

Salerno, Mario Sergio; Matsumoto, Cristiane; Ferraz, Isabela

Working Paper

Biofármacos no Brasil: Características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento

Texto para Discussão, No. 2398

Provided in Cooperation with:

Institute of Applied Economic Research (ipea), Brasília

Suggested Citation: Salerno, Mario Sergio; Matsumoto, Cristiane; Ferraz, Isabela (2018) : Biofármacos no Brasil: Características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento, Texto para Discussão, No. 2398, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Brasília

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/211349>

Standard-Nutzungsbedingungen:

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

Terms of use:

Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.

You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.

If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.

TEXTO PARA **DISCUSSÃO**

2398

**BIOFÁRMACOS NO BRASIL:
CARACTERÍSTICAS, IMPORTÂNCIA
E DELINEAMENTO
DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA
SEU DESENVOLVIMENTO**

**Mario Sergio Salerno
Cristiane Matsumoto
Isabela Ferraz**



BIOFÁRMACOS NO BRASIL: CARACTERÍSTICAS, IMPORTÂNCIA E DELINEAMENTO DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA SEU DESENVOLVIMENTO¹

Mario Sergio Salerno²
Cristiane Matsumoto³
Isabela Ferraz⁴

-
1. Trabalho realizado no âmbito do Programa de Pesquisa para o Desenvolvimento Nacional (PNPD).
 2. Professor titular do Departamento de Engenharia de Produção da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo (USP); coordenador do Laboratório de Gestão da Inovação e do Observatório da Inovação e Competitividade do IEA-USP.
 3. Engenheira química; mestranda junto ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Escola Politécnica da USP; pesquisadora associada do Laboratório de Gestão da Inovação (LGI).
 4. Graduanda em engenharia de produção na Escola Politécnica da USP, realizando iniciação científica.

Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão
Ministro Esteves Pedro Colnago Junior

Texto para Discussão

ipea Instituto de Pesquisa
Econômica Aplicada

Fundação pública vinculada ao Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, o Ipea fornece suporte técnico e institucional às ações governamentais – possibilitando a formulação de inúmeras políticas públicas e programas de desenvolvimento brasileiros – e disponibiliza, para a sociedade, pesquisas e estudos realizados por seus técnicos.

Presidente

Ernesto Lozardo

Diretor de Desenvolvimento Institucional

Rogério Boueri Miranda

**Diretor de Estudos e Políticas do Estado,
das Instituições e da Democracia**

Alexandre de Ávila Gomide

**Diretor de Estudos e Políticas
Macroeconômicas**

José Ronaldo de Castro Souza Júnior

**Diretor de Estudos e Políticas Regionais,
Urbanas e Ambientais**

Alexandre Xavier Ywata de Carvalho

**Diretor de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação
e Infraestrutura**

Fabiano Mezadre Pompermayer

Diretora de Estudos e Políticas Sociais

Lenita Maria Turchi

**Diretor de Estudos e Relações Econômicas
e Políticas Internacionais**

Ivan Tiago Machado Oliveira

Assessora-chefe de Imprensa e Comunicação

Mylena Pinheiro Fiori

Ouvidoria: <http://www.ipea.gov.br/ouvidoria>

URL: <http://www.ipea.gov.br>

Publicação seriada que divulga resultados de estudos e pesquisas em desenvolvimento pelo Ipea com o objetivo de fomentar o debate e oferecer subsídios à formulação e avaliação de políticas públicas.

© Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – **ipea** 2018

Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica
Aplicada.- Brasília : Rio de Janeiro : Ipea , 1990-

ISSN 1415-4765

1. Brasil. 2. Aspectos Econômicos. 3. Aspectos Sociais.
I. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.

CDD 330.908

As publicações do Ipea estão disponíveis para *download* gratuito nos formatos PDF (todas) e EPUB (livros e periódicos).
Acesse: <http://www.ipea.gov.br/portal/publicacoes>

As opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e inteira responsabilidade dos autores, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada ou do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão.

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte. Reproduções para fins comerciais são proibidas.

JEL: O38; L65.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	7
2 DEFININDO CONCEITOS: BIOTECNOLOGIA MODERNA, ANTICORPOS MONOCLONAIS, BIOFÁRMACOS	9
3 INDÚSTRIA DE BIOFÁRMACOS	25
4 CENÁRIO BRASILEIRO	41
5 SUGESTÕES PARA DELINEAMENTO DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA BIOFÁRMACOS NO BRASIL	72
REFERÊNCIAS	76

RESUMO

O texto discute possibilidades de políticas públicas para o desenvolvimento de biofármacos no Brasil, com ênfase em anticorpos monoclonais. Num primeiro momento, é feita a exposição dos conceitos básicos sobre biotecnologia, biofármacos e anticorpos monoclonais, de forma a sustentar o desenvolvimento posterior do trabalho. Em seguida, é focalizada a evolução da indústria farmacêutica mundial, com ênfase em biofármacos, sua cadeia de valor e principais desafios gerais da indústria. Após isso, discute-se o cenário brasileiro, enfatizando-se a estrutura da indústria, a demanda, principalmente do Sistema Único de Saúde (SUS), a regulação e os atores envolvidos na cadeia ou rede de valor. Finalizando o texto, faz-se uma reflexão sobre possibilidades e alternativas para o desenvolvimento de políticas públicas que ajudem a alavancar o desenvolvimento dessa relevante indústria.

Palavras-chave: biofármacos; inovação em medicamentos; política pública.

ABSTRACT

The text discusses possibilities of public policies for the development of biopharmaceuticals in Brazil, with emphasis on monoclonal antibodies (mAbs). First section discusses the basic concepts about biotechnology, biopharmaceuticals and monoclonal antibodies in order to sustain the later development of the work. Next, it discusses the evolution of the global pharmaceutical industry, emphasizing biopharmaceuticals, its value chain and general industry challenges. Then, it discusses the Brazilian scenario, emphasizing industry structure, demand, mainly of SUS (Brazilian Health System), regulation and actors involved in the chain or value network. Finalizing the text, a discussion on possibilities and alternatives for the development of public policies that help to leverage the development of this relevant industry.

Keywords: biopharmaceuticals; drug innovation; public policy.

1 INTRODUÇÃO

Este texto discute políticas para incrementar a produção de biofármacos no Brasil, com ênfase em anticorpos monoclonais. Foi desenvolvido no âmbito do Programa de Pesquisa para o Desenvolvimento Nacional (PNPD), através da chamada pública PNPD nº 027/2017. Segue a estrutura básica exposta no resumo. Em várias partes, optamos por redação extensiva ao invés de sintética, pois há poucos textos que reúnem informações e análises sobre os temas aqui em tela.

Biofármacos, e particularmente anticorpos monoclonais, vêm tendo crescente utilização para determinadas doenças, como câncer, mal de Alzheimer e outras, consumindo partes crescentes do orçamento de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS). O ecossistema de inovação¹ envolvendo um biofármaco pode conter diferentes tipos de agentes – universidades e centros de pesquisa, *startups*, empresas de pesquisa e desenvolvimento (P&D), empresas especializadas em testes clínicos, hospitais e empresas farmacêuticas (*big pharma*). O ecossistema de coprodução de valor é composto também por importantes atores reguladores (a exemplo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa), clientes (como o Ministério da Saúde), e investidores (investidores-anjos, *venture capitalists*, Financiadora de Estudos e Projetos – Finep etc.). Assim, a discussão de políticas públicas pode ser bastante complexa, dadas as características do ecossistema, as incertezas envolvidas nas etapas iniciais de pesquisa e desenvolvimento, os riscos nas etapas de testes pré-clínicos, e a vultosa quantia necessária para a realização de testes clínicos requeridos para a validação do medicamento, conforme regulamentação da Anvisa, que segue padrão internacional.

1. O termo ecossistema é aqui utilizado em seu conceito formal, não se confundindo com cadeia, com sistema ou rede. O termo tem sido indevidamente utilizado por alguns autores como referência ao sistema nacional de inovação ("ecossistema nacional/regional/territorial de inovação"). Mas tal uso é indevido, pois o conceito de sistema, da teoria de sistemas, é mais do que suficiente para tanto. O conceito de ecossistema como aqui aplicado tem suas origens em Moore (1993), que o utiliza como metáfora para representar como diversos atores se articulam para produzir valor. Tal metáfora serviria para amainar a confusão entre redes de negócios, colaboração etc. O termo vai além da noção de cadeia, pois inclui investidores, provedores de recursos, reguladores, e inovadores complementares, o que torna possível aos participantes a criação conjunta de valor (Li e Garnsey, 2014). Adner (2006), que introduz o substantivo inovação (ecossistema de inovação), considera-o como "os arranjos colaborativos através dos quais as firmas combinam suas ofertas individuais numa solução coerente para o consumidor. Ecossistema é termo ligado a um negócio específico, não a uma empresa (como no caso de sistema ou cadeia), pois a empresa pode estar envolvida em mais de um negócio, estando, portanto, envolvida em mais de um ecossistema. Para discussão estruturada sobre o conceito de ecossistema, ver Gomes *et al.* (2016).

A discussão de políticas públicas aqui realizada pode ter várias vertentes, e escolhas precisam ser feitas. Por exemplo, apoiar as fases iniciais do processo de desenvolvimento de biofármacos, via *startups*, articulação universidades-hospitais-*startups* e assemelhados, pode requerer relativamente poucos recursos, exigindo várias ações de articulação de atores. É preciso ter em conta que, como regra, poucos desenvolvimentos iniciais chegam ao mercado como medicamento, e os dispêndios mais vultosos ocorrem nas fases clínicas posteriores. Apoiar apenas o desenvolvimento inicial laboratorial, se ação isolada, pode desenvolver a ciência e a tecnologia, mas não necessariamente desenvolve negócios, não necessariamente gera valor novo.

Outra vertente seria apostar no licenciamento de medicamentos produzidos por farmacêuticas multinacionais. Há dois objetivos aqui: *i*) prover o SUS de medicamentos que seriam mais baratos se comparados com os vendidos diretamente pelas empresas detentoras das respectivas marcas; e *ii*) desenvolver capacidade local de produção, uma vez que a produção de medicamentos biotecnológicos é extremamente complexa. Apostar-se que as entidades e empresas brasileiras envolvidas apresentem curva de aprendizado em produção. Assim, ainda que, ao menos num primeiro momento, não se envolvam na produção de medicamentos das últimas gerações tecnológicas, a partir da produção mais conhecida de gerações anteriores, poderá haver a migração para desenvolvimentos mais robustos.

Como o assunto é relativamente novo e há muito desconhecimento a seu respeito, o texto segue com revisão bibliográfica sobre biotecnologia em sua vertente moderna, proteínas e anticorpos monoclonais (seção 2). Na seção 3, passamos para o processo de desenvolvimento e produção de biofármacos, necessário para que se possa ter concretude nas políticas. O texto segue, na seção 4, discutindo a indústria de biofármacos no mundo, incluindo os chamados biossimilares, item que é finalizado com os principais desafios dessa indústria.

Toda a pesquisa anterior nos dá lastro para levantamentos no Brasil – regulação, estratégias, visão da cadeia de valor e do ecossistema.

A síntese final abarca possibilidades de políticas públicas.

2 DEFININDO CONCEITOS: BIOTECNOLOGIA MODERNA, ANTICORPOS MONOCLONAIS, BIOFÁRMACOS

Nesta seção, definimos com maior precisão os principais termos e conceitos relacionados a biofármacos e sua produção. Faremos isso procurando um difícil equilíbrio: manter o rigor, mas sem hermetismo, procurando atingir um público mais amplo do que o especializado.

2.1 Biotecnologia: definição moderna

Biotecnologia possui definições abrangentes. A Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO)² a define como o “termo dado para o uso de plantas, animais, micro-organismos e processos biológicos para atingir avanços nas áreas da indústria, medicina e agricultura”. Descreve ainda que o seu desenvolvimento busca impactar positivamente a sociedade, com o uso e as aplicações de produtos e técnicas específicas.

A história da biotecnologia se iniciou há milhares de anos, com o uso da fermentação em diversos processos industriais, sendo esta uma forma de bioprocessamento. Esta técnica fabrica produtos usando células vivas, como leveduras e bactérias ou componentes moleculares de seus mecanismos de produção, como as enzimas e proteínas que catalisam as reações bioquímicas. Produtos como antibióticos, anticoncepcionais, aminoácidos, vitaminas, solventes industriais, pigmentos, pesticidas, entre outros, são resultados de processos que utilizam micro-organismos.

A partir de 1950, iniciaram-se experimentos utilizando moléculas biológicas, tendo início uma nova fase da biotecnologia. A Organização de Inovação em Biotecnologia (BIO) (até 2016 conhecida como Organização da Indústria de Biotecnologia), define a nova biotecnologia como “o uso de processo celular e biomolecular”, como o DNA e as proteínas, “para a resolução de problemas ou [para] fazer produtos úteis” (BIO, 2007). Segundo a BIO, há três frentes principais no uso da biotecnologia: cura, energia e alimentação para o mundo (*heal, fuel e feed the world*), com o combate e a prevenção de doenças,

2. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (2017). Biotechnology. Disponível em: <<http://www.unesco.org>>.

uso de processos biológicos na melhoria e eficiência de processos industriais e no aumento dos rendimentos na agricultura.

Essa nova fase da biotecnologia também aconteceu a partir do desenvolvimento da engenharia genética. Um dos marcos foi a publicação, em 1973, pelos pesquisadores Stanley Cohen da Universidade Stanford e Herbert Boyer da Universidade da Califórnia, de uma nova técnica de DNA recombinante – um método de reprodução de proteínas em células de cultura sob condições controladas – reproduzindo novo DNA em bactéria (BIO, 2007).

Os processos biotecnológicos atuais envolvem, primeiramente, o desenvolvimento aplicando a engenharia genética. Na produção, por sua vez, são usados processos de fermentação microbiana para a elaboração de produtos biotecnológicos.

A aplicação de biotecnologia na área médica é vasta. Segundo Díaz (2011), há desenvolvimentos nas áreas de terapia gênica, clonagem, mapeamento genético, farmacogenômica (desenvolvimento de fármacos adaptados à genética de cada indivíduo), bem como o desenvolvimento de biofármacos.

2.2 O papel das proteínas

Proteínas são macromoléculas orgânicas presentes em qualquer ser vivo e têm um papel fundamental no organismo, pois participam de praticamente todos os processos celulares. Possuem funções construtoras e reparadoras; as formas mais conhecidas são as enzimas, proteínas de sinalização, proteínas do sistema imunológico (como os anticorpos) e proteínas estruturais. São formadas pela sequência de vários aminoácidos que, a partir de suas interações complexas, dão a cada proteína sua funcionalidade. A seguir, faz-se uma revisão geral dos conceitos básicos.³

O DNA (ácido desoxirribonucleico) é um conjunto de moléculas biológicas que, entre outras funções, contém a informação de produção e gerenciamento de proteínas. Ele é encontrado no núcleo de uma célula e, com algumas exceções,

3. Baseado em Amgen (2017), *Discovering and developing medicines*. Disponível em: <goo.gl/19PB4M>. Amgen é uma empresa do ramo biotecnológico.

cada célula de um organismo possui uma cópia completa do DNA desse organismo. A informação no DNA é armazenada como um código composto por quatro blocos de construção básicos, chamados nucleotídeos. A ordem dos nucleotídeos forma diferentes genes e cada gene contém as instruções para uma proteína específica. Os genes no DNA de uma determinada célula podem ser ativos (ativados) ou inativos (desativados), dependendo da função e das necessidades da célula. Uma vez que um gene é ativado, a informação que ele contém é usada para fazer, ou “expressar”, a proteína para a qual codifica. Muitas doenças resultam de genes que estão incorretamente ativados ou desativados.

Células são as unidades básicas de qualquer organismo vivo que, de acordo com sua complexidade, possuem diferentes tipos celulares com funções distintas. Todas as células possuem um *design* básico, são feitas de materiais comuns e operam essencialmente usando os mesmos processos. Por essa razão, a informação manual de DNA de uma célula pode ser lida e implementada por células de outros seres vivos, através de técnicas de engenharia genética. Devido à especificidade da interação de células e moléculas biológicas, o seu manuseio com o uso da tecnologia pode resolver problemas específicos. E com a diversidade da natureza, há inúmeras combinações que podem ser feitas, criando-se assim um vasto campo de estudo para a biotecnologia.

Na área da saúde, as técnicas de biotecnologia estudam vastamente as funções das proteínas e os mecanismos para sua produção. As proteínas de interesse podem ser sintetizadas (reproduzidas) através de técnicas de manipulação genética, como a do DNA recombinante. Este mecanismo consiste em “cortar e colar” segmentos de DNA para formar novas sequências, e, quando o DNA recombinante é inserido nas células, elas usam este modelo modificado para produzir a proteína codificada por esse DNA. As células que possuem DNA recombinante são conhecidas como células geneticamente modificadas ou transgênicas.

O processo básico é o seguinte: o gene que produz a proteína de interesse é identificado; depois, a sequência de DNA que contém o gene de uma amostra é separada; em seguida, é implementado o gene em um vetor ou em outros seres vivos; após isso, é feita a indução das células para ativar o gene e produzir a proteína desejada, e, por fim, se extrai e se purifica a proteína.

As proteínas recombinantes podem ser sintetizadas para inúmeras funções, visando serem mais eficientes ou mais nutritivas, entre outras qualidades desejadas. No entanto, as que possuem maior foco na área da saúde são voltadas para fins terapêuticos. As proteínas terapêuticas resultaram em novos tipos importantes de abordagens para tratamento de doenças. As principais proteínas terapêuticas podem ser classificadas conforme especificado a seguir.

- 1) Anticorpos monoclonais: proteínas projetadas para atingir invasores estrangeiros – ou células cancerígenas – pelo sistema imunológico. Os anticorpos terapêuticos podem atingir e inibir proteínas e outras moléculas no organismo que contribuem para a doença.
- 2) Peptídeos (*peptibodies*): proteínas manipuladas que possuem atributos de peptídeos e anticorpos.
- 3) Vacinas: estimulam o sistema imunológico para fornecer proteção, principalmente contra vírus. As vacinas tradicionais usam vírus enfraquecidos ou mortos para estimular o corpo a atacar o vírus real. A biotecnologia pode criar vacinas recombinantes com base em genes virais.

2.3 Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais constituem o tipo de proteína terapêutica que mais vem sendo estudado, e é a classe de biofármacos que mais cresce no mercado. São utilizados em pesquisas médicas, terapias e na medicina diagnóstica.

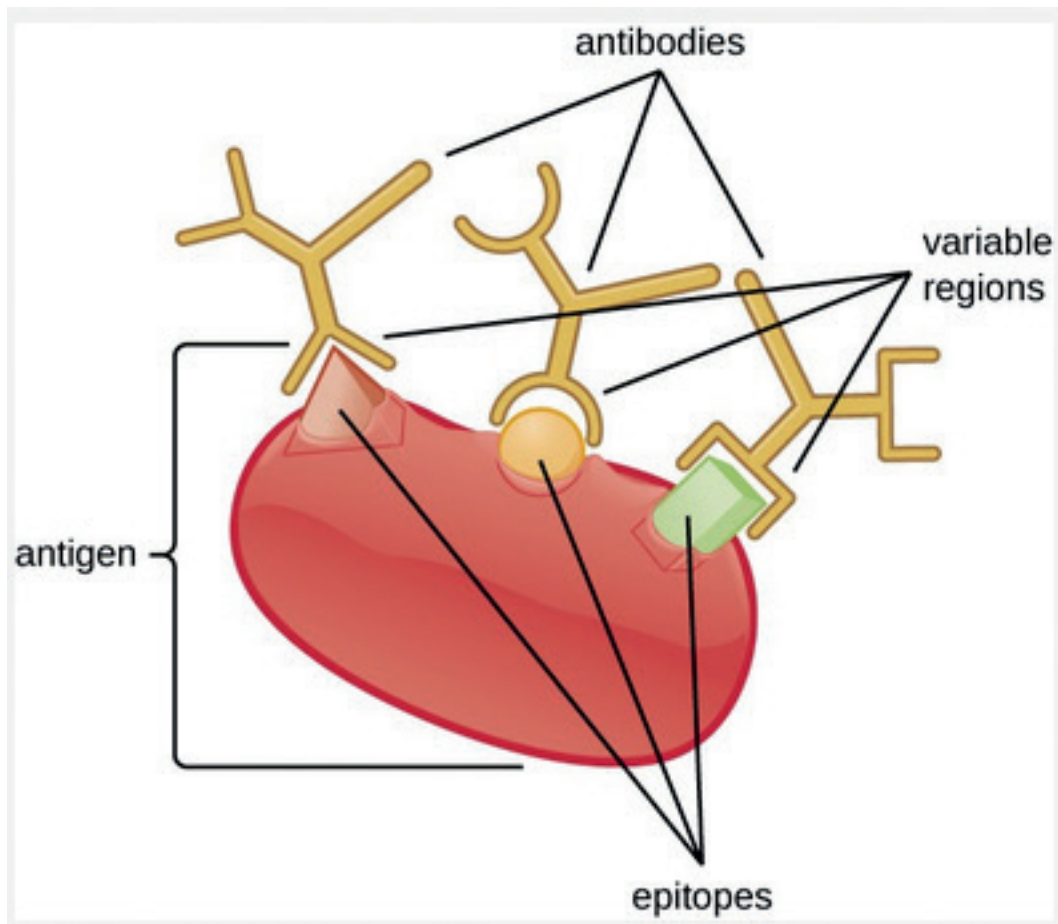
2.3.1 Descoberta e mecanismos de formação

Os anticorpos são um tipo de proteína, também conhecidos como imunoglobinas, que têm atuação extremamente específica para cada tipo de “invasor” (pode ser um vírus, bactérias ou células tumorais). Os anticorpos são produzidos e secretados por linfócitos B ou células B (que integram o sistema imunitário), em resposta à estimulação por antígenos. No organismo, existem diferentes tipos de células B e cada uma produz um tipo específico de anticorpo.

Na presença do antígeno, o linfócito imaturo que tiver os receptores equivalentes se torna um linfócito maduro e passa a se reproduzir. Esses linfócitos “guardam” a memória, se ativando rapidamente numa segunda exposição do mesmo antígeno.

Esses anticorpos específicos reconhecem o antígeno e ligam-se a uma parte específica dele chamada de epítopo. A maioria dos antígenos possuem diferentes epítomos em sua estrutura, podendo ser reconhecidos por mais de um linfócito, induzindo a produção de diferentes anticorpos, como pode ser visto na figura 1. Esta é a natureza do sistema imunológico e dos anticorpos policlonais, uma mistura heterogênea que possui diferentes fontes parentais de clones de linfócitos. Eles podem reconhecer e se ligar a muitos epítomos diferentes de um único antígeno. Devido a essa falta de especificidade e natureza heterogênea, existem várias limitações sobre a utilidade de anticorpos policlonais para fins terapêuticos e de diagnóstico.

