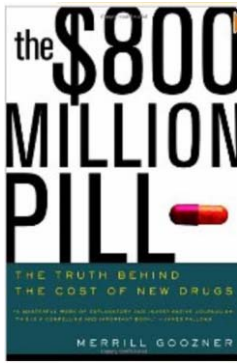
Evaluación del riesgo de infracción y análisis de patentabilidad de productos biosimilares en Europa y Estados Unidos

Bernabé Zea / Robert Soliva
Barcelona, 18 de noviembre de 2013

Development cost of a new drug



The full cost of bringing a new drug to market - from discovery through clinical trials to approval - is complex and controversial...

…Studies published by diMasi *et al. in 2003* report an average approximately $800 million to bring one of the drugs from the study to market… A study published in 2006 estimates that costs vary from around $500 million to $2 billion depending on the therapy or the developing firm… M.D., a former editor of the New England Journal of Medicine, has called that number grossly inflated, and estimates that the total is closer to $100 million. A 2011 study also critical of the diMasi methods, puts average costs at $55 million.

(WIKIPEDIA)

Activos empresas innovadoras

Entre otros:

- Patentes
- Extensiones de patentes (Certificados Complementarios de Protección y Extensiones Pediátricas)
- Know-how, aunque en farmacia no es tan importante por la dificultad de mantenerlo
- Estudios clínicos para la autorización de los fármacos o nuevas indicaciones, o pruebas de ventajas sobre otros fármacos (marketing)
- Exclusividad de datos conferida por las autorizaciones
- Red de ventas (centrada en médicos)

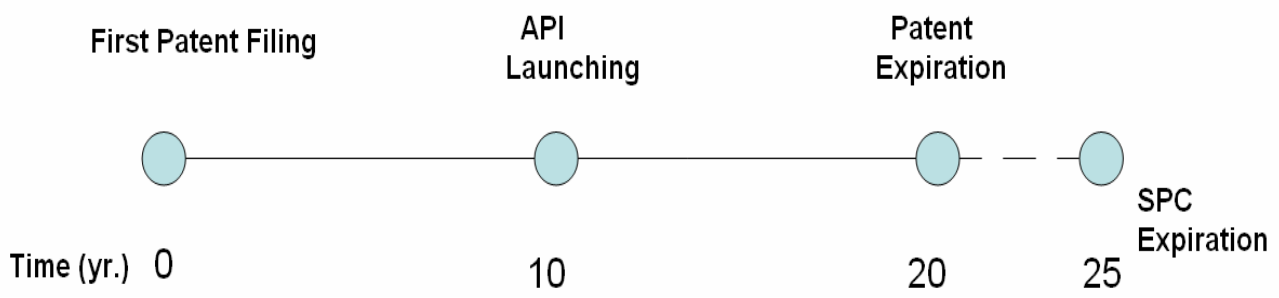
Activos de las empresas de genéricos

Entre otros:

- **Estudios de libertad de operación para lanzar los productos en la fecha más temprana posible**
  - El producto a comercializar se defiende mediante publicaciones (patentes u otro tipo)
- Estudios clínicos de bioequivalence
- Estudios clíicos para lanzamiento de biosimilares
- Exclusividad de Párrafo IV (US)
- Red de ventas (centrada en farmacéuticos… hasta ahora)

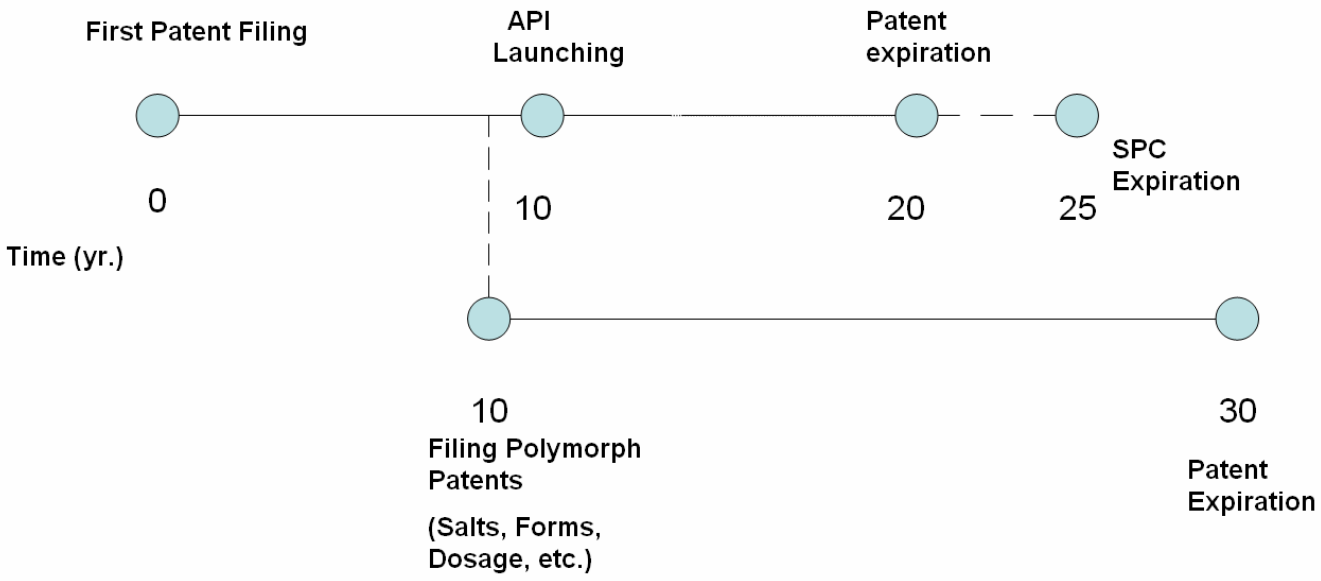
Protección por patente en el campo farmacéutico

- Protección del API *per se* normalmente dura 15 años desde la fecha de autorización
  - La autorización generalmente ocurre alrededor de 10 años después de la primera solicitud de patente
  - La protección se puede extender hasta 5 años más (pero no más de 15 años desde la primera autorización del medicamento en un país de la UE) mediante los CCPs



Otras patentes pueden extender la protección de forma efectiva

- La protección se puede llegar a extender hasta 5 años más mediante solicitudes de patentes presentadas justo antes del lanzamiento del medicamento



The Patent Cliff – Una razón “patente” para el desarrollo de fármacos biológicos

Ejemplos de APIS que se ven afectados por el "patent cliff"

TABLE: THE PATENT CLIFF: TOP-EARNING PRODUCTS AND THEIR PATENT EXPIRIES	
Product	**Patent Expiry**
Zyprexa	October 2011
Lipitor	November 2011
Seroquel	March 2012
Plavix	May 2012
Singulair	August 2012
Actos	August 2012
Nexium	May 2014

¿Y el futuro?

Rank	Product	Manufacturer	Sales ($)
11	Enbrel	Amgen	$3,506,883,000
12	Remicade	Centocor	$3,474,381,000
13	Actos	Takeda	$3,437,722,000
14	Neulasta	Amgen	$3,316,498,000
15	Rituxan	Genentech	$3,004,543,000
16	Zyprexa	Lilly	$2,964,582,000
17	Copaxone	Teva CNS	$2,955,597,000
18	Lexapro	Forest	$2,926,431,000
19	Oxycontin	Purdue	$2,880,324,000
20	Epogen	Amgen	$2,773,508,000

Lanzamiento de biosimilares

- Un biosimilar es un producto basado en otro comercial
  - El producto “genérico” de un fármaco biológico
- Las empresas de biosimilares están más preocupadas (o al menos condicionadas) por la “libertad de operación” que por la protección del desarrollo propio
- **Si hay infracción de patentes no es factible la comercialización**
- **Los biosimilares son “diferentes” de los productos de referencia por lo que su protección también tiene un interés especial**

Papel de las patentes en el lanzamiento de biosimilares

- El papel que juegan las patentes en los biosimilares es exactamente el mismo que en los genéricos clásicos
- Los productos biosimilares, sin embargo, desde el punto de vista de patentes, son más complejos debido a varios factores:
  - Identificación de los propios productos (p. ej. Heparinas)
  - Procedimientos de obtención y purificación complejos (DNA, RNA, sistemas de expresión, purificación, etc.). Más factores a tener en cuenta a la hora de realizar los estudios

Marco legislativo - EPC

- **Exclusiones específicas de protección en biotecnología:**
  - Los procedimientos de clonación de seres humanos
  - Los procedimientos de modificación de la identidad genética germinal del ser humano
  - Las utilizaciones de embriones humanos con fines industriales o comerciales
  - Los procedimientos de modificación de la identidad genética de los animales que supongan para éstos sufrimientos sin utilidad médica o veterinaria sustancial para el hombre o el animal, y los animales resultantes de tales procedimientos

Marco legislativo - EPC

- **Exclusiones específicas de protección en biotecnología (cont.):**
  - El cuerpo humano, en los diferentes estadios de su constitución y desarrollo, así como el simple descubrimiento de uno de sus elementos, incluida la secuencia o la secuencia parcial de un gen
  - Sin embargo, **un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro modo mediante un procedimiento técnico, incluida la secuencia total o parcial de un gen, <u>podrá considerarse como una invención patentable</u>, aún en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural**
    - La aplicación industrial de una secuencia total o parcial de un gen deberá figurar explícitamente en la solicitud de patente.

