



MOBILIZAÇÃO EMPRESARIAL
PELA INOVAÇÃO

**Indústria
2027**

mei MOBILIZAÇÃO EMPRESARIAL PELA INOVAÇÃO

Estudo de sistema produtivo
FARMACÊUTICA



Iniciativa da CNI - Confederação
Nacional da Indústria



Iniciativa da CNI - Confederação
Nacional da Indústria

PROJETO INDÚSTRIA 2027

Riscos e oportunidades para o Brasil diante de inovações disruptivas

ESTUDO DE SISTEMA PRODUTIVO
FARMACÊUTICA

FOCO SETORIAL
Biofármacos

Indústria
2027
mei MOBILIZAÇÃO EMPRESARIAL PELA INOVAÇÃO

Brasília
2018

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA – CNI

Robson Braga de Andrade

Presidente

Diretoria de Educação e Tecnologia – DIRET

Rafael Esmeraldo Lucchesi Ramacciotti

Diretor de Educação e Tecnologia

Instituto Euvaldo Lodi – IEL

Robson Braga de Andrade

Presidente do Conselho Superior

IEL – Núcleo Central

Paulo Afonso Ferreira

Diretor-Geral

Gianna Cardoso Sagazio

Superintendente



Iniciativa da CNI - Confederação
Nacional da Indústria

**Indústria
2027**

mei MOBILIZAÇÃO EMPRESARIAL PELA INOVAÇÃO

Estudo de sistema produtivo

FARMACÊUTICA

©2018. IEL – Instituto Euvaldo Lodi

Qualquer parte desta obra poderá ser reproduzida, desde que citada a fonte.

IEL/NC

Superintendência IEL

FICHA CATALOGRÁFICA

I59e

Instituto Euvaldo Lodi. Núcleo Central.

Estudo de sistema produtivo farmacêutica/Instituto Euvaldo Lodi, Pedro Palmeira. -- Brasília: IEL/NC, 2018.

98 p. il. (Indústria 2027: riscos e oportunidades para o Brasil diante de inovações disruptivas)

1. Cluster Tecnológico 2. Sistemas Produtivos 3. Farmacêutica 4. Biofármacos
I. Título

CDU: 66

IEL

Instituto Euvaldo Lodi
Núcleo Central

Sede

Setor Bancário Norte
Quadra 1 – Bloco C
Edifício Roberto Simonsen
70040-903 – Brasília – DF

Tel.: (61) 3317-9000

Fax: (61) 3317-9994

<http://www.portaldaindustria.com.br/iel/>

Serviço de Atendimento ao Cliente - SAC

Tels.: (61) 3317-9989/3317-9992

sac@cni.org.br

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	7
INDÚSTRIA 2027	9
RESUMO EXECUTIVO	13
INTRODUÇÃO	21
1 CARACTERIZAÇÃO ECONÔMICA	27
1.1 Delimitação do setor e foco setorial	27
1.2 Panorama nacional	42
2 CLUSTERS TECNOLÓGICOS RELEVANTES	59
2.1 Identificação das tecnologias relevantes	59
2.2 Experiência brasileira	66
2.3 Tecnologias relevantes e emergentes	79
2.4 Conclusão	81
3 DESAFIOS E IMPLICAÇÕES PARA O BRASIL	87
3.1 Políticas públicas	88
3.2 Estratégias empresariais	91
REFERÊNCIAS	95



APRESENTAÇÃO

A convergência tecnológica presente em nossas vidas passa pela indústria, cada vez mais movida pela inovação. Esse espírito inovador, por sua vez, alimenta a competitividade e impulsiona novos modelos de negócios. O *Projeto Indústria 2027: riscos e oportunidades para o Brasil diante de inovações disruptivas* avalia não só os impactos de inovações potencialmente disruptivas sobre a indústria nos próximos dez anos, como também a capacidade de o Brasil e suas empresas superarem riscos e aproveitarem oportunidades derivadas de novas técnicas. Além disso, fornece subsídios para as estratégias corporativas e a formulação de políticas de inovação.

O projeto é uma iniciativa da Confederação Nacional da Indústria (CNI) e da Mobilização Empresarial pela Inovação (MEI), coordenada pelo Instituto Euvaldo Lodi (IEL), com execução técnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

O Indústria 2027 identificou oito *Clusters Tecnológicos* – como Internet das Coisas, Inteligência Artificial, Nanotecnologia e Materiais Avançados –, inovações cujos efeitos na economia e na sociedade são um caminho sem volta. Lançou, ainda, uma pesquisa inédita que mostrou o nível de adoção das tecnologias 4.0 nas empresas brasileiras. Agora é o momento de ressaltar o impacto das tecnologias delineadas pelo projeto nos dez sistemas produtivos analisados e o comportamento dos setores frente à adoção de técnicas avançadas.

O avanço do sistema produtivo farmacêutico, cujo foco setorial é biofármacos, implica desafios, sobretudo a partir da ascensão das novas tecnologias disruptivas. Dada a importância econômica do setor, é fundamental avaliar a capacidade de as empresas nacionais do setor absorverem inovação.

A competitividade da indústria é feita com inovação; cooperação entre o setor produtivo, o governo e os centros de conhecimento; e estratégia de longo prazo para o desenvolvimento do país.

A indústria brasileira pode desenvolver competências, aproveitar oportunidades de competir em melhores condições, gerar empregos, criar novos serviços e contribuir para a ascensão da qualidade de vida da população brasileira.

Boa leitura.

Robson Braga de Andrade
Presidente da Confederação Nacional da Indústria (CNI)



INDÚSTRIA 2027

O projeto **Indústria 2027: riscos e oportunidades para o Brasil diante de inovações disruptivas** tem como objetivos avaliar os impactos de um conjunto de novas tecnologias com alto potencial transformador sobre a competitividade da indústria nacional no horizonte de cinco a dez anos. Além disso, busca fornecer subsídios para o planejamento corporativo de empresas e para a formulação de políticas públicas, visando estratégias de emparelhamento da indústria *vis a vis* as melhores práticas competitivas internacionais.

O projeto **Indústria 2027** tem como objetos de análise *Clusters Tecnológicos* Sistemas Produtivos e, nesses últimos, Focos Setoriais (Quadro A1). Os *Clusters Tecnológicos* compreendem um conjunto de tecnologias-chave agrupadas por proximidade tecnológica e de bases de conhecimento envolvidas.

Os Sistemas Produtivos correspondem a grupos de setores industriais selecionados pela sua participação na estrutura industrial brasileira. Os principais critérios para identificação dos Focos Setoriais foram o potencial de impactos disruptivos a serem aportados pelas novas tecnologias e a relevância do setor em termos de geração de produto, empregos, exportações e inovação.

Quadro A1 - Clusters Tecnológicos, Sistemas Produtivos e Focos Setoriais

		Sistemas Produtivos	Focos Setoriais
		Agroindústrias	Alimentos Processados
		Insumos Básicos	Siderurgia
		Química	Química verde
		Petróleo e Gás	E&P em Águas Profundas
		Bens de Capital	Máquinas e Implementos Agrícolas, Máquinas Ferramenta, Motores Elétricos e Outros Seriadados, Equipamentos de GTD
		Complexo Automotivo	Veículos Leves
		Aeroespacial, Defesa	Aeronáutica
		TICs	Sistemas e Equipamentos de Telecom Microeletrônica <i>Software</i>
		Farmacêutica	Biofármacos
		Bens de Consumo	Têxtil e Vestuário

O diagrama ilustra os Clusters Tecnológicos. No centro, um hexágono verde contém o texto 'PRODUTOS, PROCESSOS, GESTÃO E MODELOS DE NEGÓCIO'. Às voltas deste hexágono, há sete retângulos azuis que representam as tecnologias-chave: 'TICS: COMPUTAÇÃO EM NUVEM, BIG DATA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL' (topo), 'TICS: REDES' (direita), 'TICS: LOT, SISTEMAS E EQUIPAMENTOS' (esquerda superior), 'BIOPROCESSOS BIOTECNOLOGIAS AVANÇADAS' (esquerda inferior), 'NANOTECNOLOGIA' (esquerda inferior), 'MATERIAIS AVANÇADOS' (inferior) e 'ARMAZENAMENTO DE ENERGIA' (inferior).

Fonte: Elaboração própria.

O projeto **Indústria 2027** está construído ao longo de três etapas sequenciais: (i) na primeira etapa, especialistas nos distintos *Clusters* produziram análises sobre tendências e impactos potenciais de tecnologias emergentes sobre sistemas produtivos¹; (ii) estas reflexões serviram como insumo para a segunda etapa, quando especialistas setoriais avaliaram o processo de geração, absorção e difusão destas tecnologias em Sistemas e Focos Setoriais e seus impactos sobre a competitividade empresarial; (iii) as análises de *Clusters* e Sistemas Produtivos servirão para a reflexão sobre estratégias públicas e privadas.

As trajetórias dos *Clusters* Tecnológicos

A avaliação dos oito *Clusters* Tecnológicos identificou as tecnologias-chave que, introduzidas comercialmente em até dez anos, podem iniciar mudanças em Sistemas Produtivos, alterando modelos de negócios, padrões de concorrência e a atual configuração de posições de liderança das empresas. Neste horizonte temporal essas tecnologias podem constituir ameaças e oportunidades para empresas estabelecidas ou novas, bem como implicar no surgimento de novos segmentos de mercado.

A avaliação dos *Clusters* indicou as seguintes trajetórias: (i) integração: qualquer solução tecnológica usa, intensivamente, outras tecnologias e bases de conhecimento distintas, em especial aquelas associadas às tecnologias de informação e comunicação (TIC); conectividade: o potencial das tecnologias aumenta pela geração, absorção e difusão por meio de redes digitais e; inteligência: crescente incorporação de conhecimentos científicos (“inteligência”) nas aplicações comerciais destas tecnologias; (ii) os impactos sobre empresas se diferenciam ao longo do tempo: algumas aplicações tecnológicas já produzem impactos disruptivos hoje e continuarão assim em dez anos; outras somente os produzirão no futuro próximo enquanto outras impactam empresas e setores com intensidade moderada (otimizando processos, induzindo a geração de novos produtos, por exemplo) no presente, mas poderão causar impactos disruptivos no futuro.

Questões orientadoras das análises de Sistemas Produtivos e Focos Setoriais

Os estudos de Sistemas Produtivos e Focos Setoriais foram ancorados no conhecimento de especialistas, em estudos recentes feitos por centros de investigação e empresas de consultoria, em entrevistas qualitativas e, em alguns casos, quantitativas, junto a empresas e em uma pesquisa de campo junto a uma amostra representativa de Sistemas Produtivos (em torno de 750 empresas), onde se buscaram informações sobre uso atual e esperado de tecnologias digitais e impactos sobre atributos competitivos, em diferentes funções organizacionais das empresas.

1. Fonte: Disponível em: <http://www.portaldaindustria.com.br/publicacoes/2017/10/nota-tecnica-etapa-i-do-projeto-industria-2027/>.