FIGURA 1
Esquema da atuação do anticorpo na presença do antígeno



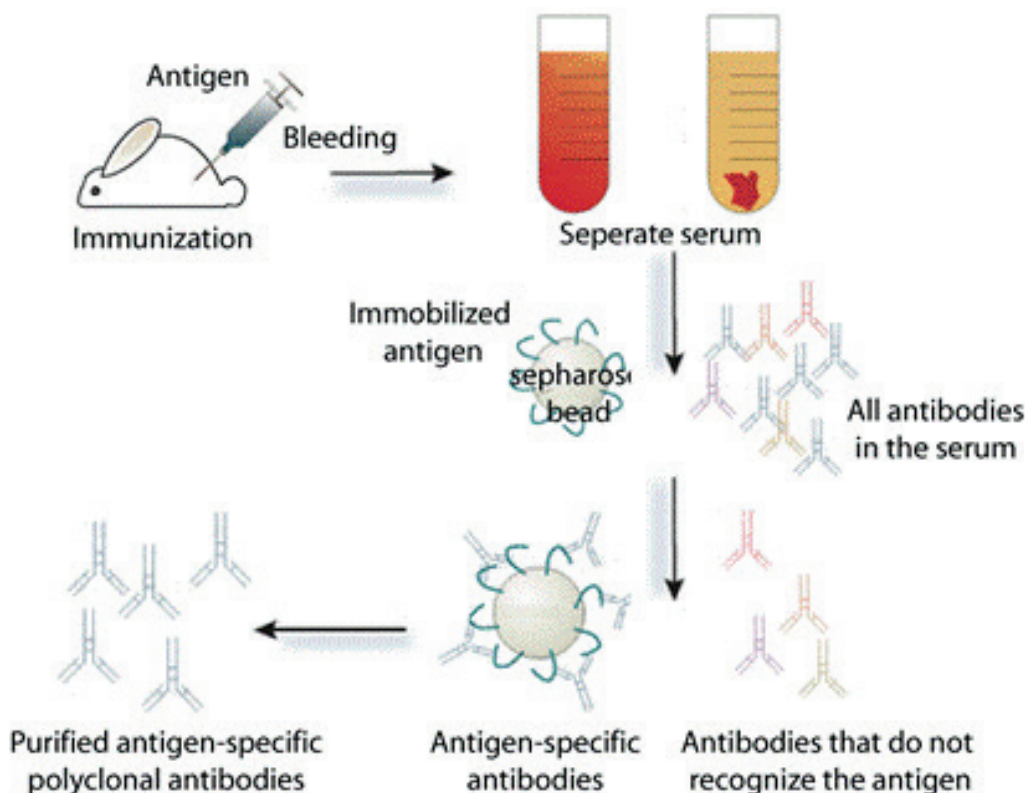
Fonte: Lumen Microbiology.

Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Os anticorpos policlonais podem ser produzidos a partir de um animal que sofre a injeção de um antígeno específico, o qual provoca uma resposta imunológica. Após a imunização, os anticorpos policlonais podem ser obtidos diretamente do soro (sangue que teve proteínas de coagulação e células vermelhas removidas) ou purificados para se obter uma solução que esteja livre de outras proteínas.

As principais vantagens da utilização desses tipos de anticorpos são relacionadas ao tempo de produção curto e ao baixo custo. São altamente estáveis, com alta afinidade (mesmo se ligando a mais de um epítipo, eles podem ajudar a amplificar a atuação da proteína), tolerantes e menos sensíveis a pequenas alterações de antígeno. Essa falta de especificidade também é parte de sua desvantagem, pois são propensos à variabilidade de lote para lote e têm atuação limitada.

FIGURA 2
O processo de geração de anticorpos policlonais



Fonte: Creative Diagnosis.

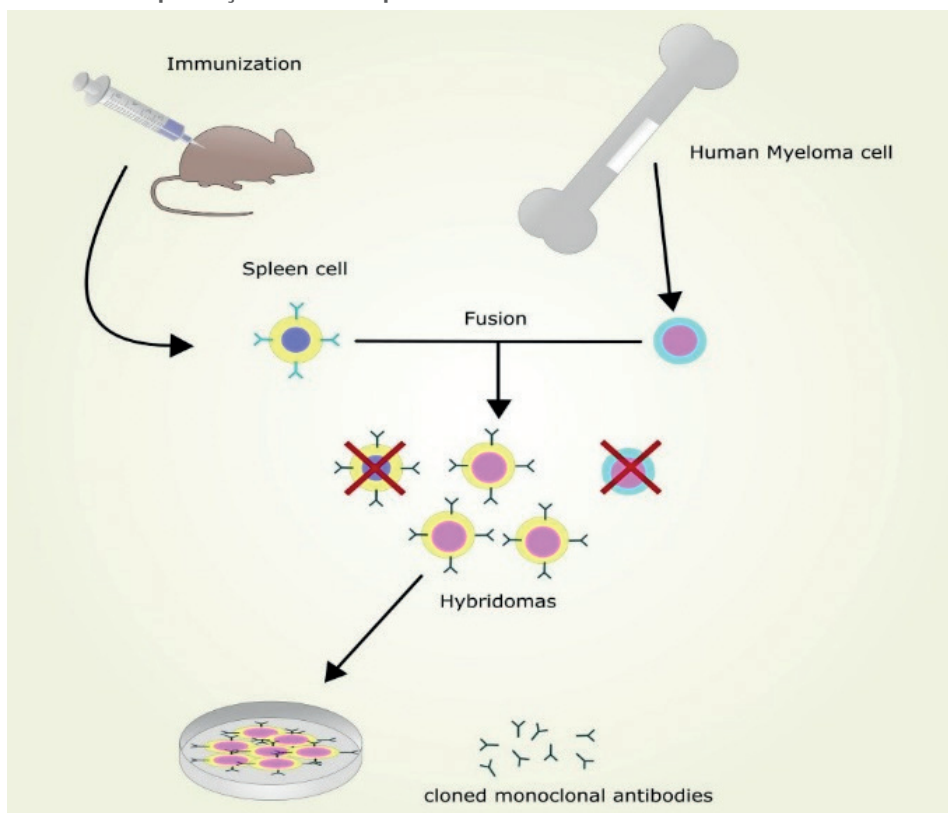
Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Em contrapartida, um anticorpo monoclonal (mAbs, sigla em inglês) é advindo de um único linfócito B (original), selecionado e replicado artificialmente (criando clones), ligando-se ao epítipo de uma única forma. Isto significa que os anticorpos monoclonais têm afinidade monovalente e apenas reconhecem o mesmo epítipo de um antígeno. A descrição do primeiro mAbs produzido foi divulgada na revista *Nature* em 1975, pelos cientistas César Milstein e Georges Köhler. A técnica utilizada produzia anticorpos a partir de linfócitos B gerados por camundongos.

Ao contrário dos anticorpos policlonais, que são produzidos em animais vivos, os anticorpos monoclonais são produzidos usando técnicas de cultura de tecidos. O processo começa com a injeção do antígeno desejado em um animal, muitas vezes um camundongo. Uma vez que o animal desenvolve uma resposta imune, os linfócitos B são isolados do baço do animal e fundidos (hibridização) com uma linha celular de mieloma (célula tumoral), criando hibridomas imortalizados com células B e mieloma. Com a hibridização, as células resultantes têm a característica de produzir anticorpos homogêneos e reprodução ilimitada (típica das células tumorais). A fusão *in vitro* cria um hibridoma e pode se multiplicar indefinidamente *in vitro* enquanto produz grandes quantidades de anticorpos específicos para um único determinante antígeno. Essa técnica ficou conhecida como tecnologia hibridoma.

As principais vantagens dos anticorpos monoclonais são atreladas ao reconhecimento altamente específico de um único epítipo de um antígeno; as linhas de células de hibridoma têm a capacidade de produzir quantidades ilimitadas de anticorpos, alta consistência entre experimentos, entre outras. As desvantagens são referentes ao seu processo de produção, pois desenvolver um monoclonal leva tempo e requer habilidades técnicas especiais, com altíssimos custos. A especificidade também tem seus pontos negativos, uma vez que tais técnicas podem ser muito particulares para detectar em uma variedade de espécies e serem vulneráveis à mudança de epítipo, pois mesmo uma ligeira alteração na conformação pode levar a uma redução dramática da capacidade de ligação.

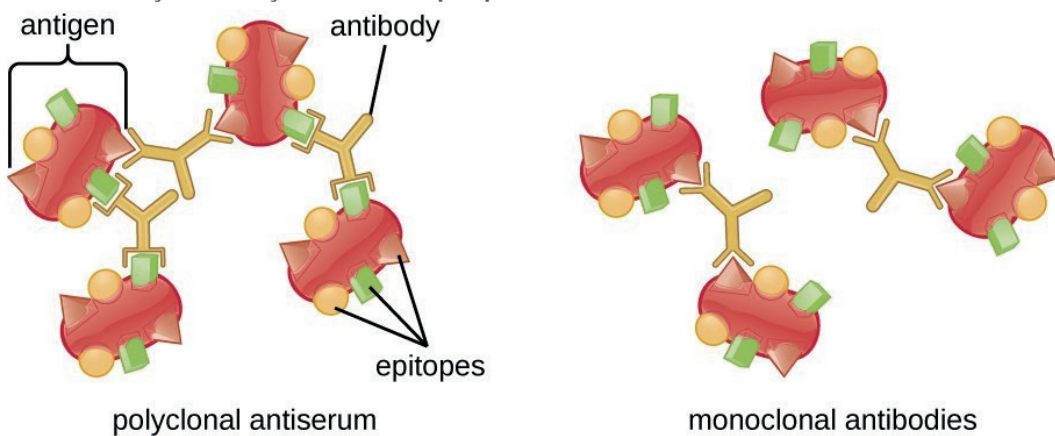
FIGURA 3
Processo de produção de anticorpos monoclonais



Fonte: Creative Diagnosis.

Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

FIGURA 4
Diferença de atuação dos anticorpos policlonais e monoclonais



Fonte: Creative Diagnosis.

Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Os anticorpos monoclonais podem ser classificados em murinos, quiméricos, humanizados e humanos, segundo o tipo de cadeias que compõem a estrutura do anticorpo (Wako, 2014).

Os murinos foram os primeiros mAbs desenvolvidos, a partir de camundongos. Foi feita a hibridização da linha celular de mieloma do animal com células imunitárias. Começaram a ser utilizados em tratamentos terapêuticos, mas logo foi constatado que o uso contínuo em terapia estimulava uma reação imunológica ao próprio anticorpo, devido à sua origem, segundo informações da empresa do ramo Recepta Biopharma.⁴ As aplicações desses anticorpos foram continuadas nas pesquisas científicas e eles foram largamente utilizados na medicina diagnóstica.

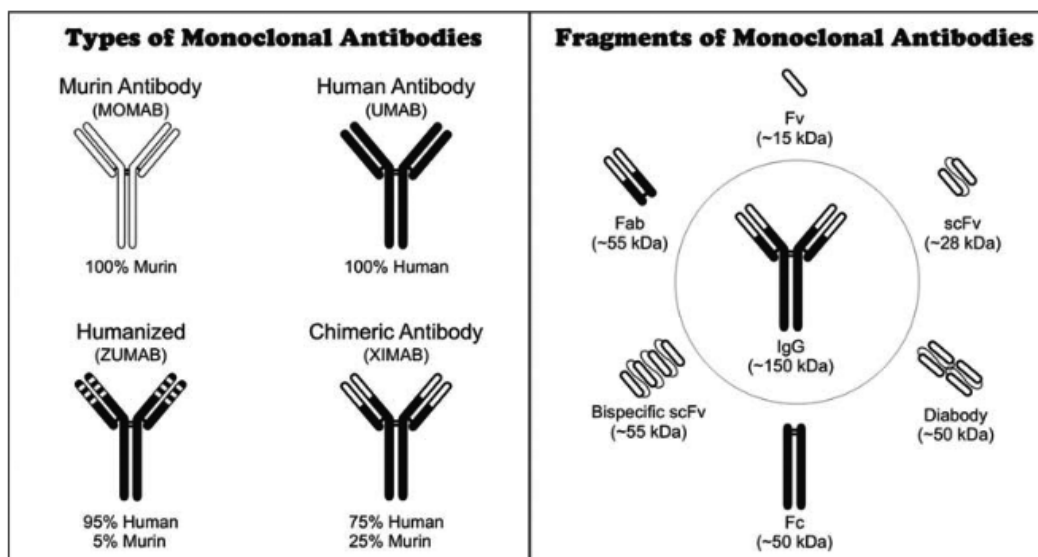
O uso terapêutico dos anticorpos monoclonais voltou a ser estudado a partir dos avanços na engenharia genética e dos processos biotecnológicos. Para evitar a reação imunológica do organismo aos mAbs, os genes responsáveis pela produção de anticorpos podem ser modificados, sem se alterar, entretanto, a afinidade do anticorpo com determinado antígeno, resultando em compostos altamente específicos. Os primeiros desenvolvimentos geraram os anticorpos quiméricos, que são híbridos humano-camundongo, obtidos pela substituição de algumas regiões das cadeias dos anticorpos dos camundongos por cadeias humanas.

Entretanto, ainda apresentavam reação imunológica em humanos. No avanço para eliminar ou minimizar os efeitos imunológicos, foram desenvolvidos os anticorpos humanizados, que apresentam somente as regiões mínimas (parte integrante das cadeias variáveis) do anticorpo de camundongo, sendo o restante composto da molécula de anticorpo humano (BIO, 2007).

Os anticorpos humanos são obtidos através de uma técnica, ainda experimental, na qual se utilizam animais transgênicos que, ao transportarem genes humanos, podem produzir anticorpos humanos específicos a determinado antígeno, de acordo com a empresa Wako.

4. Para mais detalhes, ver: <<https://goo.gl/o56gQE>>.

FIGURA 5
Tipos de anticorpos monoclonais



Fonte: Pucca *et al.* (2011).

Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

2.3.2 Aplicações dos anticorpos monoclonais

Devido a essa especificidade, os anticorpos monoclonais são largamente utilizados no combate (uso terapêutico) ou detecção (medicina diagnóstica) de antígenos. As aplicações são inúmeras: vacinas, purificação de antígenos, terapia anticâncer, artrites reumatóides e componentes em *kits* para diagnóstico de inúmeras doenças.

Em relação à medicina diagnóstica, o uso de anticorpos monoclonais como ferramenta de diagnóstico se deve ao fato de eles localizarem substâncias, mesmo em quantidades mínimas, com grande acurácia. Geralmente, a ligação antígeno-anticorpo é detectada por alteração de cor, por fluorescência, ou por emissão de radioatividade.

Quanto ao uso terapêutico, os mAbs podem ser aplicados no tratamento de doenças, já sendo utilizados em alguns tipos de câncer. Segundo informações da Sociedade Americana de Câncer (American Cancer Society), a agência reguladora dos Estados Unidos, a US Food And Drug Administration (FDA), já aprovou mais de doze tipos de anticorpos monoclonais no combate de certos tipos de câncer.

Os estudos na área oncológica só aumentam. Isto se deve à capacidade desses anticorpos de reconhecer antígenos específicos de tumores e induzir uma resposta imune contra as células cancerosas. Os anticorpos monoclonais podem ter sua estrutura modificada, podendo atuar como portadores de radioisótopos ou toxinas às células cancerosas, ou também fornecer quimioterapia seletiva para uma célula cancerosa, evitando ataque a células saudáveis (BIO, 2007).

Existem diferentes tipos de mAbs que são empregados nos tratamentos oncológicos, segundo a American Cancer Society (2017). Um deles é o chamado anticorpo monoclonal “nu” (*naked*), que age sozinho, sem a presença de fármacos ou material radioativo. Sua ação varia, sendo que alguns podem estimular a resposta do sistema imunológico se associando às células cancerígenas (aumentar o estímulo), ou direcionar os pontos de controle do sistema imunológico, ou agir diretamente no bloqueio do antígeno sobre células cancerosas.

Ainda segundo informações da associação, outro tipo empregado é o conjugado (*conjugated*), que pode conter medicamentos quimioterápicos ou partículas radioativas, agindo diretamente nas células cancerígenas. Por sua vez, os anticorpos biespecíficos (*bispecific*) são compostos de dois mAbs diferentes que podem ser anexados a duas proteínas diferentes ao mesmo tempo. Ao se ligar a ambas as proteínas, este fármaco reúne as células cancerosas e as células imunes, como forma de provocar o sistema imunitário a atacar as células cancerígenas.

Os efeitos colaterais associados aos tratamentos oncológicos usando mAbs tendem a ser menores que terapias quimioterápicos. Eles são administrados por via intravenosa.

2.4 Biofármacos

Fármaco é uma substância terapêutica usada para tratar, prevenir ou curar doenças. O tipo de medicamento mais familiar é um composto químico, como é o caso de analgésicos, antibióticos, antidepressivos e medicamentos para a pressão arterial. Esses produtos tradicionais são originados sinteticamente e possuem estruturas químicas definidas, pouco complexas, de forma que possam ser facilmente reproduzidas. O ingrediente ativo possui uma estrutura química e um tamanho pequeno em comparação com moléculas grandes e complexas, como proteínas.

Por seu turno, o biofármaco é a designação que foi dada a medicamentos originados a partir de processos biotecnológicos, nos quais o princípio ativo do medicamento é obtido através do emprego industrial de micro-organismos (células ou bactérias, por exemplo) ou células modificadas geneticamente. A Comissão Europeia (2013) se refere a medicamentos biológicos, também designados como “biofarmacêuticos”, englobando, sob essa denominação, as proteínas (hormônios, enzimas ou anticorpos monoclonais), os produtos derivados do sangue, os medicamentos imunológicos (como soros e vacinas), os alérgenos e os produtos de tecnologia avançada, tais como os medicamentos de terapia genética e celular.

O uso de células animais para fins terapêuticos já é bastante tradicional na área de saúde, principalmente na produção de vacinas e soros. É discutível se essas aplicações também são enquadradas na definição moderna de biofármacos, que está muito associada à manipulação genética. Por tal razão, essa indústria começou a ganhar maior espaço a partir do desenvolvimento da engenharia genética (especialmente após a técnica de hibridoma).

Os biofármacos se distinguem pela abrangência de moléculas de alta complexidade, podendo resultar em fármacos com alto grau de especificidade e eficácia. Por exemplo, uma molécula de aspirina (fármaco tradicional) contém 21 átomos, enquanto uma molécula biofarmacêutica pode conter entre 2 mil e 25 mil átomos (Otto, Santagostino e Schrader, 2014). Essas moléculas grandes são semelhantes ou idênticas às proteínas e outras substâncias complexas em que o corpo confia para se manter saudável.

TABELA 1
Principais diferenças entre fármacos tradicionais e biofármacos

Principais diferenças entre medicamentos sintéticos e biológicos		
	Fármacos sintéticos	Biológicos
Moléculas	Pequenas	Grandes
Estrutura	Simple	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simple e completa	Difícil e incompleta
Manufatura	<ul style="list-style-type: none"> • Previsível pelo processo químico • Cópias idênticas podem ser feitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variável, produzido por sistemas vivos • Impossível de realizar cópias idênticas
Patentes	Geralmente única	Múltiplas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente

Fonte: Interfarma (2017).

Obs.: Tabela reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Segundo a Comissão Europeia, o maior tamanho molecular de um biofármaco também pode trazer maior risco de ele ser reconhecido no organismo como um “corpo estranho”, gerando reações imunológicas indesejáveis, o que é o caso de medicamentos à base de proteínas.

A complexidade das moléculas de biofármaco se estende à sua produção, trazendo grandes desafios operacionais e tecnológicos. No caso das proteínas recombinantes, por exemplo, as “máquinas” são células vivas geneticamente modificadas que devem ser congeladas para armazenamento, descongeladas sem danos, e prosperar no ambiente incomum de um vaso de reação. As moléculas devem então ser separadas das células que as criaram, tudo sem destruir suas estruturas complexas e frágeis (Otto, Santagostino e Schrader, 2014).

A eficácia e segurança dos biofármacos, combinadas com resultados positivos em tratamento de doenças que não respondiam a tratamentos convencionais, estão impulsionando o desenvolvimento desta indústria. São incluídos nesta categoria uma variedade de produtos como vacinas, proteínas terapêuticas, sangue e componentes do sangue, tecidos, entre outros.

Um exemplo citado na matéria da Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Afinidades (Abifina) é que se pode “ensinar” uma bactéria a produzir uma proteína humana, incluindo no DNA dessa bactéria genes humanos que a direcionem a fabricar, por exemplo, somatotropina, que é o hormônio de crescimento humano. Extraíndo-se e se purificando o hormônio da bactéria é obtido o biofármaco. A matéria ainda cita que o mesmo procedimento pode ser feito com leveduras e muitos outros tipos de células (Melo, 2010).

Os componentes mais estudados na produção de biofármacos são os anticorpos monoclonais, hormônios e muitas outras proteínas com atividades terapêuticas relevantes. Um medicamento biotecnológico deve ser injetado ou infundido no corpo, a fim de proteger sua estrutura complexa – a via oral, devido à digestão, pode quebrar suas estruturas complexas.

Atualmente, há biofármacos no tratamento de anemias, hepatites, controle da rejeição de transplantes, cânceres, doenças autoimunes e algumas doenças do metabolismo.

2.4.1 Processo de desenvolvimento de biofármacos

De forma geral, a cadeia da indústria passa pelas fases de descoberta e desenvolvimento de produto, e então para a produção. Segue um modelo de processo de desenvolvimento de um biofármaco descrito pela empresa Amgen. O início é a seleção do alvo (ou *target*). O termo se refere à molécula específica do corpo que um medicamento é projetado para afetar.

Os cientistas estimam que existem cerca de 8 mil *targets* terapêuticos que podem fornecer a base para novos medicamentos, sendo que a maioria são proteínas como enzimas, fatores de crescimento, receptores celulares e moléculas de sinalização celular. A complexidade da biologia humana torna um desafio escolher bons alvos, o que pode levar muitos anos de pesquisa. Os cientistas buscam descobrir o papel do *target* no processo de desenvolvimento da doença.

Os mecanismos mais usados para melhor entendimento do desenvolvimento da doença são a cultura de células, o estudo entre espécies, a bioinformática (análise de dados de outros estudos), os biomarcadores, entre outros. Os biomarcadores são substâncias, geralmente proteínas, que podem ser usadas para medir uma função biológica, identificar um processo de doença ou determinar respostas para uma dada terapia. Eles são usados também em diagnósticos para prognóstico.

O passo seguinte é identificar um composto que afeta o *target* da maneira desejada. No desenvolvimento de fármacos sintéticos, a triagem é iniciada utilizando sistemas automatizados. No caso dos produtos biológicos, é utilizada a engenharia genética. Por exemplo, se o objetivo é bloquear a proteína alvo com um anticorpo, uma abordagem comum é expor os camundongos ao *target*, de modo a induzir seus sistemas imunológicos a produzir anticorpos contra essa proteína. As células que produzem esses anticorpos específicos são então extraídas e manipuladas para criar uma nova linha celular.

Geralmente, essa fase do desenvolvimento é feita em universidades e centros de pesquisas. Desse ponto em diante, a partir de um biofármaco com teste promissor, empresas de biotecnologia passam a fazer estudos pré-clínicos, para, se obtiverem sucesso, iniciar o estudo em humanos. Os modelos de linha celular diminuíram o número de animais necessários para testes e ajudaram a acelerar o processo de desenvolvimento de fármacos. Alguns testes em animais ainda são necessários para garantir que o fármaco

não interfira com as funções biológicas complexas que são encontradas apenas em formas de vida superiores.

