



Prospecção Estratégica do
Sistema de Saúde Brasileiro

Iniciativa Brasil Saúde Amanhã

Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro

Oficina de trabalho

Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios, perspectivas e implicações para políticas

Relatório Final

Marco Vargas - (coordenação)
Nathalia Alves
Vitor Pimentel
Carla Reis
João Pieroni

Rio de Janeiro, agosto de 2016

Sumário

APRESENTAÇÃO	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. PANORAMA GLOBAL DA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA	7
2.1. Características gerais, padrões de concorrência e competitividade.....	7
2.2. Panorama do mercado biofarmacêutico global	15
3. CENÁRIO ATUAL, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO SEGMENTO DE BIOFÁRMACOS NO BRASIL.....	18
3.1. A cadeia biofarmacêutica no Brasil: gargalos e perspectivas	19
3.2. Consumo de biofármacos no Brasil: impactos na balança comercial e nas compras públicas	25
3.3. Arcabouço institucional e marco regulatório: aspectos gerais.....	29
3.4. Política industrial e CT&I na área da saúde.....	35
3.4.1. Aspectos gerais da política de apoio à biotecnologia no Brasil.....	35
3.4.2. Uso do poder de compra governamental: impacto das PDPs na produção de biológicos	37
3.4.3. Mecanismos de fomento e financiamento: (papel do BNDES e FINEP).....	41
3.5. Identificação de nichos estratégicos e agenda futura	46
3.6. Infraestrutura científica e tecnológica: construção de competências na indústria biofarmacêutica brasileira	50
4. CONCLUSÕES.....	56
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
Anexo.....	67

Lista de Figuras, Gráficos e Quadros

Figuras

Figura 1 – Modelos de organização da cadeia de valor farmacêutica	14
Figura 2. Relacionamentos entre instituições públicas e entidades privadas.	41
Figura 3. Objetivos da atuação do BNDES na indústria farmacêutica e as fases do Profarma, 2004-2015	43

Gráficos

Gráfico 1 – Número de novas entidades moleculares (NMEs), novas entidades biológicas (NBEs) e relação entre o total de novas entidades moleculares e biológicas e os gastos em P&D, 1998-2014.....	8
Gráfico 2– Mercado farmacêutico mundial por tecnologia de produção – projeção 2020 (em US\$ bilhões).....	16
Gráfico 3. <i>Deficit</i> comercial da indústria farmacêutica, US\$ milhões, 2003-2015.....	26
Gráfico 4. Investimento em atividades internas de P&D.....	45
Gráfico 5. Produção científica em áreas selecionadas (por número de documentos 2000-2014).	53

Quadros

Quadro 1 – As 20 maiores operações de fusão e aquisição no setor farmacêutico	10
Quadro 2. Venda mundial de medicamentos biológicos – 10 principais empresas em volume de vendas, 2014 e 2020 (estimativa)	17
Quadro 3. Demanda dos principais medicamentos do CEAF adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, em 2014	28
Quadro 4. Compras federais de medicamentos biotecnológicos selecionados, 2011-2016.	38
Quadro 5. Lista de PDPs	40
Quadro 6. Empresas com projetos de biotecnologia para, projetos contratados, BNDES e FINEP, 2013-2016.....	43
Quadro 7. Taxa de eficácia dos tratamentos, doenças selecionadas.....	47

APRESENTAÇÃO

Este Relatório apresenta análise sobre a dinâmica competitiva e de inovação do segmento de biofármacos no mundo e no Brasil, tendo em vista os limites e oportunidades competitivas para o desenvolvimento de novas plataformas biotecnológicas em saúde no país. Tal análise compreende diferentes aspectos que abrangem, entre outros, os padrões de concorrência e as características da estrutura de oferta e demanda da indústria biofarmacêutica, as condições da base produtiva da indústria farmacêutica nacional, a infraestrutura científica e tecnológica e o marco regulatório.

Uma versão preliminar deste estudo foi apresentada durante a oficina de trabalho “Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios, perspectivas e implicações para políticas”, realizada no dia 30 de agosto de 2016 e organizada no contexto da iniciativa Brasil Saúde Amanhã. Tal iniciativa, conduzida pela Fiocruz, visa delinear cenários futuros para a saúde e constituir uma rede permanente de prospecção estratégica neste campo.

As principais críticas e sugestões que resultaram do debate entre especialistas de diferentes áreas presentes na oficina de trabalho foram incorporadas pelos autores nesta versão final do documento. Como anexo, consta a lista de instituições participantes.

1. INTRODUÇÃO

Em âmbito global, a indústria biofarmacêutica e seus segmentos correlatos abrangem um conjunto de atividades que integram a chamada indústria baseada em conhecimento e intensivas em pesquisa (*knowledge-based industries*). Além de responderem por um alto valor agregado nas economias nacionais e na geração de divisas, tais atividades apresentam elevado potencial de contribuição para o crescimento e sustentabilidade de países e regiões e constituem um foco estratégico da política industrial e de CT&I em diferentes países desenvolvidos e em desenvolvimento (Vargas et al, 2012).

No Brasil, a existência de um modelo de atenção à saúde pautado pelo acesso universal, integral e equânime, juntamente com mudanças observadas nos padrões demográficos e epidemiológicos no país tem ampliado consideravelmente a demanda por produtos e serviços na saúde. Neste aspecto, a busca de competências nas novas plataformas da biotecnologia em saúde humana assume um caráter ainda mais estratégico para o país ao possibilitar o aumento da produção doméstica de biofármacos presentes na lista de produtos estratégicos para o SUS. A incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica nacional apresenta também um elevado impacto econômico em função do potencial de mercado e do elevado valor agregado associado à produção biofarmacêutica e do peso crescente destes produtos no *deficit* na balança comercial do complexo econômico industrial da saúde.

No contexto atual, onde a expansão do mercado farmacêutico através da estratégia de produção de medicamentos genéricos já foi assimilada pelos grandes grupos farmacêuticos internacionais, a capacitação para produção de biofármacos representa uma janela de oportunidade importante para o crescimento e consolidação da indústria de base química e biotecnológica no país. Ainda que muitos dos desafios relativos à incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica nacional já venham sendo enfrentados no âmbito das políticas industrial, tecnológica e de saúde no Brasil, existe a necessidade de aprofundar a análise sobre os condicionantes desse processo de reposicionamento da produção nacional de fármacos e medicamentos com

vistas ao refinamento de orientações voltadas à formulação e implementação de políticas.

As tendências no campo tecnológico têm apontado para transformações significativas nas áreas de conhecimento e tecnologias associadas ao domínio da biotecnologia. A convergência entre as diferentes plataformas tecnológicas ligadas à biologia molecular representa uma tendência global e deve servir de parâmetro para promoção da mudança estrutural nos diversos segmentos da indústria de base química e biotecnológica em saúde no Brasil. Essa convergência, além de alterar os padrões de demanda dos serviços de saúde e as tecnologias disponíveis para atendimento dessas demandas, traz importantes implicações para o país em termos do investimento na formação de recursos humanos qualificados em novas áreas de conhecimento e tecnologias.

A busca de uma maior inserção na produção de biofármacos traz, portanto, implicações em termos da construção de capacitações em áreas estratégicas nas quais o país ainda apresenta importantes gargalos. Da mesma forma, no campo regulatório é importante considerar que as mudanças no ciclo de pesquisa e desenvolvimento tecnológico de biofármacos têm implicações em termos dos processos de comprovação de eficácia e segurança, que se refletem diretamente na necessidade de adequação dos processos regulatórios.

O texto está organizado em torno de três seções, além desta introdução. A segunda seção traz um panorama da indústria biofarmacêutica mundial e aponta para as principais tendências observadas nessa indústria e os novos padrões de configuração da sua cadeia de valor, elementos que trazem importantes impactos para a indústria farmacêutica nacional. A terceira seção discute os principais desafios e os principais elementos da estratégia nacional de ingresso na produção de medicamentos a partir da rota biotecnológica. A fim de avaliar os desafios e potencialidades para a consolidação da produção de biofármacos no Brasil, a seção aborda diferentes dimensões do sistema nacional de inovação em saúde que incluem: i) a estrutura industrial e a dinâmica inovativa da base produtiva da indústria farmacêutica no Brasil; ii) o arcabouço institucional que inclui o marco regulatório e as políticas industrial e de ciência,

tecnologia e inovação (CT&I); e iii) o papel da infraestrutura científica e tecnológica. A quarta seção apresenta as conclusões e expõe proposições para se ampliar a capacidade produtiva e de inovação neste setor no país.

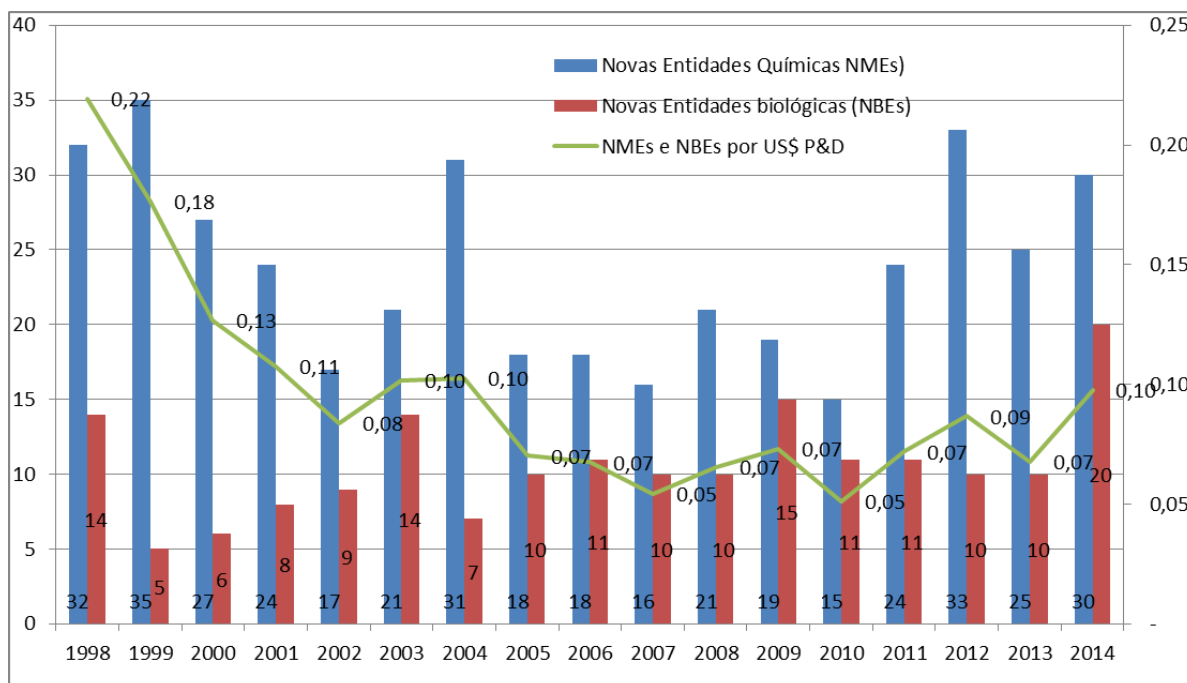
2. PANORAMA GLOBAL DA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA

2.1. Características gerais, padrões de concorrência e competitividade

A importância crescente que assume a incorporação de medicamentos biológicos no mercado farmacêutico mundial reflete o esgotamento de uma estratégia adotada durante anos pelas grandes empresas farmacêuticas globais. De uma maneira geral, essas empresas pautaram sua estratégia na concentração de investimentos de P&D em um número restrito de moléculas com elevado potencial para o desenvolvimento e comercialização de *blockbusters*. A trajetória recente de desenvolvimento da indústria farmacêutica global mostra, entretanto, que o gasto crescente empreendido pelas empresas no desenvolvimento de novos medicamentos não vem sendo acompanhado pelo aumento no ritmo de descobertas de novas moléculas e no desenvolvimento de medicamentos inovadores (Cesar et al., 2013).

O Gráfico 1 apresenta a evolução no número de novas entidades moleculares (NMEs) e novas entidades biológicas aprovadas anualmente pelo Food and Drug Administration (FDA, órgão regulador americano). Além disso, o gráfico mostra a relação entre o montante de NMEs e NBEs aprovadas anualmente e o montante dos investimentos em P&D realizados pelas empresas farmacêuticas americanas. Em 1975, o investimento total em P&D das empresas farmacêuticas americanas era de cerca de US\$ 1 bilhão; já em 2014, esse investimento atingiu um montante de US\$ 51,2 bilhões (Evaluate Pharma, 2016). Neste aspecto, Cesar et al. (2013) destacam que, enquanto os dispêndios em P&D na indústria farmacêutica aumentaram cerca de 50 vezes num período de 30 anos, os resultados em termos do surgimento de moléculas candidatas a novos medicamentos se mantiveram constantes no mesmo período.

Gráfico 1 – Número de novas entidades moleculares (NMEs), novas entidades biológicas (NBEs) e relação entre o total de novas entidades moleculares e biológicas e os gastos em P&D, 1998-2014



Elaboração própria a partir de dados da FDA e Evaluate Pharma.

A redução na produtividade das atividades de P&D no setor farmacêutico consiste apenas em uma das tendências que têm contribuído para o aumento das pressões competitivas da indústria farmacêutica global. Essa evolução deve ser analisada conjuntamente com um elenco mais amplo de fatores, que incluem a intensificação do processo de consolidação patrimonial de empresas do setor farmacêutico, a mudança nos vetores de crescimento do mercado farmacêutico mundial – que tem ampliado a importância dos chamados mercados emergentes (*pharmerging markets*) – e as mudanças no arcabouço institucional e no marco regulatório na área da saúde, entre outras (Vargas et al, 2013).

No tocante ao processo de consolidação do setor farmacêutico, cabe ressaltar que o elevado grau de internacionalização das empresas e a crescente concentração industrial no setor não são tendências recentes. Da mesma forma, a busca de convergência entre a indústria farmacêutica e o segmento de biotecnologia aplicada à saúde é recorrente ao longo da década de 2000, na medida em que as *big-pharmas* passaram a buscar novas

estratégias para alimentar suas linhas de desenvolvimento de novos medicamentos (*pipelines*). Entretanto, conforme destacado por Vargas et al (2012), no decorrer dos últimos anos, verifica-se uma intensificação no processo de convergência entre a indústria farmacêutica e a indústria de biotecnologia em termos de número de operações de fusões e aquisições e volume médio de recursos envolvidos em cada operação.

Entre 2000 e 2008, por exemplo, o valor médio das operações de fusões e aquisições (F&A) entre empresas farmacêuticas e de biotecnologia aumentou de US\$ 80 milhões para US\$ 400 milhões. Já em 2009, ocorreram 86 operações de F&A envolvendo empresas de biotecnologia e 20 operações envolvendo F&A entre empresas farmacêuticas e empresas de biotecnologia (Deloitte, 2009).

O Quadro 1 mostra as 20 maiores operações de F&A no setor farmacêutico nas últimas duas décadas. Um dos marcos do movimento de convergência entre a indústria farmacêutica e a indústria de biotecnologia aplicada à área da saúde foi a aquisição acionária de 44% da maior empresa de biotecnologia do mundo – a Genentech– pela farmacêutica Roche, por um montante de US\$ 44 bilhões, em 2008. Entretanto, esta não foi a única operação envolvendo F&A de empresas consolidadas no setor de biotecnologia por parte de grandes empresas farmacêuticas. Destaca-se também a aquisição da Wyeth pela Pfizer em 2002, por um valor de US\$ 64,3 bilhões; a aquisição da Schering Plough pela Merck por US\$ 47,1 bilhões, em 2008; e a aquisição da Genzyme pela Sanofi, em 2010, por US\$ 19,6 bilhões. Em 2013, de um total de 615 operações de fusão e aquisição envolvendo o setor farmacêutico e de biotecnologia, apenas 44 estiveram associadas a empresas adquiridas em mercados emergentes, como China, Índia e Brasil (IMAP, 2014).

Quadro 1 – As 20 maiores operações de fusão e aquisição no setor farmacêutico

Ano	Adquirente/empresa resultante	Alvo/empresa adquirida	Tipo de operação	Valor da operação (US\$ bilhões)
1999	Pfizer	Warner-Lambert	Aquisição	87,3
2004	Sanofi	Aventis	Aquisição	73,5
2000	GlaxoSmithKline	SmithKline Beecham + Glaxo Welcome	Fusão	72,4
2002	Pfizer	Pharmacia	Aquisição	64,3
2009	Pfizer	Wyeth	Aquisição	64,2
2008	Merk&Co.	Schering Plough	Aquisição	47,1
2008	Roche	Genentech	Aquisição	44
1998	Astrazeneca	Astra+Zeneca	Fusão	30,4
1996	Novartis	Ciba-Geigy+Sandoz	Fusão	29
1999	Pharmacia	Pharmacia &Upjohn+Monsanto	Fusão	25,2
2014	Actavis	Forest Laboratories	Aquisição	20,7
2010	Sanofi	Genzyme	Aquisição	19,6
2006	Bayer	Schering Ag	Aquisição	18,4
2001	Amgen	Immunex	Aquisição	16,8
2006	Johnson & Johnson	Pfizer Consumer Health care	Unid.negócios	16,6
2007	Astrazeneca	Medimmune	Aquisição	14,7
2007	Schering-Plough	Organon	Unid.negócios	14,5
2014	Novartis	GlaxoSmithKline Oncology	Unid.negócios	14,5
1995	Glaxo Welcome	Wellcome	Aquisição	14,2
2014	Bayer	Merck &Co. Consumer Health	Unid.negócios	14,2

Elaboração própria, a partir de dados da FirstWorld Pharma (2014).

Os desafios associados à baixa produtividade e aos custos crescentes das atividades de P&D nas empresas farmacêuticas, no decorrer da última década, se refletiram em um processo crescente de externalização ou terceirização (*outsourcing*) de diversas etapas da cadeia de desenvolvimento de novos medicamentos.