A avaliação dos Sistemas Produtivos e Focos Setoriais está estruturada em três partes: (i) análise da estrutura econômica, competitiva, tecnológica e produtiva do sistema e foco setorial no mundo e no Brasil; (ii) identificação das tecnologias relevantes para a competitividade do sistema e foco, no processo de geração, absorção e difusão destas tecnologias e seus impactos sobre modelos de negócio, padrões de concorrência e estruturas de mercado; (iii) riscos, oportunidades e desafios para a indústria brasileira.

Em particular procurou-se responder: (i) Quais as tecnologias relevantes para cada sistema produtivo? Como elas impactarão cada sistema produtivo? Quais são os maiores riscos e oportunidades para o Brasil?; e (ii) Qual a capacidade de resposta atual e potencial do sistema empresarial? Quais são os requisitos técnicos, empresariais, institucionais e financeiros para aproveitar oportunidades e defletir os riscos que as inovações disruptivas podem representar?



RESUMO EXECUTIVO

A indústria mundial e a brasileira

O sistema produtivo farmacêutico compreende duas indústrias complementares, com características distintas e dinâmicas competitivas diferenciadas:

- **Indústria farmoquímica:** transforma intermediários químicos em insumos farmacêuticos ativos (IFA). Sua base técnica é a química orgânica clássica.
- **Indústria farmacêutica:** tem nos IFA seu principal insumo. Por meio de processos físicos, agrega insumos ativos e adjuvantes, transformando-os em medicamentos para uso humano. Conforme sua base técnica, pode ser dividida em indústria farmacêutica de base química ou de base biotecnológica.

Trata-se de um setor intensivo em conhecimento, no qual as empresas líderes buscam vantagem competitiva com o lançamento de novos produtos (as maiores investem cerca de 15% de suas receitas líquidas em P&D), não apresentando elevado grau de concentração: a participação de mercado das quatro maiores empresas nunca ultrapassou 30%. Contudo, do ponto de vista de classes e subclasses terapêuticas, apresenta elevadas taxas de concentração.

As vendas mundiais ultrapassaram, em 2014, a marca de US\$ 1 trilhão, e em 2017 esse valor deve situar-se em torno de US\$ 1,15 trilhão. Os Estados Unidos são o maior mercado, responsáveis por aproximadamente metade das vendas globais, e o Brasil é o oitavo maior, devendo, segundo projeções, atingir a quinta posição do *ranking* em 2021. Entre 2003 e 2016, o mercado farmacêutico brasileiro cresceu em torno de 15% ao ano. Segundo o Sindicato das Indústrias Farmacêuticas no Estado de São Paulo (Sindusfarma), o mercado privado deve fechar 2017 com vendas em torno de R\$ 90 bilhões². O mercado público representa aproximadamente 20% do total.

Os competidores de capital estrangeiro estabeleceram no Brasil capacidades produtivas relacionadas a produtos já em estágio avançado no ciclo de vida. Medicamentos mais modernos e complexos vêm sendo comercializados por meio de importações, visto que na grande maioria dessas empresas não existem atividades de P&D locais integradas às suas estratégias globais. Já as empresas de capital nacional, até recentemente, pautaram sua atuação pela produção e pela comercialização de medicamentos de cópia, com pouca ou nenhuma diferenciação em relação aos produtos de referência. A partir dos anos 2000, contudo, houve uma mudança no comportamento dessas empresas, em razão da regulamentação dos medicamentos genéricos em 1999 e de um conjunto de políticas públicas que favoreceram o avanço da indústria farmacêutica brasileira.

2. Valor considerando preços de fábrica, sem descontos e com impostos inclusos.

A partir de 2010, a concorrência em torno dos medicamentos genéricos se tornou bastante acirrada, trazendo um estreitamento de margens para a indústria. Para preservar a rentabilidade e garantir espaços competitivos mais favoráveis e duradouros, os competidores nacionais de maior porte vêm buscando incorporar a atividade inovadora em suas estratégias de negócio.

Transformações tecnológicas

A revolução biotecnológica dos anos 1970 e 1980 foi possível graças a um evento poucas vezes observado na história do desenvolvimento industrial, ou seja, uma rápida transferência de descobertas da ciência para aplicações industriais. O surgimento da biologia molecular e sua convergência com a bioquímica e a química orgânica viabilizaram um novo paradigma para a pesquisa e a produção de medicamentos, provocando uma disrupção tecnológica na indústria farmacêutica.

Proteínas terapêuticas e anticorpos monoclonais de estrutura complexa passaram a ser produzidos por bactérias e células geneticamente modificadas. Surgiram muitas empresas *startups* de base biotecnológica e o núcleo de empresas líderes parecia ameaçado. Contudo, 40 anos depois que a empresa Genentech produziu asomatostatina³ a partir de uma bactéria geneticamente modificada, observa-se que as empresas farmacêuticas líderes (*big pharma*s) já são capazes de produzir medicamentos pela rota biotecnológica. Somente a Amgen permanece como empresa integrada, oriunda da onda de *startups* dos anos 1970 e 1980.

Nos anos 2000, fronteiras tecnológicas continuaram a ser pressionadas. No campo das ciências biológicas, a biologia molecular, a genômica e a proteômica continuaram avançando. A engenharia genética vem ampliando seu alcance e, atualmente, já é possível conceber a ideia de “reparos” e “melhorias” genéticas por meio de técnicas da chamada engenharia genômica. Novas tecnologias da informação relacionadas à pesquisa em saúde, como a bioinformática e a inteligência artificial, também são elementos de uma possível nova frente de convergência tecnológica.

Pelo lado da demanda, elevadas pressões sobre os sistemas de saúde e seus pagadores institucionais deverão conduzir a uma crescente atenção à relação custo/efetividade de novos medicamentos. O empoderamento dos pacientes pelas redes sociais e pelo uso de *wearables* (dispositivos colocados junto ao corpo) poderá reduzir o poder decisório da classe médica e deslocar o centro de atenção do *marketing* farmacêutico para o paciente.

A nova frente tecnológica e os fatores de pressão de demanda têm potencial para viabilizar o conceito da medicina personalizada (ou medicina de precisão), com orientação mais individualizada e fundamentada no fenótipo de grupos populacionais,

3. Hormônio proteico produzido pelo corpo humano que atua na inibição do hormônio do crescimento.

tendo, portanto, potencial para criar disrupções no sistema produtivo farmacêutico nos próximos dez anos, no Brasil e no mundo.

No cenário nacional, um grupo de nove empresários criou, em 2009, a Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica (Bionovis) com a missão de produzir medicamentos biotecnológicos, ou biofármacos, no País. Ao final de um processo de saídas e cisões, a Bionovis original se transformou em um conjunto de quatro *players* em biotecnologia: duas empresas já existentes, Libbs e Cristália, e duas novas, Orygen e Bionovis⁴. A criação da Bionovis representa o início de uma nova trajetória tecnológica para a indústria farmacêutica nacional, sendo resultado do alinhamento de interesses públicos e privados. Pelo lado empresarial, foi percebida a crescente importância econômica dos biofármacos e a janela de oportunidades representada pela possibilidade de produção de medicamentos biossimilares a partir da expiração de patentes de alguns biofármacos de elevado valor comercial. Pelo lado governamental, representava a oportunidade de fornecimento local de medicamentos modernos e eficazes para o tratamento de doenças crônicas e com alto impacto nas despesas governamentais com saúde. A produção local, nas expectativas do governo, deverá reduzir os preços de oferta desses medicamentos para o setor público e contribuir para a redução das vulnerabilidades do Sistema Único de Saúde (SUS).

Desafios e implicações

O avanço da indústria farmacêutica brasileira nas rotas de síntese química e biotecnológica impõe, contudo, significativos desafios. Esses desafios são, ainda, intensificados, quando se observa a formação da nova onda de convergência tecnológica e de frentes de pressão de demanda com potencial de impacto disruptivo. Assim, conforme já salientado, os avanços na biologia molecular, nas ciências “ômicas”, na bioinformática, nos biomarcadores, nas engenharias genética e genômica, nos algoritmos de inteligência artificial (com ou sem utilização de *big data*) aplicados ao P&D farmacêutico, podem representar ameaças, mas, também, oportunidades para a indústria brasileira nos próximos dez anos.

A possibilidade de uma nova onda de convergência de alto impacto tecnológico em saúde deverá estar alinhada com fortes pressões pelo lado da demanda no tocante à otimização da relação custo/efetividade de novos medicamentos. É razoável afirmar que os fatores tecnológicos e de demanda poderão viabilizar de forma mais intensa o conceito de medicina personalizada, que, por sua vez, tem poder para impactar as estratégias de negócio da indústria farmacêutica, a nível brasileiro e global.

Para o grupo de empresas de capital estrangeiro com operações no Brasil, é razoável supor que a resposta às possíveis ameaças disruptivas virá “embarcada” em produtos e soluções importadas, desenvolvidas em suas matrizes. Porém, o avanço da prática da medicina personalizada pode demandar investimentos descentralizados em atividades de P&D.

4. Na configuração atual, a Orygen tem como sócios as empresas Biolab e Eurofarma. Já a Bionovis possui como acionistas os grupos Aché, União Química, EMS e Hypermarcas.

Para o grupo de empresas de capital nacional com foco restrito na produção de genéricos, a nova onda de convergência tecnológica pode representar uma ameaça. O avanço das biotecnologias e das tecnologias de informação relacionadas à saúde pode contribuir de forma radical para a redução do tempo e custo envolvido no processo de descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento. Assim, “medicamentos inovadores de baixo custo” podem diminuir as vantagens de custo de medicamentos genéricos. Por outro lado, as capacidades organizacionais já absorvidas por essas empresas lhes conferem a flexibilidade necessária para adaptações, desde que reconheçam a necessidade de intensificar – e efetivamente intensifiquem – seus esforços em inovações.

Existe, ainda, um terceiro grupo de empresas farmacêuticas no Brasil. É aquele composto pelas empresas líderes de capital nacional, mas com portfólio diversificado, com pouca ou nenhuma dependência de genéricos. Parece correto afirmar que, dentre as empresas nacionais, são essas que possuem maior potencial para enfrentar a nova onda de convergência tecnológica e as fortes pressões de demanda como oportunidades e avançar em suas trajetórias de inovação.

Para que o esforço empresarial possa provocar o desejado resultado de aproximar a indústria farmacêutica brasileira, de base química e biotecnológica, da fronteira tecnológica, alguns desafios de caráter sistêmico e institucional devem ser encarados. Esses desafios estão distribuídos por algumas dimensões do ambiente institucional e deveriam contribuir para a formação de um sólido ecossistema de inovação em torno da indústria farmacêutica brasileira.

De forma resumida e não exaustiva, os principais desafios institucionais e sistêmicos parecem estar relacionados: (1) à oferta adequada de capacidade científica em saúde; (2) à indução de pequenas empresas com foco nas tecnologias com potencial de disrupção; (3) ao enfrentamento da questão dos prazos no processo de concessão e análise de patentes; e (4) ao aperfeiçoamento de mecanismos de utilização do poder de compra público para induzir a inovação em saúde.