Na fase posterior, pode-se solicitar ao órgão regulador para iniciar testes em humanos. Existem três fases de pesquisa clínica, conforme explicitado a seguir.

- 1) Fase I: testes em 20 a 80 voluntários saudáveis e, às vezes, pacientes. Os principais objetivos são avaliar a segurança e a tolerabilidade, assim como explorar como o fármaco em teste se comporta no corpo.
- 2) Fase II: testes em 100 a 300 pacientes. O objetivo é avaliar a efetividade e determinar a melhor dosagem.
- 3) Fase III: testes envolvendo 500 a 5 mil pacientes. O objetivo é comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade do medicamento de teste com outro medicamento ou um placebo.

Portanto, quando um fármaco apresenta um potencial de monetização, as empresas iniciam testes de segurança e eficácia, e todas as etapas seguintes passam a ser supervisionadas por órgãos reguladores, como a Anvisa, no Brasil, a FDA, nos Estados Unidos, e a European Medicines Agency (EMA), na União Europeia. Caso o composto passe por todas as etapas anteriores, a indústria farmacêutica faz uma nova análise do medicamento (*new drug analysis* – NDA) antes de iniciar sua comercialização.

O desenvolvimento de novos medicamentos passa pelo laboratório e, normalmente, ganha forma por patentes. As patentes nos Estados Unidos, por exemplo, duram vinte anos e são elegíveis de exclusividade por pelo menos cinco anos. Após esse período, as fórmulas originais podem ser vendidas através de genéricos idênticos aos seus produtos originais em força, forma de dosagem e rota de administração.

2.4.2 Processo de produção de biofármacos

A produção industrial do biofármaco é um processo complexo. Isso se deve ao fato de serem utilizados organismos vivos para sua produção, o que requer condições específicas para que produzam produtos consistentes. A consistência do processo produtivo é vital, pois pequenas variações nas etapas podem resultar em alterações do produto, que prejudicam a eficácia ou segurança do medicamento.

Segundo informações da Comissão Europeia (2013), são necessários 250 ensaios em processo na fabricação de um medicamento biológico, em comparação com uma média de cinquenta de uma molécula pequena de um medicamento tradicional.

Os biofármacos mais explorados atualmente são as proteínas terapêuticas (mAbs, peptídeos, proteínas recombinantes) e podem ser produzidos através de diferentes plataformas, a depender do tipo de proteína desejada. Podem ser usados sistemas de expressão de não mamíferos (bactérias, plantas, insetos) e sistemas de expressão em mamíferos. Estes últimos contêm as condições mais aptas para produzir proteínas complexas, devido a similaridades com o organismo humano.

Os sistemas de expressão não mamíferos como o bacteriano, por exemplo, possuem vantagens de crescimento celular rápido e altos rendimentos. Os sistemas bacterianos são geralmente utilizados para a produção de proteínas não glicosiladas, incluindo alguns mAbs, hormônios, citocinas e enzimas.

A produção, qualquer que for o sistema de expressão, necessita de conhecimentos em processos biológicos fermentativos, sistemas de purificação de altíssima *performance*, metodologias de controle de qualidade de altíssima sensibilidade e diversidade, entre muitos outros temas, conforme relatado por Carlos Alberto Melo (Melo, 2010).

Os anticorpos podem ser produzidos *in vitro* (em meios de cultura) ou *in vivo* (no líquido ascítico no abdômen de camundongos). O processo de fabricação *in vitro* começa com cultura celular. Células são inicialmente colocadas em placas de Petri ou frascos contendo um caldo líquido com os nutrientes de que necessitam para seu crescimento. Durante o processo de expansão, as células são transferidas sequencialmente para biorreatores. Controles rigorosos são necessários para garantir a qualidade e consistência do produto final: temperatura, PH, concentração de nutrientes e níveis de oxigênio. São realizados testes frequentes para evitar a contaminação por bactérias, leveduras e outros micro-organismos.

Após o processo de crescimento, a proteína desejada é isolada das células e dos meios de crescimento. Várias tecnologias de filtragem são usadas para isolar e purificar as proteínas com base em seu tamanho, peso molecular e carga elétrica. A proteína purificada é tipicamente misturada com uma solução estéril que pode

ser injetada ou infundida. As etapas finais são preencher frascos ou seringas com doses individuais do medicamento consumado, rotulá-los, embalá-los e disponibilizá-los para o mercado.

Os biossimilares, análogos aos genéricos, são versões de produtos biológicos patenteados. Precisam passar por aprovações do órgão regulador e o processo é muito mais complexo que no caso dos genéricos (químicos), pois geralmente se realizam testes clínicos, o que encarece seu preço final. O seu mercado ainda é recente e deve crescer nos próximos anos.

2.5 Síntese: aspectos tecnológicos e questões econômicas

Biofármacos apresentam inúmeras dificuldades tecnológicas, que se traduzem em incertezas e riscos. A base científica inerente aos biofármacos é diferente da base científica inerente aos fármacos de síntese química: a indústria química possui mais de um século de desenvolvimento, acumulando conhecimento explícito e tácito, tendo desenvolvido, ao longo do tempo, sistemas de controle de processos, acumulado dados que permitem fazer análises de risco e codificado conhecimento que possibilita sua difusão em maior escala; os processos da biotecnologia moderna são extremamente novos, sem acúmulo suficiente que propicie codificação em sistemas de controle de experiências de laboratório e de produção em escala industrial.

A complexidade em tamanho das moléculas e em compostos obtidos por processos biotecnológicos e as incertezas na sua produção – estamos lidando com seres vivos, com menor previsibilidade – são enormes desafios para o desenvolvimento da indústria de biofármacos.

Na próxima seção, serão abordados aspectos econômicos dessa indústria, que vem crescendo em importância.

3 INDÚSTRIA DE BIOFÁRMACOS

Um dos primeiros produtos biotecnológicos foi a insulina humana, desenvolvida no final de década de 1970, entrando no mercado a partir de 1982. Esse tipo de insulina, produzida a partir de técnicas de DNA recombinante, ganhou espaço antes ocupado

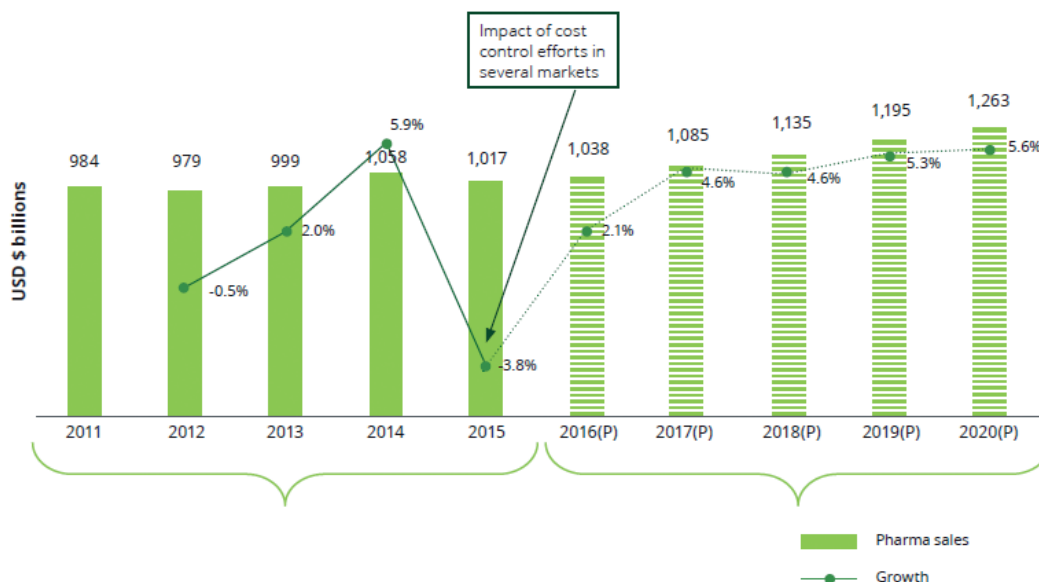
pelas insulinas animais. Acompanhando a evolução da engenharia genética, a indústria de biofármacos vem crescendo desde então. As próximas subseções contêm uma visão geral do segmento de biofármacos da indústria farmacêutica.

3.1 Panorama mundial da indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica é composta por empresas de pesquisa, desenvolvimento, manufatura e distribuição de medicamentos para uso humano ou animal. As vendas globais de produtos farmacêuticos tiveram retração em 2015 devido ao efeito da taxa de câmbio no ano e ao impacto dos esforços de controle de custos em vários mercados. No entanto, segundo a Deloitte (2017), as vendas deverão crescer no período 2016-2020 a uma média de 4,4% ao ano (a.a.), com projeção de US\$ 1,2 trilhão em 2020, devido à crescente indústria de medicamentos inovadores que, apesar dos altos preços, vêm evoluindo em vendas e devem continuar a movimentar o mercado nos próximos anos.

GRÁFICO 1
Vendas globais de produtos farmacêuticos e projeções

(Em bilhões de dólares)



Fonte: Deloitte (2017).

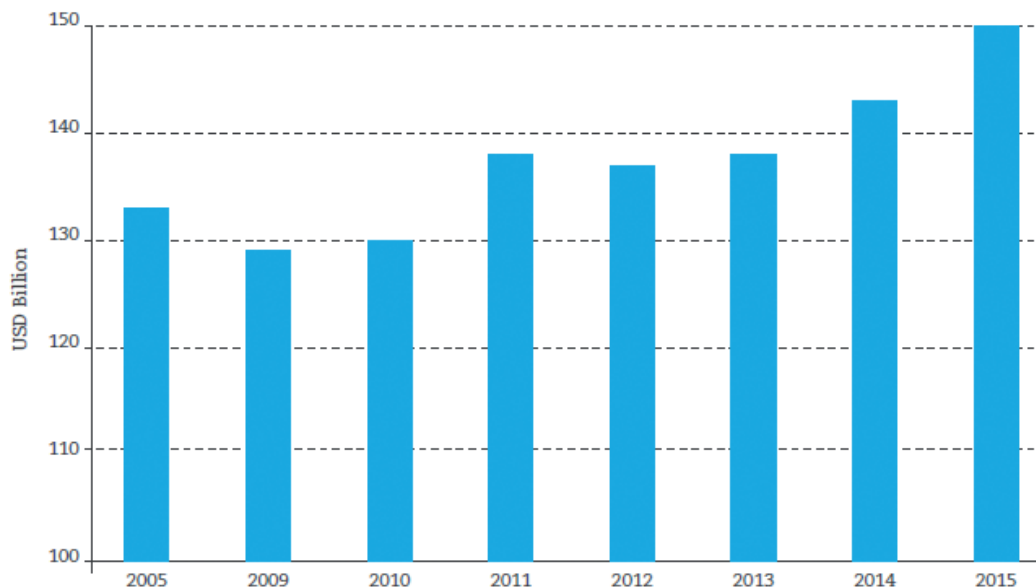
Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Os gastos globais em saúde devem atingir US\$ 8,7 trilhões em 2020. Essas previsões consideram, além dos biofármacos, o aumento do consumo de medicamentos em geral devido ao crescimento das doenças crônicas associadas ao aumento da urbanização, da renda da população, sedentarismo, mudança em dietas e aumento da obesidade, e ao rápido envelhecimento da população mundial. Estima-se que a expectativa de vida aumente um ano por ano até 2020 e que haja crescimento anual de 8% da população de idosos até 2020. A Deloitte (2017) ainda estima que 50% dos gastos mundiais em saúde de 2020 (US\$ 4 trilhões) serão relacionados a doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias.

Os Estados Unidos, a Europa Ocidental e o Japão apresentam os maiores gastos *per capita* em saúde, além de forte proteção de propriedade intelectual e processos regulatórios relativamente menos burocratizados. É previsto que esse cenário deva continuar, com a América do Norte respondendo por quase metade dos gastos mundiais nessa área. Os Estados Unidos lideraram, em 2016, as vendas de medicamentos, vindo, em seguida, Japão, China, Alemanha e França; o Brasil ficou em 8º lugar entre os maiores mercados mundiais, segundo informações da Interfarma (2017). Os gastos anuais em saúde nos Estados Unidos foram superiores a US\$ 3 trilhões em 2015, correspondendo a mais de 17% do produto interno bruto (PIB) do país. Os gastos públicos totalizaram 47% do total. O total de vendas de fármacos foi de US\$ 333 bilhões (1,9% do PIB; 10,7% do total gasto em saúde), sendo 21% em genéricos e 70% de medicamentos patenteados.

Em 2015, os países emergentes responderam por 23% das vendas globais de medicamentos, mas ainda investem pouco no setor, média de 4% a 6% do PIB (contra média de 10% nos países desenvolvidos), destacando-se a indústria de genéricos. Além do que tange ao investimento, há poucas condições que propiciem o desenvolvimento da indústria nos países emergentes: falta de transparência nos processos regulatórios, falta de proteção efetiva nos direitos de propriedade intelectual, falta de clareza na política de preços, entre outros, de acordo com o Departamento de Comércio dos Estados Unidos (2017).

GRÁFICO 2
Gastos globais em P&D da indústria farmacêutica
(Em bilhões de dólares)



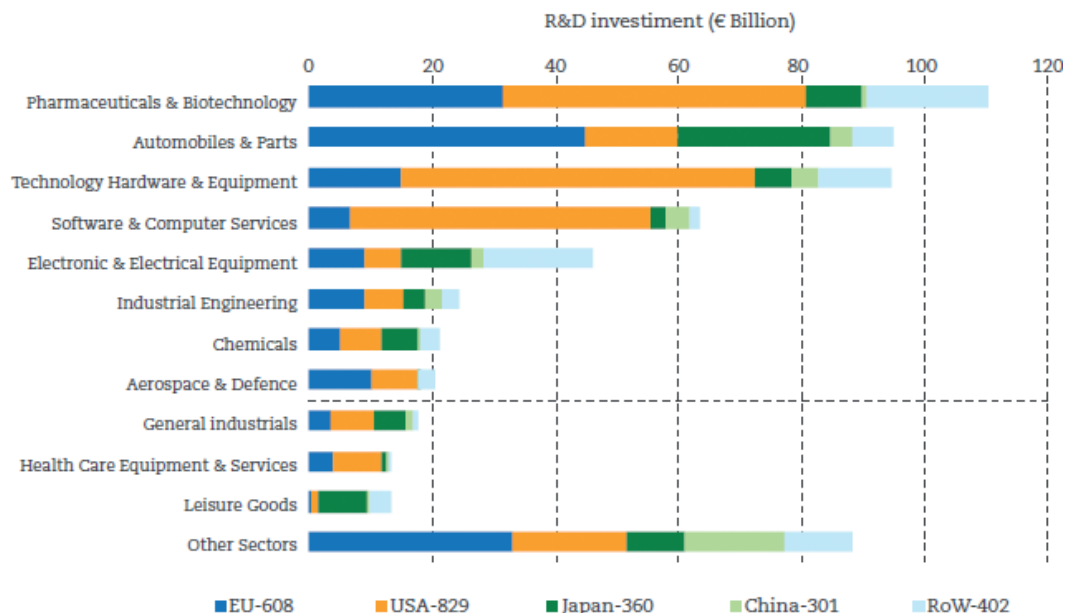
Fonte: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

A indústria tem sido consistentemente mais inovadora nos Estados Unidos, sendo que cerca de 20% de seu faturamento anual é investido em P&D (cerca de US\$ 50 bilhões/ano). Essa representatividade pode ser notada no gráfico 3. Por essa razão, o país foi responsável por mais de 50% das novas moléculas lançadas no mundo na década passada. Entretanto, a agência americana afirma que a P&D dos Estados Unidos está perdendo competitividade, devido a economias emergentes da Ásia, como China e Cingapura. Estes países vêm promovendo políticas para atrair investimentos no setor.

O ambiente dos Estados Unidos propicia o desenvolvimento e a comercialização de fármacos com poucas barreiras de mercado. Possui um forte sistema de propriedade intelectual, que recompensa a inovação através de robusta proteção de dados e patentes, tendo um dos sistemas regulatórios considerado o mais rigoroso do mundo. Possui também, sólidas instituições acadêmicas, décadas de financiamento estatal em pesquisa e um dos maiores mercados de preço livre para farmacêuticos do mundo, o que acaba atraindo a maioria dos investimentos de *venture capital* globais (Reynolds, Zylberberg e Campo, 2016).

GRÁFICO 3
Representatividade de gastos em P&D
(Em bilhões de euros/ano)



Fonte: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations.
Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Além disso, segundo os autores antes mencionados, outros fatores tornam o ambiente americano único, tais como a alta renda *per capita*, o acesso incomparável à saúde (privada), a grande população idosa, a cultura de prolongamento de fim da vida, as altas taxas de doenças crônicas e o consumo de medicamentos, e uma forte preferência dos consumidores por medicamentos inovadores.

3.2 Panorama geral da indústria de biofármacos

A nova era da biotecnologia e o desenvolvimento da indústria de biofármacos são recentes. Atualmente, a grande maioria das principais empresas farmacêuticas está desenvolvendo produtos biofarmacêuticos. Este mercado representa cerca de 20% do total da indústria e vem crescendo consistentemente nos últimos anos.

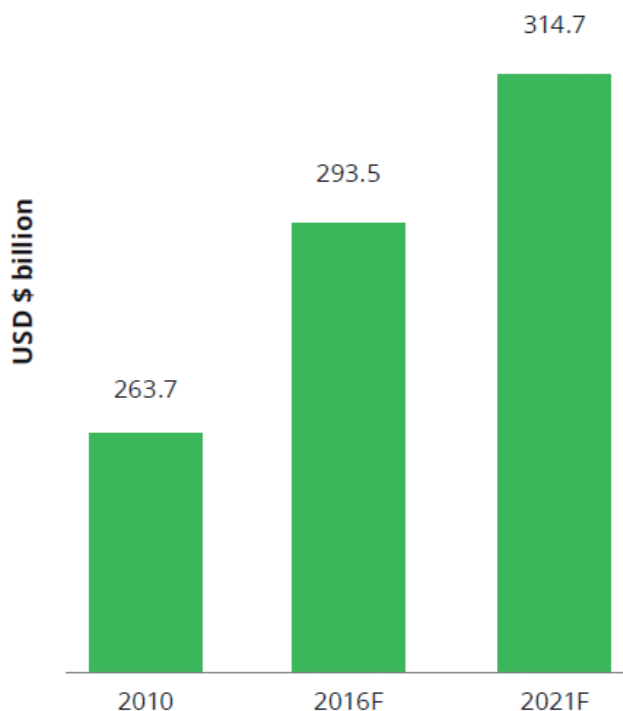
Entre as iniciativas, um caso de sucesso foi a Genentech, cofundada por Herbert Boyer e que, atualmente, faz parte do Grupo Roche. Ela utilizou tecnologia de DNA recombinante para a produção e venda de insulina. Como visto antes, esta técnica consiste em inserir no

genoma bacteriano um trecho de interesse do DNA humano, e conseguir uma quantidade significativa deste trecho de forma rápida e com baixo custo, através da reprodução naturalmente acelerada de bactérias, conforme relatado por Denise Golgher (2017).

O motivo do sucesso da Genentech foi aliar conhecimento e concepção de produtos com investimentos: o capital-semente do negócio foi de aproximadamente US\$ 250.000,00. Quando foi fundada em 1976, a empresa possuía o valor de US\$ 750.000,00 e dois anos depois fechou um acordo com a farmacêutica Eli Lilly, recebendo mais US\$ 500.000,00 em cada etapa concluída do planejamento. Em 1980, a empresa abriu capital na bolsa, com o valor de US\$ 35 milhões sem ao menos ter lançado qualquer produto no mercado, o que só aconteceu em 1982. Esse caso mostra o dinamismo da indústria de *venture capital* e de biofármacos norte-americana, sem par no mundo.

As vendas globais de biofármacos em 2016 superaram US\$ 250 bilhões e as projeções, segundo a Deloitte (2017), é que passem os US\$ 300 bilhões até 2021.

GRÁFICO 4
Faturamento global da indústria de biofármacos
(Em bilhões de dólares)



Fonte: Deloitte (2017).

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

A representatividade dos biofármacos dentro da indústria farmacêutica está aumentando. Cada um dos quinze bioprodutos mais vendidos possui faturamento anual maior que US\$ 2 bilhões, como é o caso do anti-inflamatório Humira,⁵ que gera US\$ 10 bilhões por ano (Otto, Santagostino e Schrader, 2014).

De forma geral, o crescimento do setor em escala mundial é mais lento do que o crescimento observado nos Estados Unidos, mas mantém sua consistência.

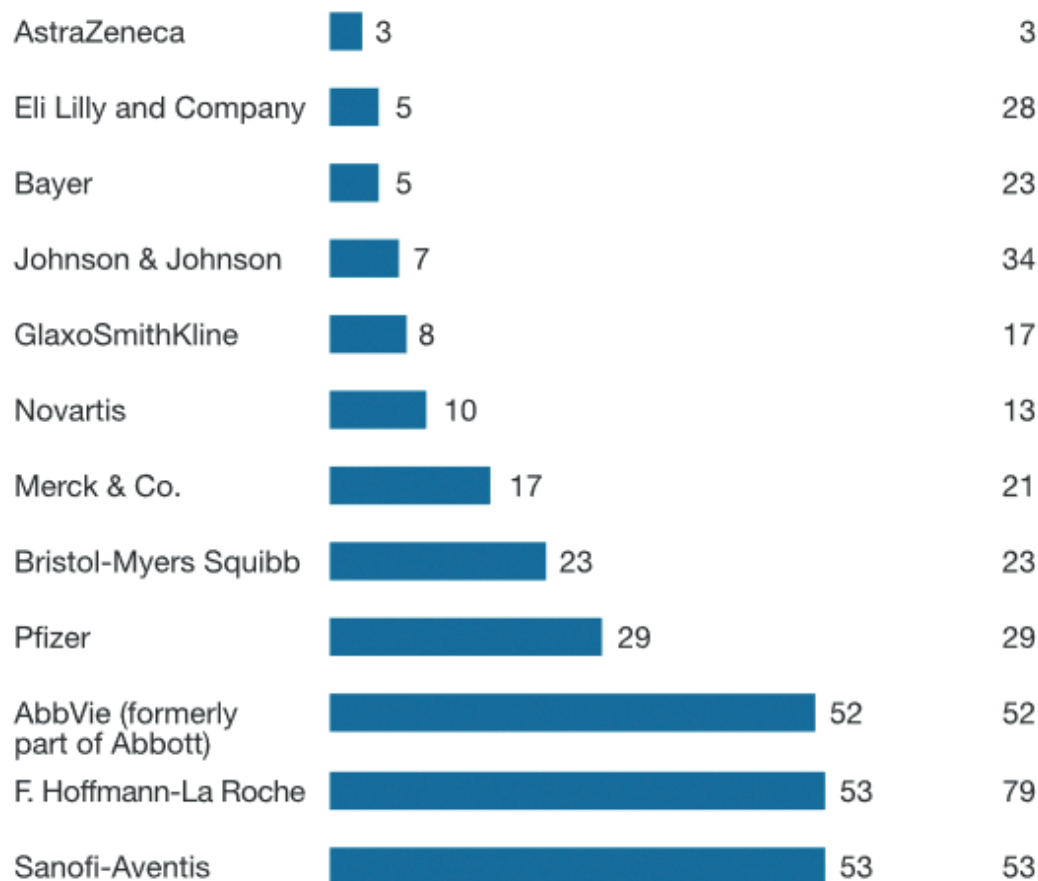
A indústria de biofármacos tem larga dominância dos Estados Unidos. Cerca de um terço dos novos fármacos em fase de testes clínicos ou aguardando a aprovação final do órgão regulador são biológicos no país. As áreas de biofármacos que devem receber maiores investimentos são oncologia, doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla, HIV/aids e artrite. São previstos avanços de biotecnologia aplicada na área terapêutica, como no tratamento de obesidade, que representou um mercado de US\$ 407 milhões em 2012, podendo chegar a US\$ 8,4 bilhões em 2022, segundo informações da Deloitte (2017). Até 2020, a movimentação da indústria de biotecnologia nos Estados Unidos deve ser em volta do aumento de medicina especializada no tratamento de hepatite e câncer, na detecção prévia de doenças e diagnóstico de pacientes, e no desenvolvimento de biossimilares, segundo dados da Deloitte (2017).