A reorganização das atividades de P&D e a intensificação do *outsourcing* na indústria farmacêutica mundial, através das chamadas Contract Research Organizations (CROs) e Contract Manufacturing Organizations (CMOs), decorre, por um lado, da necessidade de aumento da flexibilidade e de redução dos custos nas cadeias de P&D das grandes empresas farmacêuticas. Por outro lado, esse movimento só foi possível a partir da crescente liberalização e desregulamentação dos mercados mundiais e do processo de difusão das novas tecnologias de informação e comunicação, que viabilizaram a expansão da fronteira de execução dos ensaios clínicos, incorporando novos participantes em países emergentes, como Índia e China. Conforme destacado por Radaelli (2006, p. 88), a adoção de novas tecnologias - que permitem a comunicação em tempo real - tornaram possível o deslocamento de parte das atividades da cadeia de P&D farmacêutica para países com custos menores de salário e infraestrutura adequada.

Inicialmente, as atividades de *outsourcing* na indústria farmacêutica estiveram circunscritas à contratação de organizações na Europa e nos Estados Unidos. Entretanto, as crescentes pressões competitivas decorrentes das mudanças nas plataformas tecnológicas (com a crescente incorporação da biotecnologia), custos ascendentes e ciclos de vida reduzidos dos novos medicamentos levaram ao gradativo deslocamento destas atividades para países emergentes. Índia e China são exemplos de países que, desde a década de 1990, já contavam com empresas farmacêuticas com elevada competência na área de síntese química. Os contratos de *outsourcing* envolvendo as grandes empresas farmacêuticas americanas e europeias de um lado, e de outro, empresas indianas e chinesas, estavam ligados, originalmente, à subcontratação de estágios da produção através de CMOs. Na medida em que o processo de *outsourcing* passou a ser incorporado na própria dinâmica competitiva da indústria farmacêutica mundial, a subcontratação passa a envolver atividades ligadas aos diferentes estágios da cadeia de P&D farmacêutica, que passaram a ser desempenhadas por CROs.

A importância crescente das CROs na cadeia de P&D farmacêutica tem suscitado um intenso debate sobre o novo modelo de organização da indústria farmacêutica, que estaria associado à crescente desintegração dos diversos estágios da cadeia de valor da indústria farmacêutica. Neste novo modelo de organização da cadeia, fortemente

orientado para redução dos custos de P&D, a alocação interna de fundos nos projetos de P&D das empresas farmacêuticas passa a estar atrelada ao retorno comercial e às perspectivas de sucesso de determinadas *pipelines*, em detrimento de uma distribuição de fundos por área ou departamento. Adicionalmente, em função da otimização de recursos e da busca de massa crítica nas atividades de P&D, observa-se uma forte concentração dessas atividades em um número cada vez mais restrito de áreas terapêuticas. Em 2011, mais de 60% dos projetos ativos de P&D na indústria farmacêutica mundial estavam concentrados em quatro áreas terapêuticas: oncologia (31%), agentes anti-infecciosos (14%), sistema nervoso central (15%) e sistema cardiovascular (6%) (Scheel & O'Keefe, 2013).

Nessa busca de maior flexibilidade na gestão de custos operacionais por parte das grandes empresas farmacêuticas, o mercado de *outsourcing* envolvendo CROs apresentou um crescimento médio de 10% ao ano no período entre 2003 e 2011. Este crescimento foi superior ao dos gastos totais em P&D das 500 maiores empresas farmacêuticas, cuja taxa de crescimento foi de 7% no mesmo período (Scheel & O'Keefe, 2013).

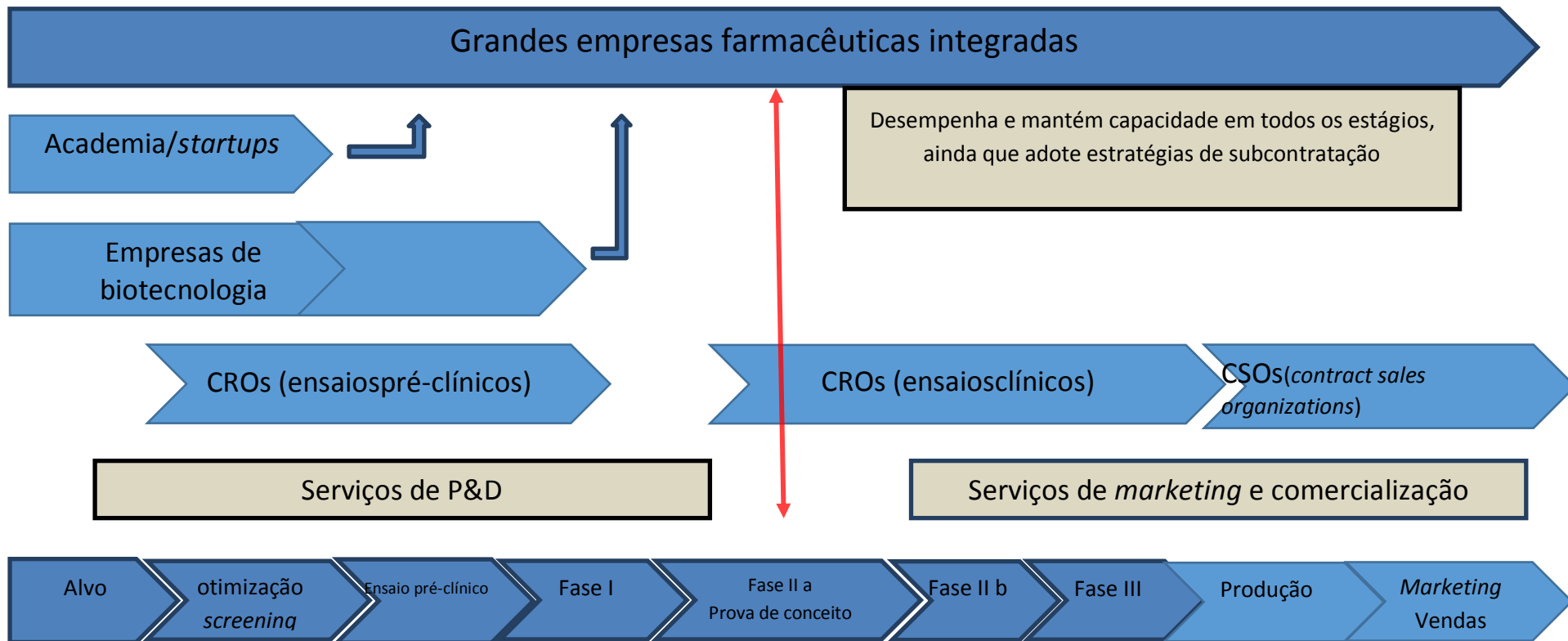
Apesar da importância crescente que assumem as CROs no atual modelo de organização da indústria farmacêutica, ainda existem poucos dados agregados para uma caracterização detalhada das empresas deste segmento e para quantificar sua importância na cadeia de valor farmacêutica. De acordo com Radaelli (2006, p. 94), o ingresso das CROs na cadeia de valor farmacêutica se deu a partir da década de 1990, com a oferta de serviços especializados para as multinacionais farmacêuticas. Gradativamente, este segmento se tornou uma referência no desenvolvimento e administração de testes clínicos. Entre as principais CROs que atuam hoje no mercado mundial, destacam-se empresas como Quintiles, Covance, PPD e Parexel, que disputam um mercado estimado em US\$ 25 bilhões em 2013 (IMAP, 2014).

É importante ressaltar que as principais tendências neste mercado indicam uma crescente concentração por parte das maiores empresas do segmento, com a gradativa perda de espaço de empresas de menor porte. No período entre 2007 e 2012, estima-se que mais de 45% das pequenas e médias empresas no segmento de CROs deixaram de

existir, seja porque passaram por processo de aquisição ou porque faliram. Entretanto, os mecanismos que favorecem a consolidação e concentração deste mercado em torno das grandes empresas também diferem de acordo com o tipo de atividade ou estágio da cadeia de P&D. Neste aspecto, em CROs dedicadas às atividades de ensaios pré-clínicos, a escala de operação torna-se um fator central para competitividade, dados os elevados custos operacionais e de infraestrutura física. Neste estágio, a efetividade das operações é medida em termos de receita por unidade de espaço de laboratório, e assim, poucas empresas, como a Charles River, a Wuxi e a Harlan, dominam o mercado já altamente concentrado.

A Figura 1 apresenta o novo modelo de organização da cadeia de P&D na indústria farmacêutica, que envolve a desintegração e subcontratação de serviços em diferentes estágios a partir do envolvimento de organizações dedicadas à prestação de serviços técnicos especializados, como as CROs, CMOs e CSOs.

Figura 1– Modelos de organização da cadeia de valor farmacêutica



Elaboração própria.

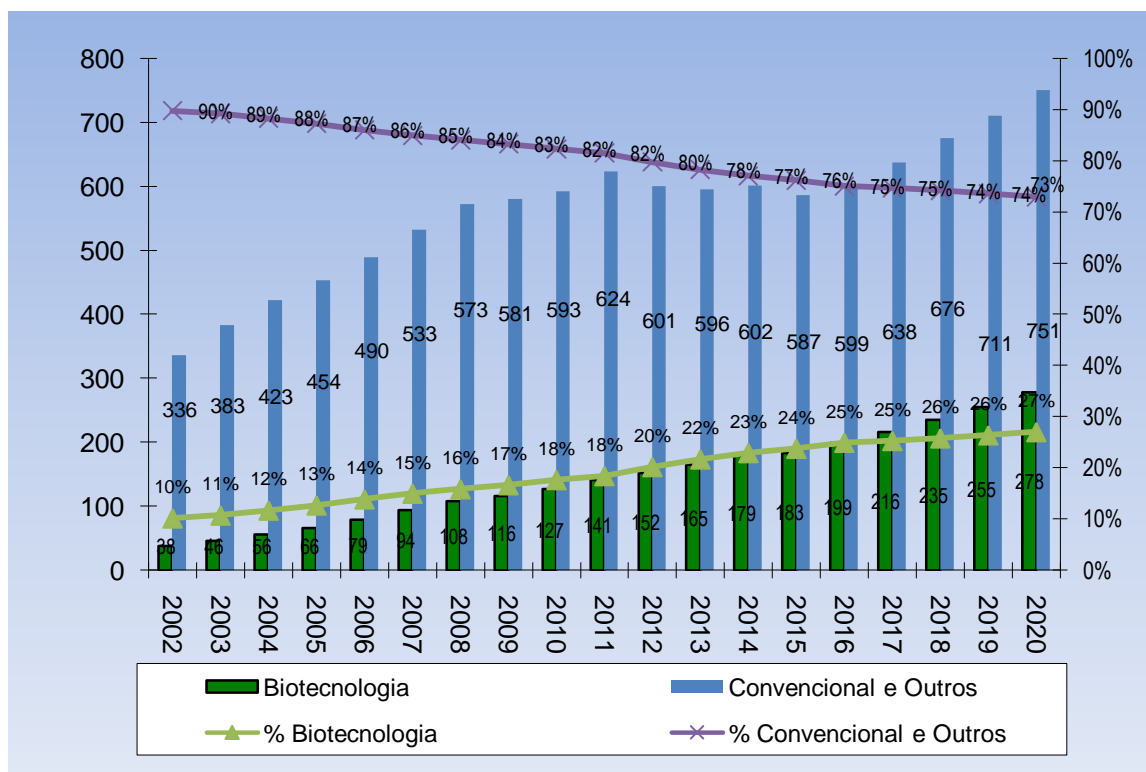
2.2. Panorama do mercado biofarmacêutico global

Os produtos biológicos para saúde, também conhecidos como biofármacos, podem ser classificados em três grupos principais: i) proteínas terapêuticas; ii) anticorpos monoclonais; e iii) vacinas. A maior parte dos medicamentos biológicos comercializados atualmente no mercado mundial são proteínas recombinantes para fins terapêuticos usadas no tratamento de uma ampla gama de doenças crônicas, tais como câncer, diabetes e doenças cardiovasculares, entre outras.

A produção de biofármacos pode envolver produtos de primeira ou de segunda geração. No primeiro grupo, encontram-se medicamentos cujas patentes já se encontram expiradas e que apresentam menor complexidade tecnológica do que os de segunda geração, por se tratarem de produtos com rotas de desenvolvimento conhecidas, tais como insulina, interferons, filgrastina e hormônios do crescimento. Os medicamentos biotecnológicos de segunda geração, por sua vez, contam com patentes ainda vigentes e apresentam maior grau de complexidade tecnológica. Nesse grupo, destacam-se tanto as versões melhoradas de produtos de primeira geração, como os anticorpos monoclonais (rituximabe, adalimumabe, dazatinibe, etc.), que estão associados a terapias de primeira linha para uma ampla variedade de condições, que incluem o tratamento de câncer e doenças autoimunes (Reis et al., 2011).

Os produtos farmacêuticos oriundos de síntese química ainda respondem pela maior parte das receitas da indústria farmacêutica, entretanto os produtos de origem biotecnológica estão entre os medicamentos mais vendidos no mundo e sua participação relativa no mercado farmacêutico global foi crescente ao longo da última década. Estima-se que até 2020 os produtos de origem biotecnológica deverão responder por aproximadamente um quarto das vendas totais de fármacos e medicamentos (ou o equivalente a US\$ 278 bilhões) e metade das vendas entre os 100 principais produtos farmacêuticos no mercado global, conforme ilustra o Gráfico 2. Da mesma forma, até 2020, estima-se que sete entre os dez produtos farmacêuticos mais vendidos no mundo serão medicamentos biotecnológicos, dentre os quais se destacam diferentes tipos de anticorpos monoclonais, proteínas terapêuticas e vacinas (Evaluate Pharma, 2016).

Gráfico 2– Mercado farmacêutico mundial por tecnologia de produção – projeção 2020 (em US\$ bilhões)



Fonte: Evaluate Pharma (2016).

Em termos da distribuição regional das vendas globais no segmento de biofármacos, destaca-se a participação dos Estados Unidos, que detêm mais de 40% das vendas globais de medicamentos biológicos, seguido por União Europeia e Japão.

O Quadro 2 apresenta as dez maiores empresas farmacêuticas que atuam no segmento de medicamentos biológicos em volume de vendas. Em 2014, as cinco principais empresas farmacêuticas produtoras de biológicos respondiam juntas por mais da metade das vendas desses produtos no mundo, enquanto as dez principais empresas respondiam por mais de 74% desse mercado. A Roche liderava o mercado mundial de medicamentos biológicos, com vendas de US\$ 30,8 bilhões e uma participação de 17,2% do mercado total.

Quadro 2. Venda mundial de medicamentos biológicos – 10 principais empresas em volume de vendas, 2014 e 2020 (estimativa)

Posição	Empresa	Vendas globais (em US\$ bilhões)			Market share (em %)	
		2014	2020	% CAGR 14-20	2014	2020
1	Roche	30,8	35,8	+3%	17,2	12,9
2	Sanofi	16,0	20,8	+4%	9,0	7,5
3	Novo Nordisk	15,0	21,3	+6%	8,4	7,7
4	Amgen	17,6	20,2	+2%	9,9	7,3
5	Pfizer	10,8	14,0	+4%	6,0	5,0
6	Merck & Co.	8,2	12,6	+7%	4,6	4,6
7	AbbVie	13,4	15,3	+2%	7,5	5,5
8	Johnson & Johnson	10,6	13,7	+4%	6,0	4,9
9	Bristol-Myers Squibb	3,7	12,8	+23%	2,1	4,6
10	Eli Lilly	6,0	12,0	+12%	3,4	4,3

Fonte: Evaluate Pharma (2016).

Ao avaliar as vendas globais por tipo de produto verifica-se que, em 2012, as proteínas terapêuticas foram responsáveis por 50% das vendas totais (US\$ 63,8 bilhões) e os anticorpos monoclonais por 41% deste total (US\$ 52,2 bilhões). Outros medicamentos biológicos, como as proteínas de fusão e medicina regenerativa e celular, responderam pelos restantes 9% do mercado global de biofármacos em 2012. O segmento de proteínas terapêuticas respondeu por US\$ 63 bilhões das vendas de biofármacos, os componentes mais importantes foram insulinas e hormônios recombinantes (responsáveis por 28% e 27% das vendas do segmento).

Em termos dos esforços de P&D em medicamentos biotecnológicos, as áreas mais promissoras estão associadas com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, em que se verifica o maior número de novas moléculas em diferentes fases de estudos e plataformas tecnológicas novas em fase de exploração. Entre as proteínas terapêuticas, as frentes de desenvolvimento mais promissoras estão associadas aos fatores de coagulação recombinantes, plasmas e insulinas. A produção de biossimilares, por sua vez, constitui atualmente uma das principais janelas de oportunidade para ingresso de novos entrantes no mercado de biofármacos, tendo em vista a existência de um marco regulatório que ainda está em processo de definição no mundo e no Brasil. Neste aspecto, a consolidação do mercado de biossimilares nos

próximos anos deverá mudar consideravelmente o panorama do mercado biofarmacêutico no mundo.

Entre os biofármacos que responderam pela maior parcela das vendas totais no mercado mundial em 2012 destaca-se, em primeiro lugar, o Humira (adalimumabe), que gerou um faturamento de US\$ 9,3 bilhões para o laboratório AbbVie, criado em 2013 a partir da separação global da Abbot em duas companhias independentes – a Abbot e a AbbVie. Outros exemplos de anticorpos monoclonais, são Avastin, Rixutan e Herceptin.

3. CENÁRIO ATUAL, DESAFIOS E PERSPECTIVAS NO SEGMENTO DE BIOFÁRMACOS NO BRASIL

A incorporação da rota biotecnológica para a produção de medicamentos e produtos para a atenção da saúde humana tem motivado processos de capacitação tecnológica no setor farmacêutico nacional, ainda que restritos a um número reduzido de empresas. Tais mudanças decorrem de diversos fatores, que incluem desde a ação das pressões competitivas do mercado, passando pelas transformações no cenário mundial do mercado biofarmacêutico, até as políticas industriais e de inovação impulsionadas pelo Estado brasileiro no decorrer das duas últimas décadas.