Ações empresariais e políticas públicas deverão estar alinhadas nos próximos dez anos para que a indústria farmacêutica brasileira transforme as ameaças de disrupção em oportunidades e continue avançando. Por um lado a mobilização empresarial deve reforçar a necessidade de avanço da inovação nas estratégias empresariais. De forma complementar, atores governamentais devem planejar, executar e controlar políticas públicas relacionadas, principalmente, aos desafios citados anteriormente.

O sistema produtivo farmacêutico como um todo e, em especial a emergente indústria de biofármacos brasileira, em função de seu caráter estratégico e importância crescente para a saúde pública, requer atenção constante por parte dos formuladores e gestores de políticas. Mais do que elaborar novas políticas públicas, os esforços deverão estar centrados na consolidação de uma política de Estado, de caráter perene, que confira a

necessária segurança para os investimentos de longo prazo. Vale destacar que o cenário de possíveis disrupções resultantes de novas frentes de convergência tecnológica e de pressões pelo lado da demanda precisa estar presente nesse processo.

Em relação ao financiamento de projetos empresariais, três questões se apresentam:

- Em primeiro lugar, os agentes públicos devem contemplar as possibilidades de disrupção já abordadas. Movimentos estratégicos em direção à prática da medicina personalizada devem ser alvos de indução. O financiamento público deve, ainda, “estimular” investimentos que levem à capacitação nas “novas tecnologias”, isso é, bioinformática, inteligência artificial, ciências “ômicas” e engenharia genética. A formação de *startups* tecnológicas nessas áreas do conhecimento também deve fazer parte do contexto. Mecanismos alternativos de financiamento serão necessários para, ainda, induzir atividades iniciais do ciclo de desenvolvimento (identificação do alvo, descoberta e seleção de compostos líderes, provas de conceito, pré-clínico e clínico Fase I). *Grants*, aporte de capital ou participação no risco do projeto devem ser considerados.
- O segundo ponto diz respeito às contrapartidas por parte das empresas. Para as envolvidas no desafio dos bio similares, por exemplo, as contrapartidas estão inseridas nas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) e devem ser cobradas por meio de uma gestão permanente e eficaz.
- O terceiro ponto remete à questão da natureza do financiamento. É de se esperar que à medida que as empresas farmacêuticas e de biotecnologia nacionais produzam receitas e adquiram porte e robustez financeira, que também busquem formas alternativas para o financiamento de suas atividades, como, por exemplo, fundos de investimento e mercado de capitais.

No que diz respeito ao marco regulatório, tem prevalecido o “diálogo produtivo” entre as empresas envolvidas, associações empresariais e a Anvisa. Apesar de queixas pontuais, a indústria parece reconhecer o esforço que a Anvisa vem realizando para colocar em prática um marco regulatório que possa estimular a inovação e garantir a produção futura dos medicamentos bio similares no Brasil de forma segura para a população brasileira.

A utilização do poder de compra público é o elemento mais importante de política para induzir os investimentos em inovação de maior risco no setor produtivo farmacêutico. Para a indústria de biofármacos brasileira ela é crucial. Os gestores entrevistados durante a pesquisa de campo realizada foram unânimes em identificá-lo como elemento decisivo para a realização dos investimentos necessários em biotecnologia, além de explicitar preocupações em relação à manutenção dos termos já firmados em PDPs.

Assim, em função do potencial significativo de redução de gastos com medicamentos no orçamento da saúde no Brasil, do considerável volume de investimentos em P&D, das externalidades relacionadas à difusão tecnológica e, principalmente,

da possibilidade de ampliação do acesso a medicamentos modernos, eficazes e seguros para a população brasileira, a produção local de biofármacos deveria estar no centro das discussões entre os atores envolvidos. Parece razoável considerar que Ministério da Saúde, empresas públicas e privadas envolvidas, Anvisa, BNDES e Finep voltem a estabelecer um fórum de discussão adequado para dirimir eventuais conflitos e concretizar a indústria de biofármacos no País.

O Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (Gecis), estrutura de governança inovadora, deveria voltar a funcionar de forma plena. Na sua versão mais restrita, órgãos de governo necessitam avaliar desafios, otimizar ações em curso e, eventualmente, debater novos mecanismos de políticas públicas. Na versão ampla, contemplando a sociedade civil, deve acontecer a necessária interlocução do Governo com representantes de todo o complexo industrial da saúde.

No tocante às universidades e ICT, deve-se considerar em que grau as atividades de pesquisa e desenvolvimento em saúde nessas instituições estão alinhados com os desafios impostos ao País nos próximos dez anos. Não se trata aqui de propor a “captura” da pesquisa universitária pela indústria, mas de uma aproximação dos interesses do Estado em saúde, principalmente nas atividades de pesquisa mais afastadas da pesquisa básica.

Nos Estados Unidos, o “*21st Century Cures Act*”, promulgado em 2016, alocou mais de US\$ 4 bilhões para pesquisas nos *National Institutes of Health (NIHs)* para pesquisas direcionadas para medicina personalizada, distúrbios do sistema nervoso central e câncer. Vale a reflexão se esse tipo de “direcionamento”, mantendo as devidas proporções, seria também realizável no Brasil, quando da elaboração de editais pela Finep, pela Capes, pelo CNPq e por Fundações de Amparo à Pesquisa. Também é razoável pensar até que ponto os laboratórios oficiais, como, por exemplo, Butantan, Fundação Oswaldo Cruz e Tecpar, vem contribuindo nesse sentido.

De forma mais específica, será necessário criar massa crítica de pesquisa em áreas do conhecimento com potencial de impacto disruptivo para as indústrias relacionadas à saúde. Dentre outras, a bioinformática, a engenharia genética, a biologia molecular e as ciências “ômicas” deveriam merecer atenção urgente.

Além das ICTs e universidades, é pertinente considerar que as *startups* tecnológicas devam ser fomentadas. Principalmente em áreas onde a fronteira tecnológica já está sendo “empurrada”, as pequenas empresas de base tecnológica podem representar um importante papel de transladar conhecimentos científicos para tecnologias com aplicações práticas. Esse papel, que envolve maior risco e mecanismos diferenciados de apoio financeiro, não parece ser a vocação das empresas farmacêuticas brasileiras já estabelecidas. Existe potencial de aprendizado com experiências internacionais exitosas. Contudo, instituições locais já possuem experiência de longa data com a questão. Exemplos são: Finep, BNDES, MCTIC, MDIC e Fundação Biominas.

À mobilização empresarial poderia caber o papel de induzir a estruturação de uma governança capaz de coordenar os esforços nesse sentido.

Como as ações estão relacionadas de forma sistêmica, vale lembrar a importância da propriedade intelectual nesse processo. O INPI precisaria estar capacitado e atento para pedidos de patente relacionados a aplicações de inteligência artificial em saúde, bioinformática, todas as biociências e aplicações de medicina de precisão. Questões éticas e relacionadas aos pré-requisitos para patenteabilidade, com certeza, surgirão no horizonte. O problema do *backlog* de patentes necessita ser enfrentado. Contudo, soluções de caráter excepcional devem permanecer como exceções e não incorporadas à rotina da instituição.

Vale uma reflexão final relacionada à utilização do poder de compra público, não só para os biofármacos, mas no escopo de todo o sistema produtivo farmacêutico.

A utilização do instrumento das PDP, conforme objetivos e ritos descritos na Portaria do Ministério da Saúde nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, parece se mostrar adequada e eficaz para a indução de uma indústria de biofármacos brasileira. Contudo, esse instrumento de política não deveria ser vulgarizado, ou seja, utilizado como panaceia para remediar todas as fraquezas da indústria farmacêutica brasileira. Tampouco para fomentar a inovação radical, onde existe uma aparente impossibilidade de definir *a priori* preços e mercados para produtos que ainda não foram descobertos. Nesse sentido, avanços possíveis no marco regulatório para a utilização do instrumento da “encomenda tecnológica”⁵ merecem urgente prospecção.

5. A “encomenda tecnológica” está prevista na Lei nº 10.973/2004 (“Lei da Inovação”).



INTRODUÇÃO

O sistema produtivo farmacêutico compreende dois blocos distintos e complementares: a indústria farmoquímica e a indústria farmacêutica, a qual se divide, conforme sua base técnica, em indústria farmacêutica de base química e de base biotecnológica. Pode ser representado por meio de sua cadeia de valores genérica, conforme a Figura 1.

As principais atividades de valor são apresentadas em dois grupos: as relacionadas à inovação e as relacionadas à manufatura e vendas. A maior agregação de valor dá-se nas atividades-chave: a pesquisa para a descoberta de novos alvos e a seleção de compostos líderes, o desenvolvimento clínico e o *marketing* e comercialização. Também importantes, mas com menor potencial de agregação, são as atividades mais próximas ao final do ciclo de desenvolvimento de um novo medicamento e as relacionadas à manufatura.

Figura 1 – Sistema produtivo farmacêutico: proposta de cadeia de valores genérica simplificada



Fonte: Elaboração própria.

A indústria farmacêutica é singular em alguns aspectos. No mundo, é uma indústria altamente intensiva em ciência e conhecimento, cujo valor em vendas já ultrapassou US\$ 1 trilhão. Por meio de elevados investimentos em P&D, gera e difunde conhecimento científico, além de contribuir para a formação de recursos humanos altamente

qualificados. Por meio da alta agregação de valor de seus produtos, é capaz de contribuir para o crescimento econômico e para a geração de divisas e melhoras nos termos de troca dos países. Por estar relacionada à saúde, tem forte impacto social.

As empresas líderes, algumas delas seculares, competem pelo lançamento de medicamentos inovadores, principalmente para doenças para as quais não existe terapia adequada ou nenhuma terapia. Essas empresas construíram enormes barreiras de entrada, em razão de sua base de aprendizado de difícil reprodução.

A biotecnologia moderna pode ser entendida como uma frente tecnológica, fruto da convergência da nova ciência da biologia molecular com a bioquímica, síntese química clássica e engenharia genética. A possibilidade da rápida transferenciada ciência para o chão de fábrica provocou uma aparente disrupção, criando uma nova trajetória tecnológica para pesquisar e produzir medicamentos. Essa nova trajetória, ainda que venha crescendo em importância econômica, não eliminou a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos pela síntese química, e as empresas líderes foram capazes de absorvê-la em suas estratégias de negócio. É razoável afirmar que as duas trajetórias ainda coexistirão por longos anos.

Novas frentes tecnológicas, com potencial de alto impacto na indústria farmacêutica, já podem ser percebidas. Algoritmos de inteligência artificial, associados ou não a *big data*, estão sendo testados para melhorar a produtividade do P&D farmacêutico. Novos materiais, associados às técnicas de nanotecnologia, vêm sendo empregados pela indústria, principalmente em dispositivos de liberação diferenciada de medicamentos. Aplicativos de saúde para dispositivos móveis e *wearables* poderão empoderar pacientes e reduzir o poder de barganha da classe médica, deslocando o centro de atenção da indústria.