Marco legislativo - EPC

- El marco legislativo de patentes es prácticamente el mismo para la biotecnología que para la farmacia clásica (salvo las excepciones ya comentadas)
- Una invención es patentable si, entre otros, cumple los siguientes requisitos
  - **Aplicabilidad industrial**
  - **Novedad**
  - **Actividad inventiva**
  - **Suficiencia de la descripción**

Aplicabilidad industrial

- Una invención es susceptible de aplicación industrial "cuando su objeto pueda ser fabricado o utilizado en cualquier clase de industria, incluida la agrícola"
- El término industria se entiende de forma amplia y, evidentemente, incluye la industria farmacéutica.
- Un nuevo gen o proteína es un descubrimiento… Si encontramos un uso "real" se convierten en una invención patentable *per se* (no limitada a dicho uso)

Novedad

- Una invención es nueva si no forma parte del estado de la técnica
  - Conocimiento público antes de la solicitud o prioridad de la patente
- Novedad debe entenderse como coincidencia total entre el antecedente y al menos una realización reivindicada
- La existencia en la naturaleza no excluye de patentabilidad
  - Se entiende como parte del estado de la técnica sólo aquello que conoce la humanidad
- Una divulgación general no quita novedad a una realización concreta
  - Anticuerpos contra la proteína X no quita novedad a AB1 contra proteína X
  - **Posibles invenciones de selección**

Actividad inventiva

- Artículo 56 CPE (Artículo 8 LP)
  - Se considera que una invención implica una actividad inventiva si, teniendo en cuenta el estado de la técnica, aquélla no resulta obvia para un experto en la materia.
- Por **obvio** se entiende lo que no va más allá del del progreso ordinario de la tecnología, que **se deduce de modo simple y lógico a partir del estado de la técnica**.
- Para determinar la actividad inventiva está permitido combinar el contenido de dos o más documentos.

Suficiencia de la descripción

- El sistema de patentes persigue el avance tecnológico por lo que exige que las invenciones estén suficientemente descritas
  - Los terceros tienen que ser capaces de reproducir la invención a partir de la información presente en la patente
- Algunas invenciones biológicas no pueden describirse a partir de información únicamente en papel
  - En estos casos se exige el depósito del material biológico (microorganismos, líneas celulares…)

Depósito de Budapest

- Necesario cuando la invención involucra un material biológico que no está disponible al público y no puede hacerse accesible mediante la descripción en papel
- Existen instituciones en diferentes países que pueden aceptar distintos tipos de materiales
  - Banco Español de Algas (BEA)
  - Colección Española de Cultivos Tipo (CECT)
- Éstas hacen el material accesible a terceros bajo diferentes condiciones
- Más información: http://www.wipo.int/treaties/es/registration/budapest/index.html

Jurisprudencia de los tribunales estadounidenses

- A pesar de las pocas diferencias legislativas, los tribunales estadounidenses están cambiando la interpretación habitual sobre materia patentable
- Se ha limitado mucho la posibilidad de protección efectiva en algunos campos
- Las decisiones Prometheus y Myriad son, por el momento, las dos decisiones más importantes en este campo

Myriad

- En junio del 2013, el Tribunal Supremo de los Estados Unidos decretó en relación al caso *Association for Molecular Pathology vs. Myriad Genetics Inc.* que secuencias genómicas de DNA son productos de la naturaleza, y como tales no son materia patentable
- Esto es un gran cambio, ya que la USPTO históricamente ha concedido patentes con reivindicaciones de secuencias de DNA genómico como producto *per se*
- Sin embargo se decretó que una secuencia de cDNA, al carecer de los intrones (modificación introducida por el hombre), no es un producto de la naturaleza, y por tanto si es patentable

Prometheus

- En marzo del 2012, el Tribunal Supremo de los Estados Unidos decretó en relación al caso *Mayo Collaborative Services vs. Prometheus laboratories* que la asociación entre una señal biológica (nivel de una proteína, o presencia/ausencia de la misma) y una conclusión de carácter clínico (respuesta a tratamiento, diagnosis, prognosis, etc) es un descubrimiento de un fenómeno natural, y como tal no patentable
- Este tipo de invenciones sólo son patentables si presentan características adicionales como reactivos, primers, anticuerpos, etc, que sean nuevos y no-obvios. Es decir, sólo son patentables si tienen un caracter limitado por la tecnología utilizada en la detección de la señal biológica

Situación “actual” en Estados Unidos

- **Incertidumbre**
- **Myriad**
- Las secuencias genómicas no son patentables.
- ¿Qué nivel de extrapolación se va a llevar a cabo con esta decisión?:¿Son las proteínas nativas productos de la naturaleza?
- **Prometheus**:
- Las empresas de diagnóstico sólo pueden reivindicar sus invenciones con caracterísitcas claramente limitantes
- El resultado es que será mucho más fácil para los terceros encontrar alternativas no infringentes a estas patentes. Sería necesario únicamente encontrar una tecnología alternativa que permita detectar la señal biológica de forma diferente a la patentada

Situación “actual” en Estados Unidos II

- Estas dos decisiones por el momento no afectan a los fármacos recombinantes (incluso los naturales), porque la decisión sólo establece la no-patentabilidad de secuencias genómicas, sin pronunciarse sobre otras moléculas, tales como proteínas
- Sin embargo, si que afecta a cómo se protegen métodos de diagnóstico. En éstos, no es posible la protección del gen o de la secuencia general, y tampoco es posible la protección de la correlación genérica entre una secuencia, proteína, metabolito, etc. y una enfermedad

Invenciones patentables

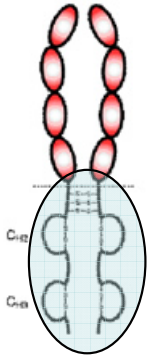
- Las invenciones que cumplen los requisitos anteriores, en principio, serían patentables
- Existen múltiples aspectos relacionados con un biosimilar susceptibles de ser protegidos
  - Producto
  - Procedimiento de obtención o purificación
  - Formulación Galénica
  - Indicaciones terapéuticas
- **Las proximas diapositivas incluyen algunos ejemplos de estas invenciones**