Nesse contexto, verificam-se incentivos crescentes para as empresas farmacêuticas nacionais direcionarem esforços para a produção de biofármacos, especialmente aqueles que perdem a proteção patentária nos próximos anos. Esse movimento coincide com o interesse e a necessidade do Estado de impulsionar a produção de medicamentos biológicos para atender as necessidades do SUS.

Esta seção apresenta uma análise dos principais componentes da estratégia nacional de inserção na produção de medicamentos por rota biotecnológica, buscando-se destacar quais os desafios e oportunidades relativos a um conjunto de dimensões relevantes do Sistema Nacional de Inovação em Saúde (SNIS), que incluem: i) as características da estrutura industrial e dinâmica inovativa da base produtiva farmacêutica nacional; ii) as características do arcabouço institucional relacionado à

produção e inovação em biotecnologia na área da saúde, abrangendo o marco regulatório recente e as políticas industrial e de CT&I na área da saúde; e iii) o alcance da infraestrutura científica e tecnológica relativa à formação de recursos humanos, pesquisa e produção de C&T em biotecnologia e áreas afins.

3.1. A cadeia biofarmacêutica no Brasil: gargalos e perspectivas

O estímulo à produção de medicamentos por rota biotecnológica no país já conta com uma política estruturada e com iniciativas importantes, tanto no âmbito dos laboratórios públicos como nos laboratórios farmacêuticos privados de capital nacional. Ainda que muitas dessas iniciativas envolvam biofármacos de primeira geração, verifica-se o interesse crescente de agentes públicos e privados em consolidar o conjunto de competências necessárias para a produção de biofármacos de segunda geração.

Várias das iniciativas para produção de biofármacos no Brasil atualmente têm sido estimuladas a partir de políticas públicas, tendo como pano de fundo a importância estratégica que assume a área da saúde, tanto no campo do crescimento e desenvolvimento socioeconômico sustentável como nos processos de *catching-up* tecnológico. Cabe ressaltar que o alcance destes mecanismos de política industrial e de CT&I encontra-se vinculado não só ao esforço inovativo das empresas farmacêuticas nacionais, mas também às possibilidades de adensamento da cadeia produtiva e de P&D em biofármacos no país, conforme destacado em estudos recentes (Vargas et al., 2013; Pimentel et al., 2013).

A indústria de biotecnologia aplicada à saúde humana abrange diferentes segmentos, que podem ser classificados em função da presença de dois atores-chave: as empresas da indústria farmacêutica e as empresas de base tecnológica dedicadas à biotecnologia. Na literatura internacional, destaca-se a criação de redes de cooperação entre empresas farmacêuticas e empresas de tecnologia com base na exploração de ativos complementares (Fonseca, 2009; Mckelvey & Orsenigo, 2001)

Neste tipo de sistema produtivo, as pequenas firmas surgiram principalmente como *startups* e seguiram diferentes estratégias de crescimento, dentre as quais se

destaca a associação com firmas maiores do setor farmacêutico ou a aquisição direta das firmas menores pelas maiores. No primeiro caso, as pequenas firmas dedicadas à biotecnologia atuaram como geradoras de ideias e novos conhecimentos para as grandes firmas que contavam com escala produtiva (Orsenigo et al., 2001). São poucas as firmas dedicadas à biotecnologia que conseguiram crescer como firmas independentes; de fato, a maioria delas passou por prolongados períodos de receitas negativas (como costuma ocorrer no caso da maior parte das *start-ups* em fase pré-operacional), sendo os casos de Amgen e Genentech os exemplos mais destacados de sucesso independente em nível mundial.

De acordo com Bianchi (2012), no caso da indústria brasileira de biotecnologia aplicada à saúde humana, tais experiências de cooperação virtuosa ainda não parecem constituir um comportamento frequente entre os agentes produtivos. A estrutura de indústria de biotecnologia para saúde humana no Brasil tem como padrão geral a presença de três atores básicos: i) firmas dedicadas à biotecnologia; ii) empresas farmacêuticas nacionais e multinacionais que atuam com a produção de medicamentos biológicos; e iii) institutos públicos de pesquisa e produção.

O primeiro tipo, as firmas dedicadas à biotecnologia (FDB), contempla aquelas que têm como principal atividade a produção a partir de plataformas biotecnológicas. A informação sobre este segmento de empresas é ainda imperfeita, não sendo possível identificar o universo exato de empresas por meio das estatísticas nacionais, sendo os esforços de quantificação do número de empresas do setor ainda exploratórios (BRBIOTEC & CEBRAP, 2011; Biominas, 2009; Bianchi 2012). Bianchi (2012) logrou demonstrar a partir da sistematização dessas informações que cerca de 31 a 94 empresas são FDB dedicadas a saúde humana. Além disso, Bianchi (2012) evidencia que este universo é construído por empresas novas e pequenas, que quase 70% delas começaram suas atividades nos últimos dez anos e que mantêm vínculos estreitos com universidades, centros de pesquisas, incubadoras ou fundações de amparo à pesquisa. Em sua grande maioria, são controladas por capital nacional (68,47%), e apresentam uma forte concentração na região Sudeste. Da mesma forma, cerca de 20% dessas empresas não obtiveram ainda lucros positivos por se encontrarem na fase pré-operacional de

desenvolvimento de produtos e serviços. Quase a metade das empresas tem um faturamento anual de menos de US\$ 1,5 milhão, e o nível de faturamento cresce com a idade das empresas (BRBIOTEC & CEBRAP, 2011; Biominas, 2009).

No período recente destaca-se o surgimento da Recepta Biopharma, empresa de biotecnologia criada em 2006 com o objetivo de fornecer serviços de P&D e de desenvolver biofármacos para o tratamento do câncer. A empresa já conta com o desenvolvimento de biomoléculas – anticorpos monoclonais e peptídeos – com potencial clínico, e foi a primeira empresa a realizar ensaios clínicos fase II para terapias de câncer no país, com protocolo elaborado no Brasil e registro no FDA e no National Cancer Institute (NCI). Entretanto, é uma das empresas da cadeia biofarmacêutica no Brasil que ainda está em fase pré-operacional, com uma linha de medicamentos em fase de estudos, que deverá gerar receitas a partir do licenciamento de seus biofármacos.

Um segundo tipo de agente produtivo na indústria biotecnológica engloba as empresas farmacêuticas nacionais. São firmas de maior porte, de capital nacional e já consolidadas, que vêm incorporando atividades de biotecnologia, principalmente mediante a ampliação do escopo de suas próprias capacidades de P&D e produção, mais que através de alianças com pequenas empresas. Esse grupo inclui ainda as empresas farmacêuticas estrangeiras, porém tais empresas realizam escassas atividades de PD&I em território nacional (Vargas et al, 2012; Rezaie et al., 2008; Reis et al., 2011).

Além da importância intrínseca da indústria farmacêutica para a indústria de biotecnologia aplicada à saúde humana, este grupo de agentes produtivos define o espaço competitivo que condiciona a dinâmica de outros segmentos, como a produção de vacinas e reagentes. Conforme destacado por Gadelha et al (2012a), observa-se um processo de convergência tecnológica e econômica no qual as empresas líderes invadem os segmentos de produção e impõem a sua lógica competitiva.

Sob vários aspectos, o crescimento das empresas farmacêuticas nacionais vem sendo reforçado por investimentos em expansão da capacidade produtiva, tanto pela

ampliação de plantas quanto pelas aquisições de outras empresas no Brasil e no exterior¹. Além do investimento em expansão de plantas, estratégias de internacionalização também estão em curso e têm como foco inicial os países da América Latina². No âmbito dos principais laboratórios farmacêuticos nacionais privados, observa-se a existência de estratégias de criação de *joint-ventures* voltadas à ampliação de investimento e expansão da capacidade produtiva com foco na produção de biológicos, e no desenvolvimento de biossimilares³.

Finalmente, um terceiro tipo de ator-chave na indústria biotecnológica brasileira abrange os institutos públicos de pesquisa e produção, os quais têm um papel fundamental. Além das perspectivas de produção de biofármacos que emergem dos investimentos que vêm sendo feitos pelos laboratórios nacionais privados, é importante destacar, em particular, a importância que assumem os laboratórios oficiais no esforço de consolidação de competências para produção e inovação em biofármacos, tendo em vista sua articulação com a atual política de internalização tecnológica para produção de medicamentos estratégicos para o SUS.

Existem atualmente 19 laboratórios oficiais que integram a Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (Alfob). Destes, quatro pertencem a universidades federais, dois a universidades estaduais, três são laboratórios das Forças Armadas e um é vinculado ao Ministério da Saúde. Historicamente, a criação de laboratórios públicos no Brasil esteve associada à necessidade de ampliar a oferta de medicamentos essenciais a um custo mais baixo para os programas e políticas de saúde. Neste aspecto, cabe ressaltar que, no tocante à produção de vacinas para o sistema

¹Tendo em vista o período recente, a construção e expansão de unidades fabris da Cristália e EMS exemplificam o primeiro ponto. A aquisição da Neoquímica pela Hypermarcas e da Segmenta pela Eurofarma exemplifica o segundo. Esse movimento visa também, entre outros objetivos, a diferenciação e ampliação do portfólio de produtos das empresas. A incorporação da Segmenta, com forte atuação na área de soro, serviu para complementar o portfólio da Eurofarma na área hospitalar, o que também inclui medicamentos injetáveis e antibióticos.

²A Cristália, por exemplo, fechou em 2011 a compra da farmacêutica argentina Ima, especializada em medicamentos oncológicos, o que constituiu a primeira aquisição da empresa fora do Brasil. Essa aquisição tem por objetivo exportar princípios ativos na área de oncologia para a América Latina. Já a Eurofarma iniciou seu processo de internacionalização em 2009, através da aquisição do laboratório Quesada. Em 2010, comprou os laboratórios Gautier, no Uruguai, e o laboratório Volta, no Chile.

³Entre as empresas que já contam com iniciativas para produção de biofármacos no país, destacam-se, em particular, os laboratórios privados nacionais Libbs, Cristália, Orygen e Bionovis

público de saúde, quatro laboratórios oficiais (Bio-Manguinhos, Butantan, FAP e Funep) são responsáveis hoje por mais de 90% do número de doses produzidas, o que aponta para um elevado grau de autossuficiência na produção nacional de vacinas. Além disso, respondem por aproximadamente 80% das compras de medicamentos do Ministério da Saúde e por cerca de 30% do valor das aquisições destinadas aos programas de assistência farmacêutica.

O papel destacado desempenhado pelos laboratórios oficiais na Política Nacional de Saúde coloca este segmento de produtores como um elo estratégico do Sistema Nacional de Inovação em Saúde e, por conseguinte, no processo de construção de capacitações para produção de biofármacos no país.

Não obstante a presença destes atores na indústria, a análise da cadeia de P&D farmacêutica e biofarmacêutica no Brasil revela a existência de importantes gargalos que comprometem a consolidação de uma estratégia para produção de biofármacos em curto e médio prazos. Neste aspecto, apesar de o país possuir capacitações na área de ensaios clínicos, ainda apresenta importantes lacunas nas capacitações relacionadas, por exemplo, aos estágios de estudos pré-clínicos ou escalonamento de otimização de processos.

Os ensaios clínicos constituem a etapa mais demorada e dispendiosa do processo de desenvolvimento de medicamentos – sua participação nos custos totais do desenvolvimento de uma nova droga pode representar mais da metade dos gastos totais em P&D, sendo que cerca de 70% destes custos são financiados pela indústria farmacêutica (Bodenheimer, 2000; Quental et al., 2012). Os ensaios clínicos envolvem as seguintes etapas:

Fase I – avaliação da tolerância/segurança do medicamento, em um número restrito de voluntários saudáveis; a partir de resultados satisfatórios nesta primeira etapa, passa-se a uma segunda etapa;

Fase II – realização de testes em voluntários portadores da patologia, ainda em número restrito, para avaliar a eficácia terapêutica;

Fase III – o sucesso na fase II permite que se passe à fase III, na qual são realizados estudos terapêuticos ampliados, para determinação do risco-benefício do tratamento;

Fase IV – refere-se ao acompanhamento após a concessão do registro (pós-comercialização), quando efeitos e reações adversos inesperados nos usuários devem ser acompanhados pela empresa e agência reguladora por meio de testes clínicos (também conhecida como farmacovigilância) (Quental et al, 2012).

O Brasil conta com capacitações elevadas na realização de ensaios fase III e satisfatórias na fase II, porém a capacitação para realizar ensaios na fase I é menos disseminada, envolve um elevado grau de esforço inovativo, e restringe-se a um número reduzido de centros de excelência. O número de estudos clínicos no Brasil cresceu significativamente a partir da segunda metade da década de 1990. Esse crescimento reflete também um processo de globalização dessas atividades, que decorre do próprio crescimento no número e tamanho dos ensaios clínicos no âmbito da indústria farmacêutica. Segundo diferentes avaliações, entretanto, essa participação está muito aquém das necessidades dos pacientes e da potencialidade do país. A maior parte dos estudos envolve a participação de centros de pesquisa brasileiros na realização de pesquisas clínicas patrocinadas por laboratórios multinacionais e coordenadas por empresas de pesquisa estrangeiras. Nesse aspecto, as capacitações nacionais são maiores na execução da pesquisa quando colocadas por meio de CROs do que propriamente no seu desenho e estabelecimentos dos protocolos. No Brasil, a entrada de CROs no mercado farmacêutico teve início na década de 1990 com um grupo de empresas de capital nacional, adquiridas posteriormente por grupos multinacionais (van Huijstee e Schipper, 2011). Estima-se que existam hoje no país cerca de 30 empresas, localizadas principalmente na cidade de São Paulo, onde se concentram a maior parte dos testes clínicos conduzidos no país.

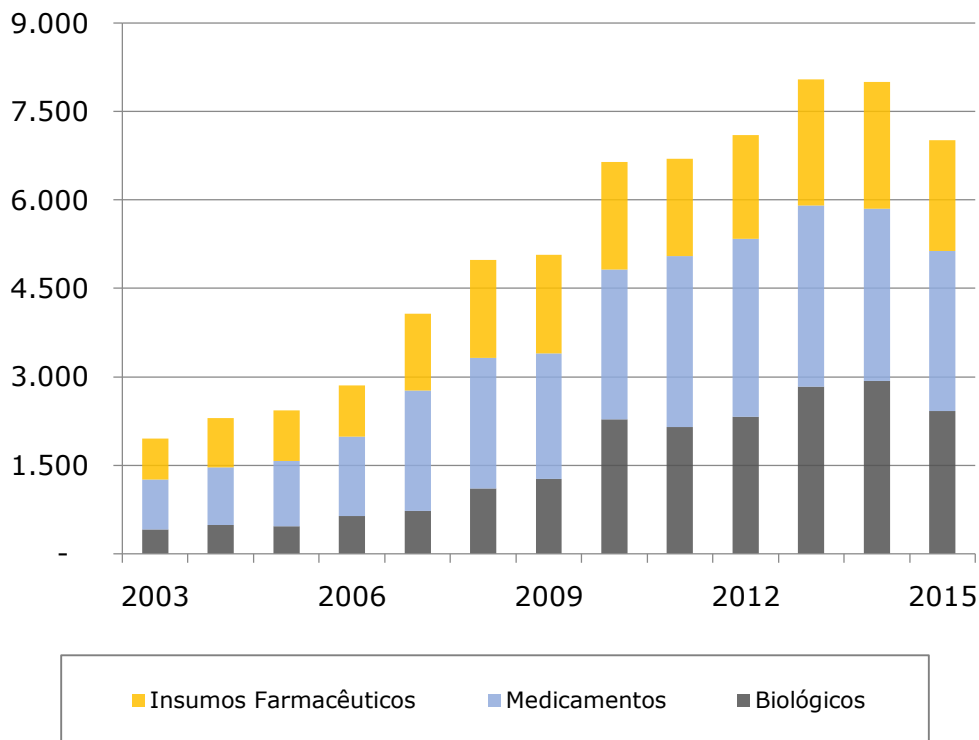
3.2. Consumo de biofármacos no Brasil: impactos na balança comercial e nas compras públicas

O aumento na demanda doméstica de medicamentos e fármacos produzidos a partir de rota biotecnológica é um dos fatores que mais tem contribuído para o aumento exponencial do *deficit* na balança de medicamentos e fármacos no Brasil. De acordo com Reis et al. (2011), entre 2005 e 2010 as importações de produtos biológicos aumentaram, em média, 37% ao ano. Da mesma forma, oito entre os dez principais medicamentos com maior valor de importação são produzidos por rota biotecnológica. No segmento de vacinas, entre os cinco principais componentes do *deficit* destacam-se pelo menos três conjuntos de vacinas de base biotecnológica, que responderam conjuntamente por cerca de 38% do *deficit* na balança comercial do segmento em 2011.

O peso elevado dos produtos de base biotecnológica no *deficit* da balança comercial da saúde é evidenciado quando se analisa a importação de produtos como vacinas e proteínas recombinantes, como os anticorpos monoclonais que são amplamente utilizados no tratamento de doenças crônico-degenerativas como o câncer. No caso das proteínas terapêuticas recombinantes, chama a atenção o valor expressivo relativo à importação de anticorpos monoclonais, que consistem em produtos biológicos de segunda geração, tanto pelo seu peso elevado no *deficit* comercial como pelo seu alto valor unitário.

A fim de avaliar o impacto desses produtos no *deficit* da balança comercial de fármacos e medicamentos o Gráfico 3 apresenta a evolução, entre 2003 e 2015, do *deficit* comercial da indústria farmacêutica, com peso crescente dos medicamentos biológicos.

Gráfico 3. Deficit comercial da indústria farmacêutica, US\$ milhões, 2003-2015.