Entretanto, nas ciências biológicas é que residem as maiores probabilidades de formação de uma nova frente de convergência tecnológica em torno do conceito de medicina personalizada, com grande potencial de impacto para o modelo de negócio da indústria farmacêutica. A biologia molecular, a bioinformática, as ciências ômicas, a engenharia genética e os biomarcadores vêm convergindo para empurrar a fronteira tecnológica e viabilizar um olhar mais individualizado da medicina em relação ao paciente.

Pelo lado da demanda, a reorientação do P&D farmacêutico para menores segmentos populacionais, afastando-se do conceito *one size fits all*, pode ter impacto duplo sobre os sistemas de saúde. Medicamentos mais eficazes e personalizados deverão pressionar ainda mais os custos dos pagadores desses sistemas. Contudo, é possível esperar que esses mesmos medicamentos possam reduzir casos e tempos de internação de pacientes em hospitais, diminuindo, assim, a tensão crescente entre pagadores institucionais e a indústria farmacêutica.

Pelo lado da oferta, a nova frente tecnológica deverá possibilitar a retomada da produtividade do P&D farmacêutico, reduzindo os tempos e os custos envolvidos, bem como acirrando a concorrência terapêutica e provocando redução no ciclo de vida de novos produtos. Empresas com modelos de negócio baseados exclusivamente em medicamentos genéricos podem, no futuro, sofrer impactos negativos, com uma provável concorrência de medicamentos inovadores de baixo custo.

Em relação à realidade observada no Brasil, o cenário é outro. Apesar das projeções internacionais indicarem que em 2021 o País será o quinto maior mercado farmacêutico mundial, a indústria farmacêutica local não tem capacidade instalada em ciência e conhecimento. As maiores empresas farmacêuticas multinacionais possuem operações no País, algumas delas há mais de um século. Não são observados, porém, investimentos locais relevantes em P&D, alinhados com suas estratégias globais. A relação da indústria de capital nacional com a atividade inovadora é recente e, com raras exceções, remonta ao início dos anos 2000.

Contudo, a oportunidade de entrada em medicamentos genéricos, após sua regulamentação em 1999, permitiu o crescimento acelerado da indústria farmacêutica nacional. À medida em que as chances de lançamento de novos genéricos de importância econômica foram se reduzindo, e a concorrência em torno dos produtos existentes foi se acirrando, as principais empresas começaram a incorporar a inovação em suas estratégias, no intuito de encontrar posicionamentos competitivos mais favoráveis e duradouros. Esse movimento, em conjunto com a existência de um ambiente institucional favorável à inovação a partir dos anos 2000, possibilitou o avanço da indústria nacional na trajetória tecnológica da síntese química. A partir de 2009, as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) amalgamaram interesses públicos e privados em torno da trajetória biotecnológica para viabilizar a emergência de uma indústria de biofármacos no País.

Os resultados preliminares permitem afirmar que o *catching up* em relação às empresas de outros países é possível. A possibilidade de surgimento de novas frentes tecnológicas, a consolidação do conceito de medicina personalizada e a intensificação de pressões pelo lado da demanda com alta capacidade de impacto posicionam a indústria nacional com potencial suficiente para avançar, sendo razoável supor sua inserção mais próxima à fronteira tecnológica em saúde. Para tanto, devem ser considerados desafios de ordem institucional e sistêmica, bem como implicações e compromimentos no nível das empresas, das associações empresariais e do governo.

O presente documento está estruturado em três capítulos, além desta introdução e da conclusão. O capítulo 1 analisa a estrutura, a dinâmica competitiva e as tendências tecnológicas atuais do sistema produtivo farmacêutico em uma ótica global, tanto na indústria farmoquímica e na indústria farmacêutica de base química, quanto na indústria global de biotecnologia para saúde.

O capítulo 2 trata do cenário brasileiro da indústria farmoquímica e da indústria farmacêutica de base química, bem como da indústria de biotecnologia para saúde. São ainda apresentados parte dos resultados da pesquisa de campo realizada pelo pesquisador que realizou o estudo desse sistema produtivo⁶. A pesquisa buscou obter um panorama do atual estágio e dos *drivers* de crescimento da indústria farmacêutica brasileira, nas suas vertentes química e biotecnológica, com base na percepção dos gestores das empresas líderes.

O capítulo 3 analisa as tendências tecnológicas e possíveis cenários de disrupção resultantes de sua aplicação na área de saúde, identificando as principais tecnologias disruptivas e seus impactos sobre estruturas de mercado, padrões de concorrência e modelos de negócio, tanto no âmbito internacional quanto nacional. Aqui são também apresentados alguns dos resultados da pesquisa de campo.

A conclusão apresenta uma reflexão sobre os desafios institucionais e sistêmicos que se apresentam para a indústria farmacêutica brasileira no horizonte de dez anos. Assim, o documento busca iluminar o caminho a ser percorrido e discorre sobre possíveis implicações para o planejamento e a mobilização empresarial, bem como para as políticas públicas.

6. Pedro Palmeira, responsável pelo estudo do sistema produtivo Farmacêutica, agradece a todos os profissionais das empresas farmacêuticas e de biotecnologia que se dispuseram a responder os questionários enviados e a atender às solicitações de entrevista para a pesquisa de campo.



1 CARACTERIZAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Delimitação do setor e foco setorial

1.1.1 Indústria farmacêutica

1.1.1.1 Estrutura e dinâmica competitiva

As características estruturais atuais da indústria farmacêutica representam o resultado de sua evolução por mais de cem anos e remonta ao final do século XIX em duas frentes distintas: Europa e Estados Unidos. Nos Estados Unidos, as empresas farmacêuticas eram grandes atacadistas e produtores que ofereciam um largo espectro de preparações medicamentosas proprietárias padronizadas, oferecidas para farmácias e outros varejistas. Já na Europa, a indústria farmacêutica começou na Alemanha e na Suíça, em outras bases. Orientadas desde cedo para medicamentos éticos (de prescrição), as empresas alemãs e suíças se aproveitaram de dois novos *approachs* para a terapia médica: a utilização de anticorpos do plasma e de vacinas, e a comercialização de drogas sintéticas baseadas na química do alcatrão e em novos produtos químicos descobertos pelas empresas *first movers* na química de corantes.

O advento da I Guerra Mundial representou o primeiro “acaso” que começaria a modificar a estrutura da indústria farmacêutica. O embargo americano a produtos alemães encorajou as farmacêuticas americanas a desenvolver capacidades funcionais e tecnológicas, no intuito de promover o melhoramento de produtos existentes e o desenvolvimento de novos produtos. Teve início, assim, a formação do que viria a se constituir nos dois grandes blocos das empresas líderes farmacêuticas americanas: as empresas focadas em medicamentos *over-the-counter* (OTC, ou produtos sem receita) e as empresas focadas em medicamentos de prescrição.

Apesar dos investimentos realizados pelas empresas líderes para o desenvolvimento de novos medicamentos, a indústria farmacêutica não poderia, ainda, ser caracterizada como uma indústria intensiva em P&D até a eclosão da II Guerra Mundial, que provocou uma segunda “guinada” na indústria farmacêutica mundial. A década de 1940 marca o início do esforço governamental americano para a produção em larga escala de novos antibióticos obtidos por via fermentativa (penicilina) e derivados de sulfanilamida. Esse processo dá origem a uma “cascata de descobertas” na indústria farmacêutica. Durante a II Guerra Mundial os produtores farmacêuticos alemães perderam fábricas e patentes, bem como suas posições no mercado farmacêutico global. Contudo, como seria percebido somente alguns anos depois, não perderam suas capacidades organizacionais.

Apesar do enorme avanço da medicina a partir do fim da II Guerra Mundial, proporcionando vastas oportunidades de inovação para a indústria farmacêutica, é importante observar que o processo de descoberta de novos medicamentos ainda era essencialmente prático e empírico, uma vez que o conhecimento sobre os mecanismos de ação das doenças era limitado. Apesar do seu caráter randômico, a inovação moldou de forma definitiva a dinâmica de competição na indústria farmacêutica. Nas duas décadas que se seguiram ao final da II Guerra Mundial, os gastos da indústria farmacêutica com P&D, relativos ao seu faturamento líquido, cresceram de forma vertiginosa.

O resultado deste processo é que, até a década de 1970, havia dois grandes blocos estratégicos entre as empresas líderes: as intensivas em P&D e as intensivas em propaganda direta ao consumidor. A partir de então, o segundo grupo começou a convergir em direção ao primeiro, na busca da comercialização de medicamentos de maior valor agregado. Nesse período, a indústria farmacêutica se tornou de fato globalizada, com a migração dos produtores de OTC primordialmente por meio de fusões e aquisições. Assim, pelo menos até a “revolução da biotecnologia” em meados dos anos 1970, a indústria farmacêutica se consolidou como um oligopólio diferenciado, com raros entrantes, onde os competidores líderes buscam vantagens competitivas por meio do lançamento de medicamentos inovadores. A maior recompensa para o esforço de P&D foi a descoberta, o desenvolvimento e o lançamento de produtos não só inovadores, mas também com amplo potencial de demanda global, os denominados *blockbusters*.

Até esse momento, o núcleo de empresas líderes da indústria farmacêutica era constituído, na sua maior parte, pelas grandes companhias alemãs e suíças do período pré-guerras mundiais e norte-americanas e inglesas, fortalecidas pelo esforço de guerra aliado. Esse conjunto de empresas foi capaz de, pioneiramente, construir sólidas bases integradas de aprendizado em P&D e *marketing*, impondo elevadas barreiras de entrada para novos atores. Aproveitando-se, ainda, do rígido sistema de patentes em vigor, impuseram barreiras de entrada praticamente intransponíveis, com reflexo tanto nas características estruturais da indústria (quase inexistência de entrantes, pelo menos até o advento da biotecnologia) quanto nos indicadores de desempenho da indústria (altos níveis de lucratividade).

Contudo, essa estrutura da indústria farmacêutica apresenta algumas características peculiares, podendo ser caracterizada, ao longo de sua trajetória, como uma indústria com níveis de concentração relativamente baixos. Como apontam Garavaglia *et al.* (2013), até meados de 1990 nenhuma empresa tinha uma parcela de mercado global superior a 4,5%. A parcela de mercado das quatro maiores empresas da indústria (taxa de concentração CR4) era de 28% em 1947, 24% em 1967 e 22% em 1987. A grosso modo, a estrutura da indústria farmacêutica se caracteriza, até os dias atuais, como um núcleo de poucas empresas que dominam cerca de um quarto do mercado global e com uma longa cauda de competidores que possuem parcelas decrescentes desse mercado. Entretanto, o quadro é alterado quando as taxas de concentração são analisadas no

nível de submercados ou classes terapêuticas: a título de exemplo, em 1995 a taxa de concentração CR4 para medicamentos antivirais situava-se acima de 80%.