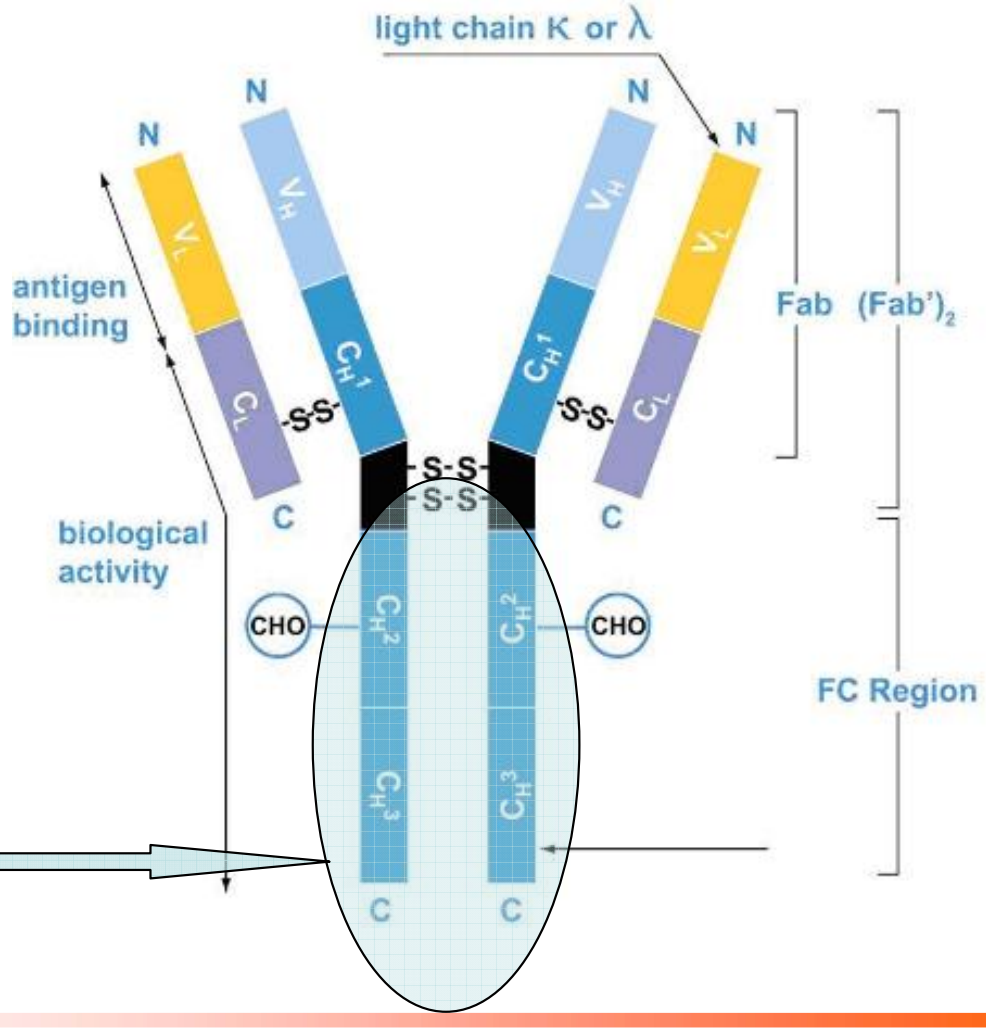
Etanercept I: patente plataforma que protege el producto como “tipo de construct”

EP1029870B1 (solicitada 21.11.1990)

Claims

1. An immunoglobulin heavy chain dimer, in which an amino acid sequence of a ligand binding partner which is a single chain and is a receptor which is not a member of the immunoglobulin gene superfamily or a protein homologous thereto and is not a multiple subunit polypeptide encoded by discrete genes, is substituted for the variable regions of the immunoglobulin heavy chains, which immunoglobulin chains retain at least the hinge, CH2 and CH3 domains of the heavy chain constant region, for use in a therapeutic method of treatment of a patient.

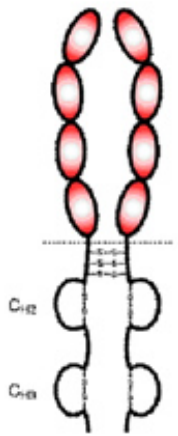




Etanercept II: patente que protege el producto concreto

EP0939121B2 (solicitada 31.08.1990)

1. DNA sequences which comprise a combination of two partial DNA sequences, with one of the partial sequences coding for soluble TNF-binding fragments of an insoluble protein and being selected from DNA sequences coding for soluble fragments of a TNF-binding protein having an apparent molecular weight of 75 kD/65 kD and the protein of about 75/65 kD being one encoded by a DNA sequence containing the partial cDNA shown in figure 4 and the protein including the N-terminal sequence Leu-Pro-Ala-Gln-Val-Ala-Phe-X-Pro-Tyr-Ala-Pro-Glu-Pro-Gly-Ser-Thr-Cys, X denoting an amino acid residue which could not be determined, and the other partial sequence coding for all domains except the first domain of the constant region of the heavy chain of human immunoglobulins of class IgG.



Patentes que protegen sistemas de expresión. Bacteriofago T7

- Algunas de las patentes originales producidas en Brookhaven están en vigor en US (y no tienen equivalentes en EP) – p.ej. US5693489A
- Protegen métodos para producir proteínas recombinantes en sistemas procariotas.

We claim:

1. A method for controlling the expression of a target gene, comprising:

a) introducing into an *E. coli* host cell containing a gene encoding an RNA polymerase from a T7 bacteriophage, a target gene operatively linked to a promoter recognizable by the RNA polymerase from the T7 bacteriophage; and

b) maintaining the host cell under conditions appropriate for expression of the target gene by the RNA polymerase from the T7 bacteriophage.

Patentes para la optimización de expresión en DNA recombinante

- Ejemplo: EP0781329B2 (solicitud del 08.09.1995, equivalente en US: US5795737)
- Esta patente puede ser infringida involuntariamente por una secuencia de DNA independientemente del sistema de expresión, proteína expresada, etc.

1. A synthetic gene encoding a protein normally expressed in mammalian cells wherein at least one non-preferred or less preferred codon in the natural gene encoding said protein has been replaced by a preferred codon encoding the same amino acid, said preferred codons being selected from the group consisting of gcc, cgc, aac, gac, tgc, cag, ggc, cac, atc, ctg, aag, ccc, ttc, agc, acc, tac, and gtg, said less preferred codons being selected from the group consisting of ggg, att, ctc, tcc, and gtc, said non-preferred codons being all codons other than said preferred codons and said less preferred codons, wherein said synthetic gene permits the expression of said protein in a mammalian host cell at a level which is at least 110% of that expressed by said natural gene in an in vitro mammalian cell culture system under identical conditions.

Patente de plataforma de hibridoma para producir anticuerpos

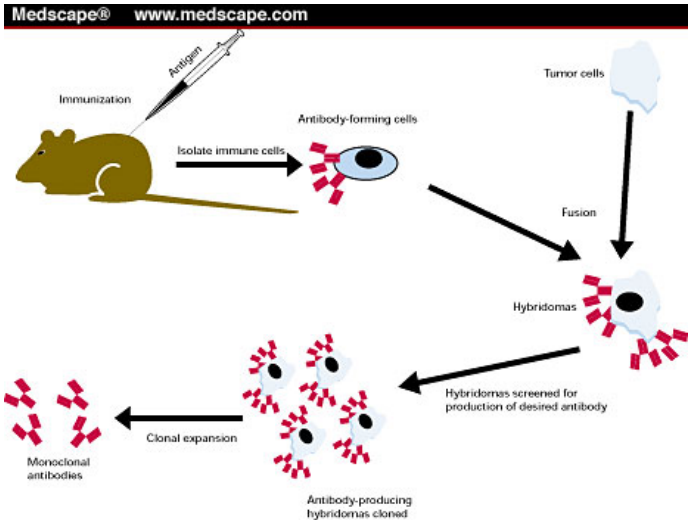
Loyola Univ. Chicago, patente US5675063 solicitada el 7.10.1997

Protege un hibridoma para la producción de anticuerpos

We claim:

1. A rabbit fusion partner comprising a transformed rabbit B-lymphocyte which expresses two oncogenes and is capable of fusing with an activated B-lymphocyte wherein said fusion results in a hybridoma that produces immunoglobulins.

2. A rabbit fusion partner of claim 1, which is the rabbit fusion partner of ATCC Accession Number HB-11870.



Patentes “Cabilly”de Genentech´s – protección de Ab quimera

US4816567 (solicitada 08.04.1983). Caducada en US y también sus equivalentes en EP.