Assim como nos Estados Unidos, existe uma preferência mundial pelo investimento do capital de risco na oncologia, representando 29% de todos os investimentos de risco no setor, segundo relatório da BIO. Logo em seguida, segue um conjunto de doenças infecciosas, com 11% do total de investimentos de risco.

Em relação às empresas, é notável o investimento crescente de grandes multinacionais farmacêuticas, sendo que algumas delas já possuem mais da metade de seus faturamentos em biofármacos, como visto no gráfico 5. Esses grupos buscam aumentar a atuação em vendas de produtos nesse nicho de mercado.

5. Princípio ativo: adalimumabe.

GRÁFICO 5
Faturamento em biofármacos (2000-2012) e total em biofármacos (2012)
 (Em %)



Fonte: Otto, Santagostino e Schrader (2014).

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Apesar de toda a complexidade da indústria de biofármacos, esses produtos são os que mais avançam no mercado – devido à sua eficácia e relativa segurança em tratamentos, principalmente nos casos não tratáveis até então – no que respeita a investimentos e crescimento de vendas, ficando evidente o seu potencial de oportunidades. Em relação ao controle de gastos e à acessibilidade dos pacientes, o desafio maior fica para os sistemas de saúde dos países, devido aos níveis bem superiores de preços dos biofarmacêuticos.

Essa questão fica ainda mais evidente nos casos de países em desenvolvimento, que dependem fortemente de importações. Por essa razão, alguns deles estão procurando formas de desenvolver competências nessa indústria, como através de produção local de biossimilares, por exemplo.

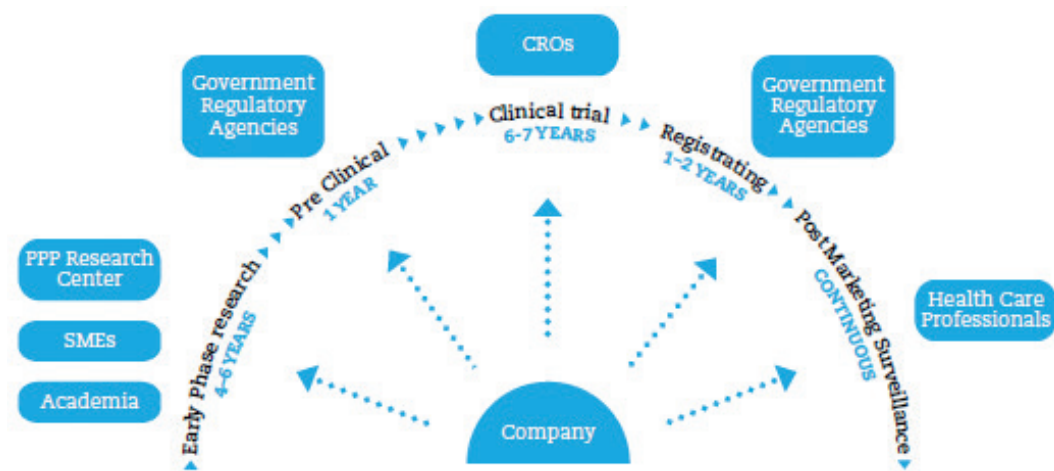
3.3 Cadeia de valor dos biofármacos

A indústria biofarmacêutica possui processos complexos e que necessitam de altos investimentos. Os biofármacos apresentam complexidade em todas as fases de pesquisa, desenvolvimento, produção e testes. Essa complexidade pode ser refletida nos números da indústria. Segundo informações da Phrma (2016), associação que representa as maiores biofarmacêuticas nos Estados Unidos, em relatório publicado em 2016, o tempo médio de desenvolvimento de um medicamento é de dez a quinze anos, sendo que a porcentagem de sucesso é de apenas 12%. Os custos médios de desenvolvimento de um medicamento (incluindo os custos de insucesso) foram da ordem de US\$ 2,5 bilhões entre os anos 2000 e os primeiros anos desta década naquele país. Esses números reforçam que essa é uma indústria de alto risco, que acaba exigindo altos retornos de investimentos aos seus acionistas.

Por seu turno, a Organização da Indústria de Biotecnologia, em estudo sobre a taxa de sucesso de desenvolvimento clínico entre 2006 e 2015 nos Estados Unidos, aponta a probabilidade de aprovação (*likelihood of approval* – LOA) estimada em 9,6%, em programas de desenvolvimento de medicamentos que iniciaram a fase I até a aprovação final do regulador. Esta taxa considerou as frentes de todas as doenças – há LOAs inferiores, como na área oncológica, que era de 5,1% (BIO, 2016).

Com essa característica de risco e alto investimento, a etapa da descoberta e concepção da inovação, geralmente, tem como principais financiadores agências e entidades estatais. As demais etapas têm maior envolvimento da iniciativa privada. Os testes pré-clínicos e clínicos são financiados majoritariamente por capital de risco (*venture capital*) e investidores de bolsa através de oferta inicial de ações – a primeira oferta (*initial public offering* – IPO) ou de ofertas subsequentes (*follow-on public offering* – FOP ou FOPO). A comercialização é financiada pela indústria farmacêutica, que também permeia investimentos nas etapas anteriores. A figura 6 expõe a cadeia de desenvolvimento de um fármaco, mostrando suas fases e o tipo de organização ou empresa que tipicamente intervém em cada fase.

FIGURA 6
Cadeia de desenvolvimento de fármaco



Fonte: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations.

Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Além dessa divisão em diferentes agentes no que concerne a investimentos e riscos, a inovação também exigiu o desenvolvimento de parcerias estratégicas e colaborações. Segundo *Working Paper* do MIT – Industrial Performance Center (Reynolds, Zylberberg e Campo, 2016), a indústria biofarmacêutica é caracterizada pela globalização, fragmentação e formação de cadeias de valor globais (CVG).

A cadeia de valor da indústria biofarmacêutica é conduzida por empresas líderes, muitas vezes grandes farmacêuticas ou marcas biofarmacêuticas. Elas costumam firmar colaborações nos estágios iniciais de desenvolvimento e terceirizar operações nas fases finais de desenvolvimento de um novo fármaco. Isso está trazendo mudanças no mundo farmacêutico, tornando a indústria cada vez menos verticalizada.

Segundo Reynolds, Zylberberg e Campo (2016), as empresas líderes costumam se diversificar para produzir medicamentos destinados a uma variedade de indicações clínicas, permitindo-lhes construir núcleos de competências em diferentes nichos da indústria. Além das grandes farmacêuticas, algumas outras empresas vêm ganhando notoriedade, atuando apenas neste segmento. Por exemplo, Gilead e Amgen eram pequenas DBFs (firmas de biotecnologia dedicadas) há trinta anos, e até junho de 2016 registravam capitalizações de mercado de US\$ 118 bilhões e US\$ 120 bilhões, respectivamente, ainda segundo informações dos autores.

No estágio inicial, as líderes orquestram principalmente redes de laboratórios universitários e *startups*, de forma a promover certas linhas de pesquisas. Essas instituições ficam responsáveis pelo risco associado ao desenvolvimento, sendo capitalizadas, muitas vezes, por bolsas de pesquisa públicas, sucessivas rodadas de financiamento de capital de risco e, em alguns casos de *startups*, através de oferta pública inicial (IPO) (Reynolds, Zylberberg e Campo, 2016).

É prática comum que grandes empresas farmacêuticas (líderes) firmem parcerias ou adquiram DBFs, nos estágios em que uma nova rota tecnológica passe pelos testes iniciais e mostrem viabilidade comercial. Essas empresas DBFs geralmente começam através de *startups* criadas nas universidades e nos centros de pesquisas, centradas na propriedade de uma tecnologia específica ou produto. Elas são bastante colaborativas com parceiros, até mesmo competidores, devido ao dinamismo da indústria, e muitas vezes buscam recursos públicos e necessitam de parceria e suporte de um centro de pesquisa público.

Para a rodada de testes clínicos e pré-clínicos, é comum a associação com uma organização especializada de pesquisa por contrato, conhecida por CRO ou *clinical research organization*. Durante a fase de testes clínicos até a fabricação, as líderes podem se associar também a organizações do tipo *contract manufacturing organization* (CMO), algumas vezes chamadas *contract development and manufacturing organization* (CDMO). Essas organizações estabelecem contrato e prestam serviços como pré-formulação, formulação, estudos de estabilidade, e fornecem suporte para os testes clínicos e a produção comercial.

O aumento da terceirização nas fases de testes clínicos através das CROs é influenciado pela diversificação e a ampliação do *pipeline* das empresas farmacêuticas e consequente aumento de testes, além dos elevados custos fixos para manter a estrutura para realização dessas etapas nas empresas, além de produtos distintos exigirem infra-estrutura e capacitações específicas (Pieron *et al.*, 2009).

Uma outra vantagem levantada é a redução do tempo dos testes em cerca de 30%, devido às competências no recrutamento de voluntários e equipes médicas em diversos países e ao tratamento mais ágil dos dados. Ainda segundo informações de Pieroni *et al.* (2009), o mercado de CRO vem crescendo, e, em 2009, havia cerca de mil empresas atuando no mundo.

As CROs podem efetuar os testes clínicos e pré-clínicos, mas dificilmente uma empresa irá oferecer as duas modalidades. Isto porque os testes pré-clínicos exigem ciência e infraestrutura sofisticadas, enquanto os testes clínicos demandam uma rede mundial de relacionamento em hospitais e universidades e um ágil recrutamento de voluntários.

O movimento de terceirização da produção não é exclusivo para o setor de produtos biológicos, uma vez que a indústria começou este movimento quando as competências em produção da maior parte dos produtos não mais ofereciam qualquer diferenciação competitiva para elas. Ao mesmo tempo, economias de escala na utilização de suas plantas passaram a ser um importante fator de redução do custo (Pieroni *et al.*, 2009).

As empresas líderes em biofarmacêutica, muitas vezes, alavancam sua capacidade de fabricação de forma distribuída, em âmbito global. Isso é ainda mais facilitado devido às inovações em equipamentos de uso único e tecnologias de fabricação que tornam a fabricação viável e competitiva em escalas menores. Outra questão que auxilia esse movimento é que países como Cingapura, Coreia do Sul, Índia e China estão aumentando sua capacidade e especialização para este tipo de produção. Há casos também em que as empresas líderes procuram conciliar as oportunidades com outros aspectos, a exemplo da exigência de governos para que fabricantes de vacinas produzam localmente.

A Coreia do Sul se posiciona de forma estratégica na produção de biofármacos, investindo em instalações de produção, tendo duas das maiores CMOs do mundo (Celltrion e Samsung Biologics). Outros países que possuem capacidades de produção relevantes são Alemanha, Reino Unido, Irlanda e Áustria.

Os custos de produção dessa indústria são bastante elevados. As instalações para fabricação em larga escala exigem de US\$ 200 milhões a US\$ 500 milhões (os produtos sintéticos ficam na faixa de US\$ 30 milhões a US\$ 100 milhões), podendo levar de quatro a cinco anos para sua construção. A operação também é dispendiosa, com processos longos, baixos rendimentos, matérias-primas caras e, pelo menos, a necessidade de uma equipe de especialistas altamente qualificados para operar os equipamentos (Otto, Santagostino e Schrader, 2014).

3.4 Biossimilares

O primeiro biossimilar foi aprovado em 2006 pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a partir do medicamento Omnitrope (somatropina), indicado para tratamento de nanismo. O órgão regulador europeu havia sido o pioneiro a definir o conceito de “medicamento biológico similar”; estabeleceu uma base legal da “sequência regulamentar para os biossimilares”, sendo tal tipo de produto incluído em 2004 na legislação farmacêutica da União Europeia. Após essa divulgação, outros países desenvolveram suas legislações pertinentes, assim como a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo que a maioria se baseou nos conceitos da Agência Europeia.

Em 2012, a EMA definiu que:

um medicamento biológico similar, também conhecido como “biossimilar”, é um medicamento que é similar a um medicamento biológico que já tenha sido autorizado, chamado “medicamento de referência”. A substância ativa de um medicamento biossimilar é uma substância ativa biológica conhecida e similar à do medicamento de referência. É expectável que um medicamento biológico similar e o seu medicamento de referência tenham o mesmo perfil de segurança e eficácia e sejam, geralmente, usados para tratar as mesmas condições.

A OMS divulgou, em 2009, suas diretrizes e recomendações para análise de bioterapêuticos similares, o que acaba sendo bastante esclarecedor para evidenciar as suas características. Segue um resumo, segundo informações da Interfarma (2017).

- 1) As normas regulatórias vigentes para os genéricos não se aplicam aos biossimilares.
- 2) A análise dos biossimilares deve basear-se em extensa documentação sobre manufatura, qualidade, eficácia e segurança clínica.
- 3) Estudos comparativos em relação ao produto de referência são sempre necessários, incluindo estudos não clínicos (ou pré-clínicos) e clínicos.
- 4) Os estudos comparativos devem ser planejados com capacidade de detectar diferenças e seguir as metodologias de não inferioridade ou equivalência em relação ao produto de referência.
- 5) A imunogenicidade deve ser sempre investigada
- 6) Programas de farmacovigilância e gerenciamento de risco devem ser submetidos com o pedido de registro e implementados após aprovação.

De uma forma geral, um biossimilar pode ser desenvolvido após o vencimento da patente de um biofármaco, permitindo que as empresas desenvolvam versões do original. O processo é análogo ao que ocorre com o medicamento genérico, entretanto o conceito de medicamento genérico não se aplica aos biossimilares, uma vez que estes estão sujeitos a regimes regulatórios diferentes.

Além disso, enquanto os genéricos são produtos idênticos aos originais, no caso dos biossimilares, isso dificilmente é alcançado, sendo, como o próprio nome diz, similares. Outra questão é que esses biomedicamentos, mesmo sem os altos custos das fases de desenvolvimento, necessitam de grande capital para criação de instalação de produção, além de se exigir mão de obra bastante especializada para controlar e gerenciar os processos. Isto se deve à complexidade da manipulação de micro-organismos, conforme citado anteriormente.

A Interfarma levantou que o tempo que o biossimilar requer para chegar ao mercado é de seis a oito anos de desenvolvimento, com investimentos superiores a R\$ 100 milhões. Por isso, a média de redução de preço do similar é estimada em 30% com relação ao “original”. O modelo de negócio é desafiador, por conta do alto investimento e porque a curva de adoção do biossimilar é mais lenta que a de um genérico, pois, geralmente, os biofármacos tratam de patologias graves. Para comparação, um genérico demora no máximo um ano para ser introduzido no mercado e tem investimento na média de R\$ 1 milhão, alcançando reduções de preços na ordem de 70%.

Essa é uma das razões para que ainda haja poucos produtos biossimilares no mercado. Segundo informações da empresa Pfizer (2017), existem apenas vinte biossimilares registrados em todo o mundo. Há de se notar também que o desenvolvimento de biofármacos é relativamente recente (pouco mais de trinta anos) e as patentes têm média acima de dez anos.

Apesar dos altos custos tanto de desenvolvimento quanto de produção, os biofármacos são uma tendência permanente da indústria farmacêutica. Por essa razão, deve haver um movimento mais intenso em torno dos biossimilares, ainda mais considerando o sucesso que os biofármacos estão alcançando. Segundo Otto, Santagostino e Schrader (2014), governos de mercados emergentes buscam formas de atender a

demanda por essa categoria de produtos, uma vez que reconhecem a sua efetividade na melhora dos resultados de saúde. Esses autores consideram ainda que esse movimento deve estimular os investimentos em biofármacos, gerando possíveis reduções de custos.

3.5 Principais desafios da indústria de biofármacos

De acordo com a empresa Deloitte (2017), as principais tendências na inovação clínica associadas à biotecnologia encontram-se nas áreas de genética e genoma, biologia molecular, engenharia biomédica e tecnologia em biofármacos.

No segmento de genética, espera-se que em 2020 os testes genéticos sejam acessíveis e façam parte das práticas oferecidas ao *mainstream*. Isso abrirá caminho para uma medicina mais especializada e personalizada que estará amplamente associada à biotecnologia. A terapia gênica, por exemplo, consiste na introdução de um gene estranho ao genoma, para corrigir algum defeito crônico, como a surdez. Duas terapias desta categoria já foram aprovadas pela EMA.

Da mesma forma, deve haver avanços em biologia molecular, buscando a análise de doenças em bases moleculares. Na linha de medicina preventiva, o diagnóstico molecular vem como opção ao diagnóstico por autópsia, procedimento dito invasivo. Através de amostras de sangue, o diagnóstico molecular pretende diagnosticar não só doenças, mas tendências a sua sucessão, por exemplo, detectar a tendência ao câncer, segundo Golgher.

A engenharia biomédica e biomecânica deve focar novos métodos clínicos na área de medicina regenerativa, como produtos inovadores de enxerto de pele e substituição de tecido a partir de outros produtos, usando bioimpressoras 3D para imprimir tecido vivo com “tinta” derivada de células humanas.

Para os biofármacos, as áreas de estudo que estão recebendo mais investimentos são as de anticorpos, RNA injetável, proteína difusão e vírus recombinantes modificados. Segundo a Emerging Therapeutic Company Investment and Deal Trends, a frente que os capitais de risco mais investem é a oncologia, cujo retorno financeiro é maior, se comparada às demais finalidades biotecnológicas.

Um dos desafios da indústria é atender ao mercado crescente, aumentando sua escala de produção. Segundo Otto, Santagostino e Schrader (2014), algumas empresas já mostram sinais de dificuldades no atendimento da demanda. Os autores apontam que, com a configuração “uma linha, um produto”, utilizada pela maioria das empresas, haverá dificuldades logísticas para atender a mercados maiores.

Avanços tecnológicos nessa área devem proporcionar um crescimento de produtividade, a partir da adoção de estratégias de produção mais flexíveis, como o bioprocessamento *single-use* (descartável) e instalações mais eficientes. A tecnologia de uso único continua a crescer em detrimento dos sistemas de produção em aço inoxidável, apesar de haver sistemas híbridos que aumentam a flexibilidade do processo. No entanto, a fabricação em equipamentos de aço inoxidável continuará a ser a única plataforma de produção para muitos produtos biológicos, pelo menos no curto prazo, especialmente quando grandes volumes de produção são necessários, segundo artigo da Bioprocess Online.⁶

Ainda, um dos processos que mais afeta a produtividade no *downstream* é a purificação. Por isso há estudos para purificação contínua, com sistemas de cromatografia contínua e um processo denominado *palls cadence acoustic separator* (CAS), que usa ondas sonoras para empurrar fisicamente as impurezas, de forma que possam ser mais facilmente removidas do biorreator.

As empresas que produzem os biofármacos devem continuar os esforços para melhorarem suas habilidades operacionais a fim de aumentarem qualidade, produtividade e reduzirem custo, ainda mais porque as tecnologias da área estão em estágios de ciclo de vida não suficientemente maduros. Otto, Santagostino e Schrader (2014) acreditam que as empresas que investirem em melhorias em seus processos terão grande diferencial competitivo. Eles citam melhorias no processo como um todo: sistemas de expressão de células, eficiência da purificação, estabilização de processo e ganho de agilidade na produção de múltiplos produtos em poucas linhas de produção. Outro desafio também mencionado é a formação de mão de obra capacitada, que atualmente já é bem escassa. Isso tende a aumentar expressivamente com o desenvolvimento da indústria de biossimilares, faltando profissionais para operação e processo.

6. Disponível em: <<https://goo.gl/VaSzMe>>.

As empresas de biossimilares terão desafios relacionados ao processo de produção, no que se refere a custo, qualidade e escala. Segundo Otto, Santagostino e Schrader (2014), esforços no processo de inovação e na busca de excelência operacional serão essenciais.

4 CENÁRIO BRASILEIRO

Os gastos com saúde no Brasil somaram R\$ 546 bilhões em 2015, o que correspondeu a 9,1% do PIB do país, segundo dados do relatório Conta Satélite de Saúde Brasil 2010-2015 (IBGE, 2017). Os medicamentos responderam por 19% da parcela de gastos totais, representando 1,7% do PIB. Os gastos do governo em medicamentos para uso humano totalizaram cerca de R\$ 11 bilhões em 2015, embora sejam contabilizados apenas aqueles distribuídos à população para serem consumidos em casa. Há ainda gastos em produtos farmacêuticos utilizados em estabelecimentos (como vacinas) e na produção do serviço de saúde, que devem aumentar consideravelmente esta soma.

Os gastos com remédios biológicos começam a se destacar no país. Segundo informações da Finep, os produtos biológicos representam cerca de 60% dos gastos públicos de medicamentos, envolvendo apenas 12% da quantidade de remédios. Os custos em produtos biológicos aumentaram 37% de 2005 a 2010.

Essa representatividade dos biológicos se deve ao seu elevado custo de produção e (consequentemente) de comercialização. Outro dado que aponta essa tendência está descrito no *Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2016* (2017), segundo o qual os produtos biológicos representaram 19% do faturamento total de medicamentos no Brasil em 2016, embora tenham sido responsáveis por menos de 5% do total de unidades comercializadas. O relatório aponta que esta categoria foi a que mais cresceu em faturamento e em unidades vendidas entre 2015 e 2016.

O faturamento total de medicamentos contabilizados no mercado nacional foi de R\$ 63,5 bilhões em 2016. Os medicamentos novos, classificados pela Anvisa como os de princípio ativo sintético ou semissintético, predominavam em valor de vendas, com mais de 39% do total, seguidos pelos similares e genéricos com 35% (22% e 13%, respectivamente). Estes últimos possuíam grande representatividade em volume comercializado, com mais de 60% do total de medicamentos.

Outro dado a ser destacado a partir do *Anuário* da Anvisa é o número de empresas que comercializam medicamentos no país, que somavam um total de 214 em 2016. Desta relação, 63 delas já atuavam com venda de medicamentos biológicos. Muitas dessas empresas possuíam produtos similares (159) e genéricos (89) em suas carteiras de vendas.