Fonte: Elaboração própria, com base em dados do sistema ALICEWEB/MDIC

Dentre tais produtos selecionados, destaca-se o elevado valor das importações de Adalimumabe e Filgrastima (NCMs 30021039 e 29420000), assim como a elevação de suas importações entre 2008 e 2013, que cresceram em média 13,67% ao ano. O medicamento Adalimumabe é anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de diversos tipos de artrites e doenças inflamatórias graves de caráter crônico. As importações dos anticorpos monoclonais Infliximabe e Rituximabe (NCMs: 35040090 e 30021029) também apresentaram um aumento expressivo no período observado, com um crescimento médio de 5,87% ao ano. Assim como o medicamento Adalimumabe, o Infliximabe é utilizado para o tratamento de diversos tipos de artrites e doenças inflamatórias crônicas.

A existência desse quadro traz importantes implicações em termos da elevada vulnerabilidade que acarreta para o Sistema Nacional de Saúde, tendo em vista a

participação crescente de biológicos na lista de produtos prioritários do SUS e no peso do *deficit* da balança comercial de fármacos e medicamentos.

Os impactos do consumo crescente de fármacos e medicamentos produzidos por rota biotecnológica sobre a balança comercial podem ser inferidos também pelo perfil das compras públicas do Ministério da Saúde que envolvem os produtos do chamado componente especializado da assistência farmacêutica - CEAF. A compra de medicamentos de componente especializado concentra grande parte da demanda de produtos biológicos que, já em 2010, totalizava R\$ 3,2 bilhões ou cerca de 30% do montante total de compras do Ministério da Saúde. De acordo com dados do Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS)/Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos(SCTIE)/MS, a aquisição de biofármacos representa atualmente cerca de 5% do volume em unidades de medicamentos adquiridas e 40% do valor das aquisições.

Um dos critérios utilizados para a alocação de um medicamento no grupo de medicamentos de componente especializado, que conta com compras centralizadas pelo Ministério da Saúde (Grupo 1), é a importância desse medicamento para o fortalecimento do Complexo Industrial da Saúde (CIS). Neste aspecto, a inclusão de diversos medicamentos do componente especializado no programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) foi fundamental enquanto estratégia de financiamento do desenvolvimento tecnológico e produção de biofármacos em laboratórios públicos e privados⁴.

O Quadro 3 mostra a demanda para os principais grupos de medicamentos adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde em 2014, e o crescimento na demanda entre 2010 e 2014. Observa-se a elevada participação de medicamentos biológicos, particularmente de proteínas terapêuticas, que respondem por um montante considerável dos gastos totais com medicamentos do CEAF. Da mesma forma, observa-se um crescimento expressivo nos gastos de biofármacos como certolizumabe e golimumabe, com incremento médio de 213% no período 2010-2014. Esses dados

⁴ Para uma discussão detalhada sobre as características e impacto do programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) sobre a produção de biofármacos ver Vargas et al (2016)

revelam a importância estratégica que assume a demanda pública de medicamentos biológicos no dimensionamento do mercado para biológicos no País.

Quadro 3. Demanda dos principais medicamentos do CEAF adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, em 2014

Grupo de medicamentos	Representantes	Compras 2014 (R\$)	Crescimento médio no período 2010-2014 (%)
Biológicos anti-TNF alfa	Infliximabe, adalimumabe e etanercepte	1.776.314	48
Biológicos anti-TNF (novas incorporações ¹)	Certolizumabe e golimumabe	30.769	213
Biológicos anti-interleucinas (novas incorporações ¹)	Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe	106.632	190
Alfainterferonas	Alfainterferonas e alfapeginterferonas	624.049	2
Betainterferonas, glatiramer e natalizumabe	Betainterferonas, glatiramer e natalizumabe	1.891.918	43
Antipsicóticos atípicos	Clozapina, quetiapina e olanzapina	74.849.811	21
Imunossupressores ²	Everolimo, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, sirolimo e tacrolimo	154.664.411	112
Imunoglobulinas ⁴	Imunoglobulina humana 5g, imunoglobulina anti-hepatite B 100UI e 600UI	235.550	22
Antivirais ³	Adefovir, entecavir e ribavirina	19.832.832	14

Fonte: Brasil (2014).

Notas: 1. Incorporados no Sistema Único de Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24, de 10 de setembro de 2012 (Brasil, 2012);

2. A primeira distribuição do micofenolato de mofetila ocorreu em 2011.

3. Não foi incluído o entecavir 1,0mg, pois houve apenas dois anos de distribuição desta apresentação farmacêutica

4. A primeira distribuição da imunoglobulina anti-hepatite B 100UI ocorreu em 2011.

5. Considerou-se a quantidade distribuída até setembro de 2014, acrescida da previsão de distribuição até dezembro de 2014.

Em síntese, a análise dos principais componentes do *deficit* na balança comercial da indústria de base química e biotecnológica, juntamente com o peso crescente dos biofármacos nas compras públicas do Ministério da Saúde, representa um ponto de

partida para sinalizar a existência de importantes gargalos na produção de medicamentos e fármacos a partir da rota biotecnológica no país.

3.3. Arcabouço institucional e marco regulatório: aspectos gerais

Algumas das principais barreiras e estímulos associados à produção de biofármacos no país dizem respeito às características do ambiente regulatório e à articulação deste com os requerimentos de inovação na indústria farmacêutica nacional. A elevada importância do arcabouço regulatório decorre do fato de que o ambiente produtivo da saúde está imerso num campo da política social que a coloca como um direito a ser protegido e garantido. Tal questão se manifesta de forma clara nas políticas regulatórias, sobretudo no campo sanitário (segurança e eficácia da produção em saúde); da propriedade intelectual (polarização entre o reforço da apropriação privada dos resultados da inovação e a garantia de acesso dos cidadãos aos bens em saúde); e na política de incorporação tecnológica dos novos produtos e procedimentos nos sistemas nacionais de saúde, uma vez que o peso público no “mercado da inovação em saúde” obriga o Estado a analisar o “custo-efetividade” dos novos produtos para aceitar sua incorporação nas práticas e no sistema de saúde, mesmo nos sistemas universais mais avançados.

Tendo em vista a grande diferença entre os medicamentos sintéticos e os biológicos, bem como a complexidade da estrutura molecular e maior sensibilidade dos processos produtivos destes, quando se começou a falar na possibilidade de produzir e registrar cópias dos medicamentos biológicos, em todo o mundo, houve um entendimento de que as normas sanitárias aplicáveis aos genéricos de medicamentos sintéticos não poderiam ser estendidas para os biológicos. Assim, a instalação de uma indústria brasileira de biomedicamentos, inicialmente baseada na produção de biossimilares necessitou da construção de um arcabouço institucional específico, com destaque para o marco regulatório para registro de biossimilares.

Assim, no âmbito do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), coordenado pelo Ministério da Saúde, foram gestadas as normas sanitárias que

norteariam o registro de biológicos. Após extensa discussão e consulta pública, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55/2010 da Anvisa estabeleceu os conceitos de medicamento biológico e medicamento biológico não novo, a terminologia adotada no Brasil para os chamados biossimilares. A definição da norma de registro seria determinante para a conformação do mercado, pois, caso fosse muito rígida poderia virtualmente inviabilizar a entrada de concorrentes aos produtos biológicos originais. De outro lado, caso fosse muito frouxa, tenderia a produzir uma invasão de produtos importados de baixa qualidade.

O resultado final acabou por criar condições para a constituição de um mercado brasileiro com nível de exigência compatível com os mercados ditos “regulados” (Europa, EUA, Coreia, etc). Foi estabelecida a possibilidade de registro de biológicos não novos (biossimilares) pela via da comparabilidade com os produtos de referência. No entanto, a comprovação desta comparabilidade deve ser baseada em estudos clínicos e não apenas em testes de bioequivalência físico-química.

A RDC nº 55/2010 estabelece duas formas de registrar um medicamento biológico: i) a partir da apresentação de um dossiê completo de resultados de testes pré-clínicos e estudos clínicos de eficácia e segurança completos de Fases 1, 2 e 3, realizados contra placebo, usualmente quando não há tratamento padrão, ou contra outras drogas, demonstrando ao menos sua não inferioridade ao padrão estabelecido ou; ii) por um esquema de testes não clínicos e clínicos que visam demonstrar que o biológico não novo apresenta características moleculares e resultados clínicos estatisticamente equivalentes aos apresentados pelo referência.

Não obstante a existência da legislação de registro, uma série de dúvidas permanece quanto à regulamentação dos medicamentos biológicos não novos. Estão pendentes de definição aspectos críticos para a futura comercialização destes produtos, em que se destacam as questões de intercambialidade, nomenclatura e extrapolação. Essas questões ainda apresentam tratamentos diversos nas principais agências reguladoras no mundo.

A intercambialidade se refere à possibilidade de os biológicos não novos serem ou não considerados totalmente equivalentes aos produtos de referência, podendo, por exemplo serem alternados entre si e com o de referência ao longo de um tratamento extenso. Quanto à nomenclatura, não está definido se os biológicos não novos serão designados pelo nome do princípio ativo ou se terão nomes fantasia próprios, caracterizando um mercado de marcas. Já a extrapolação permitiria que um produto que tenha sido registrado a partir de testes clínicos realizados para uma dada indicação terapêutica, por exemplo, para câncer de colón, seja utilizado também para outras indicações, uma vez que o medicamento de referência já o seja.

Pode-se dizer que, a definição de nomenclatura baseada do princípio ativo implica em intercambialidade, uma vez que os médicos poderão receitar o princípio ativo ficando a critério do paciente a escolha do fabricante. Essa configuração modelaria um mercado assemelhado ao dos medicamentos genéricos, onde o preço tende a ser a variável decisiva. A extrapolação, por sua vez, determina o tamanho das barreiras à entrada de novos produtos no mercado, uma vez que impacta diretamente no custo e complexidade dos ensaios clínicos.

Cabe notar que nesse particular, as dificuldades enfrentadas pela Anvisa não são exclusivas do Brasil, uma vez que esses temas ainda não são objeto de tratamentos harmonizados entre as principais agências regulatórias do mundo, como a norte-americana (FDA) e a europeia (EMA). Na Europa, por exemplo, o registro e a autorização para comercialização são concedidos centralmente pela EMA. No entanto aspectos referentes à intercambialidade dos produtos são definidos por cada país individualmente. Com isso, a penetração de mercado dos produtos varia bastante, conforme as políticas de incentivo ao uso de biossimilares e os modelos de financiamento da assistência farmacêutica adotados pelos países membros. Segundo estudo da consultoria IMS Health, a penetração do biossimilar de filgrastima variava em 2013 de 2% do mercado na Bélgica, para quase 100% na Croácia, República Tcheca, Hungria e Romênia⁵.

⁵http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf

Outro aspecto digno de destaque, que pode vir a ser observado no Brasil é a tendência à publicação de guias específicos para categorias de produtos, como já é feito pela EMA. Essa abordagem tende a ser bem vista pela indústria, uma vez que a disponibilização de orientações mais específicas reduz a incerteza sobre o que se espera que seja apresentado para o registro dos produtos. Dessa forma também é possível tratar os diferentes produtos com graus de exigência compatíveis com suas complexidades específicas.

Enquanto a agência europeia já registrava 19 biossimilares aprovados em dezembro de 2015, o FDA americano havia aprovado apenas um (Zarxio, filgrastima)⁶. Em abril de 2015, a Anvisa aprovou o primeiro anticorpo monoclonal biossimilar (biológico não novo, registrado pela via de comparabilidade) no país, o infliximabe da empresa Celltrion, com o nome de Remsima[®], com as mesmas indicações para o produto de referência. Ressalta-se que o infliximab é também o único anticorpo monoclonal com biossimilares registrados na Europa, inclusive o Remsima da Celltrion.

Além das questões referentes à legislação sanitária, há ainda questões relevantes também a respeito da legislação de propriedade intelectual. No caso do patenteamento de medicamentos biológicos no Brasil, diversos estudos têm destacado as limitações decorrentes do Regime de Propriedade Intelectual brasileiro. Autores como Reazie et al. (2008) e Fonseca (2009) destacam as dificuldades enfrentadas pelas firmas dedicadas à biotecnologia para a concretização dos processos de patenteamento ou outras formas de proteção legal do conhecimento. Tais dificuldades estariam associadas, entre outras razões, ao tempo excessivamente longo de estudo das solicitações de patente pelo Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) e ao escasso conhecimento sobre os procedimentos em nível internacional, bem como ao custo elevado de manutenção das patentes em países de interesse. Reis et al. (2011, p. 37-38) destacam que a legislação sobre propriedade intelectual ainda deixa dúvidas quanto a alguns aspectos específicos para o patenteamento de produtos biotecnológicos. Esses autores salientam também que a normativa ainda tem dificuldades para controlar estratégias de repatenteamento por

⁶ <http://www.biologicsblog.com/blog/ten-years-of-biosimilars-in-europe/>

parte de grandes empresas, que procuram manter a proteção patentária mediante pequenas modificações em produtos conhecidos.

Cabe ressaltar que a Lei de Patentes brasileira (Lei no 9.279/96) prevê como atribuição institucional da Anvisa a anuência prévia para o patenteamento de medicamentos junto ao INPI. Cabe à Anvisa, portanto, impedir a produção e a comercialização de produtos e serviços potencialmente nocivos à saúde humana. Por outro lado, não é atribuição dessa agência promover, por ocasião do exame de anuência prévia, análise fundada nos critérios de patenteabilidade (novidade, atividade inventiva e aplicação industrial), na medida em que tal atribuição cabe unicamente ao INPI, conforme estabelecido na Lei no 5.648/70.

A Lei Brasileira de Propriedade Industrial nº 9.279/1996 determina também que em caso de deferimento de patentes, o direito de exclusividade deve vigorar por 20 anos a partir do depósito da patente ou, no mínimo, 10 anos a partir da concessão. No entanto, em função da morosidade do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) na análise de pedidos de patentes, associado a uma estratégia de sobreposição de pedidos de patentes adotada pelas empresas líderes, observa-se hoje uma situação de extensão de direitos de patentes de certos medicamentos no Brasil muito além do prazo que gozam em outros países.

Esta situação reflete-se em insegurança jurídica para os eventuais produtores de biossimilares, uma vez que não há clareza sobre a data a partir da qual poderiam comercializar estes produtos sem ferir a lei. Em função disso, o artigo 40 da Lei de Propriedade Industrial foi motivo de uma Ação Direta de Inconstitucionalidade (Adin) proposta pela Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas especialidades (ABIFINA) no Supremo Tribunal Federal (STF) em 2013, com base no argumento de que "a União é responsável pelos atrasos que incorrer, não podendo os concorrentes serem imputados a arcar com as consequências da ineficiência do Estado"⁷.

Por fim, cabe destacar uma última instância de suma importância para a definição do futuro dos biossimilares no país: os preços. Tendo em vista as assimetrias de

⁷ ABIFINA. http://www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=532

informação características do setor farmacêutico, os preços do setor são objeto de regulação estatal. A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial coordenado pela Anvisa, é responsável por regular o mercado e estabelecer critérios para a definição e o ajuste de preços. Dentre as definições dadas pela CMED, está o preço máximo dos medicamentos genéricos que devem ter um desconto obrigatório de, pelo menos, 35% em relação ao preço máximo do produto de referência.

No caso dos biossimilares, espera-se que seja definido também algum nível de desconto obrigatório. No entanto, o entendimento geral é de que não há espaço para os mesmos patamares praticados no mercado de genéricos, uma vez que é preciso remunerar o elevado custo de desenvolvimento derivado da necessidade de ensaios clínicos. Além disso, o custo de produção dos biológicos também é relativamente mais alto que o dos genéricos. Por fim, em função das barreiras mais elevadas, espera-se também que o número de concorrentes nos mercados de biossimilares não se compare ao dos genéricos, o que deve também limitar a tendência à guerra de preços.

Observa-se, então, que ainda há uma série de definições no campo institucional que têm impacto relevante sobre a conformação final do mercado, sobre o cálculo das taxas de retorno do investimento em biossimilares e, conseqüentemente, sobre a probabilidade de que estes investimentos venham ou não a se concretizar de forma bem-sucedida.

Por fim, tendo em vista que a estratégia de biossimilares vem sendo anunciada pelas empresas como uma porta para o mercado de biológicos, há que se pensar no arcabouço institucional de pesquisa, que tende a ter importância crescente, quanto mais a indústria se aventure no mundo da pesquisa, desenvolvimento e inovação de produtos. A esse respeito, persiste um importante nó a ser desatado que é o processo de autorização de pesquisas, centrado no sistema CEP/CONEP (Comitês de Ética em Pesquisa/Comitê Nacional de Ética em Pesquisa). Com uma série de dificuldades, componentes políticos e falta de estrutura permanente, o Sistema vem sendo fortemente criticado por sua lentidão na análise de processos, que tenderia a expulsar o Brasil do cenário da pesquisa clínica multicêntrica realizada pelas grandes multinacionais.

3.4. Política industrial e CT&I na área da saúde

3.4.1. Aspectos gerais da política de apoio à biotecnologia no Brasil

A biotecnologia começa a ganhar importância na política do país a partir da segunda metade da década de 2000. Com a definição do setor farmacêutico como prioritário pela Política Industrial Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), em 2003, dá-se a formação do Fórum de Competitividade da Cadeia Farmacêutica, como importante instância não governamental de discussão de políticas para o setor. No Fórum de Competitividade, a princípio, as principais questões discutidas restringiam-se a temas relacionados à atividade farmacêutica convencional, como: a adequação de plantas produtivas a critérios de boas práticas de fabricação, a política de genéricos e o acesso a insumos farmacêuticos.

Por outro lado, desde a PITCE, a biotecnologia havia sido destacada como “tecnologia portadora de futuro”, para ser objeto de políticas prioritárias de incentivo. Em fevereiro de 2007 é instituída a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia e em seu âmbito é criado o Comitê Nacional de Biotecnologia. Em 2008, é instituído o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), instância de governo coordenada pelo Ministério da Saúde e composta por representantes de diversas outras áreas governamentais. Não obstante a existência de um Comitê específico para a biotecnologia, foi no GECIS que o tema se tornou prioridade de saúde e passou a ser discutido de modo mais efetivo.