Três fatores podem explicar essas características estruturais, conforme Malerba e Orsenigo (2015). A primeira delas diz respeito à imitação. Apesar de a inovação ter moldado a dinâmica competitiva dessa indústria ao longo de décadas, muitas vezes o papel da imitação ou, de forma mais precisa, da inovação incremental, é subestimado. Competidores fora do núcleo das empresas líderes buscam espaços competitivos favoráveis por meio de melhorias incrementais em produtos já existentes, como combinação de medicamentos já comercializados, novos usos para drogas já utilizadas, novas formas de administração etc. Outros buscam se posicionar como seguidores lentos ou mesmo imitadores, buscando lógicas de competição via custo para a comercialização de medicamentos genéricos. Essas empresas constituem a cauda da indústria, na qual se situa um número crescente de competidores disputando parcelas de mercado pequenas e decrescentes.

Um segundo ponto diz respeito à natureza da inovação farmacêutica, que se notabiliza por um elevado grau de incerteza: os esforços inovadores passados não se traduzem de forma automática na descoberta de novos produtos no futuro. Essa característica também explica porque a concentração na indústria farmacêutica permaneceu relativamente baixa, apesar dos enormes esforços das empresas líderes para atuar em diferentes classes terapêuticas.

Por fim, essa indústria pode ser vista mais como uma agregação de muitos submercados independentes, com pouca ou nenhuma capacidade de substituição entre seus produtos, do que como uma indústria homogênea, com elevado grau de substituição entre produtos.

Os três principais segmentos do sistema produtivo farmacêutico – indústria farmoquímica, indústria farmacêutica e indústria de biotecnologia – não apresentam dinâmicas idênticas de competição, e seus atores buscam vantagens competitivas pela internalização de diferentes conjuntos de capacidades, sendo a mais importante delas a relacionada à P&D. Essa lógica de competição molda a estrutura desse sistema industrial como um oligopólio diferenciado, em que as empresas líderes foram capazes de construir elevadas barreiras de entrada e competem mediante o lançamento de novos produtos inovadores (BASTOS, 2005).

O segmento farmoquímico pode ser identificado como uma das especialidades da química fina, sendo caracterizado pela produção, em lotes ou bateladas, de pequenas quantidades de produtos de alto valor agregado. A partir do último quarto do século XX, observa-se um movimento crescente de terceirização dessa atividade, o que deu origem a empresas especializadas na produção farmoquímica, com destaque para as chinesas e as indianas com atuação global. Algumas delas se tornaram independentes, enquanto

outras permaneceram ligadas a *holdings* farmacêuticas. Zhejiang Medicine Co. Ltd., Tevapharmaceutical Industries Ltd., North China Pharmaceutical group corp, Dr. Reddy's Laboratories Limited, Sandoz (Novartis AG), Aurobindo Pharma Limited e Northeast Pharmaceutica Group Co. Ltd. são alguns dos líderes globais no segmento farmoquímico.

O domínio da síntese química orgânica e das técnicas de *scale-up* – de escala laboratorial para piloto e, posteriormente, para escala fabril – é um fator crítico de sucesso para a competição nessa indústria. As parcerias entre os produtores de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e a universidade e centros de pesquisa também representam fontes de diferenciação. Os produtores pioneiros independentes de IFA procuram maximizar a criação de valor antecipando-se a seus consumidores, ou seja, à própria indústria farmacêutica. Assim, buscam capacitar-se para a síntese de novas moléculas, apresentando-se a priori como potenciais parceiros de empresas inovadoras líderes na indústria farmacêutica ou de empresas seguidoras rápidas (*fast followers*), visando ao desenvolvimento de moléculas já existentes, mas ainda sob proteção de patentes.

Os competidores que não atuam na fronteira tecnológica defrontam-se com o desafio constante de uma demanda puxada. Seus produtos, como a maioria daqueles que caracterizam a química fina, são comercializados de forma padronizada por meio de especificações técnicas. Raramente essas empresas podem agregar valor interferindo na aplicação de seus produtos junto aos compradores da indústria farmacêutica, como ocorre com os produtores de outro ramo da química fina, as especialidades químicas. Assim, seus graus de liberdade estratégica são restritos.

De forma semelhante, mas não idêntica, a competição na indústria farmacêutica também está apoiada no conjunto de capacidades relacionadas à P&D e à comercialização de medicamentos, o que representa, sem dúvida, a maior fonte de barreiras de entrada e de construção de vantagens competitivas.

Para o competidor não pioneiro, que almeja um posicionamento de imitador ou seguidor lento, as capacidades-chave são de cunho relacional e, em menor grau, tecnológico. A tecnologia envolvida na formulação de um medicamento (etapa final, que visa a unir o IFA aos elementos adjuvantes, a fim de que o medicamento tenha o comportamento desejado quando aplicado, ingerido ou injetado no corpo humano) não se configura em barreira de entrada, com raras exceções. O conhecimento farmacotécnico é amplamente difundido e a tecnologia, normalmente, está embarcada nos equipamentos de produção. Vale destacar que existem situações em que a patente do produto expira antes da de formulação, obrigando a empresa seguidora a uma inovação de processo. Embora a inteligência regulatória possa, também, contribuir para alguma diferenciação ou redução de custos, os fatores críticos para o sucesso do lançamento de um novo medicamento concentram-se em suas competências comerciais e de *marketing*.

1.1.1.2 Importância econômica e principais mercados

Em 2014, a indústria farmacêutica global ultrapassou, pela primeira vez, a marca de US\$ 1 trilhão em vendas. Este mercado, que leva em conta medicamentos de prescrição e OTC, chegou a US\$ 1,072 trilhão em 2015 e teve uma taxa de crescimento média anual de 3,8% no período de 2010 a 2015. Estima-se que tenha alcançado US\$ 1,113 trilhão em 2016 (STATISTA, 2017).

Os Estados Unidos representam aproximadamente metade do mercado global, seguidos por China, Japão, Alemanha, França, Itália, Reino Unido e Brasil. Até 2021 não são esperadas trocas relevantes entre países no *ranking* farmacêutico global, com exceção de uma projetada troca de posições entre França e Brasil, que se consolidará como o quinto maior mercado farmacêutico mundial (QUINTILES IMS, 2016; STATISTA, 2017).

Trata-se de uma indústria intensiva em ciência que, em 2015, investiu em P&D 15% de suas vendas líquidas no mundo (EFPIA PHARMA FIGURES, 2017). Nos Estados Unidos, gastou US\$ 52,43 bilhões em atividades de P&D em 2013, segundo dados da agência *National Science Foundation* (2017). Esse valor representa 16,3% de todo o gasto para fins comerciais da economia norte-americana em P&D e 24% dos gastos de toda a indústria de manufatura do País no período.

Em valores absolutos, o esforço de P&D da indústria farmacêutica em 2013 situou-se acima das indústrias aeroespacial, automobilística e de *software*, perdendo apenas para os dispêndios de P&D da indústria eletrônica e de computadores (US\$ 67,21 bilhões). Já em valores relativos à receita líquida das empresas, em 2013 a indústria farmacêutica e a indústria eletrônica e de computadores foram equivalentes, apresentando 10,3% e 10,6%, respectivamente.

Atualmente, a descoberta e o desenvolvimento de um medicamento inovador representam menos o resultado de uma atividade de *screening* randômico do que a utilização dos conceitos da química medicinal, que possibilitam o planejamento racional de um novo medicamento. Com base nesses conceitos, *hits* e compostos líderes⁷ são cada vez mais planejados, selecionados e otimizados, não mais *in vitro*, mas *in silico*, aproveitando-se das enormes capacidades de processamento existentes, da formidável quantidade de dados disponíveis (ainda que heterogêneos e dispersos) e das técnicas de inteligência artificial, como o *deep learning*, isso é, o aprendizado de máquinas por meio do processamento de dados em camadas (WALL STREET JOURNAL, 2017; REUTERS, 2017). A compreensão crescente dos mecanismos de desenvolvimento e propagação das doenças no organismo humano, em nível molecular, é competência distintiva⁸ a ser perseguida pelas empresas pioneiras, também no intuito do desenvolvimento de compostos líderes.

7. Um *hit* é um composto que tem atividade contra um determinado alvo de interesse. Composto líder corresponde ao estágio seguinte de seleção e é a denominação utilizada para designar a molécula de partida para o processo de desenvolvimento de um novo medicamento.

8. Competência distintiva é aquela que fornece vantagem competitiva sustentável, pois apresenta valor, sendo, também, rara e de difícil imitação pelos concorrentes (BARNEY, 2001).

A revolução da biotecnologia nos anos de 1970 e 1980 veio conectar as novas ciências da biologia molecular, da engenharia genética, da genômica e da proteômica com a medicina e a clássica química orgânica (PISANO, 2002). O desenvolvimento dessa frente, que configurou uma nova trajetória tecnológica para a indústria farmacêutica, vem impondo às empresas um crescente desafio de aprendizado.

Deve-se destacar, ainda, o papel do instrumento da patente na dinâmica industrial desse sistema produtivo. Foi um sistema patentário forte, capitaneado e moldado por decisões inéditas do *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), principalmente a partir do período pós-Segunda Guerra Mundial, que garantiu a a apropriabilidade dos retornos provenientes da atividade inovadora de alto risco. Ainda que o sistema atual de concessão de patentes venha sofrendo críticas, como foi apontado por alguns autores (JAFFE e LERNER, 2004; BURKE e LEMLEY, 2009; MALERBA e ORSENIGO, 2015), no sentido de tornar proprietários elementos muito anteriores do processo de geração de conhecimento e, com isso, inibir a inovação, sua utilização ainda é amplamente difundida na indústria farmacêutica. Segundo Malerba e Orsenigo (2015), essa indústria é historicamente uma das poucas em que a patente se constitui como uma proteção eficaz contra a imitação.

É razoável supor que algumas variáveis importantes, pelo lado da demanda, pressionarão o avanço tecnológico em duas frentes. Por um lado, o envelhecimento da população mundial e a melhoria das condições de vida, principalmente nos países emergentes, levarão a uma prevalência das doenças crônicas sobre as doenças infectocontagiosas. A ciência e a tecnologia em saúde estarão cada vez mais em xeque para preencher as inúmeras lacunas no tratamento de enfermidades como câncer, diabetes, doenças coronarianas e do sistema nervoso central. Se visto como oportunidade, parece existir aí um vasto campo para o avanço da indústria farmacêutica.

Por outro lado, as fortes pressões de custo dos sistemas nacionais de saúde deverão se intensificar e impactar o sistema produtivo. A título de exemplo, os gastos com saúde nos Estados Unidos, como percentual do PIB, deverão subir de 17% em 2012 para 23% em 2023 (ERNST&YOUNG, 2015). Os sistemas nacionais de saúde e as agências reguladoras já vêm, de forma crescente, introduzindo o cálculo do custo/efetividade quando da decisão de registro e incorporação de um novo medicamento. A questão que se apresenta é a capacidade de resposta da indústria farmacêutica para continuar ofertando medicamentos inovadores, mas que, também, contribuam para a redução da pressão sobre os pagadores dos sistemas de saúde.

