necessariamente falsas. No entanto, para alguém familiarizado com a arte, tais patentes vão requerer muita informação clínica robusta dispendiosa de obter para demonstrar a eficácia do medicamento, investimento que dificilmente qualquer empresa deseja realizar.

7.4. AVASTIN® (BEVACIZUMAB)

O medicamento Avastin® aprovado pela primeira vez pela FDA em 2004 foi comercializado pela empresa Roche/Genentech e contém bevacizumab, que é um anticorpo monoclonal recombinante usado para o tratamento do cancro colorretal metastático. Este medicamento teve 222 pedidos de patentes dos quais foram aprovados 75.

Este é um dos medicamentos cuja patente aparenta ser irreproduzível devido à baixa eficácia. Este medicamento foi mais tarde aprovado pela FDA em 2008 para o tratamento do cancro da mama e para o tratamento de diversos outros cancros, no entanto é notoriamente pouco eficaz contra o cancro da mama e não demonstra aumento significativo do tempo de sobrevida para outros cancros.

Em 2011 a FDA revogou a aprovação de uso para o cancro da mama uma vez que não havia evidência que abrandava a progressão do cancro ou que melhorava a qualidade de vida (FDA, 2011).

Um estudo realizado (TEWARI, 2014) revelou que no

⁷⁰ Concretamente as patentes US Patent 6,344,197 e US Patent 6,489,296

tratamento do cancro do colo do útero a mediana do aumento do tempo de vida era apenas 3.7 meses e que no caso do cancro da mama os benefícios do aumento da esperança de vida eram praticamente inexistentes.

Mesmo assim a FDA aprovou o Avastin para o tratamento do cancro da mama metastático em 2008 na condição da Roche realizar mais ensaios clínicos. Em 2011 a FDA acaba por retirar a aprovação para o tratamento deste tipo de cancro (SASICH & SUKKARI, 2012).

Este aumento muito pouco significativo na esperança de vida levou os investigadores a questionar a reprodutibilidade da eficácia deste medicamento no tratamento do cancro da mama.

Se estas invenções, no léxico de patentes, são de facto tratamentos para o cancro como alegado, então provavelmente questiona-se o que constitui um “tratamento” quando a eficácia é tao diminuta que provavelmente será de difícil demonstração. Este é um caso em que foi excessivo autorizar patentes que alegam a capacidade de serem “tratamentos para o cancro” por falta de evidência suficiente.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As patentes farmacêuticas são fundamentais na estratégia de gestão do ciclo de vida do medicamento, sendo planeadas décadas antes de sua introdução no mercado. Apesar da sua importância, as patentes farmacêuticas são apenas uma peça no meio de um sistema complexo de gestão estratégica do medicamento que visa maximizar os lucros durante o maior tempo possível ou começar a lucrar com este o mais cedo possível.

A necessidade desta gestão por parte das empresas farmacêuticas proprietárias dos medicamentos de referência, nasce da crescente competição do mercado de medicamentos genéricos e é nesta dualidade entre o medicamento de referência e o medicamento genérico que se observa um confronto de

interesses económicos corporativos, cuja estratégia concorrencial nem sempre beneficia, terapeuticamente e financeiramente, tão cedo quando seria desejável, a parte mais vulnerável, que são os doentes.

Por outro lado, as estratégias empregues pelas empresas de medicamentos genéricos baseiam-se na contestação e litigação de patentes que acaba também por servir para estimular a inovação, quer nas empresas de genéricos pelo próprio processo de estudo e contorno das patentes, quer nas empresas de inovadores através do incentivo à pesquisa de novas entidades químicas para manter o fluxo constante de novos medicamentos. Desta forma, geram-se mais patentes, mais bem fundamentadas, estimula-se a criação de emprego especializado, maior atividade económica, evita-se a especulação de preços e de monopólios prolongados e melhora-se a acessibilidade de medicamentos aos doentes e claro assistindo-se à diminuição de preços e à redução da despesa em saúde e medicamentos.

As patentes farmacêuticas são das peças mais importantes deste “jogo de xadrez” corporativo onde em vez de vitórias rápidas e decisivas, pelo contrário, arrasta-se na procura da dominância da quota de mercado, ou por outra palavras, pela dominância dos volumes de vendas e na proteção da longevidade económica dos bens mais estratégicos, que são os medicamentos que apresentem os maiores lucros de vendas.