A condução do GECIS ficou a cargo da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Orientada para uma visão de autonomia de longo prazo das políticas de saúde, dentre outras atribuições, a SCTIE/MS formula e implementa políticas nacionais de ciência, tecnologia e inovação em saúde, assistência farmacêutica e fomento à pesquisa, desenvolvimento e inovação na área de saúde, sendo a responsável pela implementação das políticas de avaliação e incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde e de incentivo ao desenvolvimento industrial e científico do setor.

Podem ser destacadas três questões principais que se tornaram objeto de debate no âmbito do GECIS, e que foram centrais para o início dos projetos de biotecnologia no país. A primeira delas era a questão regulatória, que daria as condições de contorno para o setor. A segunda era a possibilidade de se utilizar o poder de compra do governo como instrumento de garantia de demanda mínima, de modo a dar previsibilidade aos projetos e viabilizar os vultosos investimentos necessários. E a terceira questão era o acesso a fontes de financiamento em prazos e custos adequados.

Conforme relatado, as discussões ocorridas no GECIS contribuíram para a edição da RDC/Anvisa nº 55/2010, que regula o registro de produtos biológicos para saúde. Em relação aos instrumentos de financiamento, a partir da priorização do setor farmacêutico na PITCE e, posteriormente, na PDP, foram estruturadas ações específicas nos principais órgãos de financiamento à indústria (BNDES e Finep) para o setor, com ênfase crescente na biotecnologia como tecnologia portadora de futuro. Em paralelo, iniciaram-se as discussões sobre o uso do poder de compra governamental para o estímulo à indústria local, com o objetivo de garantir autonomia de longo prazo para o SUS. Cabe notar que a estruturação de instrumentos de uso de poder de compra foi mais complexa, uma vez que, para estabelecer a segurança jurídica necessária ao processo foi necessário introduzir alterações na legislação federal de compras.

Nesse particular, cabe notar que a Política de Assistência Farmacêutica atua por meio de quatro eixos: o Programa de Componentes Básicos que garante custeio e distribuição de medicamentos e insumos essenciais à atenção primária, com base na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais); o Programa de Medicamentos Estratégicos, para doenças específicas, com alto impacto socioeconômico sobre populações vulneráveis, como AIDS, hanseníase, doenças do sangue e malária; o Farmácia Popular, que subsidia o preço de medicamentos de amplo uso para a população nas farmácias; e o Programa de Componentes Especializados, que fornece medicação de alto custo, para protocolos específicos definidos pelo Ministério da Saúde.

Dentre os principais critérios para inclusão no componente especializado, destaca-se o impacto financeiro dos produtos, em especial, quando a compra centralizada é mais vantajosa. No caso de produtos com custo individual muito alto, o Ministério compra

esses produtos de forma centralizada e entrega às diversas unidades de saúde no país os medicamentos propriamente ditos, ao invés de repassar um orçamento para que as unidades realizem as compras por si mesmas. Esse é o caso típico de uma série de medicamentos biológicos que, na vigência de proteção patentária, não tem concorrência e, assim, são negociados a preços muito elevados pelas empresas produtoras.

Conforme se ampliou a política de assistência farmacêutica, ao longo da última década, fortaleceu-se também o consenso sobre a importância de desenvolver fornecedores alternativos para esses produtos, tão logo fosse possível, mediante a expiração das patentes. Assim, desenhou-se a política de uso de poder de compra público para o desenvolvimento da capacidade industrial e tecnológica local, descritos no item a seguir.

3.4.2. Uso do poder de compra governamental: impacto das PDPs na produção de biológicos

Tendo em vista seus objetivos simultâneos de ampliação de acesso e desenvolvimento industrial, os medicamentos biotecnológicos surgiram como casos emblemáticos dessa convergência. Com peso relevante no orçamento do Ministério da Saúde, conforme o Quadro 4, e elevado desafio tecnológico, os medicamentos biotecnológicos, em especial os anticorpos monoclonais, apareceram pela primeira vez na lista de produtos estratégicos do SUS em 2010 (Portaria GM / MS 1.284 / 2010). Entretanto, as primeiras PDPs para esses produtos foram celebradas apenas em 2013.

Atualmente, as PDPs são regidas pela Portaria GM / MS n. 2.531 de 2014, que estabeleceu o rito de aprovação e acompanhamento dos contratos, além de ter obrigado todos os acordos celebrados anteriormente a se adequarem a seus dispositivos.

Conforme o marco vigente, o procedimento para se estabelecer uma parceria inicia-se com a divulgação pública, por meio de Portaria do Ministério da Saúde, de uma lista de produtos de interesse do SUS. É concedido prazo para que os Laboratórios Públicos Oficiais negociem com entidades privadas acordos de transferência de tecnologia do produto de interesse do SUS. Então, o consórcio, liderado pelo Laboratório

Público, submete uma proposta de projeto de PDP ao Ministério da Saúde para avaliação, seguindo modelo de projeto executivo pré-definido.

Quadro 4. Compras federais de medicamentos biotecnológicos selecionados, 2011-2016.

Produto	Total 2011-2016
ADALIMUMABE	3.363.220.596
BEVACIZUMABE	35.973.104
ETANERCEPTE	1.763.831.699
INFLIXIMABE	1.065.285.892
INSULINA	703.138.624
MICOFENOLATO DE SÓDIO	820.669.464
RITUXIMABE	249.498.070
SOMATROPINA	3.838.303
TACROLIMO	884.634.257
TRASTUZUMABE	874.263.325
Medicamentos biotecnológicos	9.764.353.335
Total Ministério da Saúde	38.497.975.337
Biológicos / Total	25%

Fonte: Elaboração própria, com base no Painel de Compras do Governo, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão

Os projetos executivos são então submetidos à análise da Comissão Técnica de Avaliação (CTA), colegiado formado por diversos órgãos da administração pública federal, que emite parecer e o encaminha ao Comitê Deliberativo. Uma vez aprovada, a proposta de PDP passa à assinatura do Termo de Compromisso e inicia-se o período de transferência de tecnologia.

Durante o período de transferência de tecnologia, o Ministério da Saúde pode adquirir produtos diretamente do Laboratório Público, com base na hipótese de dispensa de licitação prevista no inciso XXXII do art. 24 da Lei de Licitações (Lei n. 8.666). Nota-se que esse dispositivo foi inserido por meio da Lei 12.715 de 2012, justamente para conferir maior segurança jurídica ao processo de aquisição de produtos no âmbito das PDPs, que anteriormente baseavam-se na hipótese de dispensa de licitação do inciso XXV da Lei de Licitações, inserido pela Lei da Inovação (Lei n. 10.973 / 2004) – tido como mais frágil para esse tipo de contratação.

Em geral, processos de transferência na área da saúde iniciam-se pelas etapas finais, como embalagem e controle de qualidade. As atividades produtivas de maior valor agregado geralmente encontram-se a montante na cadeia produtiva, sendo as últimas a serem transferidas. Assim, nos primeiros anos do processo, a entidade privada realiza grande parte, senão a totalidade, das atividades produtivas, sendo por elas remunerada.

Conforme o marco vigente, as PDPs transitam entre quatro fases distintas:

- Fase 1: Proposta de Projeto de PDP
- Fase 2: Projeto de PDP
- Fase 3: PDP
- Fase 4: Internalização da tecnologia

A fase 1 refere-se ao momento em que, mediante a lista de produtos estratégicos, os laboratórios públicos submetem propostas para avaliação das instâncias pertinentes. O Comitê Técnico de Avaliação emite parecer e recomenda ou não a aprovação da proposta para o Comitê Deliberativo. Uma vez aprovada a proposta, a fase 2 inicia-se com a celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a instituição pública.

A fase 3 é quando a PDP inicia de fato, contando-se da data do primeiro contrato de aquisição do produto-objeto de transferência de tecnologia pelo Ministério da Saúde. A primeira compra pode ainda ser realizada com o registro do produto em nome da entidade privada. A partir de então, a instituição pública tem prazo de 12 meses para obter registro do produto em seu nome, sob pena de cessarem as aquisições. A PDP encerra-se na data em que passa para a fase 4, quando a tecnologia está totalmente incorporada na instituição pública.

Conforme o Quadro 5, quase todos os produtos biológicos encontram-se em fase 2, projeto de PDP, pois a instituição transferidora não possui o registro de comercialização do produto no Brasil. Dos produtos biotecnológicos, apenas a parceria do Infiximabe de Biomanguinhos, cujos parceiros tecnológicos são a Bionovis e Janssen, encontra-se em fornecimento ativo para o Ministério da Saúde – isto é, em fase 3, de PDP.

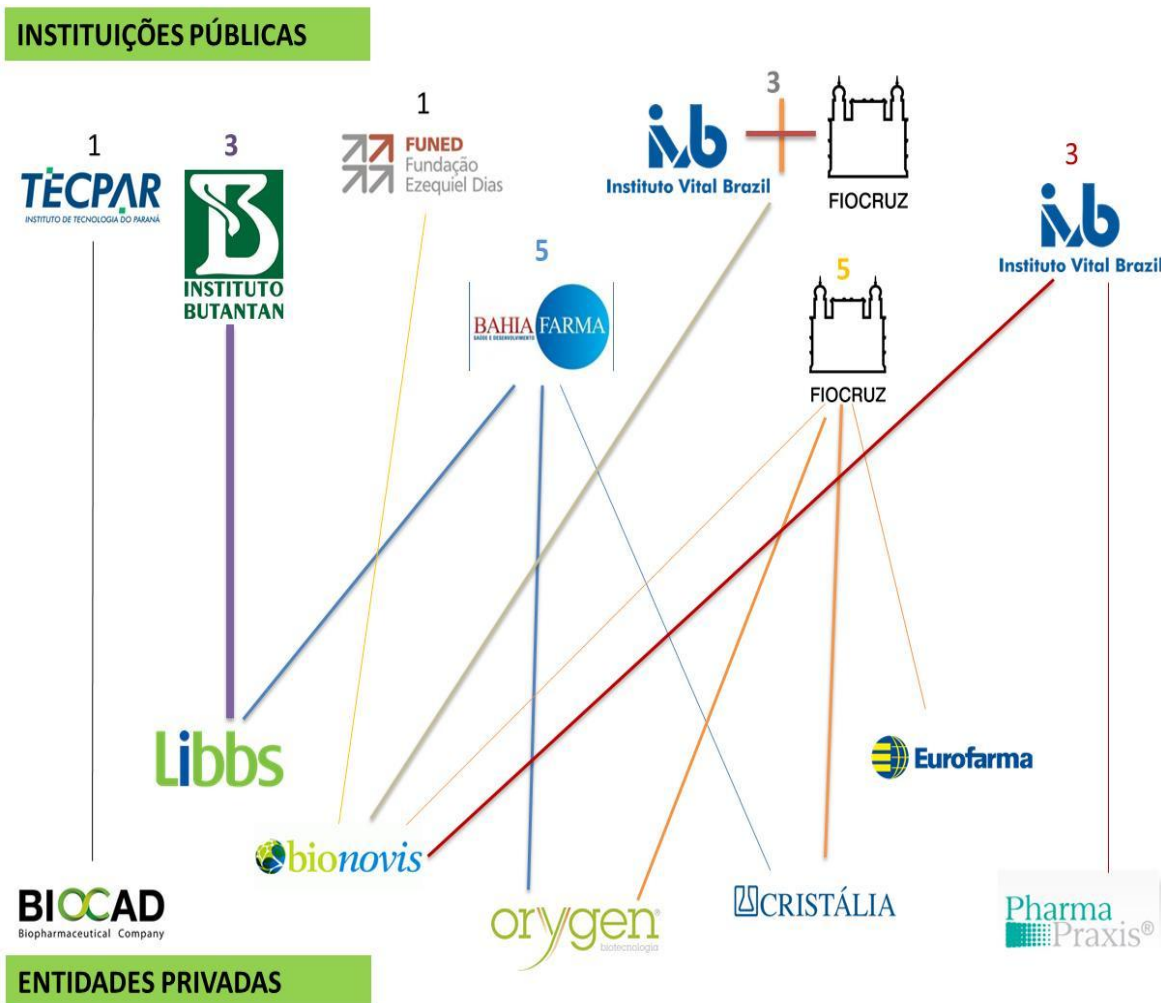
Quadro 5. Lista de PDPs

Produto	Instituição Pública	Entidade Privada	Parceiro Tecnológico	Percentual	Ano da últ	Status	Fase
Adalimumab	Biomanguinhos	Orygen	Pfizer	30%	2013	Concedida	Fase II
Adalimumab	Bahiafarma	Libbs	Mabxience	10%	2013	Concedida	Fase II
Adalimumab	Funed	Bionovis	Merck	40%	2015	Em recurso	Fase II
Adalimumab	IVB	Pharmapraxys	Plantform	20%	2013	Em recurso	Fase II
Bevacizumab	Biomanguinhos	Orygen	Pfizer	25%	2013	Concedida	Fase II
Bevacizumab	Butantan	Libbs	mABxience	25%	2013	Concedida	Fase II
Bevacizumab	Tecpar	Biocad	Biocad	25%	2013	Concedida	Fase II
Bevacizumab	IVB	Bionovis	Merck	25%	2013	Concedida	Fase II
Infliximabe	Biomanguinhos	Bionovis	Janssen	50%	2013	Concedida	Fase III
Infliximabe	Bahiafarma	Orygen	Pfizer	50%	2015	Em recurso	Fase II
Trastuzumabe	Bahiafarma	Libbs	Mabxience	20%	2013	Concedida	Fase II
Trastuzumabe	Biomanguinhos	Cristália	Altheogen	40%	2013	Concedida	Fase II
Trastuzumabe	IVB	Bionovis	Merck	40%	2013	Em recurso	Fase II
Etanercepte	IVB/Biomanguinhos	Bionovis	Merck	60%	2013	Concedida	Fase II
Etanercepte	Bahiafarma	Cristália	Altheogen	20%	2013	Concedida	Fase II
Etanercepte	Butantan	Libbs	Mabxience	20%	2013	Concedida	Fase II
Rituximabe	IVB/Biomanguinhos	Bionovis	Merck	50%	2013	Em recurso	Fase II
Rituximabe	Butantan	Libbs	Mabxience	30%	2015	Em recurso	Fase II
Rituximabe	Bahiafarma	Orygen	Pfizer	20%	2015	Em recurso	Fase II
Somatropina	Biomanguinhos	Cristália	Cristália	100%	2015	Concedida	Fase II
Filgrastima	Biomanguinhos	Eurofarma	Eurofarma	100%	2015	Concedida	Fase II

Fonte: Elaboração própria, com base em Ministério da Saúde (2016).

Tendo em vista o processo competitivo da submissão de propostas, em que a formação de parcerias ficou a critério dos consórcios, estes apresentaram grande variabilidade. Em especial, Biomanguinhos e Bahiafarma receberão tecnologias de anticorpos monoclonais de três parceiros privados diferentes, o que exigirá um grande esforço de racionalização dos investimentos e das atividades a serem internalizadas. Em posição aparentemente mais confortável, o Instituto Butantan figura em consórcios sempre com a empresa Libbs, o que permitirá ao instituto maiores sinergias na recepção da tecnologia. A Figura 2 busca sistematizar as relações.

Figura 2. Relacionamentos entre instituições públicas e entidades privadas.



Fonte: Elaboração própria, com base em Ministério da Saúde (2015).

OBS: Números referem-se à quantidade de PDPs obtidas por cada instituição pública.

3.4.3. Mecanismos de fomento e financiamento: (papel do BNDES e FINEP)

Estabelecidos o rito regulatório para registro dos biossimilares e o poder de compra do Estado como mitigante do risco de demanda, o terceiro item da agenda para a estruturação da biotecnologia moderna no país recai sobre o financiamento. Além da criação de condições competitivas, o papel das instituições financeiras nesses casos também envolve discutir com as empresas as estratégias mais factíveis tanto para a sustentabilidade financeira quanto para as externalidades a serem geradas para o país.

Para isso, o BNDES construiu, dentro do escopo do BNDES Profarma, o subprograma Biotecnologia⁸. Dentre as principais inovações implementadas por esse programa, destacam-se:

- Custo financeiro idêntico para itens financiáveis de P&D e de construção de capacidade produtiva; nesse caso, o Profarma Biotecnologia apresentava o menor custo disponível à época;
- Maior prazo de utilização dos recursos, tendo em vista o dilatado prazo de desenvolvimento dos biossimilares e da necessidade de construção de projetos industriais *greenfield* inexistentes no país.

Também em 2013, a FINEP lançou o edital Inova Saúde – Fármacos, Biofármacos e Medicamentos, que integrava os instrumentos reembolsáveis e não-reembolsáveis para apoiar projetos relacionados à biotecnologia para saúde. O edital tinha como objetivo criar uma chamada única para projetos nesse tema, de forma a potencializar a ação da Financiadora.

Com o objetivo de potencializar os financiamentos, foi estruturada uma parceria entre o BNDES e a FINEP. Nos projetos de maior monta, as instituições atuaram de forma coordenada para compartilhar o risco de crédito e ampliar a eficácia do financiamento público. Assim, foram financiadas 10 empresas com projetos de biotecnologia, conforme o Quadro 6.

A prioridade da biotecnologia insere-se em um contexto maior de trajetória de financiamento do BNDES à indústria farmacêutica. A carteira de financiamento totaliza R\$ 4,8 bilhões em 146 projetos, desde 2004, e vem sendo adaptada à acumulação de competências na indústria brasileira, conforme se observa na Figura 3.