Numa hipótese de reação estratégica puramente defensiva, os investimentos em P&D podem ser reduzidos e, a inovação, desacelerar. No entanto, também é possível especular que a indústria buscará ganhos de produtividade em P&D com a atual base de conhecimentos ou induzindo avanços da base científica em saúde.

1.1.2 Indústria de biotecnologia para a saúde humana

1.1.2.1 Estrutura e dinâmica competitiva

A revolução da biotecnologia tem sua origem na descoberta da técnica do DNA recombinante pelo trabalho conjunto dos cientistas Herbert Boyer da Universidade da Califórnia – São Francisco e Stanley Cohen, da Universidade de Stanford, em 1973. O surgimento da biologia molecular, o rápido avanço científico da genômica e da engenharia genética e a integração da “nova ciência” com a bioquímica, a química orgânica clássica e com a ciência da computação, a partir de meados da década de 1970 até o fim dos anos 1980, formaram o “caldo” onde germinou e teve origem a nova indústria.

A fundação da empresa Genentech, em 1976, é considerada a pedra fundamental dessa indústria (GRABOWSKI, 2011). Várias outras empresas foram formadas depois para explorar as oportunidades criadas pela disrupção tecnológica que se apresentava. Essas *startups* eram pequenas empresas de biotecnologia, constituídas geralmente nos arredores de universidades e centros de pesquisa de renome, muitas delas fundadas por cientistas dessas instituições que se tornavam seus diretores de P&D ou mesmo presidentes. Ali recebiam seus primeiros recursos na forma de aporte de capital realizado por empresas de capital de risco situadas na mesma região.

A proximidade dos atores envolvidos com a criação e o financiamento da nova ciência, ao redor de centros de excelência como a Universidade da Califórnia em San Francisco, San Diego e Berkeley, na costa oeste, e Harvard, MIT e Columbia, na costa leste dos Estados Unidos, teve papel de destaque para consolidação de *Clusters* de biotecnologia e para o rápido avanço dessa nova indústria. Tentativas posteriores de reproduzir os efeitos sinérgicos dessa aglomeração não foram bem-sucedidas (com uma possível exceção para Cambridge, no Reino Unido), indicando uma singularidade do conjunto de condições que permitiram o florescimento da nova indústria em torno desses *Clusters* nas ciências da saúde e a grande quantidade de recursos públicos investidos em pesquisa básica na área médica.

As empresas líderes da indústria farmacêutica reagiram ao advento da biotecnologia de forma não homogênea e com *timings* diferentes. Apenas um pequeno número realizou investimentos de peso na primeira onda da biotecnologia:

- **Eli Lilly:** parceria com a Genentech para produção da insulina e do hormônio do crescimento recombinantes.
- **Merck:** parceria com a Chiron no desenvolvimento da vacina recombinante para hepatite B.
- **Abbot:** pioneira já em 1975 na produção em escala de anticorpos monoclonais (em 2013 seria criada a Abbvie, *spin-off* dedicada à biotecnologia).

- **Schering-Plough:** investimento na Biogen, a desenvolvedora do Interferon (incorporada à Merck, após a fusão de 2009).
- **Roche:** parceria pioneira com a Genentech e aquisição de 60% da empresa em 1990 e do controle total em 2009, por US\$ 46,8 bilhões, uma das maiores transações da história da indústria farmacêutica.
- **Ciba-Geigy:** parceria estratégica com a Chiron em 1994. Seria denominada Novartis, após a fusão com a Sandoz em 1996. Em 2006, já como Novartis, adquire o controle total da Chiron.

Contudo, passado um primeiro momento de aparente perplexidade das *big pharmas* em relação à disrupção tecnológica produzida pela nova ciência da biologia molecular, essas empresas foram capazes, ainda que em momentos e graus distintos, de utilizar suas enormes vantagens competitivas, construídas por muitas décadas, e absorver as necessárias capacidades em biotecnologia por meio de parcerias, licenciamentos e aquisições. Às pequenas empresas inovadoras de base biotecnológica parece caber, cada vez mais, um papel de empresas *boutique*, com estratégias de nicho e focadas em pesquisas e desenvolvimentos tecnológicos complexos e específicos. Ainda assim, desdobramentos recentes de parcerias entre grandes empresas farmacêuticas e pequenas empresas de biotecnologia permitem supor que a aquisição dessas pelas primeiras é apenas questão de tempo. Quanto maior o interesse da *big pharma* em se tornar proprietária de um determinado conhecimento detido por uma pequena empresa de biotecnologia, maior a chance de esta ser adquirida.

A revolução da biotecnologia trouxe, ainda, uma grande novidade. Pela primeira vez, a ciência era vista como negócio. A inovação (ou a promessa de) tornou-se um ativo comercializável entre atores do sistema produtivo farmacêutico e do mercado financeiro. No momento em que resultados de P&D de novos produtos puderam ser precificados, formou-se um mercado para a ciência e a tecnologia. Essa visão possibilitou, ao longo dos anos seguintes, arranjos colaborativos estratégicos entre empresas farmacêuticas estabelecidas e as *startups* de biotecnologia (PISANO, 2006).

Além da Genentech, as *startups* Chiron, Amgen, Biogen e Genzyme tiveram papel de destaque no tabuleiro da biotecnologia. Essas empresas buscaram a integração “para frente”, na tentativa de se aproximar de seu mercado consumidor e agregar maior lucratividade ao seu negócio. Além da pioneira Genentech, as empresas focadas na pesquisa e no desenvolvimento de drogas órfãs (destinadas a mercados com menos de 200 mil potenciais usuários), como Amgen e Genzyme, obtiveram considerável sucesso. Hoje, passados mais de 40 anos da criação da Genentech, somente a Amgen permanece como empresa farmacêutica integrada e independente focada em biotecnologia.

Considerando apenas o mercado de medicamentos de prescrição, no qual se incluem os produzidos pela rota biotecnológica (biofármacos), o mercado global atingiu, em 2016, a cifra de US\$ 816 bilhões (73,3% do total). Somente o mercado norte-americano representou aproximadamente 40% desse valor, ou seja, US\$ 320 bilhões (HARDMAN&CO, 2017).

Nesse mesmo ano, as vendas projetadas de biofármacos cresceram 7,6% em relação ao ano anterior, alcançando US\$ 197 bilhões, e já representavam 24% de todo o mercado global de medicamentos de prescrição. A participação dos biofármacos nas vendas totais de medicamentos de prescrição vem ganhando importância crescente desde o início dos anos 2000. Nos últimos dez anos, esse mercado vem se ampliando a uma taxa anual de 10,8%, comparado com o crescimento de 2% para todas as outras classes de medicamentos (HARDMAN&CO, 2017). As vendas de biofármacos no mundo estão concentradas em alguns poucos medicamentos ou classes de medicamentos, conforme se vê na Tabela 1.

Tabela 1 – Evolução do mercado global de biofármacos, 2001-2016 (em US\$ milhões)

Ranking 2016	Marcas ou famílias de medicamentos	2001	2006	2011	2016	CAGR 2006-2016
1	Insulina e análogos	3.518	9.271	19.830	25.597	10%
2	Humira	-	2.045	7.932	16.078	23%
3	Enbrel	808	4.477	7.886	9.211	7%
4	Rituxan/Mab Thera	1.005	3.862	6.772	7.411	7%
5	Remicade	887	3.013	5.492	6.966	9%
6	Avastin	-	2.364	5.968	6.886	11%
7	Herceptin	478	3.134	5.922	6.885	8%
8	Hormônio do crescimento	1.825	3.880	5.332	5.904	4%
9	Interferon alfa e beta	3.411	6.647	9.161	5.634	-2%
10	Eritropoietina	6.698	9.812	6.366	5.530	-6%
Total biofármacos		28.642	70.536	138.147	196.500	12%
Top ten/total biofármacos		65%	69%	58%	49%	
Biofármacos/mercado global		8,1%	12,2%	17,7%	24,1%	

Fonte: Elaboração própria com base em dados de HardmanCo Life SciencesResearch (2017).

Os dados apresentados na Tabela 1 indicam que os dez biofármacos mais vendidos em 2016 concentraram praticamente a metade das vendas totais dessa classe de medicamentos. Ainda que de forma lenta, é observada uma redução da concentração ao longo dos anos. Considerando que o volume de vendas de biofármacos vem crescendo durante o período analisado, a redução de sua concentração em torno dos *top ten* parece indicar um fluxo constante de novos lançamentos.

Os biofármacos derivados de anticorpos monoclonais foram, até 2016, o subsegmento com maior crescimento e participação relativa. Em relação a 2015, as vendas cresceram 15,4%, atingindo a soma de US\$ 81,9 bilhões, ou 42% das vendas de biofármacos e 10% do mercado global de medicamentos de prescrição. Considerando os dez

anticorpos monoclonais mais bem posicionados em 2016, chega-se à elevada soma de US\$ 564 bilhões para as vendas acumuladas desde os seus respectivos lançamentos (HARDMAN&CO, 2017).

A importância dos biofármacos pode ser demonstrada pela sua participação na relação dos dez medicamentos mais vendidos no mundo projetada para 2017, independentemente de sua forma de comercialização ou da rota tecnológica empregada na sua produção. Nesse seleto grupo são encontrados oito biofármacos, explicitando a importância econômica da biotecnologia (Tabela 2).

Tabela 2 – Dez medicamentos mais vendidos, previsão para 2017 (em US\$ bilhões)

Ranking 2017	Marcas de medicamentos	Empresa	2017	Origem	Aplicação principal
1	Humira	Abbvie	17,6	biotec	Artrite reumatóide
2	Revlimid	Celgene	8,1	síntese	Oncologia
3	Rituxan	Roche	7,5	biotec	Oncologia
4	Avastin	Roche	7,2	biotec	Oncologia
5	Harvoni	Gilead	7,0	síntese	Hepatite C
6	Herceptin	Roche	6,9	biotec	Oncologia
7	Prevnar 13	Pfizer	6,0	biotec	Vacina pneumocócica
8	Remicade	J&J	5,9	biotec	Artrite reumatóide
9	Enbrel	Amgen	5,8	biotec	Artrite reumatóide
10	Lantus	Sanofi	5,2	biotec	Diabetes
Total			77,2		

Fonte: Elaboração própria com base em dados de Evaluate Pharma (novembro de 2016).

Os dados apresentados na Tabela 2 permitem duas considerações relevantes: a primeira diz respeito a uma concentração dos biofármacos em aplicações relacionadas à oncologia e a outras doenças crônicas, como artrite reumatoide e diabetes; a segunda está relacionada às empresas produtoras desses medicamentos, que podem ser agrupadas em distintas categorias. Abbvie (oriunda da Abbot), Celgene (oriunda da Hoechst), Sanofi (oriunda de várias empresas, como Rhône-Pulenc, Hoechst Marion Roussel e Sanofi-Synthelabo) e Pfizer são membros (ou derivam) das empresas pioneiras da indústria farmacêutica do início do século XX. Johnson&Johnson (J&J) também pode ser considerada uma empresa pioneira, mas com migração tardia para medicamentos de prescrição. A Gilead é uma entrante tardia, embora já tenha 30 anos de existência. De todas as empresas, apenas a Amgen faz parte do grupo “raça pura” de *startups* de biotecnologia surgido no bojo da revolução da biotecnologia nos anos 1970 e 1980.