Para este fim, diversas estratégias são delineadas e implementadas gradualmente, com mais ou menos críticas à sua ética e por vezes no limiar da legalidade. A sociedade conta com os seus próprios mecanismos de regulação e fiscalização legal que arbitram este jogo, mas também conta com intervenientes para, num dado momento, recolher os benefícios da menor despesa em saúde e em medicamentos.



9. BIBLIOGRAFIA

- AMARAL, R. (4 de Maio de 2007). Brazil breaks patent on Merck AIDS drug. *Reuters*. Obtido de <https://www.reuters.com/article/idUSN04277757>
- AMIN, T., & GOPAKUMAR, K. M. (9-15 de April de 2005). Patents (Amendment) Bill 2005: A Critique. *Economic and Political Weekly*, Vol. 40(no. 15), 1503-1505. Obtido de <https://www.jstor.org/stable/4416462>
- ANGELL, M. (2005). *The Truth About the Drug Companies. How they deceive us and what to do about it*. Random House Trade.
- AP. (28 de Dezembro de 2011). It Took A Brilliant Marketing Campaign To Create The Best-Selling Drug Of All Time. *Business Insider*. Obtido de Business Insider: <https://www.businessinsider.com/lipitor-the-best-selling-drug-in-the-history-of-pharmaceuticals-2011-12>
- BERMUDEZ, J., & HOEN, E. ' (19 de Janeiro de 2010). The UNITAID Patent Pool Initiative: Bringing Patents Together for the Common Good. *The Opend AIDS Journal*, 4, pp. 37-40. Obtido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842943/>
- BULOW, J. (2004). The Gaming of Pharmaceutical Patents. *Innovation Policy and the Economy*, 4, 145-187. Obtido em 23 de Maio de 2023, de <http://www.jstor.org/stable/25056164>
- CAMPANELLI, G. (2022). Feeling Evergreen: A Case Study of Humira's Patent Extension Strategies and Retroactive Assessment of Second-Line Patent Validity. *Master's*

- thesis*. Harvard University Division of Continuing Education. Obtido de <https://dash.harvard.edu/handle/1/37371412>
- CARRIER, M. A., & ARAYA, F. (January-June de 2021). Pharmaceutical antitrust enforcement in the United States and Chile. *Journal of Law and the Biosciences.*, v. 8,(n. 1).
- CECI, A., GIANNUZZI, V., BONIFAZI, D., FELISI, M., BONIFAZI, F., & RUGGIERI, L. (3 de Junho de 2015). Clinical Trials in Paediatrics — Regulatory and Methodological Aspects. *Drug Discovery and Development*. (O. V. Olimat, Ed.) doi:10.5772/60611
- CHAO, C. e. (28 de October de 2016). Managing the challenges of pharmaceutical patent expiry: a case study of Lipitor. *Journal of Science and Technology Policy Management*, vol. 7(3), 258-272.
- CORREA, C. M. (2012). *A guide to pharmaceutical patents*. (C. M. CORREA, Ed.) Geneva, Switzerland: The South Centre.
- DE GEORGE, R. (October de 2005). Intellectual Property and Pharmaceutical Drugs: An Ethical Analysis. *Business Ethics Quarterly*, 15(n. 4), 549-575. Obtido de <https://www.jstor.org/stable/3857978>
- E.C. (2009). *Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report*. Comissão Europeia. Obtido de https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf
- EC. (2018). *8th Report on the Monitoring of Patent Settlements (period: January-December 2016)*. DG Competition. European Commission. Obtido de https://competition-policy.ec.europa.eu/system/files/2022-05/pharmaceutical_sector_inquiry_patent_settlements_report8_en.pdf
- EFPIA. (2022). *The Pharmaceutical Industry in Figures*.

- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Obtido de <https://www.efpia.eu/media/637143/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2022.pdf>
- ELLERY, T., & HANSEN, N. (2012). *Pharmaceutical lifecycle management: Making the most of each and every brand*. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons.
- ELLI LILLY. (25 de Outubro de 2011). *Lilly Announces Withdrawal of Xigris® Following Recent Clinical Trial Results*. Obtido de Lilly Investors: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-withdrawal-xigrisr-following-recent-clinical>
- ELLIOTT, R. (February de 2000). US files WTO complaints against Brazil over requirement for "local working" of patents. *Canadian HIV AIDS Policy Law Rev*, 5(4):28.
- FDA. (29 de Junho de 2011). *Avastin (bevacizumab) Information*. Obtido de Food And Drug Administration: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/avastin-bevacizumab-information>
- FDA. (13 de Dezembro de 2022). *Rare Diseases at FDA*. Obtido de Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>
- GULSHAN, A. (July - August de 2013). Indian Pharmaceutical Industry: An Overview. *Iosr Journals*, 13(3), 51-66. Obtido de <https://www.iosrjournals.org/iosr-jhss/papers/Vol13-issue3/H01335166.pdf>
- HE, J. (2019). *Indian Patent Law and Its Impact on the Pharmaceutical Industry: What Can China Learn from India?* (ARCIALA Series on Intellectual Assets and Law in Asia ed.). (U. S. Kung-Chung Liu, Ed.) Singapore: Springer.
- HEMPHILL, S., & SAMPAT, B. N. (Março de 2012).

- Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. *Journal of Health Economics*, 31(2), pp. 327-339. Obtido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167629612000057>
- HIGGINS-DUNN, N. (2021). The top 15 blockbuster patent expirations coming this decade. *Fierce Pharma*. Obtido em 15 de Maio de 2023, de <https://www.fiercepharma.com/special-report/top-15-blockbuster-patent-expirations-coming-decade>
- JUSTIA. (17 de Junho de 2013). *Federal Trade Commission vs Actavis, Inc.*, 570 U.S. 136 (2013). Obtido de Justia: <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/570/136/>
- KAZMIN, A., & ANDREW, J. (30 de Novembro de 2006). Merck to cut Aids drug price in Thailand. *Financial Times*. Obtido de <https://www.ft.com/content/04455f9e-80b0-11db-9096-0000779e2340>
- LAPOINTE, S. (12 de Junho de 2012). *Comparison of the Non-patent Drug Exclusivities Available in the United States, Canada, Europe and Japan*. Obtido de Fasken.com: <https://www.fasken.com/-/media/9fa54405b4b447b682249077b25401c5.ashx>
- LEVESQUE, M. (2016). *US branded drug manufacturers face event risk from patent reviews*. Moody's , Investor Services.
- LLOYD, I. (9 de May de 2019). *Pharma R&D Annual Review 2019*. Informa UK Ltd., Pharma Intelligence, London. Obtido de Pharmaceutical Processing World: <file:///C:/Users/mpmatos/Downloads/Pharma%20RD%20Review%202019%20Whitepaper.pdf>
- LOFTUS, P. (30 de Novembro de 2011). Watson Pharmaceuticals Launches Generic Lipitor. *The Wall Street Journal*. Obtido de <https://www.wsj.com/articles/SB100014240529702040>

- 12004577069943298865020
- MPP. (30 de Setembro de 2010). US National Institutes of Health (NIH) First to Share Patents with Medicines Patent Pool As it Opens for Business. *Press Release*. Obtido de <https://medicinespatentpool.org/news-publications-post/us-national-institutes-of-health-nih-first-to-share-patents-with-medicines-patent-pool-as-it-opens-for-business>
- MSF. (Janeiro de 2009). *1998: Big Pharma versus Nelson Mandela*. Obtido de The Access Campaign - Médecins Sans Frontières: <https://msfaccess.org/1998-big-pharma-versus-nelson-mandela>
- OPARIL, S. e. (2009). ONTARGET, TRANSCEND and PROFESS--clarifying, confusing or misleading? *Blood Pressure*, 18(1-2), 4-6.
- PADMA, T. V. (2013). Indian court rejects Novartis patent. *Nature*. Obtido em 15 de maio de 2023., de <https://doi.org/10.1038/nature.2013.12717>
- PATEL, R. (2019). *Exclusivity—Which one is for me?* Office of Generic Drugs. FDA. Obtido de Food and Drug Administration.: <https://www.fda.gov/media/135234/download>
- PIERSON, R. (Dezembro de 2011). Pfizer aims to keep one-third of Lipitor pie. *Reuters*. Obtido de <https://www.reuters.com/article/us-lipitor/pfizer-aims-to-keep-one-third-of-lipitor-pie-idINTRE7B008A20111201>
- RANIERI, M. e. (31 de May de 2012). Drotrecogin Alfa (activated) in Adults with Septic Shock. *NEJM*, 366, 2055-2064.
- SANTOS, G. R. (2015). Patente Farmacêutica: especificidades e tutela. *Tese de Mestrado em Direito dos Contratos e da Empresa*. RepositoriUM. Obtido de <https://hdl.handle.net/1822/40895>