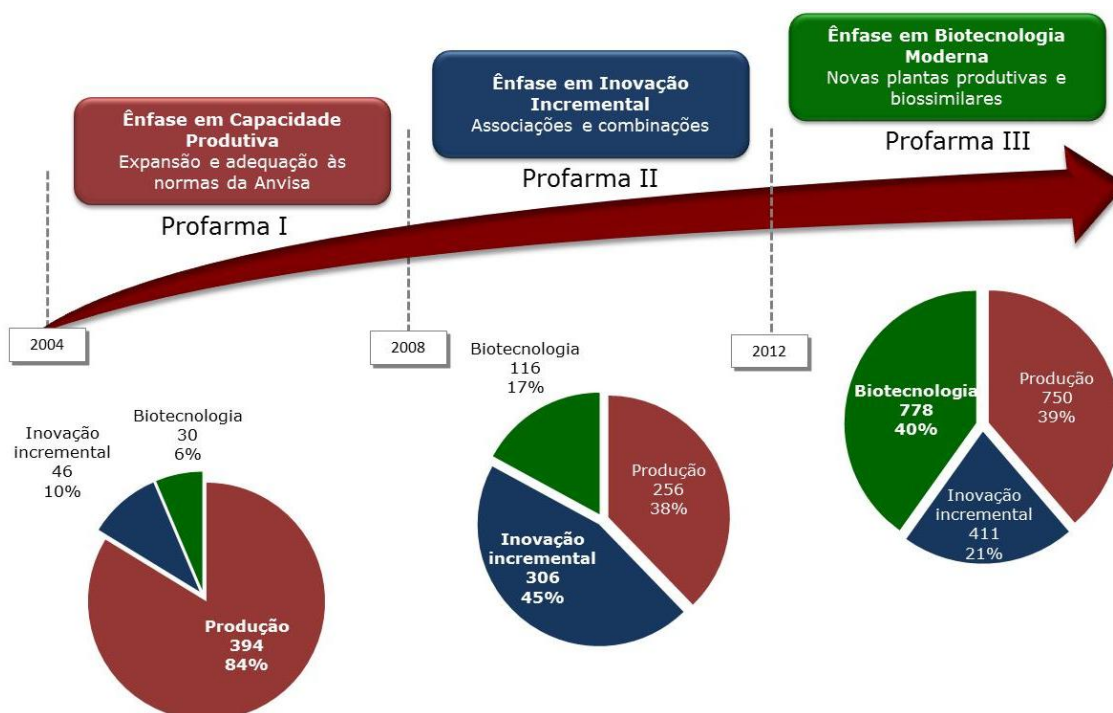
⁸ Apesar de desenhado inicialmente para financiar os projetos de biotecnologia relacionados às PDPs, não havia nenhuma restrição quanto à origem do cliente nem quanto aos produtos, desde que os projetos previssem de fato a internalização das etapas biotecnológicas no país. Um dos projetos apresentados ao Banco nesse contexto foi da Novartis, que produziria no Brasil os componentes tecnológicos críticos da vacina recombinante inovadora para o tratamento de Meningite C, a Bexero®. Entretanto, o projeto foi descontinuado por decisão da empresa, em função da troca de ativos global realizada em 2014, em que a Novartis recebeu a divisão de oncologia da GSK e lhe transferiu sua divisão de vacinas.

Quadro 6. Empresas com projetos de biotecnologia para, projetos contratados, BNDES e FINEP, 2013-2016.

Empresa	BNDES Profarma	BNDESPar	FINEP Crédito	FINEP Subvenção	Finep participação	Total
Biommm	125		25			150
Bionovis	201		171	12		383
Cristália				4		4
Blanver				5		5
Silvestre Labs				4		4
Recepta Biopharma		29	15	10	70	54
Libbs	252		251	10		513
Biozeus				3		3
Eurofarma			145	4		149
Orygen	200		183			383
Total	778	29	789	51		1647

Fonte: BNDES e FINEP

Figura 3. Objetivos da atuação do BNDES na indústria farmacêutica e as fases do Profarma, 2004-2015



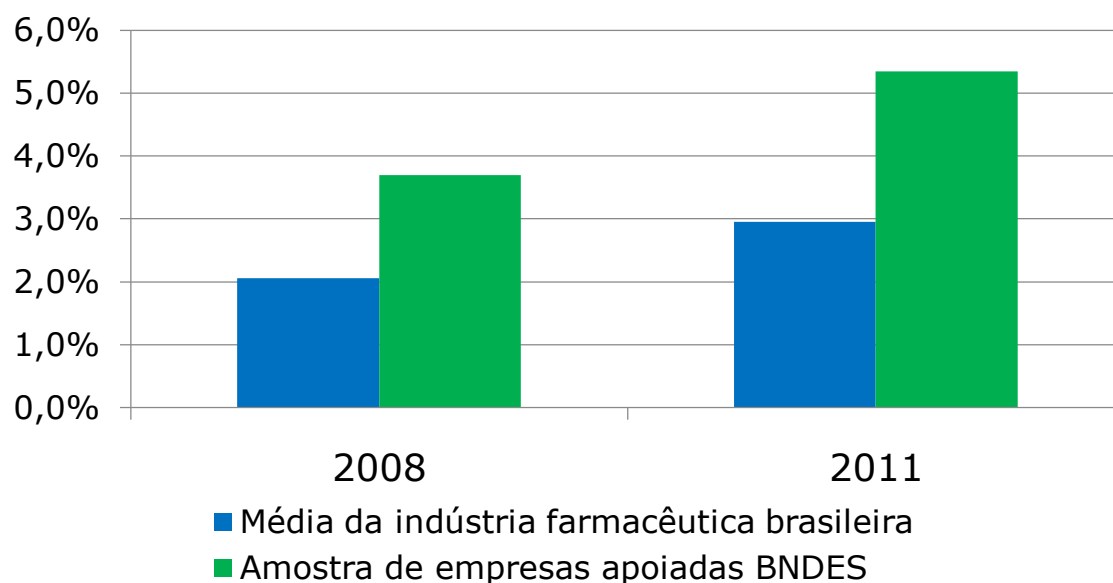
Fonte: BNDES.

Em um primeiro momento (2004-2007), a atuação do BNDES voltou-se para a adequação produtiva às novas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos

emanadas pela Anvisa, o que envolveu investimentos em modernização do parque industrial instalado e a criação de novas fábricas. Conforme Pieroni, Pereira e Machado (2011), foram certificadas 15 unidades industriais financiadas e as empresas clientes ampliaram sua produção em 116%, enquanto a média de expansão produtiva da indústria no mesmo período foi de 50%.

Na segunda fase, o foco deslocou-se para o adensamento das capacidades de inovação, principalmente inovações consideradas incrementais. Nesse período, o Banco financiou tanto a infraestrutura de P&D da empresa, como a construção de laboratórios e a aquisição de equipamentos dedicados, quanto as despesas operacionais relacionadas às atividades inovativas, como a remuneração das equipes próprias e a aquisição de insumos de pesquisa. Conforme avaliação de Pieroni, Pereira e Machado (2011), a mão-de-obra dedicada à P&D cresceu 250% nas empresas apoiadas, enquanto a média da indústria foi de 93% no período avaliado. Posteriormente, levantou-se, com base em painel específico gerado pelo IBGE, que as empresas financiadas pelo BNDES investem significativamente mais do que a média da indústria em atividades internas de P&D, conforme o Gráfico 4.

Gráfico 4. Investimento em atividades internas de P&D



Fonte: Elaboração própria, com dados públicos e tabulação especial da Pesquisa de Inovação do IBGE.

Tanto na primeira quanto na segunda fase do apoio do BNDES ao Complexo Industrial da Saúde, é possível identificar uma parcela, ainda que pequena, de projetos relacionados à biotecnologia farmacêutica, conforme o Gráfico 4. Tendo em vista o estágio incipiente do país na plataforma, nessas fases os projetos de biotecnologia eram financiados com recursos não reembolsáveis, destinados a Instituições Científicas e Tecnológicas (ICTs) para a construção de infraestrutura e pesquisa de novos medicamentos e vacinas, com forte presença das áreas de pesquisa dos laboratórios públicos Biomanguinhos e Butantan, totalizando cerca de R\$ 100 milhões em investimentos. Ainda nesse contexto, em 2012 houve o aporte de capital de risco pela BNDESPar na Recepta Biopharma (R\$ 29 milhões), empresa que desenvolve anticorpos monoclonais inéditos. Em 2015 a Finep também entrou no capital da empresa por meio de seu braço de participação acionária.

Simultaneamente, a FINEP vem buscando adensar a infraestrutura de C&T voltada para biotecnologia em geral⁹, com destaque para os financiamentos não-reembolsáveis. Desde 2004, foram contratados 101 projetos por meio de 10 diferentes chamadas públicas, totalizando aproximadamente R\$ R\$ 173 milhões em investimentos, utilizando-se de instrumentos como subvenção econômica a empresas e financiamento a projetos cooperativos entre ICTs e empresas.

3.5. Identificação de nichos estratégicos e agenda futura

Apesar do forte viés tecnológico da estruturação da biotecnologia no Brasil, tendo em vista tratar-se de uma nova trajetória tecnológica na indústria farmacêutica, foi possível conectá-la às necessidades de saúde da população brasileira em geral, e do SUS em particular. Uma vez vencidas as barreiras iniciais à entrada, seus desdobramentos devem crescentemente orientar-se pelas necessidades e desafios futuros da sociedade brasileira. Assim, na identificação de possíveis agendas futuras, há que se analisar, ainda que brevemente, as principais tendências da demanda por saúde da população brasileira

O processo de desenvolvimento tende a alterar os padrões de demanda por saúde da população em direção às doenças crônico-degenerativas, processo conhecido como transição epidemiológica. Simultaneamente, observa-se uma transição demográfica, com aumento da participação de idosos na população. As doenças crônico-degenerativas respondem por mais de 60% dos óbitos no mundo e, em locais onde a população de idosos supera 20%, ultrapassam 80% das causas de óbito. Assim, em um contexto de envelhecimento da população, espera-se que, no mundo, essas doenças tenham crescente participação nas necessidades de saúde (Pimentel et al., 2013).

Há correlação positiva entre as transições epidemiológica e demográfica e a natureza da demanda por produtos e serviços de saúde: uma população predominantemente idosa tende a apresentar maior incidência de doenças crônico-

⁹ As chamadas públicas da FINEP, em sua maioria, apresentam como finalidade o apoio a projetos relacionados à biotecnologia, não distinguindo a finalidade. Em muitos casos, as infraestruturas financiadas podem atender a mais de uma destinação.

degenerativas, que, na maior parte, ainda não têm cura, fazendo o tratamento acompanhar o paciente por longos períodos e ampliando a pressão social pela incorporação de tecnologias mais avançadas e, geralmente, mais caras (ONU, 2012; Nunes, 2004; Schramm et al., 2004).

Quadro 7. Taxa de eficácia dos tratamentos, doenças selecionadas

Tipo de doença	Taxa de eficácia (%)
Dor (analgésicos)	80
Depressão	62
Asma	60
Arritmia cardíaca	60
Diabetes	57
Enxaqueca	52
Artrite	50
Osteoporose	48
Alzheimer	30
Câncer	25

Fonte: FDA (2013).

Conforme se observa no Quadro 7, as taxas mais baixas de eficácia dos tratamentos estão relacionadas a doenças crônico-degenerativas complexas, que representam um grande desafio terapêutico. A baixa efetividade dos tratamentos atuais para essas doenças está relacionada ao paradigma do desenvolvimento de medicamentos vigente, baseado na ideia de encontrar um único medicamento que possa atender ao maior número de pacientes com aquela doença, conhecido na literatura como o modelo de tamanho único (*one-size-fits-all*). Com o direcionamento a grande número de pacientes, muitos produtos ultrapassavam a marca de US\$ 1 bilhão em vendas, ficando conhecidos como medicamentos *blockbusters* (Goodwin & Stambolic, 2015).

Recentes avanços nos campos da ciência e da tecnologia, como a genômica e da biologia molecular, estão abrindo caminho para a formulação do que alguns autores consideram um novo paradigma para a medicina e a farmacologia, conhecido como medicina personalizada. Por outro lado, críticos argumentam que a medicina sempre foi personalizada - é rotina médica observar que pacientes com sintomas semelhantes podem ter doenças diferentes, com causas distintas. Da mesma forma, o mesmo

tratamento pode ter boa resposta em determinados pacientes com uma enfermidade, mas não em outros que, aparentemente, têm a mesma doença (Swan, 2012; FDA, 2013).

De fato, a novidade do “novo paradigma” é justamente a incorporação ao processo de desenvolvimento de medicamentos das diferenças entre os pacientes, organizadas por padrões genéticos afins. Por esse motivo, a denominação “medicina de precisão” talvez ilustre melhor o conceito, embora não tenha se popularizado. Apesar ser referida como uma novidade, medicamentos baseados nesses conceitos existem desde ao menos 1998, quando foi lançado o Herceptin® (Trastuzumab), recomendado apenas para pacientes com câncer de mama positivo para a mutação HER-2. Em 2014, estima-se que cerca de 10% do mercado farmacêutico global foi de produtos relacionados a marcadores genéticos (Diaceutics Group, 2015; IMS Health, 2014).

Tendo em vista a maior necessidade de recursos para a definição desses padrões genéticos, associadas à redução do mercado potencial de um novo medicamento, essa abordagem tem sido utilizada de forma complementar, para o enfrentamento de doenças em que o paradigma anterior não se mostrou efetivo, como nos campos da oncologia e das doenças do sistema nervoso central. Na área oncológica, por exemplo, mais de 70% dos medicamentos em desenvolvimento são conduzidos com base na abordagem da medicina personalizada para um subgrupo específico da população e com a utilização de biomarcadores (PMC, 2015; (Mitidieri *et al.*, 2016).

É possível conectar a emergência da medicina personalizada com a estratégia de biotecnologia. Diversos dos novos medicamentos em desenvolvimento são da plataforma biotecnológica, o que deve contribuir. Em particular, a elevada seletividade de uma das principais técnicas de produção de biológicos, os anticorpos monoclonais, faz com que eles sejam fortes candidatos a novos medicamentos dentro do novo paradigma. O medicamento pioneiro já citado (trastuzumabe) utiliza essa tecnologia de produção. A nova geração desses anticorpos tem utilizado amplamente as técnicas de marcadores genéticos relacionadas à medicina personalizada (Ecker, Jones & Levine, 2015).

Outra técnica relevante para a descoberta de novos alvos terapêuticos possíveis de serem endereçados com anticorpos monoclonais é a imunoterapia, cujo objetivo é

encontrar alvos terapêuticos que estimulem ou desencadeiem o próprio sistema imunológico a combater as células cancerígenas (Weiner, Dhodapkar & Ferrone, 2009).

Além da sua importância fundamental para a P&D dos novos tratamentos, a plataforma biotecnológica, enquanto uma nova trajetória tecnológica, apresenta amplos espaços para o uso com alvos terapêuticos conhecidos. Usualmente se estabelece uma classificação em gerações: na primeira geração, as técnicas de DNA recombinante eram, e ainda são, empregadas para imitar processos biológicos humanos e assim obter proteínas de reposição, como a insulina, o hormônio do crescimento (somatotropina) e os fatores de coagulação sanguíneos. A segunda geração da biotecnologia recombinante foi a obtenção de proteínas não existentes na natureza, como os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão (Reis, Landin & Pieroni, 2011).

A evolução dos conhecimentos no campo da medicina e da farmacologia, bem como o próprio uso dessas proteínas feitas pelo homem levou a identificação de diversas características indesejadas, oferecendo amplo campo para a obtenção de novos medicamentos para alvos terapêuticos validados. Os desenvolvimentos que buscam resolver os problemas das proteínas originais, mantendo seus mecanismos de ação e eficácia, são geralmente conhecidos como *biobetters*. Dentre as características possíveis dessa classe de produtos figuram a redução dos efeitos colaterais e aumentar a absorção pelo corpo (redução da dose). Ressalta-se que o desenvolvimento dos *biobetters* envolve a geração de uma nova sequência de DNA e de uma proteína completamente nova, que pode inclusive ser patenteável. Por outro lado, os *biobetters* devem requerer todas as etapas regulatórias do desenvolvimento de produtos inéditos – que de fato são – como ensaios pré-clínicos e todas as fases dos ensaios clínicos (Mabs, 2011).

Um uso alternativo dos anticorpos monoclonais é na concepção de novos medicamentos a partir da tecnologia de conjugação com moléculas sintéticas de alta potência, conhecida como ADCs (*Antibody-Drug Conjugate*). Muitas moléculas sintéticas falham nas fases clínicas em função de sua elevada toxicidade no uso sistêmico. Combinações dessas moléculas sintéticas com os anticorpos monoclonais, que apresentam elevada seletividade, podem levar a criação de medicamentos mais eficazes e seguros, em especial na área de oncologia. Atualmente, há dois medicamentos utilizando

essa tecnologia aprovados para comercialização nos Estados Unidos e cerca de 50 em desenvolvimento clínico (ADC Review, 2015).

Pesquisadores e empresas brasileiras têm participado das pesquisas nessa área. A empresa brasileira Recepta Biopharma licenciou seu anticorpo monoclonal experimental para a norte-americana Mersana, com o objetivo de realizar desenvolvimento conjunto de um anticorpo conjugado. Do ponto de vista da pesquisa, é possível identificar ICTs trabalhando nessa direção, como a PUC-RS (Mello, 2013; Sales, 2015).

3.6. Infraestrutura científica e tecnológica: construção de competências na indústria biofarmacêutica brasileira¹⁰

A infra-estrutura científica e tecnológica é um elemento crítico do Sistema Nacional de Inovação em Saúde e é a base para o desenvolvimento da indústria farmacêutica e biofarmacêutica brasileira. O Brasil tem uma ampla gama de instituições com grupos de pesquisa consolidados em ciências biologia e da saúde. Verifica-se no país uma trajetória de crescimento e fortalecimento desses grupos de pesquisa alocados em áreas de conhecimento sensíveis para a consolidação da cadeia de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I) da indústria farmacêutica e biofarmacêutica nacional. No entanto, a infra-estrutura científica e tecnológica ainda é frágil e os progressos em termos de construção de capacitações em PD&I ainda são limitados.