1. A method comprising

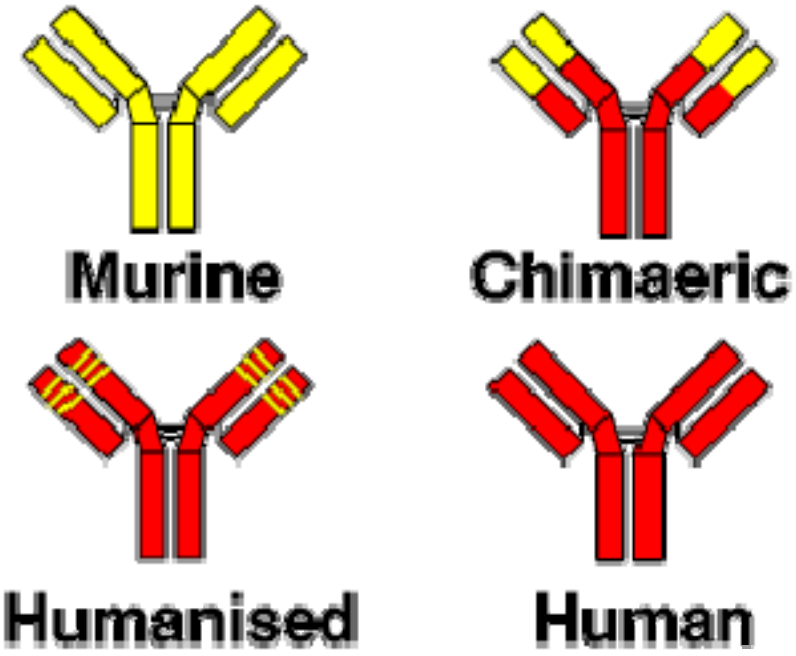
(a) preparing a DNA sequence encoding a chimeric immunoglobulin heavy or light chain having specificity for a particular known antigen wherein a constant region is homologous to the corresponding constant region of an antibody of a first mammalian species and a variable region thereof is homologous to the variable region of an antibody derived from a second, different mammalian species;

(b) inserting the sequence into a replicable expression vector operably linked to a suitable promoter compatible with a host cell;

(c) transforming the host cell with the vector of (b);

(d) culturing the host cell; and

(e) recovering the chimeric heavy or light chain from the host cell culture.



“Cabilly”-II de Genentech´s – protección de Ab quimera

En US, la patente US6331415B1, derivada de la primera patente “Cabilly” fue publicada el 18.12.2001. La patente caducará el 18.12.2018.

Si sigue en vigor, protege el método más común de producción de Abs.

1. A process for producing an immunoglobulin molecule or an immunologically functional immunoglobulin fragment comprising at least the variable domains of the immunoglobulin heavy and light chains, in a single host cell, comprising the steps of:

(i) transforming said single host cell with a first DNA sequence encoding at least the variable domain of the immunoglobulin heavy chain and a second DNA sequence encoding at least the variable domain of the immunoglobulin light chain, and

(ii) independently expressing said first DNA sequence and said second DNA sequence so that said immunoglobulin heavy and light chains are produced as separate molecules in said transformed single host cell.

Patente de procedimiento de purificación de una proteína recombinante

EP0719860B1. Amgen (fecha de solicitud 12.05.1989). Protegía métodos para aislar y purificar el Granulocyte-Colony Stimulating Factor. El equivalente en US US5849883 también caducada.

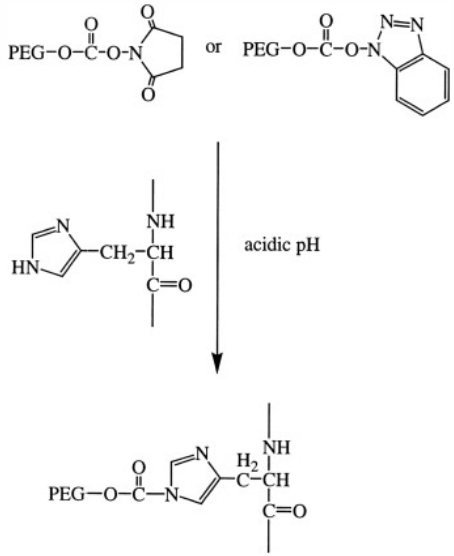
1. A process for isolating and purifying granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) from a micoorganism which produces G-CSF recombinantly, comprising:

   1) lysing the microoganism and separating insoluble material containing G-CSF from soluble proteinaceous material;
   2) solubilizing and oxidizing the G-CSF in the presence of a denaturant solubilizing agent and an oxidizing agent;
   3) removing the denaturant solubilizing agent from the G-CSF using a DOWEX ion exchange resin having a cross-linked styrene-divinylbenzene polymer matrix;
   4) subjecting the G-CSF to ion exchange chromatography; and
   5) recovering the purified G-CSF.

Patente de plataforma I: Pegylación de proteínas en residuos de His

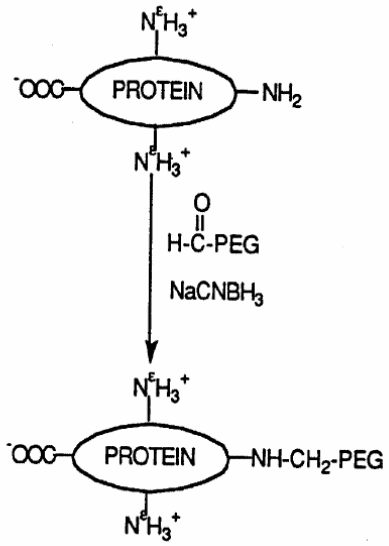
- La patente Europea de Enzon EP1039921B1 (fecha de solicitud 18.03.1992) protege cualquier conjugado proteína-polímero, donde el acoplamiento del polímero (PEG) se realiza sobre los residuos de histidina.

1. A protein-polymer conjugate composition comprising a mixture of positional isomers of a protein-polymer conjugate, wherein a majority of the conjugates have the polymer covalently conjugated to the protein at a histidine residue and a minority are other positional isomers.



Patente de plataforma II: Pegylación de proteínas sobre N-terminal

- La tecnología de Amgen EP0822199B1 (fecha de solicitud 08.02.1995) protege cualquier conjugado de proteína-polímero donde el polímero (PEG) se funcionaliza sobre la proteína en su extremo N-terminal.