Muitas das empresas atuando no nicho genérico/similar são nacionais e dominam a comercialização no mercado brasileiro. Os maiores grupos participam em todas as etapas da cadeia, desde a produção à comercialização. Na tabela 2, pode ser observada a participação de empresas brasileiras no *ranking* de 2016 das empresas que mais venderam no canal varejo. Entre as dez empresas do *ranking*, seis são nacionais.

TABELA 2
Ranking em vendas no canal varejo – Brasil (2016)

POSIÇÃO	LABORATÓRIO	VENDAS (R\$ MILHÕES)	PARTICIPAÇÃO
1	ACHE	3.303	6,56%
2	EMS PHARMA	2.801	5,56%
3	SANOFI	2.483	4,93%
4	EUROFARMA	2.191	4,35%
5	NEO QUÍMICA	1.514	3,01%
6	NOVARTIS	1.327	2,64%
7	MEDLEY	1.216	2,41%
8	BAYER PHARMA	1.183	2,35%
9	LIBBS	1.159	2,30%
10	BIOLAB-SANUS FARMA	1.146	2,27%
11	PFIZER	1.108	2,20%
12	BOEHRINGER ING	1.081	2,15%
13	TAKEDA PHARMA	1.04	2,07%
14	ASTRAZENECA BRASIL	929	1,84%
15	JOHNSON & JOHNSON	848	1,68%
16	MANTECORP I Q FARM	825	1,64%
17	GSK FARMA	817	1,62%
18	MSD	746	1,48%
19	ABBOTT	741	1,47%
20	D M IND. FTCA	716	1,42%

Fonte: Interfarma (2017).

Obs.: Tabela reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

A indústria nacional começou a ter maior participação nas vendas com a regulamentação da lei dos genéricos (Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999) e outras medidas concomitantes durante esse período, como a Política Nacional de Medicamentos, em 1998, e a criação da Anvisa.

O desenvolvimento do mercado de genéricos proporcionou ao setor farmacêutico, concentrado em poucos agentes, uma maior concorrência e o surgimento de *players* nacionais. Além disso, possibilitou um maior acesso da população de baixa renda a medicamentos e criou uma maior capacitação profissional no setor.

Acompanhando as tendências no setor farmacêutico, o Brasil criou a regulamentação para produtos biológicos a partir de 2010. A demanda crescente e a pressão em custos de medicamentos biológicos, somadas à ascensão de grupos e estruturas farmacêuticas nacionais resultou na definição de uma estratégia para essa categoria de produtos.

Os próximos itens irão descrever a regulação e a estratégia adotada para fármacos biológicos no país, além de explorar de forma mais aprofundada o mercado farmacêutico nacional, baseando-se no modelo de cadeia de valor global já apresentado neste texto e proposto por Reynolds, Zylberberg e Campo (2016).

4.1 Regulação de biofármacos no Brasil

A Anvisa definiu no Brasil, através da RDC nº 55/2010, de 16 de dezembro de 2010, ementa que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos. Ela substituiu a RDC nº 315/2005, que estava defasada em relação à regulação americana do FDA e da União Europeia, feita pela EMA. Essa categoria abrange vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos (obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal e/ou obtidos por procedimentos biotecnológicos), anticorpos monoclonais e medicamentos contendo micro-organismos vivos, atenuados ou mortos.

O fluxo de registro de produto biológico deve ser feito pela empresa interessada junto à Anvisa. Os principais passos são mostrados na figura 7.

FIGURA 7
Fluxo para registro de produto biológico na Anvisa



Fonte: Anvisa.

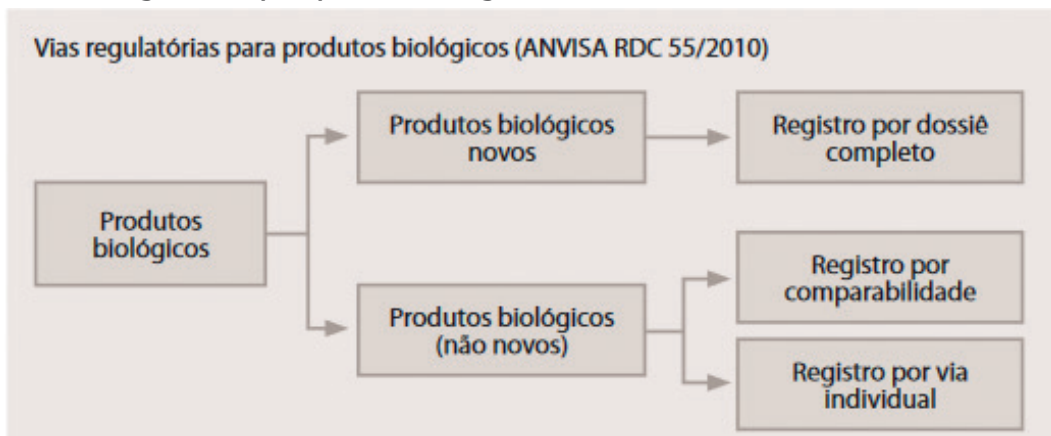
Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Essa resolução possui muitos elementos em comum com as normas internacionais. Ela se diferencia com a definição única e abrangente de “produtos biológicos” e, na aprovação, os produtos biológicos não novos podem ser aprovados em duas rotas diferentes. Uma delas, sem o exercício de comparabilidade, é denominada “via individual”, reduzindo-se a quantidade de documentação necessária – o produto fica definido como “alternativas não biossimilares”. A outra via é por comparabilidade, correspondendo à denominação de biossimilar.

O termo *biossimilar* não foi incluído na legislação. Entretanto, os biossimilares são definidos como produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, que é a via regulatória utilizada por um produto biológico para obtenção de registro na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador.

FIGURA 8

Vias regulatórias para produtos biológicos – Anvisa RDC nº 55/2010



Fonte: Interfarma (2017).

Obs.: Figura reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Os principais requisitos que devem ser apresentados, segundo a Anvisa (2017), são estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador, contendo informações suficientes para prever se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade entre os produtos resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do biossimilar.

A Anvisa aprovou o primeiro biossimilar no Brasil em abril de 2015, a partir do Remsina (infiximabe), um anticorpo monoclonal. O medicamento biológico foi aprovado pela agência a partir de estudo de comparabilidade com o produto de referência (Resolução Normativa RDC nº 55/2010). A empresa Pfizer detém os direitos de comercialização do produto no Brasil e em vários outros países.

4.2 Estratégia brasileira para biofármacos

O mercado brasileiro de biofarmacêuticos é dominado por produtos biológicos importados. Dos vinte medicamentos mais vendidos no país, mais de 56% são anticorpos monoclonais (Gomes, 2014). A não produção de tecnologia e de produtos, no Brasil, é preocupante, uma vez que torna importações de biológicos um gasto muito relevante para a saúde pública.

A estratégia adotada pelo governo federal foi focar a produção de produtos biológicos com a produção de biossimilares. Dessa forma, se espera reduzir custos de importação de fármacos estratégicos e de alto valor, desenvolver competências de fabricação

e assimilar tecnologia de forma a estruturar o desenvolvimento (fase posterior) de P&D de biofármacos no país.

Essa é a política pública vigente no Brasil para esse setor. No formato adotado, são previstas as parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs), conforme a Portaria do Ministério da Saúde nº 837, de 18 de abril de 2012. Estão previstos, segundo a portaria, os objetivos a seguir.

- 1) Racionalização do poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à diminuição nos custos de aquisição do SUS e à viabilização da produção no país de produtos inovadores de alta essencialidade para a saúde, tendo como foco a melhoria do acesso da população a insumos estratégicos.
- 2) Fomento ao desenvolvimento tecnológico conjunto e ao intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito dos produtores públicos e privados nacionais, tornando-os competitivos e capacitados a enfrentar a concorrência global em bases permanentes num contexto de incessante mudança tecnológica.
- 3) Foco na fabricação local de produtos estratégicos para o SUS e de produtos de alto custo e/ou de grande impacto sanitário e social, aliando o pleno abastecimento e diminuição da vulnerabilidade do SUS com a ampliação da riqueza do país.
- 4) Negociação de reduções significativas e progressivas de preços, na medida em que a tecnologia é transferida e desenvolvida, conforme seja considerada estratégica para o SUS.

Nesse modelo, é incentivada a transferência de tecnologia de companhias privadas para públicas ao longo de cinco anos. Segundo Rauén (2017), o modelo de PDP, através de contrato que inclui compras governamentais para o Sistema Único de Saúde, garante a internalização da produção e a transferência de tecnologia para um produtor nacional.

Em relação ao objeto das PDPs, há abrangência da fabricação de produtos e bens tais como fármacos, vacinas, soros, produtos biológicos ou biotecnológicos, produtos médicos, produtos para diagnóstico, materiais, partes, peças, *software* e outros componentes tecnológicos críticos.

Em 12 de novembro de 2014, foi publicada a Portaria nº 2.531, em que são redefinidos as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS e o estabelecimento de PDPs. O Ministério da Saúde detalha itens na questão da

formação da PDP, como os sujeitos participantes, o processo de estabelecimento, a proposta de projeto, os critérios de análise e os instrumentos de formação da PDP em si.

Segundo informações da Agência Saúde,⁷ foram anunciadas 27 novas parcerias em 2013 (quadro 1), entre laboratórios públicos e privados, o que deve resultar na produção nacional de onze biológicos.

QUADRO 1
Novas PDPs em biológicos

Indicação	Produto	Parceiros Públicos	Parceiros Privados
Oncológico	Trastuzumabe	Bahiafarma Biomanguinhos IVB	Libbs, Mabxience Orygen,Alteogen PharmaPraxis
	Cetuximabe	IVB,Biomanguinhos Butantan	Bionovis Libbs, Mabxience
	L-asparaginase	Fiocruz	NT Pharma United Biotec
	Filgrastima	Biomanguinhos	Eurofarma
Oncológico/Artrite Reumatóide	Rituximabe	IVB, Biomanguinhos Butantan	Bionovis Libbs, Mabxience
Artrite Reumatóide	Adalimumabe	Biomanguinhos IVB Bahiafarma	Orygen,Alteogen PharmaPraxis Libbs, Mabxience
	Certolizumabe	Biomanguinhos	UCB Pharma, Meizler
	Etanercepte	IVB, Biomanguinhos Butantan Bahiafarma	Bionovis Libbs, Mabxience Orygen,Alteogen
	Infliximabe	IVB, Biomanguinhos	Bionovis
Diabetes	Insulina	Farmanguinhos Farmanguinhos	Biommm Indar
Hormônio do Crescimento	Somatropina	Biomanguinhos Funed	Cristália Pfizer
ONCOLÓGICO/Degeneração Macular Relacionada à Idade	Bevacizumabe	Tecpar Butantan Biomanguinhos IVB	Biocad Libbs, Mabxience Orygen,Alteogen Bionovis
Cicatrizante	Cola fibrina	Hemobrás, IBMP	Cristália
Imunoterapia	Vacina Alergênica	Bahiafarma	Biocen, Salundinvest
TOTAL		8	17

Fonte: Agência Saúde.

Obs.: Quadro reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

7. Disponível em: <<https://goo.gl/u1bjGQ>>.

O Ipea levantou que há um total de 106 PDPs executadas entre 2009 e 2014 (23 foram extintas devido a inadequações), sendo que a maioria delas (51) encontram-se na fase de aprovação da proposta e celebração do termo de compromisso (fase II). A fase III é caracterizada pela produção da PDP (contrato de aquisição do produto entre o ministério e a instituição pública) e 25 empresas se encontram nessa fase.

As principais agências de financiamento público apoiam essa estratégia de PDP. O Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) é responsável pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Profarma), de 2004. Em 2013, o programa foi renovado e, nessa terceira fase, foi introduzido o subprograma Profarma Biotecnologia. A previsão era que o programa tivesse orçamento de R\$ 5 bilhões e prazo de vigência até 2017, com foco no desenvolvimento e na produção de biotecnológicos, com apoio a planos estruturados de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P,D&I) em saúde (BNDES, 2013).

A Finep possui o programa Inova Saúde nas modalidades fármaco e equipamentos médicos. Segundo dados divulgados pelo Ipea, em *Políticas de apoio à inovação tecnológica no Brasil* (2017), na linha de fármacos, houve oferta de R\$ 1,3 bilhão e na de equipamentos foram mais R\$ 600 milhões.

4.3 Modelo de cadeia de valor aplicado ao cenário brasileiro

De acordo com o modelo de cadeia de valor global proposto por Reynolds, Zylberberg e Campo (2016), podem-se identificar os agentes nacionais presentes e que deveriam ser desenvolvidos de forma a se estruturarem as fases do *upstream*, voltadas para pesquisa e desenvolvimento. A seguir, é feito o detalhamento dos atores envolvidos, conforme os autores citados.

4.3.1 Empresas líderes

Dentro do modelo, as empresas líderes poderiam ser as grandes multinacionais presentes no país e/ou empresas nacionais farmacêuticas de expressão (hoje, predominantemente de medicamentos genéricos).

Algumas empresas nacionais já anunciaram esforços fortemente voltados ao mercado de biotecnológicos, como a Libbs, através da Biotec, e a Cristália. Outras se uniram na for-

mação de novas empresas, como a Orygen Biotecnologia, formada pela Eurofarma e Biolab, e a Bionovis, formada por EMS, Ache, Hypermarchas e União Química. A maioria dessas empresas fazem parte de uma PDP e irão focar, predominantemente, a produção de biossimilar.

A Libbs (Biotec) instalou fábrica na cidade de Embu das Artes, região metropolitana (RM) de São Paulo, a fim de produzir e desenvolver medicamentos biológicos à base de anticorpos monoclonais para tratamento de câncer e doenças autoimunes. O projeto contaria com um investimento de até R\$ 500 milhões do BNDES e recebeu R\$ 250 milhões de recursos da Finep para a condução dos estudos clínicos. Segundo dados da empresa,⁸ a capacidade de produção da planta será de 400 kg de produto por ano, com tecnologia *single-use* na produção, que oferece flexibilidade e otimização do processo. É prevista a fabricação de seis biossimilares voltados para tratamento de câncer e de doenças autoimunes. Os biossimilares da Biotec são foco de PDPs firmadas e o laboratório público para transferência de tecnologia é o Instituto Butantan (São Paulo). Segundo informações fornecidas pela empresa para a revista Pesquisa FAPESP (Vanconcelos, 2016), a planta está produzindo lotes de engenharia de um dos medicamentos (biossimilar para linfoma), sendo que o processo de registro pela Anvisa acontecerá após a finalização dos estudos clínicos, que estão em andamento.

Fundada em 1958, a Libbs atua no mercado nacional há muitos anos. Possui grande representatividade, faturando mais de R\$ 1,3 bilhão em 2015. A empresa possui laboratório de P&D (120 trabalhadores – 10% com doutorado e 6% mestrado) em seu complexo industrial, estruturado em desenvolvimentos farmacêutico, químico, analítico e externo com novos negócios, e investe 17% de seu faturamento anual. São comercializados 87 medicamentos voltados ao tratamento de doenças cardiovasculares, ginecológicas, oncológicas, respiratórias e dermatológicas.

A empresa brasileira Cristália⁹ atua no segmento biotecnológico há quinze anos. Em 2013, foi inaugurada a primeira planta industrial de biotecnologia, localizada no Complexo Industrial de Itapira, no estado de São Paulo. A unidade obteve da Anvisa, em 2014, o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para dois insumos farmacêuticos biológicos (IFAs). Os insumos aprovados serão destinados à produção de medicamentos para tratamento de câncer de mama e de crianças com *deficit* de crescimento, encontrando-se, atualmente, na fase de estudos clínicos.

8. Libbs Biotec. Disponível em: <<https://goo.gl/cgWwaa>>.

9. Disponível em: <<https://goo.gl/c8SeDG>>.

Em seu complexo industrial, há a primeira planta de biotecnologia anaeróbica implantada no Brasil, que também recebeu certificação da Anvisa em 2014, para a produção de insumo destinado à fabricação de pomada para tratamento de feridas, úlceras e queimaduras. Segundo informações da empresa, este IFA, até então importado, foi desenvolvido “verticalmente pelo laboratório com pesquisa científica 100% brasileira” e passou a ser produzido no país, salientando que poucos laboratórios no mundo produzem este insumo. A empresa desenvolveu um meio de cultivo inovador, o que resultou na solicitação de pedido de patente.

Ainda segundo informações da empresa, a Cristália possui o maior complexo industrial farmacêutico, farmoquímico, biotecnológico e de pesquisa, desenvolvimento e inovação 100% brasileiro, que seria pioneiro na realização da cadeia completa de um medicamento, desde a concepção da molécula até o produto final. Sua divisão de biotecnologia conta atualmente com setenta funcionários, dos quais 23% são mestres e doutores.

A Orygen Biotecnologia foi criada em 2012 a partir de *joint venture* entre a Eurofarma, que detém 50% do capital, e o laboratório Biolab. Segundo informações da Eurofarma, em 2015, após nove anos de desenvolvimento, foi conquistado o registro do primeiro medicamento biossimilar da América Latina, utilizado para induzir o aumento de células de defesa do organismo em portadores de alguns tipos de câncer. A empresa tinha planos iniciais de construir fábrica em São Carlos, no estado de São Paulo, e contava com investimento de R\$ 200 milhões do BNDES. Em 2016, o jornal *Valor Econômico* (Fontes, 2016) veiculou que a Orygen decidiu alterar o projeto, em virtude, principalmente, do atraso (cerca de um ano) na definição de duas PDPs junto ao Ministério da Saúde. O uso do valor aprovado pelo BNDES depende dessas definições. Dessa forma, a empresa decidiu por uma operação menor, em instalação na sede da Eurofarma, na cidade de Itapevi (SP), com investimento de R\$ 230 milhões de recursos próprios.

A parceria tecnológica firmada pela Orygen é com a multinacional Pfizer, aprovada pelo Conselho Administrativo de Defesa Econômica (Cade) em 2016, para a produção de até cinco anticorpos monoclonais utilizados no combate ao câncer e às doenças autoimunes. As empresas já iniciaram a transferência tecnológica e, segundo informações do jornal *Valor Econômico*, a expectativa da Orygen é que as pesquisas

sejam concluídas até 2018 e, posteriormente, sejam efetuados registros nas agências reguladoras da Europa, dos Estados Unidos e do Brasil.

A Eurofarma é uma das maiores indústrias nacionais no setor farmacêutico. Fundada em 1972, desde 2009, possui operações internacionais, atuando em vinte países (América do Sul e Central, Caribe e África), cobrindo 20% do mercado latino-americano. Possui doze plantas fabris distribuídas na América Latina e 6.500 trabalhadores no total (mais de 5 mil no Brasil). A Biolab foi fundada em 1997 e possui mais de cem produtos em seu portfólio, tendo foco em medicamentos inovadores (50% do portfólio). A empresa possui centro para pesquisa, desenvolvimento e inovação com cerca de cem trabalhadores.

A Bionovis é uma *joint venture* de biotecnologia farmacêutica fundada em 2012 por quatro empresas nacionais: Aché, EMS, Hypermarchas e União Química. O objetivo declarado da empresa¹⁰ é “promover no Brasil a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e comercialização de biofármacos”. A empresa possui parceria com laboratórios públicos como o Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), e o Instituto Vital Brasil. As parcerias firmadas para transferência de tecnologia envolvem as multinacionais Janssen e Merck, sendo oito produtos previstos na *pipeline* da empresa, voltados para oncologia e imunologia/inflamação. De acordo com informações da empresa, estão sendo desenvolvidos produtos e tecnologias próprias, “negociando parcerias com empresas, institutos de pesquisa e pesquisadores nacionais e internacionais”. São pelo menos dois produtos na área terapêutica de imunologia/inflamação que estão sendo desenvolvidos plenamente pela empresa. A Bionovis ainda destaca que são vários os modelos adotados; além dos citados anteriormente, há ainda o codesenvolvimento de produtos (em fase clínica ou fase anterior de desenvolvimento) e o licenciamento de produtos.

A fábrica da Bionovis está sendo construída em Valinhos, no estado de São Paulo, com previsão de iniciar operação em 2018. O investimento total da planta industrial está previsto em R\$ 629 milhões, sendo R\$ 201 milhões do BNDES. A capacidade projetada é de 400 kg de proteínas terapêuticas, com possibilidade de se elevar a produção.

10. Bionovis. Disponível em: <<https://goo.gl/VgyqVR>>.

A Aché atua no mercado brasileiro há mais de cinquenta anos, tendo medicamentos em 142 classes terapêuticas, atendendo a 25 especialidades médicas. Tem atuação em vinte países das Américas, África e Ásia. A EMS também possui mais de cinquenta anos, exporta para mais de quarenta países entre América Latina, Europa, África, Ásia e Oriente Médio. A Hypermarchas foi fundada em 2001, com sede em São Paulo. Conta com centro de inovação em Barueri (SP), o Hynova, que dispõe de equipes de pré-formulação, desenvolvimento de produtos, pesquisa analítica, material de embalagem e documentação. A União Química possui mais de oitenta anos e está estruturada em saúde humana e animal. Possui cinco unidades fabris distribuídas em diferentes regiões no país.

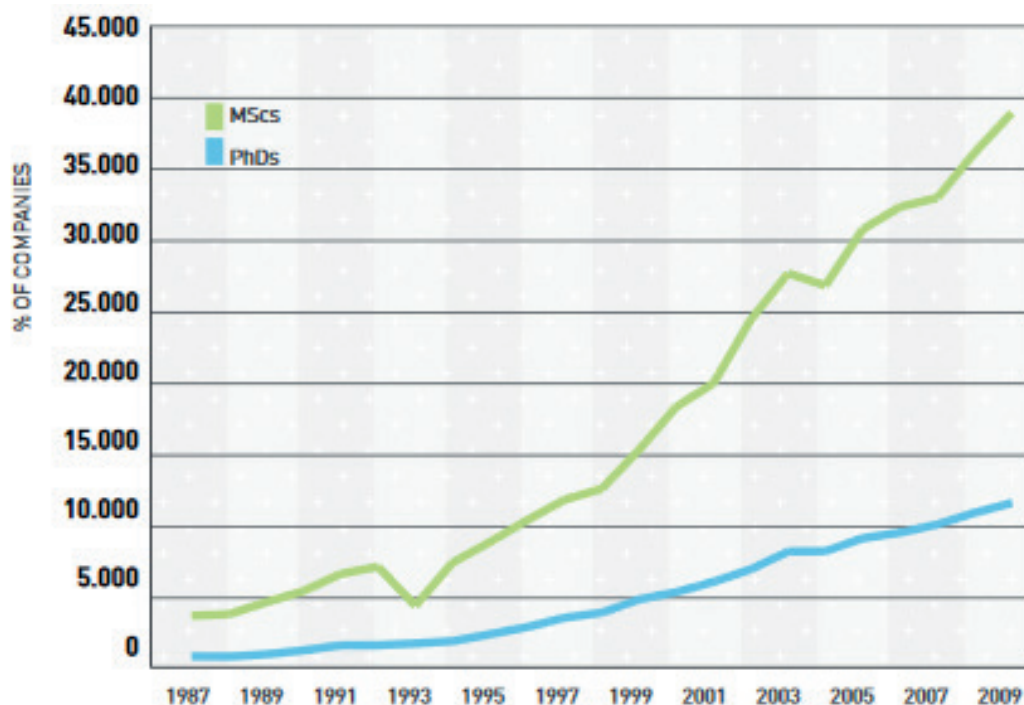
4.3.2 Academia e centros de pesquisa

A produção acadêmica na área biotecnológica em saúde no Brasil é representativa. Segundo Reynolds, Zylberberg e Campo (2016), entre 1996 e 2011, tiveram destaque nas publicações a Universidade de São Paulo (USP) (1.276 publicações), a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (611), a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) (455), a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (346), a Universidade Federal do São Paulo (Unifesp) (333) e a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) (295).