- SASICH, L. D., & SUKKARI, S. R. (October de 2012). The US FDAs withdrawal of the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(4), 381-385.
- SCHEER, S., & STEENHUYSEN, J. (19 de Março de 2020). Israel approves generic HIV drug to treat COVID-19 despite doubts. (T. C. Smith, Ed.) *Reuters*. Obtido de <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-israel-drug-idINKBN21623L>
- SHERKOW, J. S. (2017). Patent law reproducibility paradox. *Duke Law Journal*, 66(4), 845-911.
- SIDLEY, P. (24 de February de 2001). Drug companies sue South African government over generics. *British Medical Journal*, 322(7284), 447.
- SILVERMAN, E. (20 de Março de 2020). *AbbVie will allow generic copies of its HIV pill in Israel after the government approved a license*. (Pharmalot) Obtido de STAT: <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/03/20/abbvie-israel-hiv-kaletra-coronavirus-covid19/>
- STONE, J. (2 de November de 2011). Lilly's Shocker, or the Post-Marketing Blues. *Scientific American, Molecules to Medicine*. Obtido de <https://blogs.scientificamerican.com/molecules-to-medicine/lilly-s-shocker-or-the-post-marketing-blues/>
- TEWARI, K. S. (2014). Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 20(370(8)), 734-743.
- TOWEY, J., & ALBERT, B. (2019). Then, now, and down the road: Trends in pharmaceutical patent settlements after *FTC v. Actavis*. Federal Trade Commission.
- VAN DE GRONDE, T., UYL-DE GROOT, C. A., & PIETERS, T. (2017). Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A

- systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PloS one*, 12(8).
- WAGNER, S., STERNITZKE, C., & WALTER, S. (Dezembro de 2022). Mapping Markush. *Research Policy*, 51(10). Obtido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048733322001202>
- WERTHEIMER, A., & SANTELLA, T. (Novembro de 2007). The history and economics of pharmaceutical patents. *Research in Human Capital and Development*, 16, pp. 101-119.
- WILLMER, G. (28 de Fevereiro de 2022). The building blocks to make rare disease treatments more common. *Horizon. The EU Research & Innovation Magazine*. Obtido de Horizon. The EU Research & Innovation Magazine: <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/building-blocks-make-rare-disease-treatments-more-common>
- WILSON, D. (11 de Novembro de 2011). Plan Would Delay Sales of Generic for Lipitor. *The New York Time*. Obtido de <https://www.nytimes.com/2011/11/12/health/plan-would-delay-sales-of-generic-for-lipitor.html>
- WONG, H. (June de 2020). The case for compulsory licensing during COVID-19. *Journal of Global Health*, 10(1). doi:10.7189/jogh.10.010358
- WTO. (6 de Dezembro de 2005). Members OK amendment to make health flexibility permanent. *WTO: 2005 PRESS RELEASES*. World Trade Organization. Obtido de https://www.wto.org/english/news_e/pres05_e/pr426_e.htm
- WYATT, E. (17 de Junho de 2013). Supreme Court Lets Regulators Sue Over Generic Drug Deals. *New York Times*. Obtido de <https://www.nytimes.com/2013/06/18/business/supreme>

-court-says-drug-makers-can-be-sued-over-pay-for-delay-deals.html

YAMABHAI, I. (2011). Government use licenses in Thailand: an assessment of the health and economic impacts. *Globalization and Health*, 7(1):28.

YAMEY, G. (17 de February de 2001). US trade action threatens Brazilian AIDS programme. *British Medical Journal*, 322(7283), 383. Obtido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119626/>