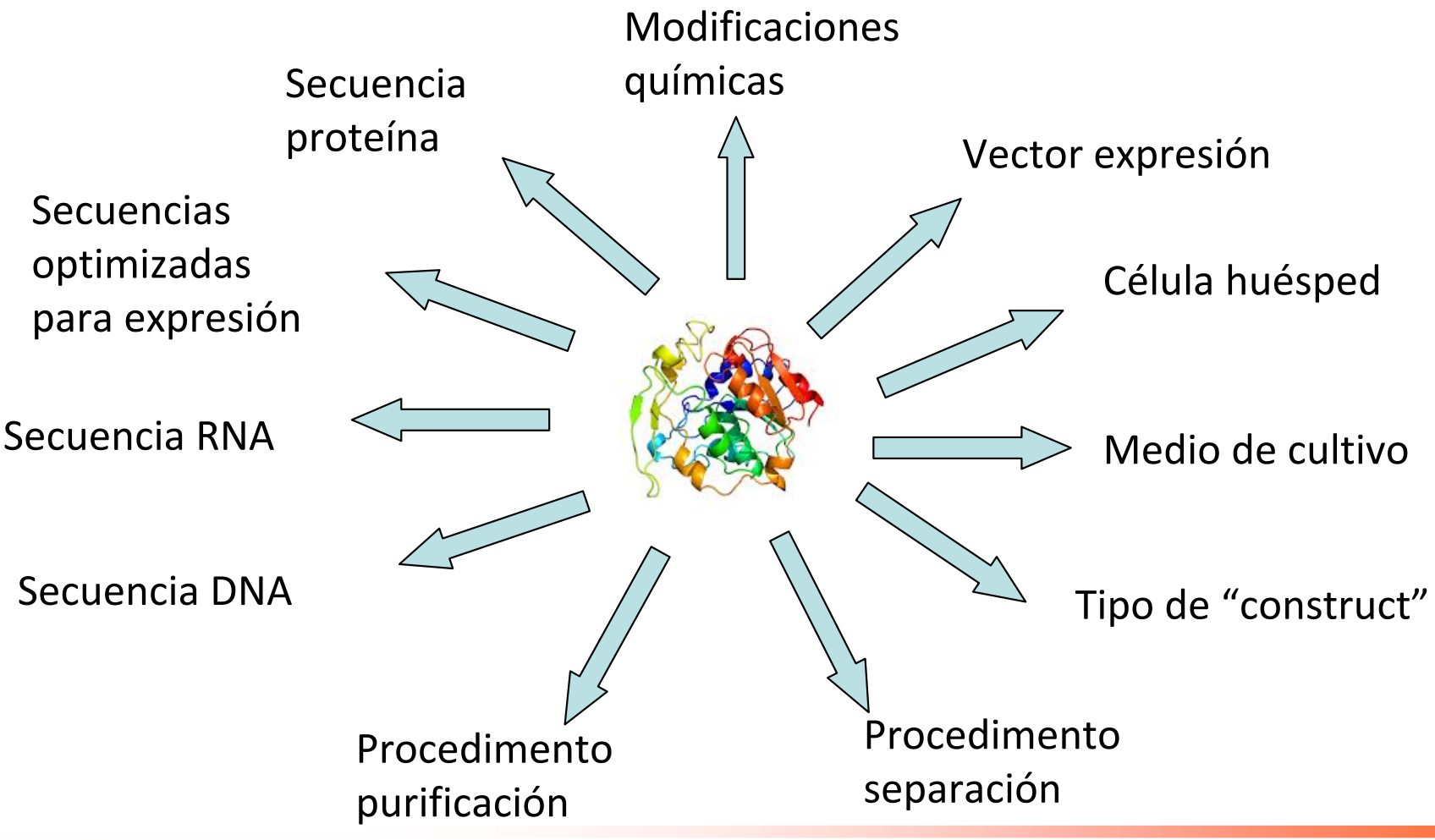


1. A process for preparing a N-terminally monopegylated polypeptide comprising the steps of

   (a) reacting in an aqueous medium a polypeptide having an alpha-amino-group at its N-terminus with a water-soluble polyethylene glycol having a single aldehyde group under conditions of a reductive alkylation and at a pH sufficiently acidic to selectively activate the alpha amino-group and

   (b) separating the N-terminally monopegylated polypeptide from the reaction mixture.

Fármaco recombinante: Múltiples aspectos susceptibles de protección e infracción



Infracción de patentes

- Las reglas que rigen para los genéricos son también aplicables a los biosimilares
  - No existe un procedimiento de evaluación de la infracción diferente
- Se analizará la infracción directa y por contribucción
- Se analizará la infracción literal y por equivalencia

Biosimilares vs. Genéricos clásicos

- Los aspectos a valorar serían básicamente los mismos:
  - Principio activo
  - **Ruta de síntesis o procedimiento de obtención y purificación**
    - Mayor complejidad
  - Galénica
  - Indicaciones terapéuticas
- Las invenciones relativas a cualquiera de los aspectos anteriores es susceptible de protección y, por lo tanto, también de infracción de patentes de terceros
- **Es importante definir el alcance del análisis de infracción**

Bases para analizar una posible infracción

- Definición del alcance del estudio
  - Punto crítico para conseguir un resultado útil y con un coste razonable
- Realización de búsquedas y obtención de documentos
- Análisis del alcance de protección de las reivindicaciones de los documentos relevantes
- Valorar la posible infracción

Elementos para definir el alcance del estudio

- Aspectos técnicos a estudiar (p. ej. producto, galénica, preparación, etc.)
  - Limitar a unos pocos competidores no es buena idea
- Ambito geográfico del estudio (p. ej. EP, US, etc.)
  - US complica especialmente el análisis (muchas patentes adicionales)
- Fecha prevista de lanzamiento del biosimilar (las patentes que caduquen antes del lanzamiento son irrelevantes)
  - La investigación para el desarrollo del biosimilar no supone infracción
  - Los estudios clínicos para obtener la autorización no suponen infracción

Análisis de infracción en USA

- La situación en USA suele ser más difícil de analizar que en Europa debido a diferentes factores
- Mayor número de invenciones patentadas
  - Muchas invenciones procedentes de USA (p. ej., de instituciones académicas) no se protegieron en Europa
  - Mayor complejidad de las familias debido a las *continuations, continuations in part* y *divisionals*
  - Posible mayor duración de las patentes
    - 17 años concesión (patentes USA hasta **08.06.1995)** vs. 20 años desde solicitud
- **Existen productos que en USA estarán bloqueados durante más tiempo que en Europa**

Plataforma ingeniería genética

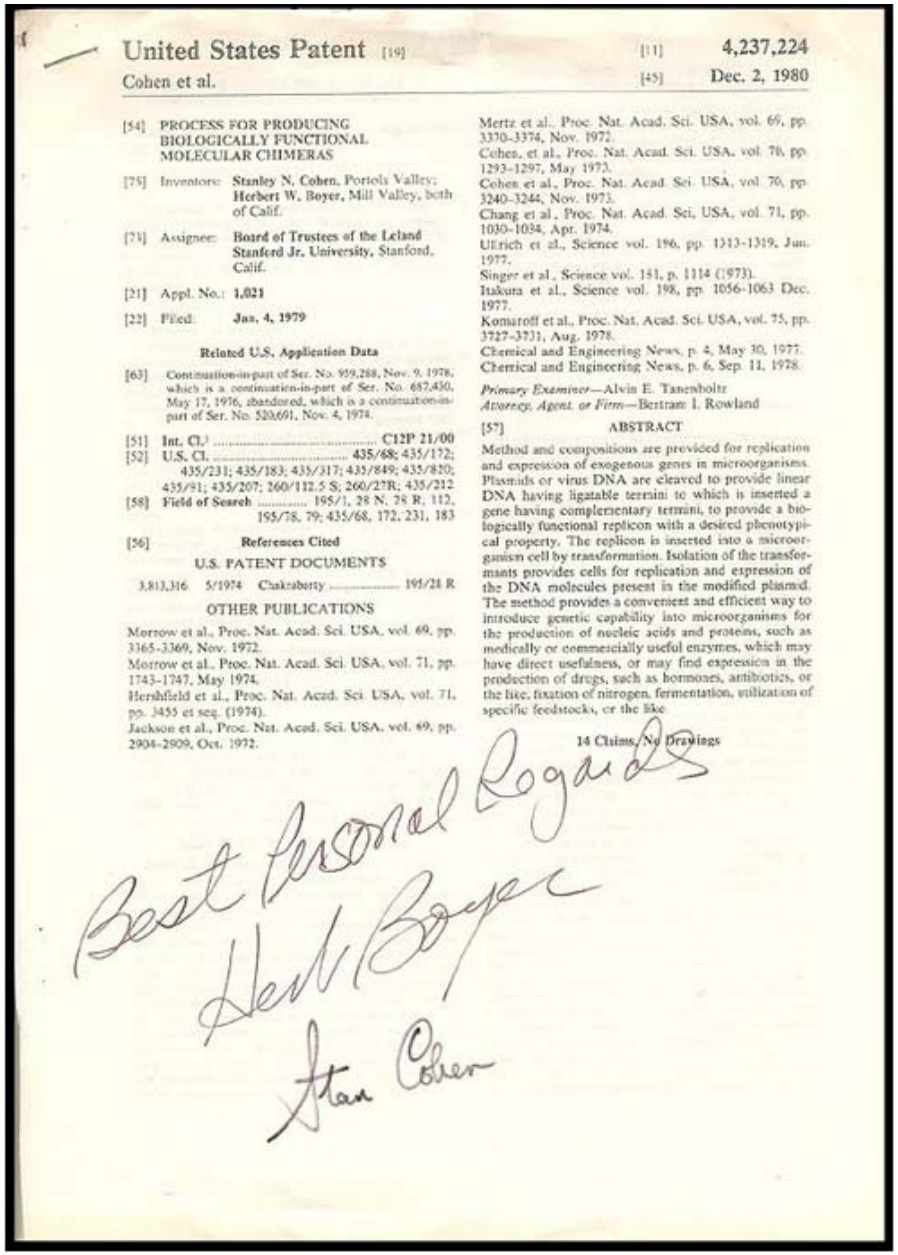
US4237224

Universidad de Stanford (y California)

Cohen & Boyer

>400 licencias

>255$ M



United States Patent [19]

Cohen et al.

[11] 4,237,224

[45] Dec. 2, 1980

[54] PROCESS FOR PRODUCING BIOLOGICALLY FUNCTIONAL MOLECULAR CHIMERAS

[75] Inventors: Stanley N. Cohen, Portola Valley; Herbert W. Boyer, Mill Valley, both of Calif.