A partir de análise com base no Diretório dos Grupos de Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) referente ao período compreendido entre os anos 2000 e 2014, foram selecionadas doze áreas de conhecimento relacionadas às atividades inovadoras do setor farmacêutico e biofarmacêutico: Bioquímica, Biofísica, Biologia Geral, Genética, Imunologia, Medicina, Microbiologia, Morfologia, Parasitologia, Farmacologia, Farmácia e Fisiologia. Os dados do diretório do CNPq estão disponíveis conforme coletas em censos bianuais realizadas entre os anos 2000 e 2010 e um novo censo conduzido no ano 2014 .

¹⁰ Esta subseção baseia-se nos resultados de dois estudos recentes sobre capacitações científicas e tecnológicas na indústria biofarmacêutica brasileira: Vargas e Britto (2016) e Vargas, Britto e Alves (2016).

Os dados indicam um crescimento significativo no número de grupos de pesquisa, linhas de pesquisa e pesquisadores dedicados às áreas críticas de conhecimento selecionadas. O número de grupos de pesquisa passou de 2.055 no ano 2000 para 4.565 em 2010, refletindo uma taxa de crescimento médio bianual de 15%. O crescimento das linhas de pesquisa e do número de pesquisadores foi ainda mais intenso, alcançando taxas médias de crescimento de 21% e 25%, respectivamente, no mesmo período. O número total de pesquisadores registrados nos grupos de pesquisa alcançou a marca de 37.694 no ano 2014 e estima-se que 92% desses profissionais sejam mestres e doutores. Apesar do crescimento dos pesquisadores em todos os níveis educacionais, identificou-se um viés positivo em favor do crescimento da participação de doutores nos grupos de pesquisa. O expressivo crescimento do número de pesquisadores em áreas críticas indica a presença de oportunidades para o setor produtivo local em função do aumento na oferta de pessoal qualificado para trabalhar na cadeia de pesquisa e desenvolvimento da indústria biofarmacêutica.

Entretanto, os mesmos dados indicam uma perda de participação das áreas de conhecimento selecionadas em comparação ao número total de grupos de pesquisa, linhas de pesquisa e pesquisadores da base de dados do CNPq. Essa perda de participação é consequência de um aumento relativo mais expressivo em áreas de conhecimento como: Administração, Artes, Comunicação, Desenho Industrial, Direito, Educação física, entre outras. O fenômeno evidencia a fragilidade do processo de construção de competências da infraestrutura de ciência e tecnologia relacionada à indústria farmacêutica e biofarmacêutica nacional.

A trajetória de crescimento e fortalecimento da infraestrutura científica é reforçada pelo aumento das publicações brasileira internacionalmente indexadas. Realizou-se uma análise dos dados fornecidos pela SCImago Journal & Country Ranking, um portal especializado em indicadores bibliométricos cujas informações baseiam-se no banco de dados Scopus Elsevier. Quatro áreas de conhecimento selecionadas: i) bioquímica, genética e biologia molecular ; ii) imunologia e microbiologia ; iii) a medicina ; iv) farmacologia, toxicologia e farmacêutica.

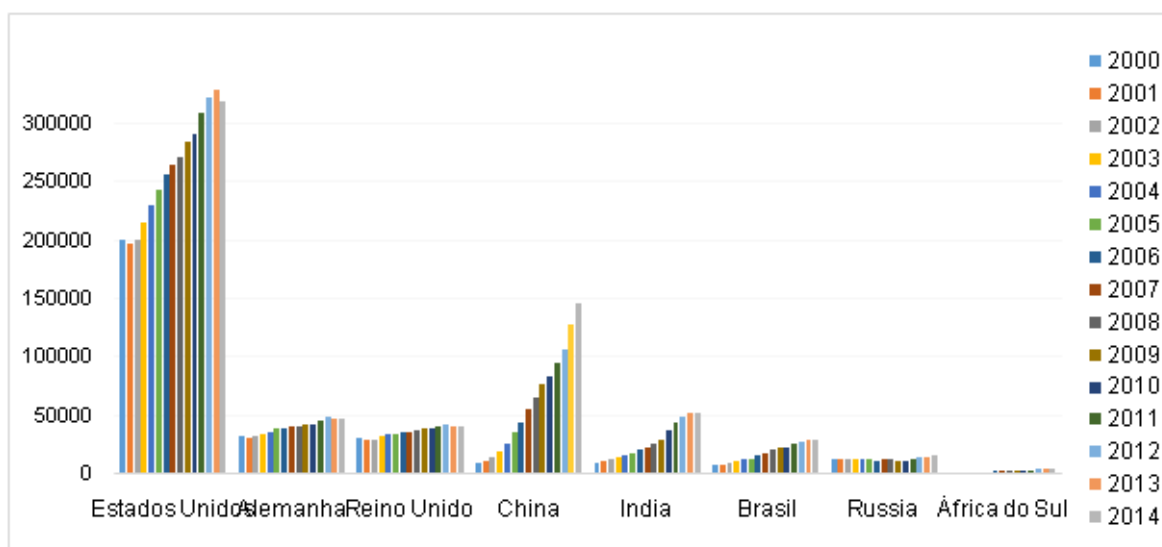
Os dados refletem um crescente número de publicações científicas brasileiras de circulação internacional e o consecutivo aumento na relevância da produção acadêmica brasileira. O número de publicações em áreas selecionadas passou da marca de 7.551 documentos no ano 2000 para 28.468 em 2014. A taxa de crescimento médio anual foi de 10% ao longo do período 2000-2014. A relevância da produção nacional medida através da inserção na produção mundial subiu do patamar de 1,1% no ano 2000 para 2,3% no ano 2014. Apesar da participação nacional ainda ser modesta, a inserção científica em áreas selecionadas superou a evolução das demais áreas de conhecimento presentes na base de dados.

Os dados da SCImago Journal & Country Rank possibilitam a condução de uma análise comparativa entre os países selecionados em áreas críticas de conhecimento. O Gráfico 5, abaixo, ilustra a evolução da produção científica medida em número de documentos de áreas críticas de conhecimento para sete países: Estados Unidos, Alemanha, Reino Unido, China, Índia, Brasil, Rússia e África do Sul. A seleção de países não é aleatória: os três primeiros países representam os líderes mundiais da indústria farmacêutica e biofarmacêutica, enquanto os demais países integram o grupo de cooperação política intitulada BRICS, cujos níveis nacionais de desenvolvimento são compatíveis com o caso brasileiro.

O gráfico evidencia uma lacuna inegável entre o desempenho dos Estados Unidos e os demais países. A comparação da evolução brasileira com relação à Alemanha e ao Reino Unido indica a existência de uma lacuna sanável em termos de volume de documentos. A taxa de crescimento anual média de 10% da produção científica brasileira, frente às taxas médias de 2,7% e 2,5% desempenhadas por Alemanha e Reino Unido, respectivamente, evidenciam a possibilidade de o Brasil alcançar uma produção científica comparável em volume à produção desses países líderes. Entretanto, a comparação entre os BRICs evidencia a distância entre o Brasil e alguns de seus pares. A China e a Índia desempenharam um crescimento mais acentuado e um volume de documentos mais robusto que o Brasil. O desempenho excepcional de China e Índia indica a existência de uma janela de oportunidades aberta para a inserção internacional em áreas de conhecimento científico estritamente relacionadas às competências e capacitações

necessárias à consolidação da indústria biofarmacêutica. De acordo com essa avaliação, o crescimento mais lento das publicações brasileiras pode significar um atraso relativo em relação a esses dois países.

Gráfico 5. Produção científica em áreas selecionadas (por número de documentos 2000-2014).



Fonte: Elaboração própria com base em indicadores bibliométricos do portal SCImago Journal & Country Rank (baseado na base de dados Scopus® Elsevier B.V. 2016)

Por outro lado, a comparação do desempenho Brasileiro em relação à Rússia e à África do Sul evidenciam os avanços já alcançados pelo país nessas áreas de conhecimentos. Neste sentido, torna-se relevante a comparação do desempenho científico brasileiro em relação aos seus países vizinhos. Os dados da SCImago Journal & Country Rank revelam que o Brasil representa, em média, 71% de toda produção científica em áreas selecionadas dos países que compõem a América Latina e Central no período 2000-2014. O Brasil também é responsável por 80% da produção dos países que compõem o Mercosul (Brasil, Argentina, Paraguai, Uruguai e Venezuela) no mesmo período. Portanto, Brasil configura-se como uma potência regional na produção científica em áreas selecionadas.

Um ponto crítico para desenvolvimento de novas drogas terapêuticas é a existência de um gargalo na transferência de peças de conhecimento científico produzidas na academia para setor produtivo. A importância dos transbordamentos de conhecimento científico e tecnológico pode ser sintetizada em três argumentos fundamentais: 1) O transbordamento de conhecimento é necessário para possibilitar o desenvolvimento de produtos e serviços adequados às exigências regulatórias e fitossanitárias brasileiras; 2) O fortalecimento de relações cooperativas dentro do sistema de inovação é fundamental para aumentar a integração dos agentes setoriais à estrutura do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) e promover a construção de capacitações em áreas estratégicas; 3) A construção de competências e capacitações em ciências biológicas e da saúde pode ser a força motriz do processo de inovação em fármacos e biofármacos, desde que se estabeleçam pontes entre o conhecimento desenvolvido na academia e as capacitações em desenvolvimento, produção e distribuição do setor produtivo.

Os dados disponibilizados pelo Diretório dos grupos de pesquisa do CNPq escolhidos para as treze áreas de conhecimento selecionadas revelaram um dos aspectos mais positivos da análise: o aumento expressivo dos relacionamentos entre os grupos de pesquisa e a indústria. O número de grupos de pesquisa que relataram interações com empresas cresceu 943% entre os anos 2002 e 2014, representando uma taxa média bianual de crescimento de 81% para as áreas selecionadas. A taxa supera o crescimento médio dos demais grupos interativos da base de dados do CNPq. O número de empresas e instituições que participaram dessas interações também cresceu 203% entre 2002 e 2010, a uma taxa média de 34% para as áreas selecionadas. Um estudo cuidadoso da lista de empresas interativas revelou que 38% dessas empresas eram empresas farmacêuticas e firmas dedicadas à biotecnologia.

Os tipos de interações universidade-empresa mais comuns foram: esforços conjuntos para o desenvolvimento de pesquisas básica ou aplicada, contratos de transferência de tecnologia e relações para fornecimento de insumos. Apesar da expressiva evolução dos indicadores de interações entre a esfera acadêmica e o setor produtivo, a comparação entre os indicadores de produção científica e indicadores de

interação revela que ainda existem gargalos significativos a serem superados para garantir a eficiência na transferência de conhecimentos científicos ao setor produtivo e estimular o desenvolvimento de novas aplicações comerciais de invenções e descobertas científicas.

A avaliação dos gastos em auxílios e bolsas de pesquisa concedidos pelo CNPq conforme divulgação de dados no Painel de Investimentos do CNPq – o chamado Data Mart de Pagamentos que consolida os dados de pagamento a bolsistas e pesquisadores cadastrados no CNPq – revelou um quadro recente preocupante. Selecionou-se para a análise as áreas: Biofísica, Biologia Geral, Bioquímica, Biotecnologia, Farmacologia, Fisiologia, Genética, Imunologia, Microbiologia, Morfologia, Parasitologia, Farmácia, Biomedicina, Biotecnologia, Desenvolvimento e inovação tecnológica em biologia e Tecnologias médicas e da saúde.

A condução de pesquisa acadêmica no Brasil fortemente do apoio de agências de fomento, tais como CNPq e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O painel de Investimentos do CNPq indicou que as áreas selecionadas receberam aproximadamente R\$ 421,6 milhões no ano 2015, valor que representa 18% do total de investimentos do CNPq no mesmo ano. O valor desembolsado em 2015 é consideravelmente inferior aos R\$ 497,8 milhões recebidos pelas mesmas áreas de conhecimento em 2014. Enquanto a taxa anual média de crescimento dos desembolsos foi de 15,4% entre os anos de 2001 e 2014 para áreas selecionadas, a taxa de variação anual entre 2014 e 2015 foi de -15,3%. A redução significativa dos gastos acontece em um período de mudanças no ambiente político e econômico do país. As potenciais consequências negativas do corte de investimentos sobre a construção de capacitações em áreas críticas à indústria farmacêutica e biofarmacêutica dependerão do tempo de duração do corte financeiro e ainda são difíceis de prever.

As evidências empíricas apresentadas nesta seção indicam que o Brasil tem uma ampla gama de instituições com grupos de pesquisa consolidados em áreas de conhecimento relevantes para o fortalecimento e a consolidação da indústria farmacêutica e biofarmacêutica nacional. Entretanto, os dados coletados também apontam para existência de fragilidades associadas à infraestrutura tecnológica e

científica e limitações no processo de construção de capacitações em áreas de conhecimentos críticas a serem superados.

4. CONCLUSÕES

Ainda que os produtos farmacêuticos oriundos de síntese química respondam pela maior parte das receitas da indústria farmacêutica, os de origem biotecnológica estão entre os medicamentos mais vendidos no mundo, cuja participação relativa no mercado farmacêutico global tem crescido expressivamente. Em 2014, a venda global de biofármacos atingiu um montante de quase US\$ 200 bilhões, o que representa cerca de um quarto das vendas totais de medicamentos em âmbito mundial.

As proteínas terapêuticas recombinantes e, particularmente, o segmento de anticorpos monoclonais, constituem o nicho de mercado mais dinâmico e, por isso mesmo, o principal foco de interesse tanto dos grandes grupos farmacêuticos internacionais, quanto da indústria farmacêutica nos mercados emergentes, como Índia, China e Singapura. No caso brasileiro, a produção de proteínas terapêuticas recombinantes também representa um nicho estratégico para o ingresso do país na produção de biofármacos, por razões de ordem tanto sanitária como econômica.

No tocante à lógica sanitária, observa-se um peso crescente dos produtos de base biotecnológica no *deficit* da balança comercial do Complexo Industrial da Saúde, particularmente no tocante à evolução das importações de anticorpos monoclonais, que respondiam, em 2015, por mais de 10% do *deficit* total da balança comercial da indústria de base química e biotecnológica na área da saúde. Adicionalmente, a análise da evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do CEAF mostra que, em 2014, as compras de diversos grupos de medicamentos biológicos representaram um gasto de aproximadamente R\$ 4 bilhões, ou cerca de 40% do total das compras públicas em saúde do Ministério da Saúde. Da mesma forma, entre 2011 e 2016, as compras de medicamentos biológicos representaram um gasto de R\$ 9,7 bilhões. Neste aspecto, a produção nacional de biofármacos já incorporados na lista de produtos prioritários para o SUS, representa um passo fundamental na busca de soberania nacional na área da saúde.

No tocante à lógica econômica, a incorporação de capacitações para produção e inovação em biofármacos na indústria farmacêutica brasileira representa uma decorrência natural do processo de mudança estrutural que vem sendo observado na indústria farmacêutica nacional. Conforme foi destacado ao longo deste estudo, a consolidação do segmento de produção de medicamentos genéricos no Brasil, na década de 2000, proporcionou um aumento da participação de empresas nacionais no mercado farmacêutico e representou um importante ponto de inflexão na trajetória de crescimento da nossa indústria farmacêutica. Entretanto, o aumento das pressões competitivas no segmento de medicamentos genéricos, o peso crescente dos biofármacos nas vendas globais da indústria farmacêutica e o realinhamento da estratégia corporativa dos grandes laboratórios multinacionais são alguns dos fatores que apontam para a necessidade de mudanças estruturais mais profundas na indústria farmacêutica nacional. Tais mudanças envolvem não somente o aumento da escala de produção de fármacos e medicamentos, como também a adoção de estratégias de inovação mais robustas, através do adensamento da cadeia de P&D de biotecnologia, com vistas a impulsionar a produção nacional de biofármacos.

A produção de medicamentos por rota biotecnológica já conta com iniciativas importantes no Brasil, tanto no âmbito dos laboratórios públicos como entre os laboratórios farmacêuticos privados de capital nacional. Ainda que muitas dessas iniciativas envolvam biofármacos de primeira geração, verifica-se o interesse crescente de agentes públicos e privados em consolidar o conjunto de competências necessárias para produção de biofármacos de segunda geração.

A análise de caráter preliminar e exploratória apresentada neste estudo procurou identificar algumas das oportunidades e desafios estratégicos para viabilizar a produção de biofármacos no país. A análise levou em consideração um conjunto amplo de fatores relativos não somente às características atuais e à dinâmica de inovação da cadeia produtiva farmacêutica nacional, mas também aspectos mais amplos do Sistema Nacional de Inovação em Saúde associados ao arcabouço institucional e regulatório e ao alcance da infraestrutura de CT&I na área da saúde e, em particular, em áreas estratégicas para a cadeia de P&D em biotecnologia.

No que se refere às características da cadeia produtiva farmacêutica, observa-se, no decorrer da última década, um aumento expressivo tanto nas taxas de inovação como nos dispêndios em P&D realizados pela indústria farmacêutica no país. As mudanças observadas no padrão de esforço inovativo da indústria farmacêutica brasileira, e, em particular, a estratégia de ingresso dos principais laboratórios farmacêuticos nacionais em novas plataformas tecnológicas para produção de biofármacos, têm sido fortemente pautadas pela sólida convergência entre a política industrial e de inovação e a política de saúde no decorrer dos últimos anos. Neste aspecto, dois elementos assumem uma importância fundamental na política atual de apoio à produção de biofármacos do Brasil: i) o uso do poder de compra do Estado e; ii) os novos instrumentos de apoio ao financiamento do investimento de laboratórios farmacêuticos públicos e privados.