Um estudo do Centro Brasileiro de Análise e Planejamento (Cebrap), em parceria com a Associação Brasileira de Biotecnologia (BRBiotec), mapeou empresas de biotecnologia atuando no Brasil e levantou dados sobre as universidades brasileiras, nas carreiras relacionadas, destacando a concentração e distribuição dessas áreas de conhecimento no país (Cebrap, 2011).

O Cebrap afirma que o Brasil tem um sistema bem estruturado de pós-graduação que pode proporcionar oportunidades ao avanço da ciência em certas áreas de especialização. Segundo informações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), o número de alunos de mestrado e doutorado vem aumentando nos últimos vinte anos (gráfico 6), sendo que, em 2009, dos 38.800 novos mestrandos, 31,5% desenvolviam pesquisas em áreas de ciências biológicas, saúde e agricultura. No mesmo ano, havia 11.368 alunos de doutorado e 42,4% eram de áreas relacionadas à biotecnologia.

GRÁFICO 6
Histórico de número de mestrandos e doutorandos por ano – Brasil (1987-2009)



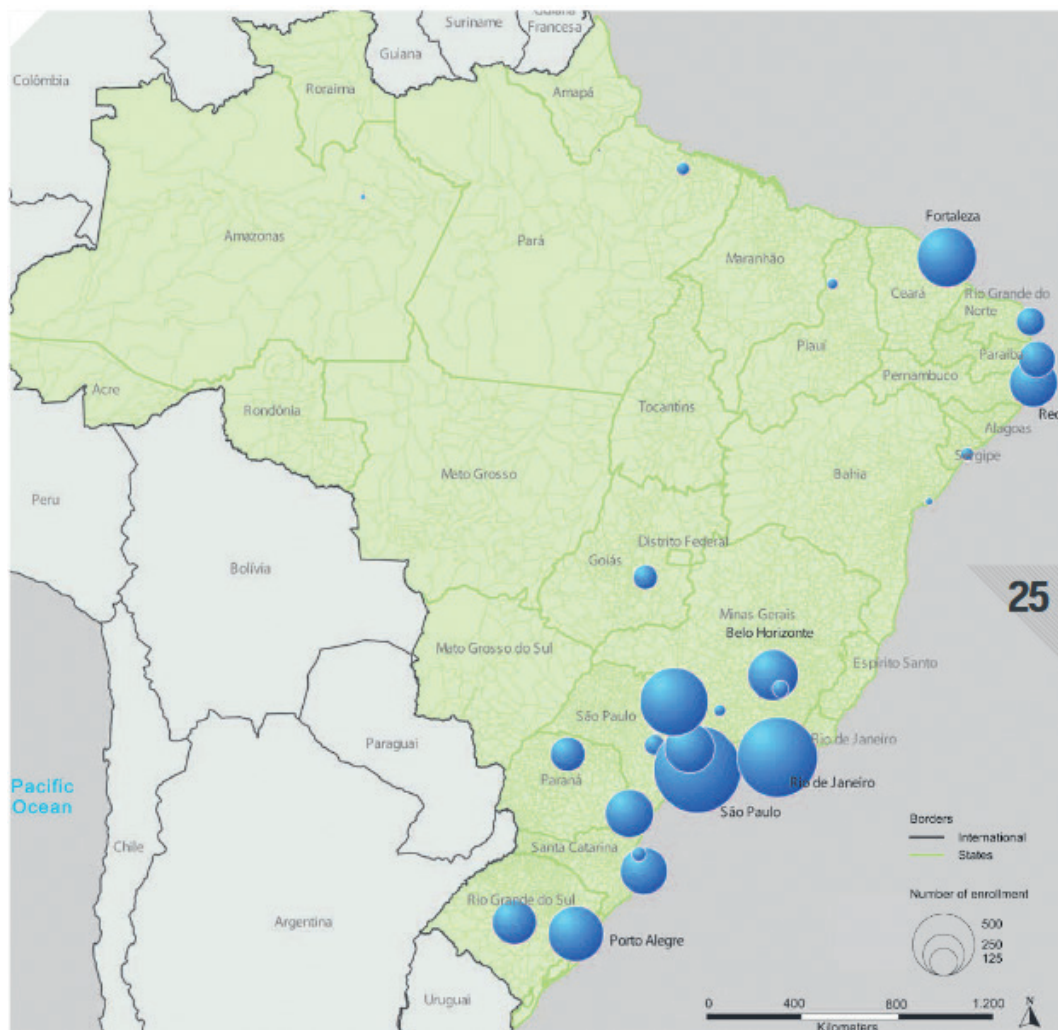
Source: CAPES

Elaborado por Cebrap/BRBiotec Brasil (2011), a partir de dados da Capes.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

O Cebrap dividiu as áreas correlatadas à biotecnologia em *clusters*, a saber: agronomia; ciência farmacêutica, farmacologia e bioquímica; genética; veterinária; zootecnia; imunologia, microbiologia, doenças infecciosas e parasitologia. O *cluster* de bioquímica, ciência farmacêutica e farmacologia era composto, em 2009, por 3.575 pós-graduandos, sendo orientados por 1.465 membros das faculdades. Há uma grande concentração no estado de São Paulo (34%), especialmente nas cidades de São Paulo, Ribeirão Preto e Campinas.

MAPA 1
Distribuição de pós-graduandos no *cluster* ciências farmacêuticas, farmacologia e bioquímica (2009)

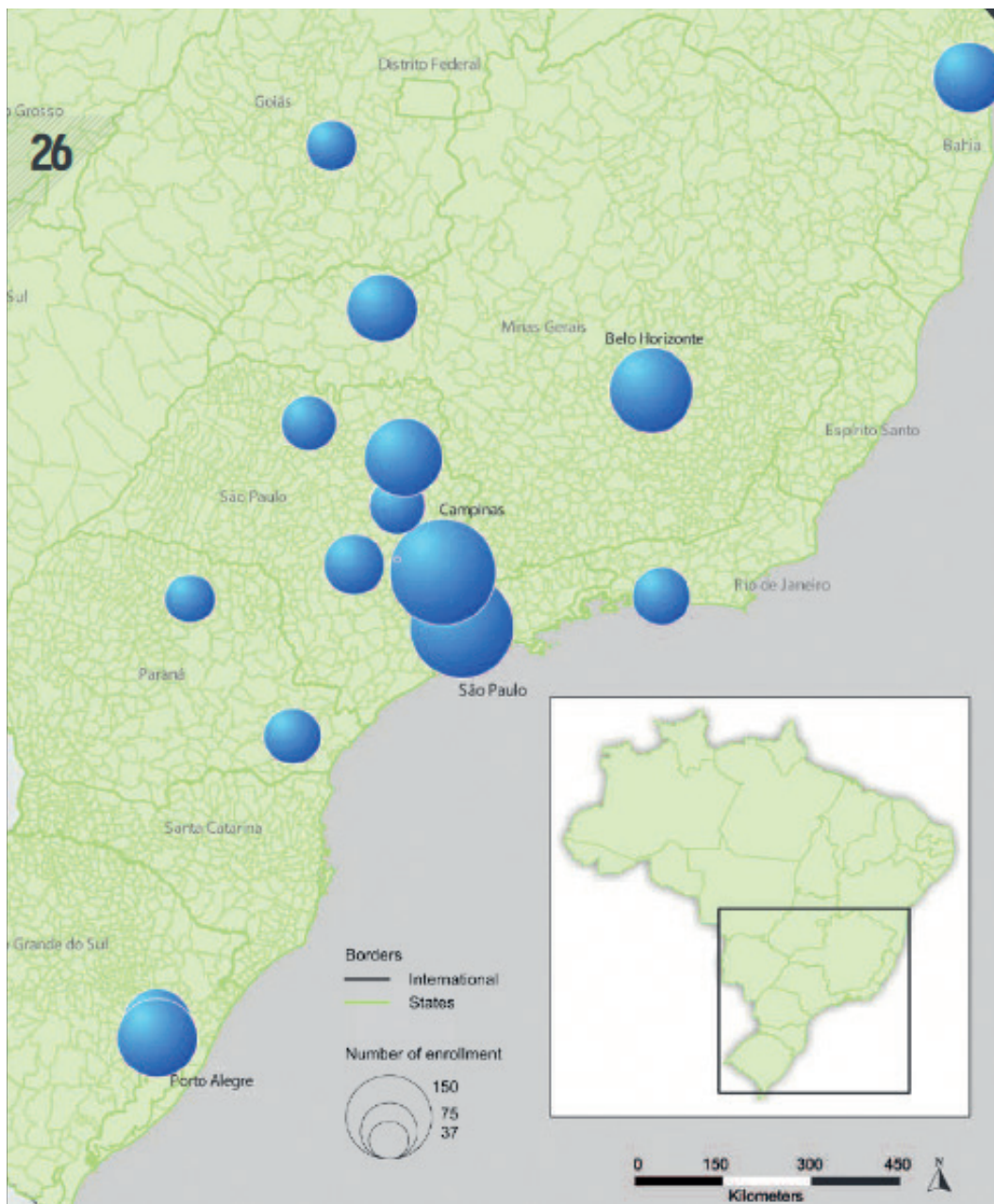


Fonte: Capes.
Elaboração: Cebrap/BRBiotech Brasil.
Obs.: Mapa reproduzido em baixa resolução em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

A área de genética possuía 1.408 membros em programas de pós-graduação relacionados ao tema no país. Há uma grande concentração em São Paulo (40%), sendo que em Campinas havia 160 estudantes, 156 em São Paulo e 91 em Ribeirão Preto; cidades como Botucatu, São Carlos e São José do Rio Preto tinham grande expressividade também. Universidades públicas se destacam na área.

Belém, Belo Horizonte e Porto Alegre possuíam cerca de cem membros de faculdades supervisionando estudantes em genética.

MAPA 2
Distribuição de pós-graduandos em genética (2009)



Fonte: Capes.

Elaborado por Cebrap/ BRBiotec Brasil.

Obs.: Mapa reproduzido em baixa resolução em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

O *cluster* de imunologia, microbiologia, doenças infecciosas e parasitologia possuía um número menor de programas se comparado às demais áreas. Imunologia e microbiologia possuíam 1.074 membros de faculdade ligados a programas, com destaque para as cidades de São Paulo (259), Rio de Janeiro (168), Belém (110) e Belo Horizonte (100). Doenças infecciosas e parasitologia possuíam 1.047 estudantes. O estudo também levantou dados para engenharia biomédica, que ainda tinha pouca expressividade, com 341 mestrandos e doutorandos em 2009.

O Cebrap também levantou centros de pesquisa de destaque, a partir de informações obtidas de empresas da área e de acordo com publicação de artigos na literatura nacional e internacional. Seguem alguns centros relacionados à pesquisa na área farmacêutica e saúde humana.

- 1) Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CTBiot) – Porto Alegre/RS: oferece cursos, treinamentos e desenvolve projetos de pesquisa em parceria com instituições públicas e privadas nas áreas de genética e biologia molecular de micro-organismos, controle biológico, diagnóstico molecular de doenças, saúde e reprodução, e biotecnologia vegetal.
- 2) Centro de Referência em Farmacologia (CRF) – Fundação Certi – Florianópolis/SC: realiza estudos não clínicos, incluindo a farmacodinâmica, farmacocinética e toxicologia. O centro oferece apoio à ciência e à pesquisa nacional e internacional, contribuindo para o desenvolvimento da produção farmacêutica e cosmética.
- 3) Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB/UFMG) – Belo Horizonte/MG: possui dez departamentos com vários laboratórios de pesquisa em áreas como genética, farmacologia, bioquímica, imunologia e microbiologia.
- 4) Instituto de Ciências Biomoleculares da Universidade de São Paulo (ICB/USP) – São Paulo/SP: possui sete departamentos com vários laboratórios de pesquisa em áreas como anatomia, células e biologia do desenvolvimento, farmacologia, fisiologia, biofísica, imunologia, microbiologia e parasitologia. Oferece cursos de graduação e pós-graduação em biotecnologia em parceria com o Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT) e o Instituto Butantan.
- 5) Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) – São Paulo/SP: fundado em 2008, é uma parceria entre o governo do Estado de São Paulo e da Fundação Faculdade de Medicina. Foca o tratamento de câncer e desenvolve pesquisa em oncologia molecular e medicina regenerativa aplicada à oncologia. Além disso, conduz testes clínicos.

- 6) Instituto Vital Brasil – Niterói/RJ: instituição privada que fornece, ao setor público, fármacos, produtos biológicos, quimioterápicos e outros produtos para a saúde humana. Conduz pesquisas no desenvolvimento farmacêutico e biológico.
- 7) Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) – Campinas/SP: fundado em 2009, tem pesquisa e desenvolvimento em áreas de biologia estrutural, biologia molecular, biologia celular, proteômica, genômica, metabolômica e síntese química. Oferece a infraestrutura de laboratório da comunidade acadêmica e tem seus próprios projetos de pesquisa. Possui ainda laboratórios para *microarrays*, bioinformação e engenharia genética. O laboratório possui capacitações na geração de linhagens celulares e *master cell bank*.
- 8) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro/RJ: integra vários institutos que colaboram e compartilham infraestrutura, tais como os de bioquímica médica, biofísica, ciências biomédicas, biologia, microbiologia, macromoléculas, química e o de Pós-graduação em Engenharia (COPPE).

Vale destacar três centros citados também nessa relação do Cebrap: o Instituto Butantan, a Fiocruz/Biomanguinhos e o Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar). Além da importância dessas instituições na área de pesquisa e desenvolvimento, elas são também parceiras em muitos projetos de PDP, sendo responsáveis pela transferência de tecnologia de produção dos produtos biológicos (biossimilares).

O Ministério da Saúde divulgou em 2017 uma distribuição por meio da Nova Política de Plataformas Inteligentes de Tecnologia em Saúde, com o objetivo da especialização dos laboratórios, oferecendo competitividade, escala de comercialização dos produtos e capacitação dos pesquisadores. Dessa forma, o Instituto Butantan, a Fiocruz/Biomanguinhos e o Tecpar estariam mais focados em produtos mais estratégicos, como aqueles relacionados às áreas de tratamento de artrite, câncer e doenças autoimunes. Os demais laboratórios participantes de PDPs serão distribuídos em outras sete plataformas: síntese química, hemoderivados, doenças raras, fitoterápicos, doenças negligenciadas, produtos para a saúde e medicina nuclear.

Dado seu destaque, faremos breve descrição do Instituto Butantan, da Fiocruz/Biomanguinhos e do Tecpar.

O Butantan, uma instituição estatal criada em 1914, é um dos maiores centros de pesquisa em biomedicina, responsável por 90% dos soros e das vacinas fabricadas no Brasil. Desenvolve pesquisas sobre biologia e biomedicina, e fabrica produtos como

anatoxinas e hemoderivados. Abrange diversas áreas de conhecimento, como imunologia, toxicologia, biotecnologia, biologia molecular, farmacologia, biologia celular, bioquímica, microbiologia, parasitologia, biologia animal, genética, fisiologia e outras.

O instituto possui um laboratório especial de biofármacos em células animais. De acordo com informações do Butantan, há desenvolvimento de anticorpos monoclonais nos formatos murino, humanizado e humano. O laboratório atua no desenho de genes, clonagem e expressão de anticorpos recombinantes, caracterização bioquímica e funcional para seleção de clones, cultivos em biorreatores, desenvolvimento de processos, purificação e ensaios analíticos.

O Tecpar, localizado em Curitiba, tem 76 anos de atividade. É uma empresa estatal que conduz pesquisas e desenvolvimento, fabrica e oferece serviços em produtos imunológicos, químicos e biocombustíveis. Fabrica vacinas baseadas em bactérias e vírus e antígenos.

Segundo informações do instituto, os negócios são divididos em quatro grandes unidades: soluções tecnológicas (apoio às empresas que buscam inovar), empreendedorismo tecnológico inovador (com incubadoras tecnológicas e com os parques tecnológicos, como o parque tecnológico da saúde), educação (com qualificação para o mercado privado e desenvolvimento de capacitações para servidores municipais de prefeituras paranaenses) e indústria farmacêutica e biotecnológica (desenvolvimento e produção de *kits* diagnósticos veterinários, vacina antirrábica e produção de medicamentos de alto valor agregado para a saúde pública brasileira).

A Fiocruz, sediada na cidade do Rio de Janeiro, é um instituto de pesquisa do governo federal. Além de pesquisa, tem unidades que desenvolvem e fabricam medicamentos e vacinas (Bio-Manguinhos e Far-Manguinhos), com destaque para o Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV).

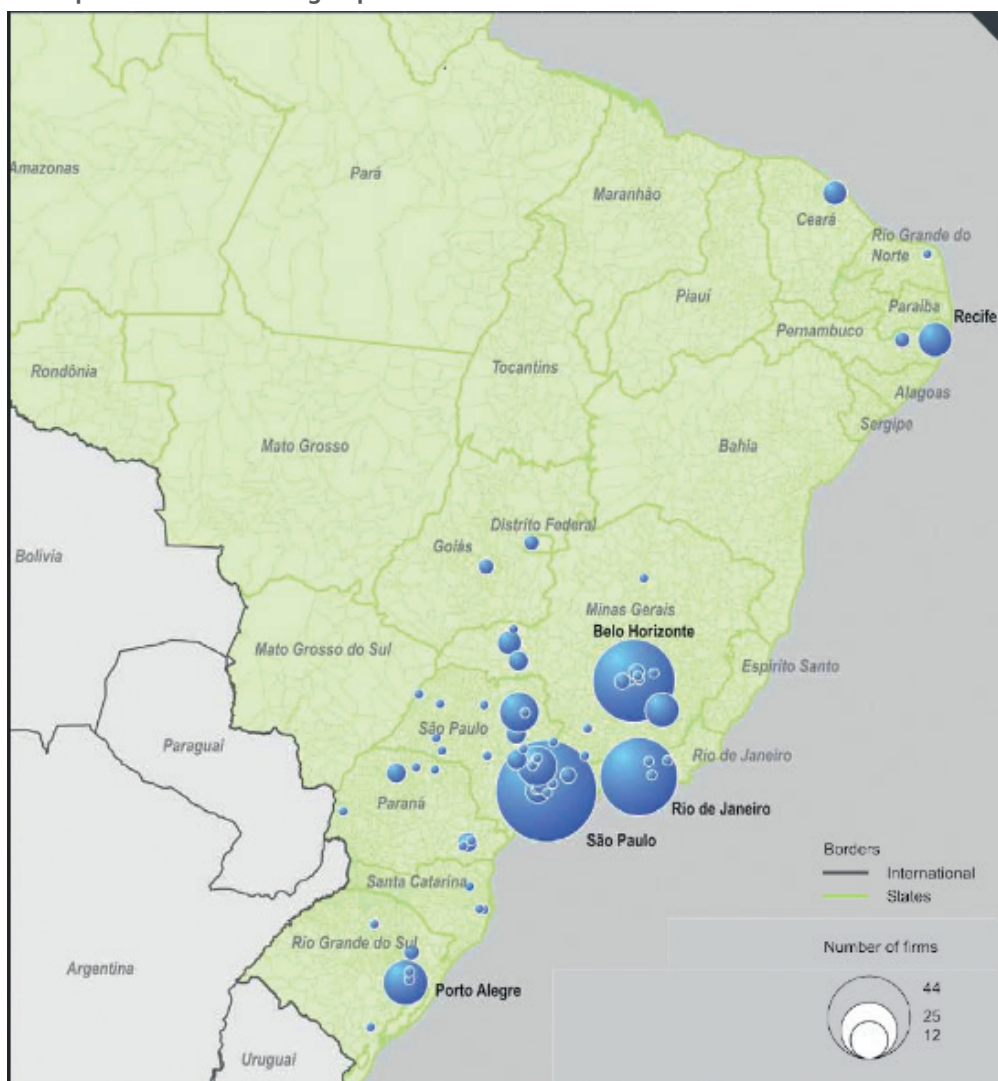
O Bio-ManGuinhos foi fundado em 1976, possui cerca de 1,6 mil funcionários (servidores públicos, terceirizados e bolsistas) e tem parcerias com outras instituições públicas e privadas, com acordos de transferência de tecnologia e de desenvolvimento tecnológico.

4.3.3 DBF – *Dedicated diotechnology firm*

O mapeamento do Cebrap (citado no item anterior) fez um levantamento das empresas brasileiras de biotecnologia atuando no Brasil, desde que tivessem esse tema como atividade principal e estivessem desenvolvendo projetos na área. Foram mapeadas 237 empresas em 2011, das quais 96 (40%) estavam situadas no estado de São Paulo, 58 (24,5%) em Minas Gerais e 31 (13,1%) no Rio de Janeiro (13,1%). A cidade de São Paulo se destaca com o maior número de empresas (43), seguida por Belo Horizonte (31) e Rio de Janeiro (28).

MAPA 3

Empresas de biotecnologia que atuavam no Brasil até 2011

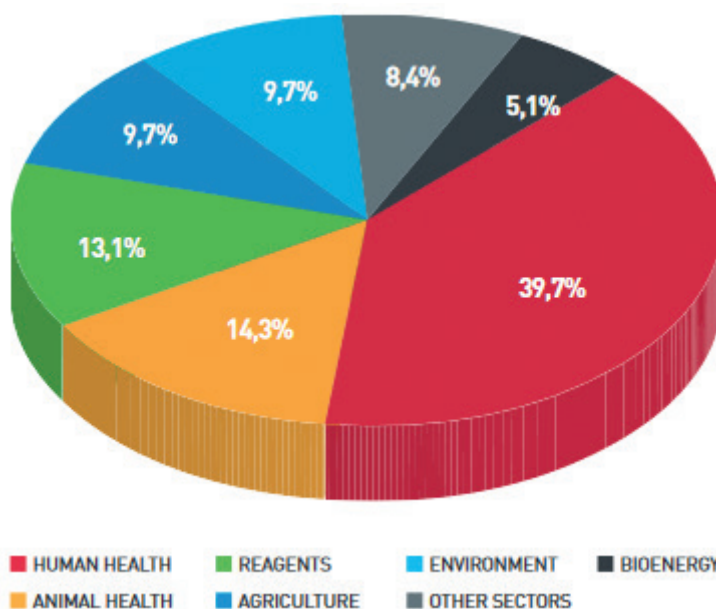


Fonte: Cebrap/ BRBiotec Brasil.