[73] Assignee: Board of Trustees of the Leland Stanford Jr. University, Stanford, Calif.

[21] Appl. No.: 1,021

[22] Filed: Jan. 4, 1979

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 959,288, Nov. 9, 1978, which is a continuation-in-part of Ser. No. 687,430, May 17, 1976, abandoned, which is a continuation-in-part of Ser. No. 520,691, Nov. 4, 1974.

[51] Int. Cl.[2] C12P 21/00

[52] U.S. Cl. ..... 435/68; 435/172; 435/231; 435/183; 435/317; 435/849; 435/820; 435/91; 435/207; 260/112.5 S; 260/27R; 435/212

[58] Field of Search ..... 195/1, 28 N, 28 R, 112, 195/78, 79; 435/68, 172, 231, 183

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,813,316 5/1974 Chakraborty ..... 195/28 R

OTHER PUBLICATIONS

Morrow et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 69, pp. 3365-3369, Nov. 1972.
Morrow et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 71, pp. 1743-1747, May 1974.
Hershfield et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 71, pp. 3455 et seq. (1974).
Jackson et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 69, pp. 2904-2909, Oct. 1972.
Mertz et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 69, pp. 3370-3374, Nov. 1972.
Cohen, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 70, pp. 1293-1297, May 1973.
Cohen et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 70, pp. 3240-3244, Nov. 1973.
Chang et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 71, pp. 1030-1034, Apr. 1974.
Ullrich et al., Science vol. 196, pp. 1313-1319, Jun. 1977.
Singer et al., Science vol. 181, p. 1114 (1973).
Itakura et al., Science vol. 198, pp. 1056-1063 Dec. 1977.
Komaroff et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, vol. 75, pp. 3727-3731, Aug. 1978.
Chemical and Engineering News, p. 4, May 30, 1977.
Chemical and Engineering News, p. 6, Sep. 11, 1978.

Primary Examiner—Alvin E. Tanenholtz
Attorney, Agent, or Firm—Bertram I. Rowland

[57] ABSTRACT

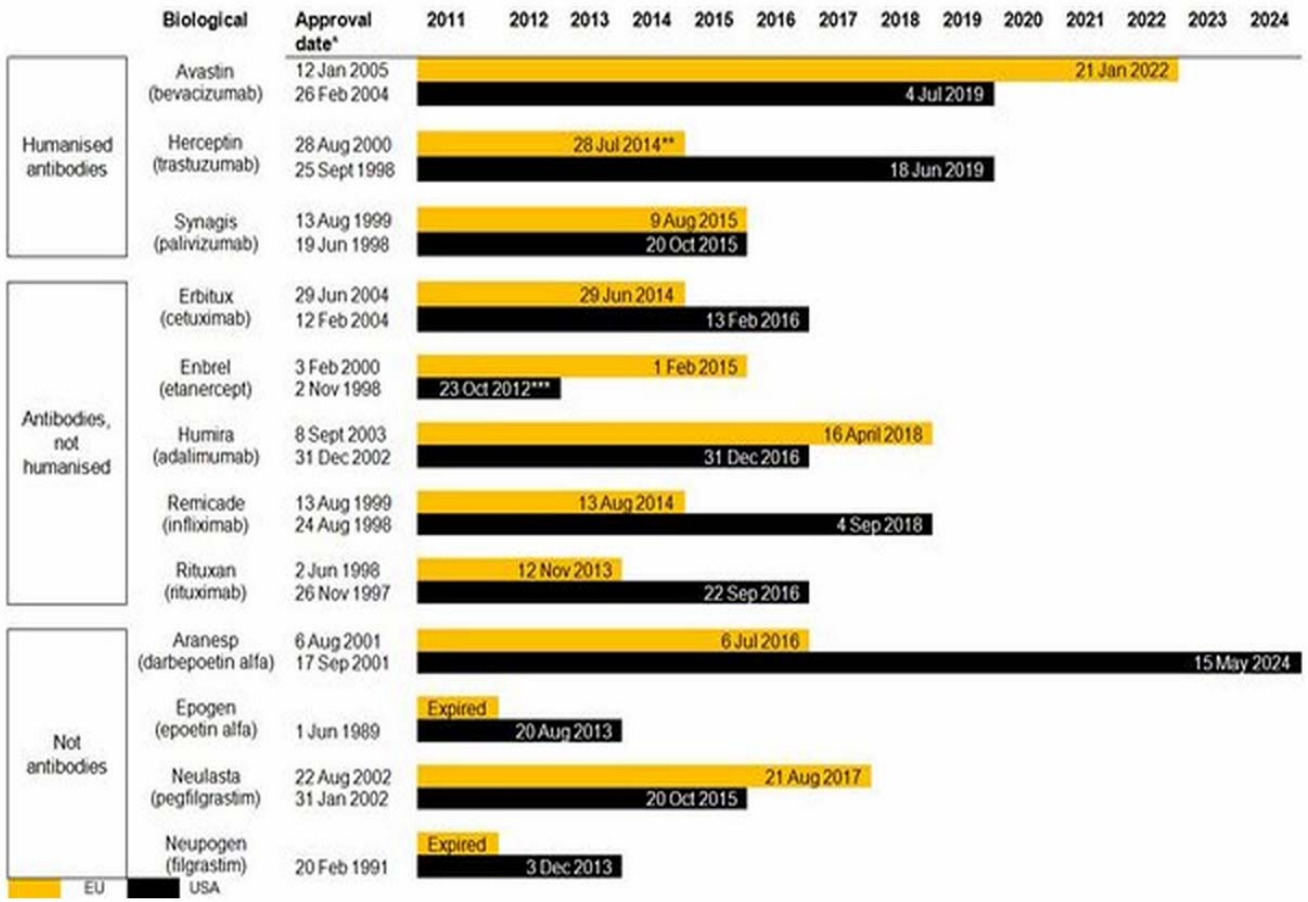
Method and compositions are provided for replication and expression of exogenous genes in microorganisms. Plasmids or virus DNA are cleaved to provide linear DNA having ligatable termini to which is inserted a gene having complementary termini, to provide a biologically functional replicon with a desired phenotypical property. The replicon is inserted into a microorganism cell by transformation. Isolation of the transformants provides cells for replication and expression of the DNA molecules present in the modified plasmid. The method provides a convenient and efficient way to introduce genetic capability into microorganisms for the production of nucleic acids and proteins, such as medically or commercially useful enzymes, which may have direct usefulness, or may find expression in the production of drugs, such as hormones, antibiotics, or the like, fixation of nitrogen, fermentation, utilization of specific feedstocks, or the like.

14 Claims, No Drawings

Best Personal Regards
Herb Boyer
Stan Cohen

Caducidad patentes USA vs. Europa

Figure 1: Expiry dates for patents on the 12 major biologicals



Fuente: Bernstein Research

Patente submarino de Biogen (IFN-beta)

(12) **United States Patent**
Fiers

(10) **Patent No.: US 7,588,755 B1**
(45) **Date of Patent: Sep. 15, 2009**

Expira

15.09.2026

(54) **DNA SEQUENCES, RECOMBINANT DNA MOLECULES AND PROCESSES FOR PRODUCING HUMAN FIBROBLAST INTERFERON-LIKE POLYPEPTIDES**

(75) Inventor: **Walter Charles Fiers**, Destelbergen (BE)

(73) Assignee: **Biogen Idec MA Inc.**, Cambridge, MA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **08/449,930**

(22) Filed: **May 25, 1995**

Related U.S. Application Data

(60) Division of application No. 07/387,503, filed on Jul. 28, 1989, now abandoned, which is a continuation of application No. 06/250,609, filed on Apr. 3, 1981, now abandoned.

5,514,567 A * 5/1996 Sugano et al. .....