Apesar da predominância dos modernos biofármacos entre os medicamentos mais vendidos globalmente, não deve ser subestimada a potencialidade das vacinas e de substâncias terapêuticas desenvolvidas a partir da síntese química orgânica clássica. O Harvoni, quinto medicamento no *ranking*, é uma combinação de duas drogas obtidas por síntese química, o sofosbuvir e o ledipasvir. A descoberta dessas substâncias pode ser encarada como o maior *breakthrough* da medicina recente, já que o medicamento representou a real possibilidade de cura definitiva para a hepatite C.

O relatório *Evaluate Pharma Vantage 2017 Preview* (2016) aponta a participação relevante de *small molecules* (moléculas menores obtidas pela síntese química orgânica clássica) entre os medicamentos lançados em 2017 ou com expectativa de aprovação pelo FDA ainda nesse ano. Quando classificados pela expectativa de vendas futuras em 2022, as *small molecules* aparecem na quinta, sexta, sétima e nona posições (Tabela 3).

Tabela 3 – Maiores lançamentos de 2017 pelas vendas esperadas em 2022 (em US\$ bilhões)

Ranking	Medicamento	Empresa	US\$ bilhões	Origem	Substância
1	Ocrevus	Roche	4,1	biotec	Anticorpo monoclonal
2	Dupilumab	Sanofi	4,1	biotec	Anticorpo monoclonal
3	Semaglutide	Novo Nordisk	2,2	síntese (*)	Peptídeo
4	Durvalumab	Astra Zeneca	1,9	biotec	Anticorpo monoclonal
5	Niraparib	Tesaro	1,9	síntese	<i>Small molecule</i>
6	Baricitinib	Eli Lilly	1,8	síntese	<i>small molecule</i>
7	Ribociclib	Novartis	1,6	síntese	<i>Small molecule</i>
8	Axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma	1,4	biotec	Terapia celular
9	Ingrezza	Neurocrine Biosciences	5,8	síntese	<i>Small molecule</i>
10	Spinraza	Biogen	1,3	biotec	Oligonucleotídeo
Total			26,1		

Nota: (*) Os peptídeos podem ser obtidos por rota biotecnológica ou síntese química. Não existem informações conclusivas para esse produto.
Fonte: Elaboração própria com base em dados de EvaluatePharma (nov. 2016).

A presença, no grupo de futuros *blockbusters*, de *small molecules* e de empresas de menor porte fundadas recentemente (a Kite Pharma⁹ foi fundada em 2009 e a Tesaro em 2010) permite inferências sobre tendências tecnológicas, sobre as características estruturais da indústria de biotecnologia e sobre o futuro da P&D de novos medicamentos. Primeiro, a revolução da biotecnologia vem provocando uma convergência entre o velho e o novo nas ciências relacionadas à saúde. Segundo, apesar do grande

9. Em 2017, a Gilead anunciou a aquisição da Kite Pharma por US\$ 11,9 bilhões.

avanço representado pela biotecnologia, esta não tornou obsoleta a rota de síntese química. A presença de quatro medicamentos de síntese química entre os dez maiores candidatos a futuros *blockbusters* indica uma vida longa para esse tipo de substâncias. Terceiro, empresas *boutique*, especializadas em nichos terapêuticos ou tecnológicos, vêm demonstrando sua viabilidade e importância no ecossistema de inovação em saúde. Essas empresas podem almejar o lançamento de medicamentos inovadores, com recursos provenientes de acordos com empresas de maior porte, com capitalistas de risco ou por meio de abertura de capital em bolsa de valores. Segundo o relatório *Pharma & Biotech 2016 in Review* (EVALUATE PHARMA, fevereiro de 2017), somente no período compreendido entre os anos de 2014 e 2016 foram contabilizadas 695 transações envolvendo fusões e aquisições entre empresas farmacêuticas e de biotecnologia, que totalizaram US\$ 508 bilhões (US\$ 220 bilhões em 2014, US\$ 189 bilhões em 2015 e US\$ 99 bilhões em 2016).

Assim, enquanto existirem expectativas favoráveis em relação: a) à convergência entre a biologia molecular, a genômica, a engenharia genética, a síntese química e as ciências da computação; b) à medicina regenerativa e a medicina personalizada como práticas cotidianas para o tratamento de doenças; e c) ao avanço do conhecimento humano sobre os mecanismos das doenças ao nível molecular, espera-se um elevado dinamismo do sistema industrial farmacêutico, no sentido de continuar desenvolvendo e comercializando novos medicamentos para lacunas terapêuticas ainda existentes.

Além disso, a separação entre empresas de biotecnologia e farmacêuticas será cada vez mais tênue. As que aspiram a posições de liderança deverão, cada vez mais, consolidar um conjunto de capacidades de complexidade e diversidade, internamente ou em arranjos colaborativos com empresas menores, universidades e centros de pesquisa.

1.1.3 Políticas públicas

1.1.3.1 Indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica está entre as mais reguladas do mundo. A maioria das razões que justificam essa intervenção pública se fundamenta na assimetria de informações e na baixa elasticidade da demanda em relação aos preços, o que resultaria em uma tendência dos produtores a praticarem preços elevados. Nos Estados Unidos, a regulação também é justificada pelo elevado investimento público em P&D em saúde, apropriado em boa medida pelas empresas privadas para o desenvolvimento e lançamento de novos medicamentos. A regulação se justifica ainda pelas questões sociais envolvidas com a indústria farmacêutica, que, portanto, não deveria ser analisada apenas pela ótica econômica. Dentre as medidas regulatórias impostas à indústria farmacêutica nos Estados Unidos, do período do pós-Guerra até os dias atuais, destacam-se seis:

- **Emenda Kefauver-Harris, de 1962, e Lei da Taxa para Aprovação de Novos Medicamentos, de 1992:** em resposta à tragédia da talidomida, cuja prescrição a mulheres grávidas levou ao nascimento de bebês com graves anomalias corporais por conta de efeitos colaterais não revelados em testes com roedores, a Emenda Kefauver-Harris passou a exigir extensivos testes farmacológicos e toxicológicos em animais antes que um candidato a medicamento pudesse ser testado em seres humanos, bem como a submissão de evidências substanciais de sua eficácia e segurança. Estima-se que a passagem dessa emenda pelo Congresso norte-americano tenha provocado um declínio no número de aprovações de novos medicamentos por dez anos (LICHTENBERG, 2004). A *Prescription Drug User Fee Act*, de 1992, introduziu a cobrança de taxas pelo FDA aos requerentes de aprovação de novos medicamentos, o que parece ter contribuído para a aceleração do número anual de aprovações (LICHTENBERG, 2004).
- **Programas de saúde pública Medicare e Medicaid, parte de *Social Security Amendments*, de 1965:** esses programas, destinados, respectivamente, a idosos e pessoas de baixa renda, levaram a um aumento dos gastos governamentais com medicamentos de 4%, em 1964, a 20%, em 1998, (80% pelo Medicaid).
- **Lei Bayh-Dole, de 1980:** divisor de águas na regulação das relações entre universidades e empresas nos Estados Unidos, tendo sido fonte de inspiração para regulações ao redor do mundo (como a brasileira Lei de Inovação, de 2004). A lei homogeneizou a política de patenteamento entre as agências federais norte-americanas que alocavam recursos em pesquisa, permitindo que pequenas empresas e organizações sem fins lucrativos (incluindo universidades) pudessem deter o título de invenções financiadas com recursos públicos e liderar o processo de patenteamento e licenciamento de descobertas. O resultado foi o encorajamento para que universidades se engajassem em atividades de transferência de tecnologia.
- **Lei Hatch-Waxman, de 1984:** buscou equilibrar os interesses dos produtores de medicamentos genéricos e os dos produtores de medicamentos inovadores, ao introduzir dois conjuntos de mudanças:
 - Eliminação da exigência de testes em duplicata para o lançamento de medicamentos genéricos, criando um rito de aprovação simplificado para a sua aprovação, o que permitiu ao FDA aprovar o lançamento de um genérico no mercado imediatamente após a expiração da patente do medicamento de referência.
 - Estabelecimento de extensões de prazo de validade das patentes de medicamentos para compensar o fato de que essas são concedidas antes da aprovação do novo medicamento pelo FDA. O *Hatch-Waxman Act* visava a beneficiar os consumidores com uma oferta maior de genéricos no mercado, mas preservando o incentivo às empresas farmacêuticas para investirem em pesquisa e desenvolvimento (LICHTENBERG, 2004).

- **“Obamacare”, de 2010:** o *Patient Protection and Affordable Care Act* (PPACA), popularmente conhecido como “Obamacare”¹⁰, é uma lei federal sancionada pelo ex-presidente dos Estados Unidos Barack Obama em 2010, que pode ser resumida em cinco pontos:
 - Redução das barreiras de acesso aos planos de saúde privados em face à ausência de um sistema único de saúde.
 - Proibição de recusa à entrada (ou cobrança de taxas extras) a pessoas com histórico de doenças ou que não atendam a determinados critérios prévios.
 - Aumento da faixa econômica com acesso ao Medicaid, além do estabelecimento de subsídios para pessoas com renda mensal até quatro vezes acima da linha de pobreza.
 - Introdução de obrigatoriedade para empresas com mais de 50 funcionários de oferecer planos de saúde ou pagar uma multa (empresas menores podem solicitar benefícios fiscais em troca de oferecer assistência de saúde para seus funcionários).
 - Obrigação dos cidadãos norte-americanos (exceto os cobertos pelo Medicaid) de se cadastrarem em planos de saúde a partir de 2014, com imposição de multa a quem não tiver cobertura mínima.
- **21st Century Cures Act, de 2016:** essa lei representa um incentivo à inovação farmacêutica nos Estados Unidos (Deloitte, 2017), ao contemplar:
 - O aporte de US\$ 4,8 bilhões de fundos para os NIH e outras iniciativas de pesquisa focadas em medicina personalizada, câncer e Alzheimer.
 - A facilitação da pesquisa colaborativa entre empresas e centros médicos acadêmicos e a extensão da capacidade de apoio do *National Center for Advancing Translational Science* (NCATS) para pesquisa clínica até a Fase IIb (previamente ia somente até a Fase IIa).
 - A indução de inovações no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos mediante desafios para o FDA, como, por exemplo: estabelecer a revisão do marco regulatório para biomarcadores; elaborar diretrizes para a utilização de dados gerados pelos pacientes para fins de P&D de novos medicamentos; avaliar a utilização de RWE¹¹ (*real world evidences*) para a aprovação de novas indicações terapêuticas; criar um caminho regulatório inovador para equipamentos; e permitir mecanismos de aprovação acelerada para produtos e serviços baseados em medicina regenerativa.