No tocante ao uso do poder de compra do Estado, um dos eixos centrais da política atual de apoio à produção de biofármacos reside no programa de Parceiras para o Desenvolvimento Produtivo. Neste aspecto, muitas das empresas que integram hoje o grupo restrito de laboratórios nacionais com plataformas de pesquisa para a produção de biofármacos participam ativamente do programa de PDPs.

No que diz respeito aos mecanismos de fomento ao investimento na cadeia farmacêutica e biofarmacêutica, observa-se uma importante ampliação no alcance das atividades de financiamento da Finep e do BNDES na área da saúde, conforme demonstram os dados apresentados na terceira seção.

Em síntese, observa-se que o fortalecimento da cadeia produtiva biofarmacêutica e as estratégias empresariais de investimento na produção de biofármacos encontram-se grandemente pautadas hoje, no país, pelo poder de compra governamental e pela criação e ampliação de mecanismos e instrumentos de financiamento ao investimento no setor farmacêutico e de biotecnologia. O poder de compra do Estado, por sua vez, encontra-se fortemente articulado com o atendimento de demandas de fármacos e medicamentos estratégicos para o Sistema Nacional de Saúde, no qual a procura por biofármacos, em geral, e por proteínas recombinantes, em particular, tem sido consideravelmente ampliada.

No tocante aos demais fatores sistêmicos que condicionam a dinâmica atual de investimento na cadeia biofarmacêutica no Brasil, destaca-se, em particular, a importância dos avanços recentes do marco regulatório que orienta as atividades de inovação e de produção no segmento biofarmacêutico. Assim, no campo regulatório, observa-se um movimento importante de busca de uma maior articulação e conciliação entre a lógica sanitária – que implica padrões de segurança técnica e equilíbrio econômico no sistema – e as necessidades de fomentar a dinâmica de inovação e competitividade no segmento de biofármacos. Em outras palavras, percebe-se um claro avanço normativo da Anvisa no sentido de incorporar demandas do setor industrial que visam à adequação do marco regulatório. As iniciativas de implementação de ações para solução de gargalos regulatórios envolveram a edição de diversas RDCs, visando agilizar o processo de registro para produção de biológicos, como no caso da isenção da apresentação de dossiês completos para registro de produtos biológicos não inovadores. Num âmbito regulatório mais amplo, destacam-se também as modificações recentes na Lei de Acesso ao Patrimônio Genético, sancionadas pelo governo federal em maio de 2015, que visa estimular a pesquisa com a biodiversidade no país. Não obstante, persistem gargalos regulatórios a serem superados num futuro próximo, particularmente no que se refere aos entraves burocráticos que resultam em aumento no tempo de tramitação, tanto no registro de medicamentos, no caso de ensaios clínicos e pré-clínicos ou mesmo no processo de precificação dos biossimilares conforme foi destacado.

Da mesma forma, apesar do reconhecimento sobre os avanços em termos de dimensão e qualidade da infraestrutura de C&T ligada à área da saúde, ainda existem diversos questionamentos quanto à capacidade desta infraestrutura de transformar conhecimento em produção de bens e serviços. Pesquisadores em biotecnologia acreditam que existe uma grande capacidade de pesquisa científica, mas que a comunidade acadêmica ainda se encontra fortemente orientada para pesquisa, mas não para inovação. Tais limitações se revelam particularmente importantes nas atividades relacionadas com ensaios pré-clínicos e clínicos, que constituem um elo estratégico da cadeia de P&D biofarmacêutica. Nestes segmentos, observa-se uma grande carência de recursos humanos em áreas como toxicologia, metabolismo de fármacos,

farmacocinética, transposição de escalas, patologia experimental e diagnóstico por imagem. A disponibilidade e a qualidade de animais de laboratório constituem outra limitação importante da área, na medida em que as diversas espécies animais, sejam roedores ou não, são insuficientes para atender a uma demanda crescente de ensaios in vivo. Lacunas igualmente importantes são observadas nas atividades de escalonamento, em que ainda existem poucas iniciativas para construção de instalações dedicadas, e uma pequena parte das demandas são atendidas por alguns dos laboratórios públicos – como Bio-Manguinhos e Butantan – e pequenas empresas de base tecnológica.

Por fim, cabe destacar que a produção de biofármacos no Brasil ainda se encontra num estágio inicial, tanto nos produtores públicos como entre os principais laboratórios farmacêuticos privados nacionais. Ainda não existem estimativas claras sobre a capacidade de oferta de biofármacos por parte dos laboratórios nacionais no médio prazo e os principais parâmetros existentes hoje sobre a demanda potencial de biofármacos no país referem-se principalmente ao componente público desta demanda. A análise apresentada neste estudo logrou evidenciar os avanços na estratégia nacional de produção de medicamentos biológicos e importância que assume a consolidação dessas novas plataformas tecnológicas tanto por razões sócio sanitárias como pelo seu impacto econômico no tecido industrial. Tais avanços resultaram da adoção de um conjunto amplo de políticas públicas pautadas pelo uso do poder de compra do Estado e por diversos instrumentos de subvenção e financiamento.

Neste aspecto, a manutenção de políticas públicas sistêmicas de apoio ao desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e a preservação da segurança jurídica nos contratos já firmados de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo deve ser vista como uma pré-condição para a qualquer estratégia de consolidação da indústria biofarmacêutica no país. Da mesma forma, é importante ressaltar que a inserção brasileira nas novas plataformas da biotecnologia na área da saúde deve refletir integralmente as especificidades do Sistema Nacional de Inovação em Saúde no Brasil, seja no tocante às características da base produtiva e tecnológica nacional em saúde como em relação às particularidades da sua base institucional que incorpora, entre outros elementos, o próprio modelo de atenção à saúde e o arcabouço regulatório. Ainda que a

princípio tal orientação pareça óbvia, percebe-se frequentemente uma desconexão entre os programas e políticas voltadas ao desenvolvimento da base produtiva em saúde e a dimensão sistêmica do processo de criação de capacitações produtivas e inovativas no âmbito dos diferentes segmentos que integram o complexo industrial da saúde.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, Eduardo da Motta e; SOUZA, Sara Gonçalves Antunes de; BAESSA, Adriano Ricardo. Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia. **Ciênc. saúde coletiva** [online]. 2004, vol.9, n.2, pp.277-294. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v9n2/20385.pdf>. Acesso em: 1 set 2016.

BARBOSA, Denis. A batalha contra o artigo 40 da LPI. **Revista Facto**, n.: 39, jan-fev-mar 2014. Disponível em http://www.abifina.org.br/revista_facto_materia.php?id=532. Acesso em: 1 set 2016.

BECK, A. Biosimilar, biobetter and next generation therapeutic antibodies. **MAbs**, v. 3, n. 2, p. 107–110, 2011.

BIANCHI, C. **O papel das políticas públicas no regime de inovação de biotecnologia para saúde humana**. Brasil 2002-2010. Tese de Doutorado. Instituto de Economia, UFRJ. Rio de Janeiro, 2012.

BIOMINAS. **Estudo das empresas de Biociências**. Brasil 2009. Fundação Biominas, Belo Horizonte, 2009.

BODENHEIMER, T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. **New England Journal of Medicine**, 342:1516-1518. 2000.

BRBIOTEC (Associação Brasileira de Biotecnologia) & CEBRAP (Centro Brasileiro de Análise e Planejamento). **Brazil Biotech Map 2011**. BIBIOTEC-CEBRAP, São Paulo, 2011.

Disponível em:

<https://biobs.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/generated/files/policy/Brazil%20Biotech%20Map%202011.pdf>. Acesso em: 16 jun 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS/Ministério da Saúde*, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 163 p.: il.

CAPANEMA, L. PALMEIRA, P. A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 19, p. 23-48, mar. 2004

CESAR, A. et al. **What's driving the recent surge in new drug approvals**. [s.l.]: McKinsey Center for Government, 2013. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Novel New Drugs Summary 2012. Washington, Food and Drug Administration, 2013.

DELOITTE. **Acquisition versus product development: an emerging trend in life science.** [s.l.]: M&A Industry Advantage Series, 2009.

_____. **World preview 2015; Outlook to 2020. Estados Unidos: [s.n.], 2016.**

DIACEUTICS GROUP. **Pharma Readiness For Personalized Medicine: 2010-2015 Trends Report.** PM Readiness 2015 Report, 2015. Disponível em: <http://www.diaceutics.com/pm-readiness-2015-report>. Acesso em: 2 jul. 2015.

ECKER, D; JONES, S. D; LEVINE, H. The therapeutic monoclonal antibody market. MABS n. 7, v. 1, pp. 9--14; jan. fev. 2015. Disponível em: <http://www.bptc.com/sites/default/files/articles/ecker-2015-the-therapeutic-monoclonal-antibody-market-rprnt.pdf>>. Acesso em: 19 jul. 2016.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. Department of Health and Human Services, EUA, out. 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>. Acesso em: 1o jul. 2015.

FONSECA, M.G. **Documento Setorial: Biotecnologia.** Projeto Perspectivas do Investimento no Brasil. Sistema Produtivo: Baseados em ciência. BNDES. UFRJ. Unicamp. Rio de Janeiro, 2009.

GADELHA, CAG et al. **A dinâmica do sistema produtivo da saúde:** inovação e complexo econômico-industrial. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 221p. 2012a.

GADELHA, CAG et al. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde no Brasil: formas de articulação e implicações para o SNI em saúde. Revista Brasileira de Inovação, v. 12, n. 2 jul/dez 2013. Disponível em: <http://ocs.ige.unicamp.br/ojs/rbi/article/view/540/377>. Acesso em: 15 jul 2016.

GUIMARÃES JA. A pesquisa médica e biomédica no Brasil: comparações com o desempenho científico brasileiro e mundial. **Cienc Saude Coletiva.** 2004;9(2):303-27.

GUIMARÃES R. Pesquisa em saúde no Brasil: contexto e desafios. **Rev Saúde Publica.** 2006;40 N° Espec:3-10.

GOODWIN, P. J.; STAMBOLIC, V. Impact of the Obesity Epidemic on Cancer. **Annual Review of Medicine**, v. 66, p. 281-296, nov. 2015.

IMAP. **Global Pharma & Biotech M&A Report – 2014.** IMAP Industry Report, 2014. Disponível em: www.imap.com. Acesso em: 7 jun 2016.

IMS Health. **Assessing biosimilar uptake and competition in European markets,** 2014. Disponível em http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf>

MCKELVEY, M. & ORSENIGO, L. **Pharmaceuticals as a Sectoral Innovation System**. In: ESSY Project. European Sectoral Systems of Innovation. 2001. Disponível em: http://www.druid.dk/uploads/tx_picturedb/dw2002-447. Acesso em 1 jul 2016.

MELLO, Vanessa. No caminho certo para vencer o câncer. **Revista PUCRS Informação** [online]. Edição 166. Disponível em: < http://pucrs.br/revista/pdf/pucrs_informacao-0166.pdf>. Acesso em: 2 set 2016.

MITIDIERI, Thiago Leone, et AL. Medicina personalizada: um novo paradigma da P&D farmacêutica? **BNDES Setorial**, n. 43, pp. 5-40, 2016.

NUNES, A. O envelhecimento populacional e as despesas do Sistema Único de Saúde. In: CAMARANO, A. A. (Org.). Os novos idosos brasileiros: muito além dos 60? Rio de Janeiro: IPEA, 2004. p. 427-450. Disponível em: http://www.ipea.gov.br/sites/000/2/livros/idososalem60/Arg_21_Cap_13.pdf. Acesso em: 16 jul. 2012.

ONU – ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Population Facts, n. 1, 2012. Disponível em: http://www.un.org/esa/population/publications/popfacts/popfacts_2012-1.pdf. Acesso em: 16 jul. 2012.

ORSENIGO, L. PAMMOLLI, F. RICCABONI, M. Technological change and network dynamics. Lessons from the pharmaceutical industry. **Research Policy** 30 . 485–508, 2001.

PALMEIRA FILHO, P. L. et al. O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. **Revista do BNDES**, n. 37, jun. 2012.

PIERONI, J. P.; PEREIRA, R. O.; MACHADO, L. Metodologia de Monitoramento e Avaliação do BNDES: Uma Aplicação para o Programa BNDES Profarma. **BNDES Setorial**, n. 33, p. 315-348, mar. 2011.

PIMENTEL, V et al. O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 38, p. 173-212, 2013.

PIMENTEL, Vitor et al. Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança? **Revista do BNDES**, Rio de Janeiro, n. 43, p. 1-49, 2015.

PMC – Personalized Medicine Coalition. **Personalized Publications**. PMC Publications, Washington, 2015. Disponível em: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_personalized_medicine_by_the_numbers.pdf. Acesso em 2 set 2016.

QUENTAL, C. et al. Infraestrutura Científica e Tecnológica para Apoio ao CEIS - segmento biofarmacêutico. In: Fiocruz/Ipea/MS/SAE. (Org.). **A saúde no Brasil em 2030: prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde**. 1ed. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/MS/SAE, 2013, v. 5.

RADAELLI, V. **A inovação na indústria farmacêutica: forças centrípetas e forças centrífugas no processo de internacionalização.** 2006. 183 f. Dissertação (Mestrado em Política Científica e Tecnológica) – Instituto de Geociências, Universidade de Campinas, Campinas, SP, 2006.

REIS, C.; LANDIN, A.; PIERONI, J.P. **Lições da experiência internacional e proposta para incorporação da rota biotecnológica na Indústria farmacêutica brasileira.** Rio de Janeiro: BNDES; 2011. p. 5-44.

REZAI, R. et al. Brazilian health biotech—fostering crosstalk between public and private sectors. **Nature Biotechnology.** Volume 26, n. 6, June 2008.

SALES, Robson. Brasileira Recepta fecha acordo para combater câncer. Valor **Econômico**, Rio de Janeiro, 17 de julho de 2015. Disponível em: <<http://www.valor.com.br/empresas/4138710/brasileira-recepta-fecha-acordo-para-combater-cancer>>.

SCHEEL, O.; O'KEEFE, J. **Unleashing pharma from the R&D value chain.** A.T. Kearney, 2013. Disponível em: https://www.atkearney.com/innovation/featured-article/-/asset_publisher/BqWak3NLsZIU/content/unleashing-pharma-from-the-r-d-value-chain/10192?_101_INSTANCE_BqWak3NLsZIU_redirect=%2Finnovation. Acesso em: 16 jun 2016.

SIEGEL, Jacob F.; FISCHER, Aron. Ten Years of Biosimilars in Europe. **Biologics Blog** (2015). Disponível em < <http://www.biologicsblog.com/blog/ten-years-of-biosimilars-in-europe/>>. Acesso em 1 set 2016.

SCHRAMM, J. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil, **Ciência & Saúde Coletiva**, n. 9, v. 4, p. 897-908, 2004.

SWAN, M. Health 2050: The Realization of Personalized Medicine through Crowdsourcing, the Quantified Self, and the Participatory Biocitizen. **Journal of Personalized Medicine**, Palo Alto/CA/EUA, n. 2, p. 93-118, 12 set. 2012. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2075-4426/2/3/93/htm>>. Acesso em: 10 jul. 2015.

Van HUIJSTEE, M. & SCHIPPER, I. **Putting Contract Research Organisations on the Radar: An Exploratory Study on Outsourcing of Clinical Trials by Pharmaceutical Companies To Contract Research Organisations in Non-Traditional Trial Regions.** Stichting Onderzoek Multinationale Ondernemingen, Salud y Fármacos, Centre for Studies in Ethics and Rights, February 9, 2011. Disponível em: SSRN:<http://ssrn.com/abstract=1759265> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1759265>. Acesso em: 18 jun 2016.

VARGAS, M. A. et al. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, p. 37-40, 2012.

VARGAS, M. A.; BIANCHI, C. **Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira**: análise da experiência internacional, desafios e oportunidades. ABDI – Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Brasília, 2013.

VARGAS, M. A; GADELHA, Carlos; MALDONADO, J. ; COSTA, L. ; QUENTAL, C. Indústria de base química e biotecnologia voltadas para a saúde no Brasil: panorama atual e perspectiva para 2030. In: Fiocruz; Ipea, Ministério da Saúde; Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República. (Org.). **A saúde no Brasil em 2030: prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro**: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2013, v. 05, p. 29-78.

VARGAS, Marco; BRITTO, Jorge. Capacitação científica e tecnológica na área da saúde: oportunidades, desafios e formas de articulação com a base produtiva. **Cadernos de Saúde Pública**, 2016. (no prelo).

VARGAS, Marco; BRITTO, Jorge; ALVES, Nathalia. **Innovation and competence building in biopharmaceuticals in Brazil**: implications for public policy. Paper apresentado na 16o. ISSC. International Joseph A Shumpeter Society Conference. Montreal, 2016.

VARGAS, Marco; ALMEIDA, Aguida, GUIMARÃES, Ana. **Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPS-MS)**: Contexto atual, impactos no Sistema de Saúde e perspectivas para a política industrial e tecnológica na área da saúde. Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Saúde Amanhã: Prospecção Estratégica do Sistema de saúde Brasileiro. Texto Para Discussão, 2016.

WEINER, L. M.; DHODAPKAR, M. V.; FERRONE, S. Monoclonal Antibodies for Cancer Immunotherapy. *Lancet*, v. 373, n. 9668, p. 1033–1040, 21 mar. 2009.

Anexo: Participantes Oficina “Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios, perspectivas e implicações para políticas”

Vice-Presidência de Ensino, Informação e Comunicação (VPEIC)
Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde Fiocruz
Vice-Presidência de Pesquisa e Laboratórios de Referência/Fiocruz (VPPLR)
Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde/Fiocruz
Grupo de Pesquisa em Inovação em Saúde (GIS-ENSP-FIOCRUZ).
Departamento de Administração e Planejamento em Saúde da ENSP
Fiocruz Brasília
Fiocruz no Paraná
Iniciativa Brasil Saúde Amanhã/Fiocruz
Departamento de Produtos para Saúde/BNDES
Libbs Farmacêutica Ltda
Recepta Biopharma
ABIFINA
BIONOVIS
FARMA BRASIL