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

BE	882-545	9/1980
BE	887-397	6/1981
DE	2724918	12/1978
DE	2930604	2/1980
DE	3019621	5/1980
DE	3015462	10/1980
DK	1645	4/1979
EP	520	7/1978
EP	1929	11/1978
EP	1930	11/1978
EP	1931	11/1978
EP	3062	12/1978
EP	18218	4/1979
EP	6694	6/1979
EP	11435	11/1979
EP	14050	8/1980
EP	28033	10/1980
EP	30094	11/1980
EP	32134	1/1981
EP	34307	2/1981
EP	36776	3/1981
EP	26970	4/1981
EP	38182	4/1981
EP	41767	4/1981
EP	41189	5/1981

Patente submarino de Amgen (Etanercept)

(12) **United States Patent**
Brockhaus et al.

(10) **Patent No.: US 8,063,182 B1**
(45) **Date of Patent: Nov. 22, 2011**

Expira

22.11.2028

(54) **HUMAN TNF RECEPTOR FUSION PROTEIN**

(75) Inventors: **Manfred Brockhaus**, Bettingen (CH); **Reiner Gentz**, Rheinfelden (DE); **Dembic Zlatko**, Basel (CH); **Werner Lesslauer**, Basel (CH); **Hansruedi Lotscher**, Mohlin (CH); **Ernst-Jurgen Schlaeger**, Efringen-Kirchen (DE)

(73) Assignee: **Hoffman-LaRoche Inc.**, Nutley, NJ (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **08/444,790**

(22) Filed: **May 19, 1995**

Related U.S. Application Data

(60) Division of application No. 08/095,640, filed on Jul. 21, 1993, now Pat. No. 5,610,279, which is a continuation of application No. 07/580,013, filed on Sep. 10, 1990, now abandoned.

5,118,500	A	6/1992	Hanel et al.	
5,136,021	A	8/1992	Dembinski et al.	
5,155,027	A	10/1992	Sledziewski et al.	
5,211,945	A	5/1993	Wallach et al.	
5,223,395	A	6/1993	Gero	
5,225,538	A	7/1993	Capon et al.	
5,258,498	A	11/1993	Huston et al.	
5,264,416	A	11/1993	Park et al.	
5,270,038	A	12/1993	Klimpel et al.	
5,336,603	A	8/1994	Capon et al.	
5,344,915	A *	9/1994	LeMaire et al.	530/350
5,350,683	A	9/1994	Sims et al.	
5,359,032	A	10/1994	Dayer et al.	
5,359,037	A	10/1994	Wallach et al.	530/388.22
5,395,760	A *	3/1995	Smith et al.	435/365
5,428,130	A	6/1995	Capon et al.	
5,447,851	A	9/1995	Beutler et al.	
5,455,165	A	10/1995	Capon et al.	
5,478,925	A	12/1995	Wallach et al.	
5,512,544	A	4/1996	Wallach et al.	
5,514,582	A	5/1996	Capon et al.	
5,599,905	A	2/1997	Mosley et al.	
5,605,690	A	2/1997	Jacobs et al.	
5,610,279	A	3/1997	Brockhaus et al.	
5,633,145	A	5/1997	Feldmann et al.	

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

AU	58976	1/1991

(Continued)

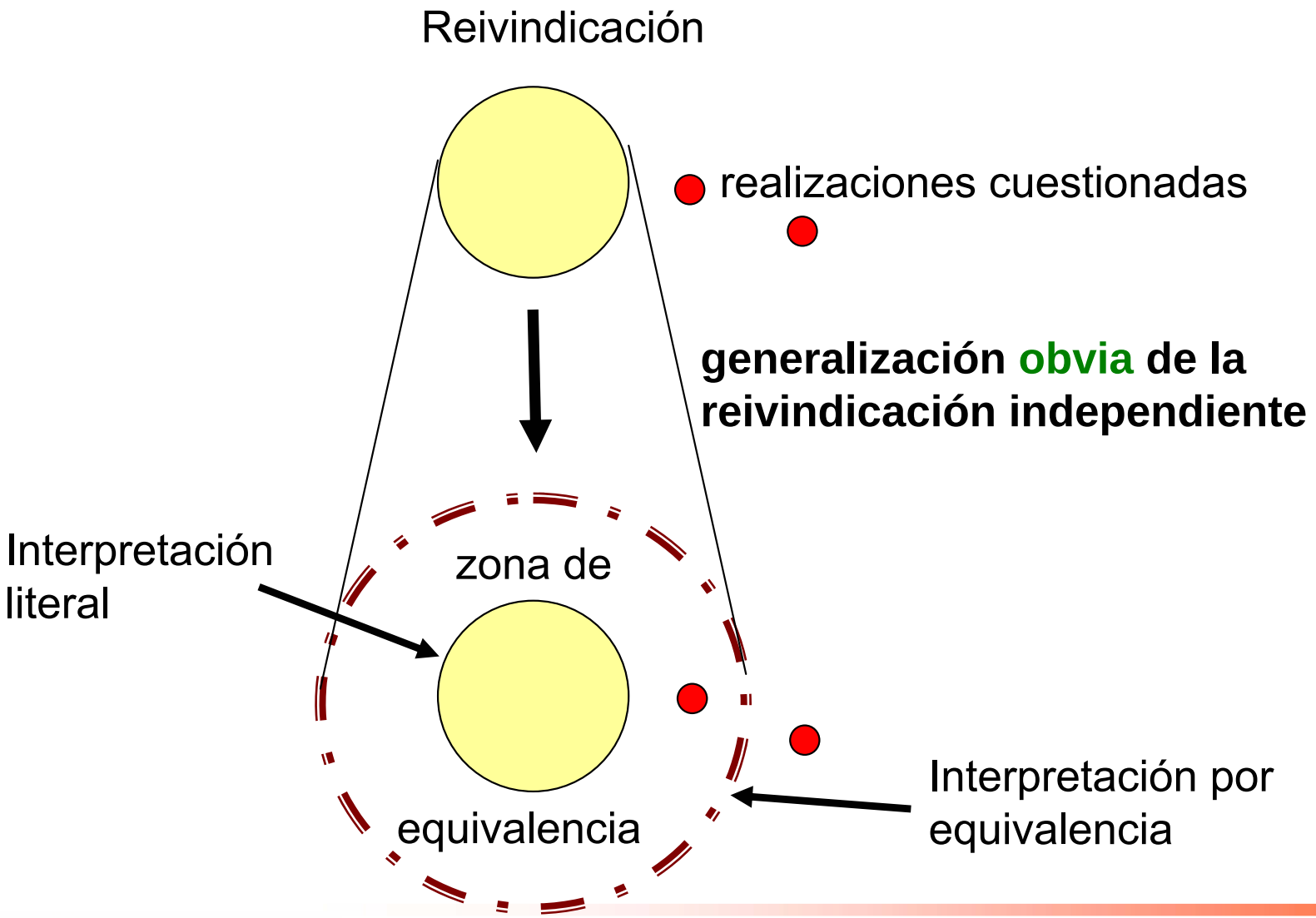
Realización de búsquedas

- Elemento crítico en la realización de un estudio de infracción
  - Si una patente no se localiza no se podrá establecer si supone un riesgo de infracción
  - **Sería conveniente asegurar la calidad de la búsqueda cuando se encarga un estudio de este tipo**
- **Búsquedas más difíciles que en química clásica**
- No puede en ningún caso asegurarse que la búsqueda es completamente exhaustiva (e.g., solicitudes de patente no publicadas)
- Fuente de incertidumbre en un informe
  - Cabe destacar entre resultados positivos o negativos

Análisis del alcance de protección

- El alcance viene determinado por las reivindicaciones
- Dentro de cada reivindicación por los elementos técnicos enunciados
- Para que se infrinja una reivindicación en la realización cuestionada se deben dar todos los elementos reivindicados (de forma literal o por equivalencia)
- La presencia de otros elementos en la realización cuestionada no excluye generalmente la infracción
- Las reivindicaciones deben interpretarse a la vista de la memoria, pero esto no implica que dicha interpretación deba ser restrictiva
- **Las patentes propias no previenen la infracción de patentes de terceros**
  - **Las patentes dan el derecho negativo a evitar la comercialización de terceros no a la explotación propia**