Obs.: Mapa reproduzido em baixa resolução em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Em relação às áreas de atividades, foi verificado que cerca de 55% das empresas eram voltadas para saúde humana e animal. As demais áreas são mostradas no gráfico 7.

GRÁFICO 7
Empresas de biotecnologia por área de atuação no Brasil
 (Em %)



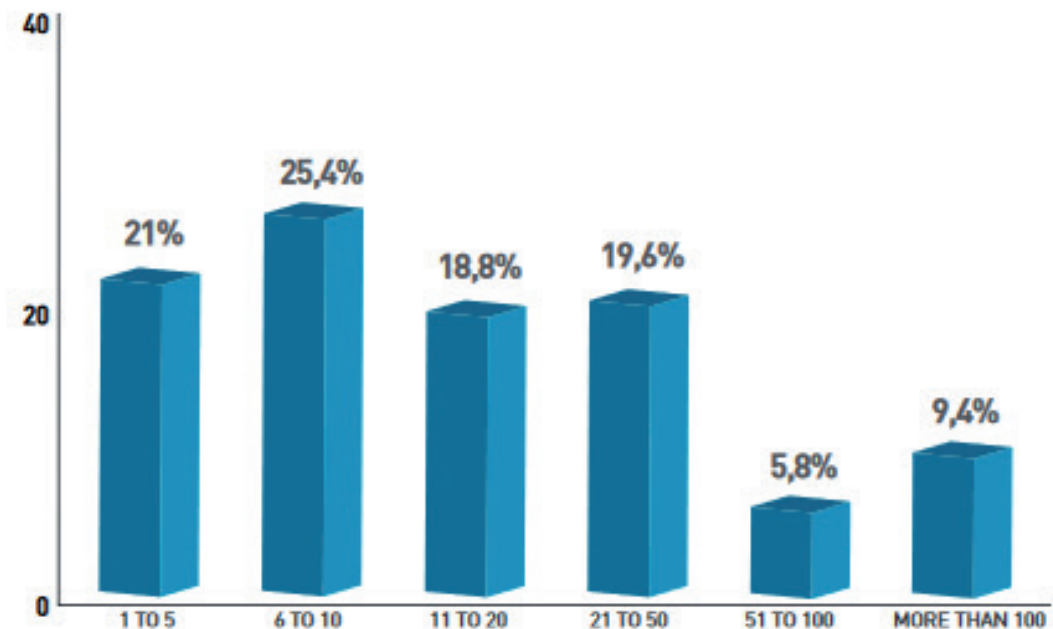
Fonte: Cebrap/ BRBiotec Brasil.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Novamente, a maioria das empresas de saúde humana está concentrada em São Paulo (41 empresas), Minas Gerais (19) e Rio de Janeiro (15). Além da grande concentração nas capitais desses estados, algumas outras cidades têm destaque, como Campinas, Ribeirão Preto e São José dos Campos-SP, Itabira-MG e Uberlândia-MG.

A maioria é micro e pequena empresa, sendo que 56% possuíam faturamento anual inferior a R\$ 2,4 milhões, e 20% não tinham faturamento, pois seus produtos ainda se encontravam em fase de desenvolvimento. Apenas 10% dessas empresas tinham receitas anuais superiores a R\$ 12 milhões, 85% delas tinham menos de cinquenta funcionários.

GRÁFICO 8
Distribuição das empresas de biotecnologia aplicada à saúde humana, por número de funcionários



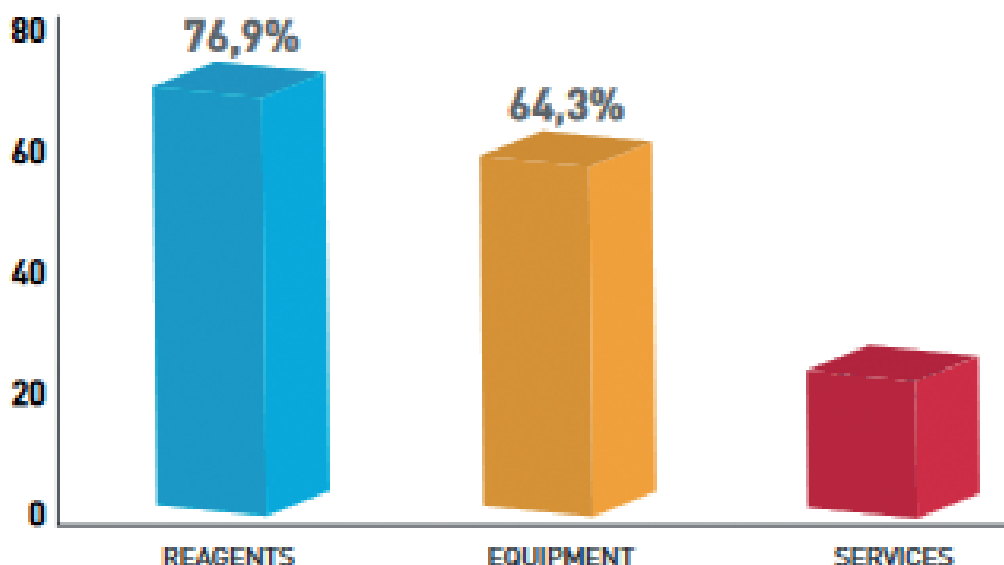
Fonte: Cebrap/ BRBiotec Brasil.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Das companhias com um a cinco funcionários, 90% possuíam funcionários com alto nível educacional (40% com título de doutorado, 25% de mestrado e 25% com ensino superior). Para as demais áreas, esse alto nível acadêmico também é observado.

Sobre os perfis de exportação e importação, apenas 25% delas exportaram nos últimos cinco anos anteriores à pesquisa, sendo a América Latina o principal destino. Em relação às importações, 86% afirmaram que dependiam de mercados externos.

GRÁFICO 9
Perfil de importação das empresas mapeadas



Fonte: Cebrap/ BRBiotec Brasil.

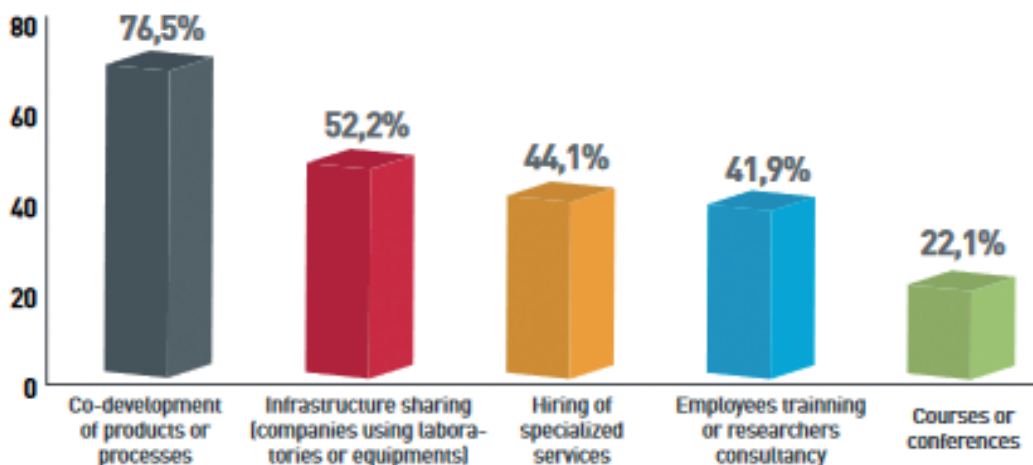
Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

No levantamento das formas em que as empresas se desenvolvem, foi mapeado que mais de 30% delas faziam parte de centros incubadores e 20% haviam feito parte deles. A seguir, citam-se alguns centros levantados pelo estudo que atuam na área de saúde humana:

- Bio-Rio – Polo de Biotecnologia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ;
- CDT – Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Brasília-DF;
- Cietec – Centro de Inovação, Empreendedorismo e Tecnologia, São Paulo-SP;
- Incamp – Incubadora de Empresas de Base Tecnológica da Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP;
- Supera – Incubadora de Empresas de Base Tecnológica, Ribeirão Preto-SP.

Cerca de 95% das empresas mantêm alguma forma de relacionamento com universidades e centros de pesquisas; 77% delas compartilhavam o desenvolvimento de produtos e serviços; 52% partilhavam da infraestrutura desses centros; 44% tinham a contratação de serviços especializados; e 42% contavam com treinamento de funcionários ou consultoria de pesquisadores.

GRÁFICO 10
Principais objetivos do relacionamento com os centros de pesquisas

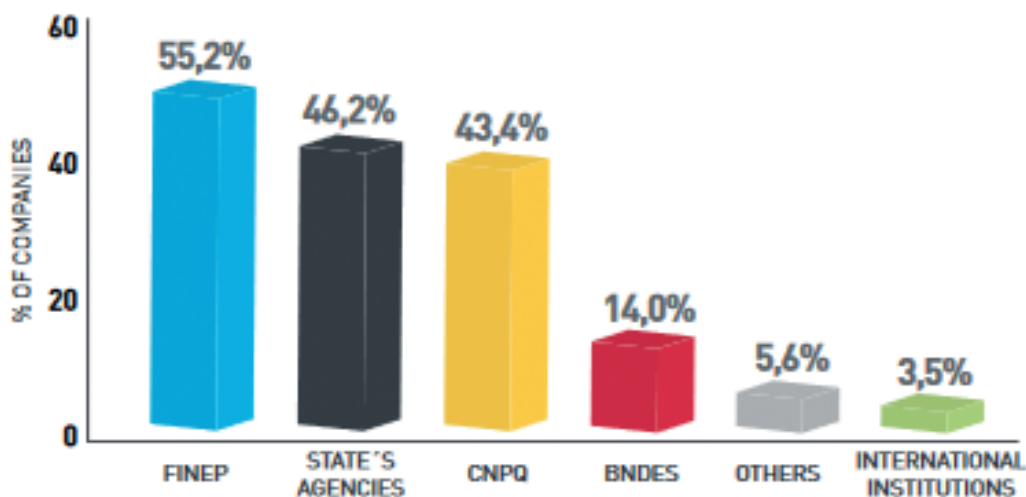


Fonte: Cebrap/BRBiotec Brasil.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

A principal fonte de financiamento das empresas mapeadas foi pública (78%), de agências federais ou estaduais. Mais da metade usaram recursos Finep, 46% de agências estaduais, e 43% do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), conforme o gráfico 11. Apenas 14,3% das empresas citaram a utilização de *venture capital*.

GRÁFICO 11
Empresas que utilizam financiamento público
(Em %)



Fonte: Cebrap/ BRBiotec Brasil.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Cerca de 40% das empresas tinham registro ou pedido de patentes, sendo que 13% tinham patente registrada no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) e 27% aplicaram no órgão. Apenas 27% das empresas aplicaram ou tinham registro de patentes em outros países.

Foi observado que, através da pesquisa realizada pelo Cebrap, poucas empresas do tipo DBF conseguem crescer e ganhar expressão na área de saúde. A falta de capital de risco no país, aliada a uma cultura pouco voltada para este tipo de empreendimento, são alguns dos óbices ao crescimento dessas empresas.

Entretanto, há casos que se destacam, sendo dos mais notórios o da Recepta Biopharma. Esta empresa foi fundada em 2006, a partir dos esforços de José Fernando Perez e do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer (LCR). No início, a empresa obteve do LCR licenciamento da propriedade intelectual de quatro anticorpos monoclonais e transferência de conhecimento científico e tecnológico. A empresa coordena as atividades de P&D de forma integrada, trabalhando com uma rede de parceiros, entre eles laboratórios de pesquisas, universidades e hospitais, aproveitando a capacidade instalada dessas instituições. Alguns dos projetos incluem a identificação de novos alvos e geração de respectivos anticorpos, a geração de linhagens celulares estáveis e de alta produtividade para a produção de anticorpos monoclonais, a elaboração de protocolos de ensaios clínicos para testar a eficácia terapêutica de anticorpos, a realização de testes clínicos em centros hospitalares, entre outros. A Recepta tem recebido financiamentos públicos da Finep, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e do CNPq, além de financiamento privado.

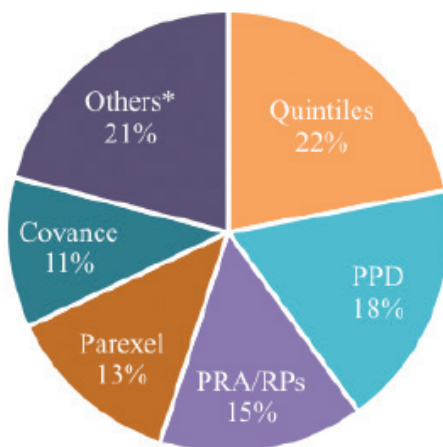
4.3.4 Testes clínicos

No Brasil, há pouca realização de testes nas fases I e II, devido, principalmente, à demora de aprovação pelos órgãos responsáveis, à falta de incentivos e aos altos custos associados. Reynolds, Zylberberg e Campo (2016) citam exemplos de países que atraem testes nas fases iniciais, como o Canadá, cujo governo compensa parte dos custos, e a Austrália, que possui rápido sistema de aprovação. A maioria dos testes se dá na fase III, sendo comumente feita por hospitais nacionais.

O cenário para testes clínicos no Brasil mostra grande predomínio estrangeiro, uma vez que cinco CROs estrangeiras dominam cerca de 80% do mercado (gráfico 12). As empresas locais possuem oportunidades de crescimento, dado que

os preços praticados pelas líderes são altos mesmo para os padrões internacionais, e muitas vezes as estrangeiras têm dificuldades com aspectos locais relacionados à regulação e seleção de pacientes (Reynolds, Zylberberg e Campo, 2016).

GRÁFICO 12
Mercado CRO – Brasil (2013)



Fonte: Reynolds, Zylberberg e Campo (2016).

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

No Brasil, muitas das empresas nacionais não possuem infraestrutura interna para a realização de testes pré-clínicos, sendo comum a terceirização nesta etapa de desenvolvimento. Segundo levantamento de Pieroni *et al.* (2009), as instituições nacionais que oferecem este serviço são a Bioagri e a Tecan (privadas), que possuem foco de atuação na indústria agroquímica e de alimentos, mas que também oferecem serviços para a indústria farmacêutica. Outras instituições, ligadas à academia, prestam serviços nesta área, como o Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas da Universidade de Santo Amaro (Unitox/Unisa) e a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Em relação às CMOs, o Brasil não possui empresas com essa especialidade para produtos biológicos já desenvolvidos.

4.3.5 Órgãos institucionais

A Anvisa foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. É uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, e está presente em todo o território nacional. Tem por finalidade

promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados (Brasil, 1999).

A agência tem uma ampla área de ação, sendo que, na área de saúde, atua em medicamentos, toxicologia, serviços e produtos para saúde, laboratórios, sangue, tecidos e órgãos. Ela possui um viés de cooperação internacional com objetivos principais de fortalecimento institucional, intercâmbio de conhecimento e experiência, formação de redes com as autoridades sanitárias de outros países, fortalecimento das autoridades reguladoras da América Latina e cumprimento das diretrizes da política externa brasileira.

Uma questão bastante citada no mercado em relação à atuação da Anvisa é a demora nas aprovações. Um exemplo mencionado por Reynolds, Zylberberg e Campo (2016) é o de testes clínicos, nos quais o tempo de aprovação de protocolo de estudo clínico no Brasil demora cerca de 24 semanas, em contraste com dez semanas em outros países. Entretanto, de uma forma geral, segundo os autores, houve um consenso na avaliação de seus entrevistados de que a agência é sólida, e ganhou credibilidade dentro e fora do Brasil.

O INPI foi criado em 1970 e é uma autarquia federal vinculada ao Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços, “responsável pelo aperfeiçoamento, disseminação e gestão do sistema brasileiro de concessão e garantia de direitos de propriedade intelectual para a indústria”.¹¹

Essa instituição é responsável pelos registros de marcas, desenhos industriais, indicações geográficas, programas de computador e topografias de circuitos integrados, concessões de patentes e averbações de contratos de franquia e das distintas modalidades de transferência de tecnologia. Segundo Reynolds, Zylberberg e Campo (2016), há desafios relacionados à capacidade operacional do instituto, sendo que o tempo de análise é bastante longo – em torno de dez a doze anos, em contraste com cinco anos de média de muitos países. Segundo informações do INPI, divulgadas em 2017,¹² houve um aumento de 25% do quadro de pessoal¹³ e é previsto que a produtividade aumente.

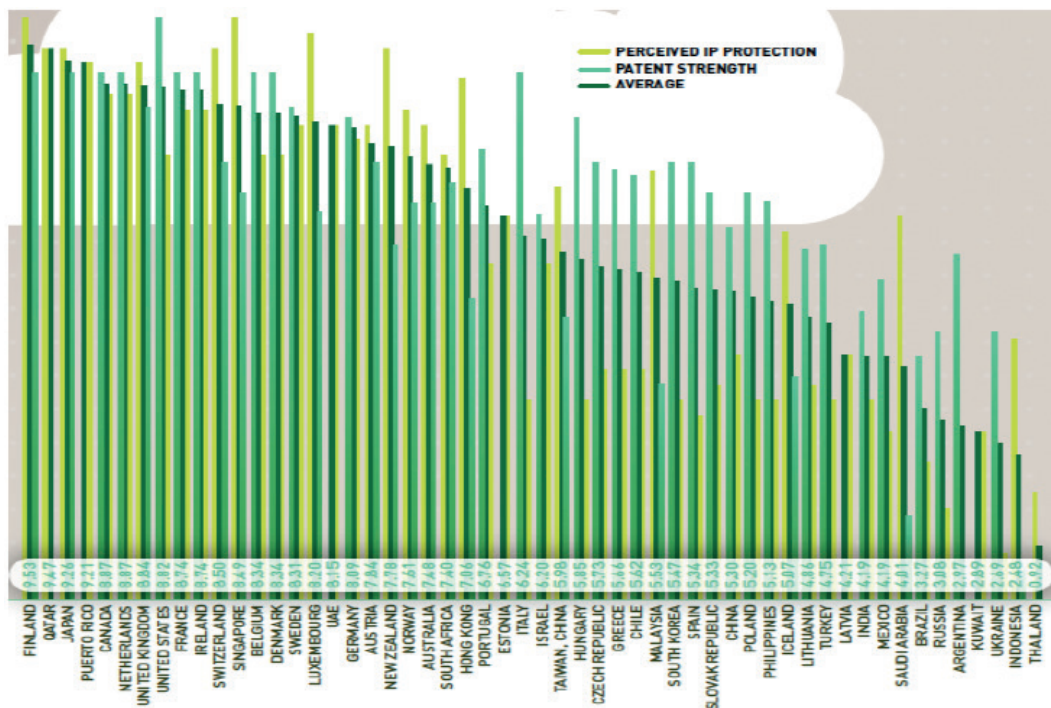
11. Disponível em <<http://www.inpi.gov.br/sobre/estrutura>>.

12. Disponível em: <<https://goo.gl/SFbp3Y>>.

13. O INPI tem apresentado historicamente carreiras não muito atrativas para seus servidores, o que o fez perder vários técnicos contratados em concurso. Com a demora na reposição, decorrente do tempo necessário para a realização de concurso e a efetivação dos aprovados, mas, principalmente, devido à demora em abrir concursos, as operações do instituto ficam prejudicadas. Apuramos que, anos atrás, havia apenas um examinador de patentes em área biotecnológica; não temos informação da situação atual.

Uma outra questão levantada é em relação à segurança da patente no Brasil. Muitas empresas brasileiras registram patentes nos Estados Unidos e em países europeus previamente, para, então aplicarem no país. Um levantamento feito pela revista *Scientific American*, referente a dados de 2015, mostra a percepção de proteção de patentes em diferentes países, conforme o gráfico 13 (Reynolds, Zylberberg e Campo, 2016).

GRÁFICO 13
Ranking de percepção de proteção de patente (2015)



Fonte: Scientific American.

Obs.: Gráfico reproduzido em baixa resolução e cujos layouts e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

No caso de patentes farmacêuticas, havia ainda um impasse na questão de anuência prévia (anuência da Anvisa nos processos para concessão de patente de medicamentos) entre o INPI e a Anvisa. Em 2017, as agências chegaram a um acordo com uma definição de maior clareza dos papéis de cada instituição, cabendo à Anvisa a análise de dados relacionados à saúde e ao INPI a avaliação de dados de patenteabilidade (inovação, atividade inventiva e utilidade industrial). Em temas considerados de fronteira, as regras serão definidas por meio de entendimentos criados por um grupo intersetorial, com representantes tanto da Anvisa quanto do INPI.

4.3.6 Hospitais e laboratórios clínicos

O cenário hospitalar brasileiro é marcado por contrastes. Dentre os 6 mil hospitais do sistema de saúde brasileiro, algumas instituições, públicas e privadas, são classificadas como instituições de excelência dentro e fora do país. Entretanto, não é um padrão encontrado em todas as regiões brasileiras, havendo muita carência de serviços de qualidade em muitas cidades.

Há concentração regional de hospitais de excelência, sendo que o estado de São Paulo possui os maiores e mais importantes centros hospitalares do país. Em 2016, a Agência Nacional de Saúde (ANS) publicou¹⁴ uma lista de 131 hospitais particulares e públicos que receberam avaliação máxima de institutos que medem a qualidade do atendimento de saúde; destes, 56 estavam localizados naquele estado.

Outro indicador são certificações internacionais procuradas pelos hospitais. As mais importantes são as estadunidenses Joint Commission International (JCI) e National Integrated Accreditation for Healthcare Organizations (NIAHO) e a canadense Accreditation Canada International (ACI). As principais motivações para a busca desse tipo de certificação, levantadas pelo Portal Setor Saúde (2016), são:

- atender às exigências de organismos internacionais para o desenvolvimento de projetos de pesquisa;
- oferecer condições de atendimento comparáveis aos países desenvolvidos, de tal sorte que os profissionais recebam uma capacitação em condições de alto nível de qualidade e segurança; e
- servir de exemplo para outras organizações de saúde no que concerne à execução de padrões consistentes gerenciais e assistenciais.

A distribuição de certificação no país até julho de 2016 está listada na tabela 3.

14. Disponível em: <<https://goo.gl/sNtY8D>>.

TABELA 3
Distribuição de hospitais acreditados no Brasil até julho de 2016

Estados	Região	JCI	ACI	NIAHO	Total	%
São Paulo	Sudeste	17	28	-	45	65,22
Rio de Janeiro	Sudeste	05	03	-	08	11,59
Minas Gerais	Sudeste	01	-	05	06	08,69
Pará	Norte	-	01	-	01	01,45
Pernambuco	Nordeste	02	01	-	03	04,35
Paraná	Sul	-	01	-	01	01,45
Santa Catarina	Sul	01	01	-	02	02,90
Rio Grande do Sul	Sul	03	-	-	03	04,35
Total	-	29	35	05	69	100,0
%		(42,03)	(50,72)	(07,25)	(100,0)	

Fonte: Portal Setor Saúde.

Obs.: Tabela reproduzida em baixa resolução e cujos leiaute e textos não puderam ser padronizados e revisados em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

O estado de São Paulo possui o maior número de hospitais acreditados por programas internacionais, seguido a distância por Rio de Janeiro e Minas Gerais.