Equivalencia e infracción



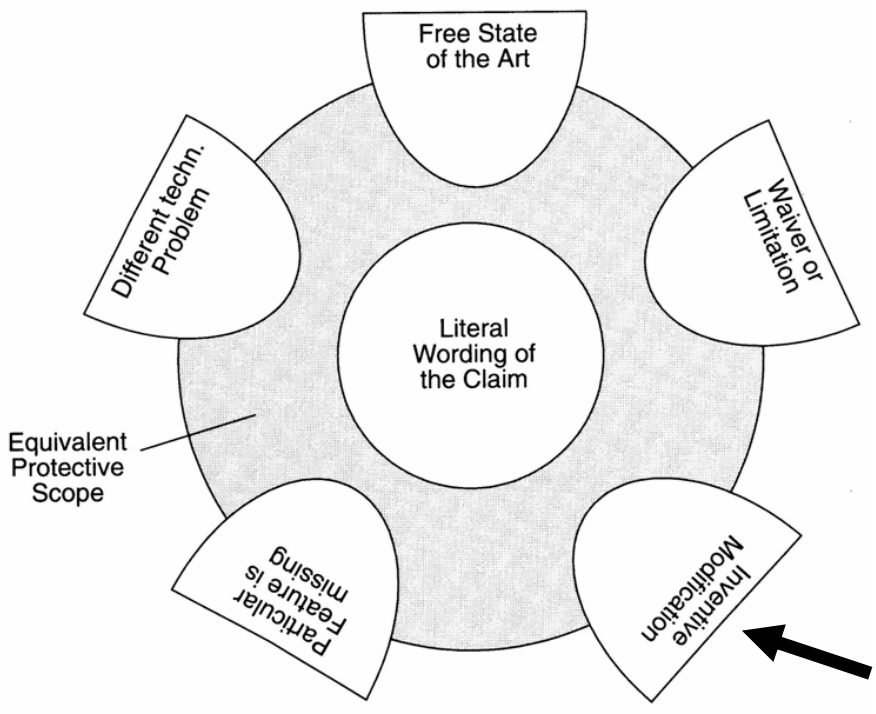
Exclusiones a la infracción bajo la Doctrina de los Equivalentes

Protecting Inventions in Chemistry

(Commentary on Chemical Case Law under the European Patent Convention and the German Patent Law)

Hanses - Hirsch

Wiley - VCH



Patentes defensivas

Extensiones de patentes farmacéuticas

- Justificadas por el mayor gasto y tiempo necesarios para el desarrollo de un medicamento
  - US (1984) - Ley de Waxman - Hatch
  - JP (1988)
  - IT (1991) y FR (1990) Leyes nacionales
  - Europa (1993...) **Certificado Complementario de Protección**. ES (1998)
  - AU (1995)
  - NZ...
- **No hay diferencias entre fármacos "clásicos" y biológicos**

Certificado Complementario de Protección (CCP)

- Reglamento 469/2009 (inicialmente 1768/92) de la UE
  - Ratificado por todos los países de la UE
  - Entró en vigor el 02.01.93
  - Reserva hasta 1998 hecha por España, Grecia y Portugal
- En realidad aplicable a los productos autorizados a partir de julio de 1997 (6 meses para pedir el CCP)
- Adoptado también por Islandia, Noruega, Suiza, otros

Duración del CCP

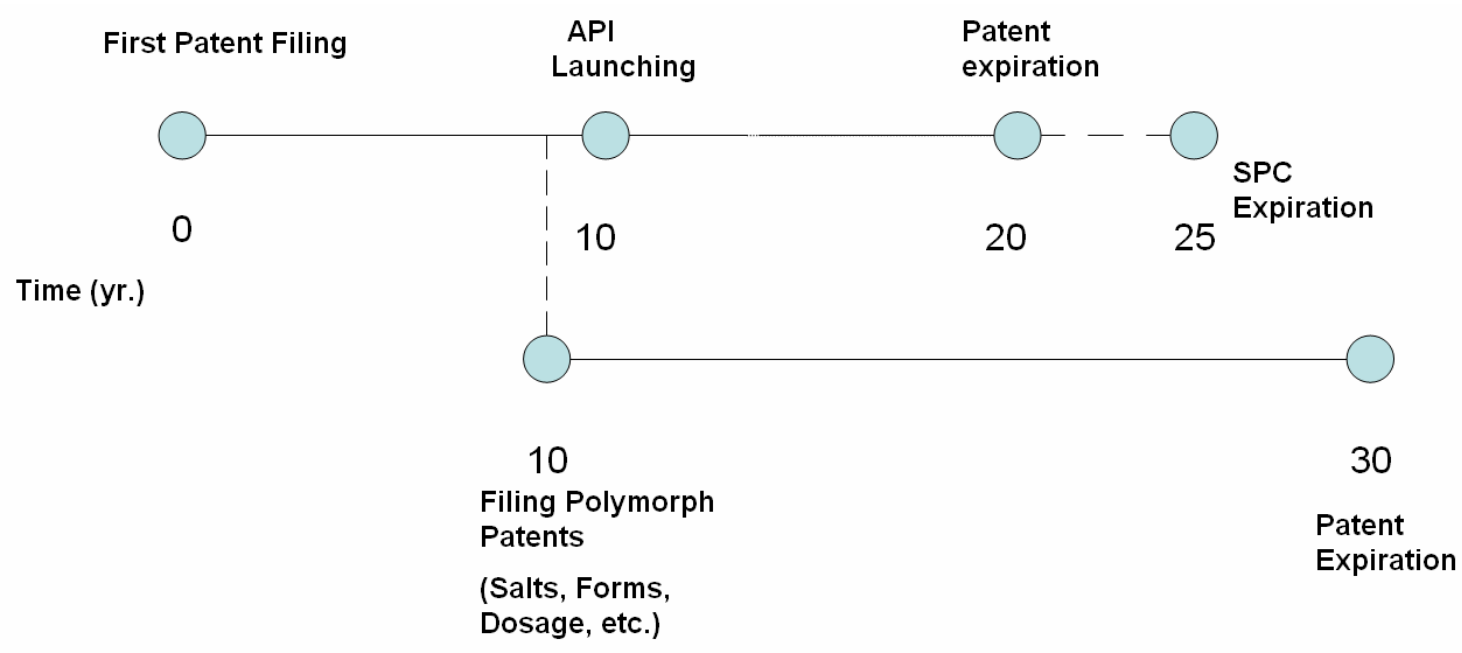
- **Fecha 1ª autorización fármaco en la UE menos la fecha solicitud de la patente menos 5 (pero máximo de 5 años de extensión)**
- Para los nuevos productos, las patentes y sus posibles extensiones expirarán probablemente al mismo tiempo en todos los países de la UE (**aparición simultánea de genéricos**)

Solicitud CCP

- Solicitud y título nacional
- Presentada en los seis meses siguientes a la primera autorización del producto en el país o dentro de seis meses desde la concesión de la patente
- El producto debe estar protegido por una patente “básica” en vigor en el país
  - Patente de producto, de uso o de preparación
- El producto puede ser un API o una asociación de APIs
  - No hay CCPs para nuevas galénicas (por muy buenos resultados que ofrezcan)
- **La patente la elige el solicitante**

Estrategias de protección de la big pharma

- No hay razones para que no se sigan las mismas estrategias utilizadas para los fármacos clásicos para intentar poner barreras adicionales al lanzamiento de biosimilares (además de la propia que supone el registro del biosimilar y la fuerza de la red comercial)



Estrategia de las empresas de biosimilares

- Coste y duración del desarrollo del biosimilar grande
  - No debe haber bloqueos de patente inesperados
  - **La valoración del producto debe hacerse con años de anticipación**
- Mayor número de aspectos a valorar desde el punto de vista de patentes
  - **Se precisa un partner en patentes de confianza que pueda ayudar a definir la estrategia a seguir**
    - Selección del biosimilar según fecha pretendida de lanzamiento
    - Ayuda a definir el procedimiento de preparación y purificación
    - Valoración de la galénica y las indicaciones
- **Protección de la tecnología propia**
  - La inversión es mayor y se debe preservar de la copia
  - Puede ayudar a prevenir infracciones de patentes de terceros

Robert Soliva / Bernabé Zea

ZBM Patents & Trademarks

Baldiri Reixac, 4, 2º Planta – ES-08028 Barcelona

Tel. +34 93 403 4526 – Fax +34 93 403 7297

rsoliva@zbm-patents.eu / bzea@zbm-patents.eu

www.zbm-patents.eu