A Revista AméricaEconomía (división de Intelligence) classifica os melhores hospitais da América Latina, sendo que os principais indicadores são segurança e dignidade do paciente, capital humano, capacidade, gestão do conhecimento, eficiência e prestígio. Em 2016, oito hospitais brasileiros ficaram na lista (até a posição 44).

Os hospitais brasileiros que aparecem na lista são o Hospital Israelita Albert Einstein (1º), Hospital Samaritano de São Paulo (4º), Hospital Alemão Oswaldo Cruz (15º), Hospital Moinhos de Vento (18º), Hospital São Vicente de Paula (26º), Hospital Infantil Sabará (27º), Hospital Edmundo Vasconcelos (20º) e o Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch M'Boi Mirim (43º), a única instituição pública da lista brasileira.

O Hospital Israelita Albert Einstein mantém sua posição (pela oitava vez seguida) em primeiro da lista, com índice geral de qualidade de 98%, ganhando pontuação máxima em segurança, capacidade, prestígio e gestão de conhecimento. É divulgado também o número de *papers* publicados na International Scientific Indexing (ISI); entre 2013 e 2015, o hospital possuía 799 trabalhos.

A instituição possui uma diretoria de inovação há cerca de três anos, de acordo com informações da empresa,¹⁵ que possui

40 funcionários entre especialistas em gestão de inovação, propriedade intelectual, engenheiros, cientistas da computação, *designers*, pesquisadores e profissionais de saúde. Esta diretoria tem liderado uma série de iniciativas tanto internas, como externas de desenvolvimento e codesenvolvimento de tecnologias e negócios inovadores aplicados à saúde.

Parcerias têm sido estabelecidas com empresas industriais, laboratórios farmacêuticos, escolas de engenharia¹⁶ e de ciência da computação e *startups* de saúde, nacionais e multinacionais. Uma outra iniciativa do hospital é a Eretz.bio Einstein, uma incubadora de *startups*, que oferece espaço de escritórios e estrutura laboratorial para o trabalho de *startups* selecionadas (quinze empresas), que terão acesso facilitado ao *know-how* dos profissionais e pesquisadores do Einstein para solucionar problemas e desafios, desenvolver, prototipar e validar seus produtos.

O Hospital Sírio-Libanês, apesar de não listado anteriormente, mantém grandes intercâmbios, como para o desenvolvimento de sistemas de aprendizado de máquina (*machine learning*) e inteligência artificial em geral com empresas brasileiras.¹⁷ De forma semelhante, o complexo Hospital das Clínicas – Instituto do Coração (Incor), ligados à USP, mantêm fortes iniciativas para criação de *startups*. Realizam um conjunto de atividades com acadêmicos de áreas não médicas da USP, entidades internacionais e *startups*.¹⁸

Destruar e alavancar o potencial e a sinergia de hospitais de primeira linha para codesenvolvimento de projetos de inovação com universidades e *startups* pode ser promissor veio de política pública.

15. Disponível em: <<https://goo.gl/LQwA2x>>.

16. O atual diretor de inovação do Hospital Albert Einstein, João Cláudio Terra, não é médico. Engenheiro e doutor em engenharia de produção (Escola Politécnica da USP – Poli-USP), com experiência internacional, mantém ativa colaboração com universidades para desenvolvimento de técnicas, *startups* e apoio a cursos de projeto de produtos que colocam desafios reais para alunos (caso da cooperação com a Poli-USP).

17. Baseado em levantamentos diretos dos autores.

18. Por exemplo, o escritório de inovação da Faculdade de Medicina da USP, em conjunto com o Hospital das Clínicas, a Fapesp, M8Alliance e AAHCI (Association of Academic Health Centers International) promoveu no dia 8 de março de 2018 o *Challenges of innovation in an academic health center*. É um exemplo de mobilização de esforços que poderia ser alavancada num ecossistema de inovação mais amplo.

Em relação aos laboratórios nacionais, foi levantado pelo Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas (Sebrae) que, em 2015, havia 21.536 laboratórios de análises clínicas atuando no país. Esses números incluem laboratórios que estão em hospitais, clínicas e outros estabelecimentos de saúde com ou sem internação. A maior concentração está na região Sudeste (43% do total), com São Paulo (3.940) e Minas Gerais (3.086) tendo os maiores números.

Uma certificação internacional bastante conhecida e buscada pelas instituições da área é o atestado de qualidade do Colégio Americano de Patologistas (CAP). A Revista Exame levantou,¹⁹ em 2016, que oito centros brasileiros possuíam este selo: Laboratório Santa Luzia (Florianópolis-SC), Centro de Diagnósticos Anátomo Patológicos – Cedap (Joinville-SC), Grupo DASA, Laboratórios Clínicos Associados, Fleury Medicina e Saúde, Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo-SP), Instituto Central do Hospital das Clínicas (São Paulo-SP) e Genex (Porto Alegre-RS).

O Grupo DASA é a maior empresa de medicina diagnóstica da América Latina e a quarta maior do mundo. Está presente em treze estados, e conta com dezoito marcas diferentes, mas apenas dois laboratórios do grupo são certificados pelo CAP: Delboni Auriemo e Lavoisier, ambos de São Paulo. A DASA lançou, em outubro de 2017, a marca GeneOne em medicina genômica com foco em oncogenética, doenças raras e cardiogenéticas, que terá exames disponíveis em catorze marcas de laboratórios do grupo. Segundo informações da empresa, ela é composta por “profissionais experientes, pós-graduados nos campos da biotecnologia e negócios” e “possui uma equipe especializada para oferecer todo o suporte necessário ao desenvolvimento do seu projeto de pesquisa, com agilidade e economia”.

Os três focos iniciais da GeneOne estão voltados para doenças raras, oncogenética e cardiogenética. Em planos de expansão, ainda foram citadas as verticais de neurologia e fertilização *in vitro*. Segundo informações²⁰ do diretor médico da DASA, Gustavo Campana, a nova marca traz desafios relacionados a estruturas de inovação, sendo que no corpo clínico há três principais questões: desenvolvimento de testes (foco em pesquisa), análise de dados (pautada na avaliação, criação de

19. Disponível em: <<https://goo.gl/MVWcVZ>>.

20. Disponível em: <<https://goo.gl/ymZRjd>>.

padrões e geração de inteligência) e relacionamento com o prescritor (assessoria genética desde a fase pré-analítica até a fase de análise de dados).

O Fleury foi fundado na década de 1920 e atualmente abrange 37 especialidades médicas, com disponibilidade para 3 mil testes diferentes. O laboratório também conta com um núcleo de aconselhamento genético para detecção de possíveis doenças. O grupo possui um centro de pesquisa e desenvolvimento e, segundo informações coletadas na empresa, a equipe de P&D está conectada com médicos e universidades, bem como participa intensamente de congressos científicos e conversas com fornecedores e pacientes para mapear tendências e necessidades. Parcerias estratégicas com empresas de base tecnológica também auxiliam no desenvolvimento de novos diagnósticos.

A equipe possui publicações científicas em periódicos de relevância internacional. A empresa informa que o setor de P&D entregou, em 2016, mais de quarenta novos produtos em áreas diferentes, como diagnóstico por imagens, genômica, oncogenética, doenças infecciosas e autoimunes.

4.4 Resumo e análise crítica do cenário brasileiro

Resumindo, há oportunidades no Brasil, pois há vários atores envolvidos, mas sem muita sinergia. As farmacêuticas parecem um tanto acomodadas pelo sucesso dos genéricos, mas têm se movimentado nos últimos anos com a criação de unidades organizacionais para inovação mais radical e busca de inserção em monoclonais. PDPs podem ser uma oportunidade, mas seria preciso desenhar já políticas que mirem mais à frente. Há laboratórios de análises clínicas buscando desenvolver áreas de P&D para diagnósticos. Há um conjunto de hospitais de primeira linha com iniciativas. Mas parece faltar um amálgama nisso tudo.

5 SUGESTÕES PARA DELINEAMENTO DE POLÍTICAS PÚBLICAS PARA BIOFÁRMACOS NO BRASIL

O mercado de biofármacos está em franco crescimento, abocanhando parcelas crescentes da renda do setor de medicamentos. O Brasil, ainda que seja grande mercado consumidor, não é grande desenvolvedor de moléculas e de princípios ativos nem para farmoquímicos, nem para biofármacos. Isso leva à necessidade de, à semelhança de

outros países ditos emergentes, encontrar seus próprios nichos com o desempenho operacional e de qualidade para fazer o melhor uso de acesso privilegiado e conhecimento do mercado local.

Vamos aqui considerar três aspectos: *i*) fortalecimento de *startups* relacionadas a biofármacos, em articulação com outros agentes, particularmente hospitais; *ii*) evolução na política de PDPs; e *iii*) compras governamentais, particularmente do Ministério da Saúde.

5.1 Fortalecimento de *startups* e do ecossistema empreendedor

Apesar de haver boa publicação acadêmica em saúde (medicina, biociências etc.), o movimento de criação de *startups* derivadas dessas pesquisas é muito recente, e essas *startups* ainda ficam, no geral, isoladas, sem muita perspectiva de progresso, quando o padrão mundial se caracteriza por diversas articulações em rede no ecossistema inovador. As grandes farmacêuticas mundiais fazem poderosas buscas para localizar projetos de universidades e institutos de pesquisa, bem como *startups* promissoras, para incorporá-los ao seu portfólio de desenvolvimento. As grandes farmacêuticas mundiais aderiram à chamada inovação aberta, e boa parte de seu portfólio de produtos biotecnológicos teve origem externa a elas. *A articulação do ecossistema é absolutamente fundamental.*

Os atores no Brasil, mesmo nos centros mais vocacionados para biofármacos, como os articulados ao redor de universidades e hospitais de ponta nas cidades de São Paulo, Belo Horizonte e Rio de Janeiro, são relativamente desarticulados, e só muito recentemente algumas empresas farmacêuticas nacionais passaram a analisar patentes de universidades e institutos de ciência e tecnologia em geral. Falta *know-how* institucional para capitalizar as invenções e os desenvolvimentos da academia. Há relativa falta de capital de risco no país e, principalmente, poucas empresas dispostas a investirem nas fases finais de testes clínicos.

Uma política para desenvolvimento nas fases iniciais passa pelo apoio e o incentivo à articulação de atores. Os grandes hospitais, como o Hospital das Clínicas da FMUSP, Albert Einstein e Sírio-Libanês, na cidade de São Paulo, poderiam ser centros catalisadores, uma vez que contam com corpo técnico altamente qualificado (e muitas vezes comum aos três), condições para a realização de testes clínicos e articulação com

pesquisa de universidades, particularmente USP e Unifesp. O fortalecimento ao redor dos hospitais, envolvendo a relação universidade – *startups* – hospital, parece crucial para as fases iniciais do processo de desenvolvimento de biofármacos. Uma comunidade articulada tende a produzir mais efeito do que uma comunidade dispersa. Esses instrumentos poderiam ser chamadas públicas de pesquisa conjunta, à semelhança do que se faz em editais de cooperação universidade-empresa. Pode-se incentivar o maior protagonismo de universidades com a criação de programas de incentivos financeiros (recursos para pesquisa e assemelhados) direcionados, focados. O mesmo pode ser pensado para hospitais e empresas farmacêuticas estabelecidas. Por exemplo, alguma linha de fomento para testes de patentes ou para incentivar o desenvolvimento inicial conjunto *startups*-empresas-hospitais. Isso não consome muitos recursos, e pode ser um bom incentivo para que entes privados considerem entrar no jogo mais pesado dos testes posteriores.

Numa imagem, tratar-se-ia de tirar a “primazia” de caso único da Recepta Biopharma. O desafio seria alavancar a emergência de inúmeras “Receptas”, mesmo com outro modelo de negócios.

5.2 Evolução da política de parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs)

As PDPs possuem vantagens e limitações. Entre as vantagens, a de possibilitar que entes acelerem a curva de aprendizado de produção de biofármacos, que possui segredos e entraves. Outra vantagem tende a ser o barateamento para o SUS. Entre as desvantagens, o protagonismo de entidades oficiais e não de instituições privadas, o que tende a reduzir o interesse dessas últimas para outros voos; ainda, o foco em moléculas de gerações anteriores.

A questão é como evoluir para comprometer empresas privadas nacionais a assumirem maior protagonismo nas PDPs e na evolução esperada. Acelerar a curva de aprendizado de produção é importante, mas seria necessário o engajamento em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, de forma contemporânea, ou seja, compartilhando riscos em redes, integrando-se nas questões vistas no item anterior (5.1).

De qualquer maneira, para potencializar a política de PDP, que está em curso, seria necessário projetar passos necessários para superá-la. Não se pode esperar muito tempo, pois a evolução é muito rápida, e a instalação de políticas públicas e sua difusão/recepção pelos atores é muito lenta.

5.3 Compras governamentais

O Brasil tem sido extremamente tímido na utilização do poder de compra do Estado para alavancar políticas de seu interesse. O poder de compra do Ministério da Saúde é enorme, e pode ser bem canalizado. O ministério tem poder de influência sobre o comportamento das empresas estabelecidas e dos hospitais. Por exemplo, poderia haver algum tipo de apoio para envolvimento de unidades do SUS com *startups*. Para que não ocorra um envolvimento desenfreado, baseado apenas na busca de vantagens, sem preocupação com resultados de interesse público, poderia haver a regulação via editais, com especificações a serem cumpridas para a qualificação dos pretendentes.

Compras governamentais também podem ser utilizadas para alavancar a cooperação entre *startups* e empresas. E isso não precisa ser feito de forma direta, mas sim através de competição saudável entre as empresas estabelecidas. Por exemplo, de forma análoga à realizada pela Força Aérea Brasileira (FAB) com a Embraer no caso do cargueiro militar – análoga não quer dizer idêntica, mas fonte de inspiração. O ministério poderia lançar desafio em edital, estabelecendo condições para financiar desenvolvimento de medicamentos de seu interesse. O edital poderia prever entregas parciais, que seriam remuneradas, e poderia conter uma espécie de ação especial (*golden share*), evitando que a empresa envolvida – estabelecida ou *startup* – abandonasse o desenvolvimento em função de oferta de concorrente, ou o desenvolvimento havido até então fosse interrompido por interesses alheios ao da saúde pública. Tal política poderia prever a comercialização dos resultados parciais obtidos, desde que autorizados pelo Ministério da Saúde, de forma que o desenvolvimento tivesse continuidade. As empresas envolvidas desde o início teriam primazia, participando em todas as fases, desde que as condições estabelecidas tivessem sido cumpridas – o não cumprimento poderia autorizar o ministério a trocar de parceiro. Isso estabeleceria concorrência já no edital inicial; como os recursos são do ministério, ou seja, públicos, caberia ao ministério zelar pelo interesse público, o que eventualmente poderia se dar pela troca de parceiros. O ministério poderia ter participação importante na propriedade intelectual gerada, como acontece com investidores.

5.4 Síntese

A pesquisa e o desenvolvimento de biofármacos e sua transformação em produtos comercializáveis é recente, complexa e requer muitos recursos. Todavia, mais recursos ainda tendem a ser consumidos pelo SUS via importação de medicamentos, com

diversos efeitos econômicos e de saúde pública (no balanço de pagamentos, na disponibilidade de medicamentos etc.). A exemplo de inúmeros outros setores de atividade, há dispersão de atores e ausência de políticas focadas, de longo prazo, com avaliação de andamento para ajustes de rumos durante sua execução.

Porém, ao contrário de muitas outras atividades, a área de saúde conta com atores relevantes – farmacêuticas privadas, universidades, hospitais, laboratórios de diagnósticos, *startups*, e até empresas de P&D. Articular esse ecossistema num determinado rumo, equacionando incertezas, é fundamental, e deve ser o foco de políticas públicas. Articular pode passar por definir prioridades – *poucas!* – e, via editais ou assemelhados, alavancar os atores mais qualificados, apoiando-os nos riscos da atividade. O sistema público de saúde e os atores financeiros estatais (Finep, BNDES, Ministério da Saúde, MCTI) têm papel decisivo, e precisa cumpri-lo.

REFERÊNCIAS

ADNER, R. Match your innovation strategy to your innovation ecosystem. **Harvard Business Review**, v. 84, n. 4, p. 98-107, Apr. 2006.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Immunotherapy**. 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/DQW8Z6>>.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2016**. Brasília, Anvisa, 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/CwFG9J>>.

BIO – BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION. **Guide to Biotechnology**, 2007.

_____. **Clinical Development Success Rate 2006 – 2015**. 2016.

BNDES – BANCO NACIONAL DO DESENVOLVIMENTO. **BNDES renova o Profarma e amplia apoio à biotecnologia**. 2013. Disponível em: <<https://goo.gl/b1M6zM>>.

CEBRAP – CENTRO BRASILEIRO DE ANÁLISE E PLANEJAMENTO. **Brazil Biotech Map 2011**. Cebrap, 2011. Disponível em: <<https://goo.gl/zNkNxb>>.

COMISSÃO EUROPEIA. **O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares**. 2013. Disponível em: <<https://goo.gl/b3RHBK>>.

DELOITTE. **2017 Global Life Sciences Outlook**. 2017.

DE NEGRI, J. A.; MORAIS, J. M. Análise da Evolução das ações e programas da FINEP no apoio à inovação empresarial. *In*: TURCHI, L. M.; MORAIS, J. M. (Orgs.). **Políticas de apoio à inovação tecnológica no Brasil**: avanços recentes, limitações e propostas de ações. Brasília: Ipea, 2017.

DÍAZ, N. **Produção industrial de fármacos obtidos por processos fermentativos e fármacos biotecnológicos**. Material apresentado para as disciplinas de Tecnologia Químico-farmacêutica e Química Industrial Farmacêutica no curso de Farmácia da UFRJ. 2011. 107 slides.

FONTES, S. Orygen altera projeto inicial e reduz investimento. **Valor Econômico**, São Paulo, 12 set. 2016. Disponível em: <<https://goo.gl/L4Qc1D>>.

GOLGHER, D. Inovação para saúde humana: a indústria de biotecnologia. *In*: SEMINÁRIO OBSERVATÓRIO DE INOVAÇÃO E COMPETITIVIDADE DO IEA. 2017, São Paulo. **Seminário...** São Paulo, 2017. Disponível em: <www.oic.nap.usp.br>.

GOMES, E. **Clusters e biotecnologia para a superação da imitação**: estudo de caso da indústria farmacêutica brasileira. 2014. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Conta satélite de saúde Brasil 2010-2015**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/GpiBRU>>.

INTERFARMA – ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Guia 2016**. Interfarma, 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/wJTLka>>.

LI, J. F.; GARNSEY, E. Policy-driven ecosystems for new vaccine development. **Technovation**, v. 43, n. 12, p. 762-772, 2014.

MELO, C. A. Biofármacos no Brasil. **Revista Facto**, n. 26, jul-ago. 2010. Disponível em: <<https://goo.gl/moYcKV>>.

MOORE, J. F. Predators or prey: a new ecology of competition. **Harvard Business Review**, v. 71, n. 3, p. 75-86, 1993.

MURCIA, F. V. Ránking Clínicas y Hospitales 2016. **América Economía Intelligence**, 2016. Disponível em: <<https://goo.gl/HeAUTh>>.

NETO, A. Q. **Hospitais brasileiros acreditados por programas internacionais de acreditação**. Setor Saúde, 12 ago. 2016. Disponível em: <<https://goo.gl/QdQ4SR>>.

OTTO, R.; SANTAGOSTINO, A.; SCHRADER, U. **Rapid growth in biopharma**: challenges and opportunities. MacKinsey & Company, dez. 2014. Disponível em: <<https://goo.gl/oJHtMY>>.

PFIZER. **Biossimilares**. Sua Saúde. 2017. Disponível em: <<https://goo.gl/1k4ttu>>.

PHARMA – PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA. **2016 Profile Biopharmaceutical Research Industry**. Washington, DC: PhRMA, abr. 2016.

PIERONI, J. *et al.* **Terceirização da P&D de medicamentos**: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, n. 29, p. 131-158, mar. 2009.

PUCCA, M. *et al.* Therapeutic monoclonal antibodies: scFv patents as a marker of a new class of potential biopharmaceuticals. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 47, n. 1, jan./mar. 2011.

RAUEN, A. T. **Políticas de inovação pelo lado da demanda no Brasil**. Brasília: Ipea, 2017.

RECEPTABIO. Recepta Biopharma (2017). Fonte: ReceptaBio. Disponível em: <<https://goo.gl/o56gQE>>.

REYNOLDS, E.; ZYLBERBERG, E.; CAMPO, M. Brazil's Role in the Biopharmaceutical Global Value Chain. **MIT-IPC Working Paper 16-004**, Cambridge, MA, MIT-IPC, jun. 2016.

SEBRAE – SERVIÇO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS BAHIA. **Estudo sobre laboratórios baianos de análises clínicas**. Sebrae, 2016.

VASCONCELOS, Y. Foco nos Biofármacos. **Revista FAPESP**, n. 249, nov. 2016. Disponível em: <<https://goo.gl/5hK81E>>.

US DEPARTMENT OF COMMERCE. **2016 top markets report pharmaceuticals**. International Trade Administration, Industry & Analysis, 2016.

WAKO. **16 Anticorpos Monoclonais e suas aplicações**. 2014. Disponível em: <<https://goo.gl/7N4bbS>>.

Ipea – Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

Assessoria de Imprensa e Comunicação

EDITORIAL

Coordenação

Cláudio Passos de Oliveira

Supervisão

Everson da Silva Moura

Leonardo Moreira Vallejo

Revisão

Ana Clara Escórcio Xavier

Camilla de Miranda Mariath Gomes

Clícia Silveira Rodrigues

Idalina Barbara de Castro

Olavo Mesquita de Carvalho

Regina Marta de Aguiar

Reginaldo da Silva Domingos

Alice Souza Lopes (estagiária)

Hislla Suellen Moreira Ramalho (estagiária)

Isabela Monteiro de Oliveira (estagiária)

Lilian de Lima Gonçalves (estagiária)

Lynda Luanne Almeida Duarte (estagiária)

Luiz Gustavo Campos de Araújo Souza (estagiário)

Polyanne Alves do Santos (estagiária)

Editoração

Aeromilson Trajano de Mesquita

Bernar José Vieira

Cristiano Ferreira de Araújo

Danilo Leite de Macedo Tavares

Herllyson da Silva Souza

Jeovah Herculano Szervinsk Junior

Leonardo Hideki Higa

Capa

Danielle de Oliveira Ayres

Flaviane Dias de Sant'ana

Projeto Gráfico

Renato Rodrigues Bueno

*The manuscripts in languages other than Portuguese
published herein have not been proofread.*

Livraria Ipea

SBS – Quadra 1 – Bloco J – Ed. BNDES, Térreo

70076-900 – Brasília – DF

Tel.: (61) 2026-5336

Correio eletrônico: livraria@ipea.gov.br

Missão do Ipea

Aprimorar as políticas públicas essenciais ao desenvolvimento brasileiro por meio da produção e disseminação de conhecimentos e da assessoria ao Estado nas suas decisões estratégicas.

ipea Instituto de Pesquisa
Econômica Aplicada

MINISTÉRIO DO
PLANEJAMENTO,
DESENVOLVIMENTO E GESTÃO

ISSN 1415-4765