Os objetivos contemplados por essa lei permitem vislumbrar campos de pesquisa, tecnologias e gargalos regulatórios e institucionais que o Estado norte-americano pretende enfrentar a fim de dinamizar o avanço da inovação em saúde nos Estados Unidos.

10. Em 2017, o novo presidente dos Estados Unidos, Donald Trump, cumpriu uma de suas principais promessas de campanha e obteve vitória no Congresso ao aprovar o projeto de lei com o qual pretende derrubar e substituir o programa “Obamacare”. No momento de elaboração do presente documento, não estava claro qual forma tomará o novo sistema de saúde de Trump.

11. RWE: utilização de dados relacionados ao uso e potenciais benefícios ou riscos de um medicamento, derivados de outras fontes que não sejam ensaios clínicos randomizados.

1.1.3.2 Indústria de biotecnologia para saúde humana

Algumas políticas públicas e marcos regulatórios para a indústria farmacêutica também impactam, ou impactarão, a indústria de biotecnologia, como o Bayh-Dole Act e o *21st Century Cures Act*. No entanto, características específicas de medicamentos de origem biológica levam a questões regulatórias distintas daquelas que afetam a indústria de síntese química. O debate atual gira em torno da regulação dos medicamentos biossimilares.

Medicamentos biológicos, ou biofármacos, são produzidos a partir de organismos vivos, sendo moléculas maiores e mais complexas do que as de medicamentos de síntese química. Um composto biossimilar (ou biológico *follow-on*) é uma substância terapêutica que é similar, mas não necessariamente apresenta estrutura idêntica a um biofármaco com marca comercial. Assim, ao contrário dos medicamentos convencionais, nos quais é possível provar que uma substância é idêntica à outra por métodos relativamente simples, o mesmo não ocorre com os biofármacos. Não sendo possível estabelecer a garantia de segurança e eficácia de biossimilares por meio de testes de bioequivalência, a regulação tem avançado no sentido de exigir testes clínicos para a sua aprovação, ainda que não tão completos quanto os necessários para os biofármacos pioneiros.

São dois os marcos de política pública e regulação estadunidenses fundamentais para a indústria de biotecnologia:

- **Orphan Drug Act, de 1983:** essa lei “destravou” e deu *momentum* à indústria de biotecnologia nascente dos Estados Unidos, ao tornar possível e lucrativa a atividade de desenvolvimento de medicamentos para doenças raras envolvendo pequenas populações (nos Estados Unidos, menos de 200 mil pacientes potenciais). Anteriormente à aprovação da Lei, não existiam incentivos financeiros por parte das *big pharmas* ou mesmo das *startups* biotecnológicas para considerar qualquer atividade de pesquisa em doenças raras. A Lei das Drogas Órfãs modificou esse panorama com medidas simples, mas de amplo impacto:
 - Licença exclusiva de sete anos para a primeira droga aprovada para uma determinada doença órfã, o que confere um monopólio temporário.
 - Reduções de até 50% dos impostos sobre os custos da pesquisa.
 - Pagamento das taxas para registro somente após o registro e a comercialização do novo medicamento.
 - Subsídios governamentais para os estágios iniciais da pesquisa.

O resultado da nova política pode ser demonstrado pelo aumento no número de medicamentos aprovados para doenças raras: de dez, no período de dez anos antes da nova lei, para 353, no período de 1983 a 2010.¹²

12. Em razão dos elevados preços de monopólio praticados pelos produtores de medicamentos órfãos, o conjunto de benefícios concedidos pelo *Orphan Drug Act* não está imune a críticas, oriundas, principalmente, dos pagadores do sistema de saúde americano.

- **Regulação em produtos biológicos e biossimilares:** nos Estados Unidos, o caminho regulatório para a aprovação de biossimilares tem sido tortuoso¹³. Em 2006, a FDA aprovou o biossimilar Omnitrope, obedecendo a uma decisão judicial da corte norte-americana, mas ressaltando que a ação não estabelecia uma diretriz nem criava jurisprudência para a aprovação de qualquer biológico *follow-on*, o que requereria legislação específica aprovada pelo Congresso. Assim, foi a *Biologics Price Competition and Innovation Act*, de 2009, que concedeu autoridade ao FDA para executar um processo de registro abreviado para produtos biológicos que demonstrassem ser fortemente similares (*highly similar*) ou intercambiáveis com produtos biológicos com registro já concedido pela agência¹⁴. Adicionalmente, o *Biosimilar User Fee Act*, de 2012, permitiu à FDA cobrar taxas para a análise de concessão de registro de biossimilares.

1.2 Panorama nacional

1.2.1 Farmoquímica e farmacêutica

1.2.1.1 Importância econômica

Políticas públicas conflitantes ao longo de três décadas e a consolidação dos produtores asiáticos como fornecedores globais parecem ter inviabilizado qualquer aspiração brasileira a possuir uma indústria farmoquímica com o mínimo de destaque global. Estratégias de verticalização de produção de insumos farmacêuticos ativos por parte de empresas brasileiras são exceções a uma prática generalizada de importação desses insumos do exterior, com destaque para China e Índia. Tampouco existem no país produtores independentes de grande porte com alguma relevância em nível global, ou mesmo regional.

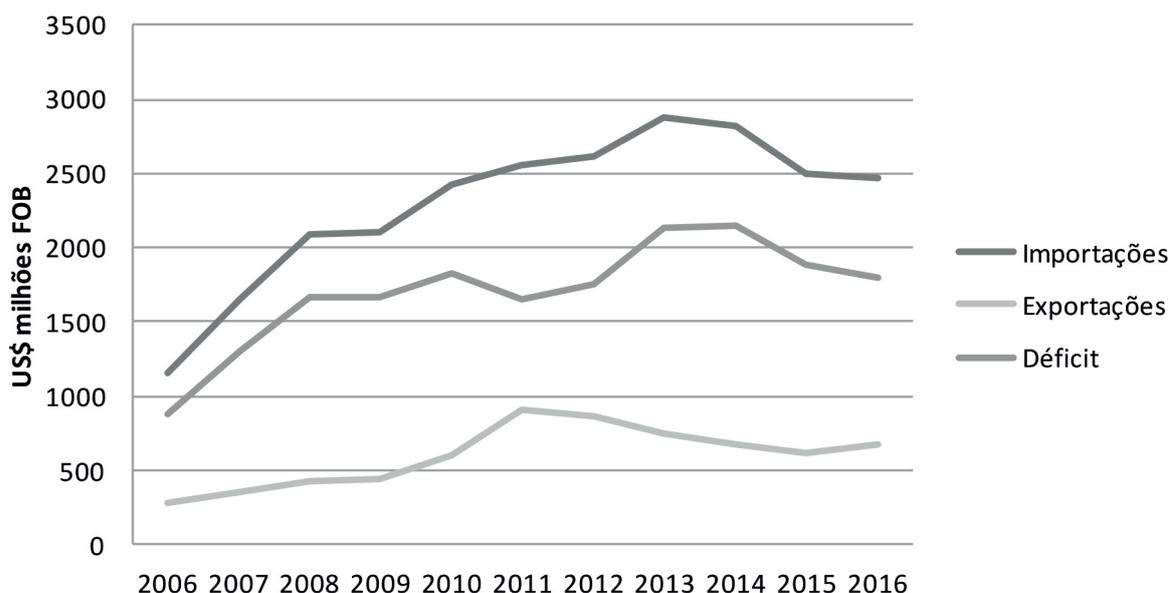
Apesar da demanda por IFA no Brasil ter crescido 9% no período de 2004 a 2014, atingindo aproximadamente US\$ 3 bilhões nesse último ano, houve um crescimento da participação das importações no consumo local, de 80% para 90% nesse mesmo período (MITIDIÉRI *et al.*, 2015). O Gráfico 1 apresenta a evolução dos valores das exportações e das importações de farmoquímicos, bem como do déficit resultante, ao longo da última década. A redução do déficit, provocada pela redução das importações, é consequência de uma tendência de importação de medicamentos acabados, acentuada a partir da segunda metade dos anos 2000. Segundo dados da Associação

13. Em 2006, a agência regulatória europeia *European Medicines Agency* (EMA) autorizou a comercialização do primeiro medicamento biossimilar, o Omnitrope, um hormônio do crescimento humano e, até 2016, já havia autorizado a comercialização de 21 biossimilares no mercado europeu. Segundo o relatório do Congresso norte-americano *Biologics and Biosimilars: Background and Key Issues*, de 2016, a introdução de medicamentos biossimilares na Europa reduziu os preços dos biofármacos em torno de 33%.

14. Até setembro de 2016, o FDA já havia aprovado para comercialização nos Estados Unidos três medicamentos biossimilares: o Zarxio, em março de 2015 (filgrastima); o Inflectra, em abril de 2016 (infliximab); e o Erelzi, em agosto de 2016 (etanercept) (CONGRESSIONAL RESEARCH SERVICE, 2016).

Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi), no período de 2006 a 2016 a importação de medicamentos acabados no Brasil cresceu, em valor, a uma taxa anual de 9,1%¹⁵.

Gráfico 1 – Exportação e importação de farmoquímicos no Brasil, 2006-2016 (em US\$ milhões)



Fonte: Elaboração própria, com base em dados da ABIQUIFI.

A fragilidade da estrutura da oferta de farmoquímicos no Brasil pode ser demonstrada por estudo realizado pela Fundação Oswaldo Cruz (*apud* MITIDIERI *et al.*, 2015). Nesse estudo, foram identificadas 35 empresas farmoquímicas baseadas em síntese química orgânica, sendo a maioria independentes e 88% de capital nacional. Desse conjunto, apenas 27% possuem faturamento anual maior que R\$ 30 milhões. O pequeno porte dos produtores locais inibe a capacidade dos investimentos em P&D necessários para a busca de posicionamentos estratégicos mais favoráveis. Enquanto, em 2014, a indústria farmacêutica investiu em atividades internas de P&D um total de R\$ 1,23 bilhões, ou 2,25% da sua receita líquida, a indústria farmoquímica investiu apenas R\$ 3,4 milhões, ou 0,67% da receita líquida (PINTEC/IBGE, 2016).

Concentrando-se em moléculas de menor valor agregado, com patente já expirada, e em fases avançadas do ciclo de vida de produto, as empresas nacionais têm margens limitadas para ampliação de seu escopo competitivo, situação agravada pelas enormes barreiras de custo impostas pelos produtores asiáticos e pelo desproporcional poder de barganha de seus compradores da indústria farmacêutica.

15. A importância crescente dos medicamentos de origem biotecnológica nas compras governamentais também contribui para o aumento da importação de medicamentos acabados.

A produção brasileira está concentrada em analgésicos, anestésicos, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos e antivirais (MITIDIERI *et al.*, 2015). As classes de medicamentos associadas às doenças crônicas, como câncer, distúrbios cardiovasculares e doenças do sistema nervoso central, que têm maiores potencialidades de crescimento, não encontram oferta local de seus respectivos IFA.

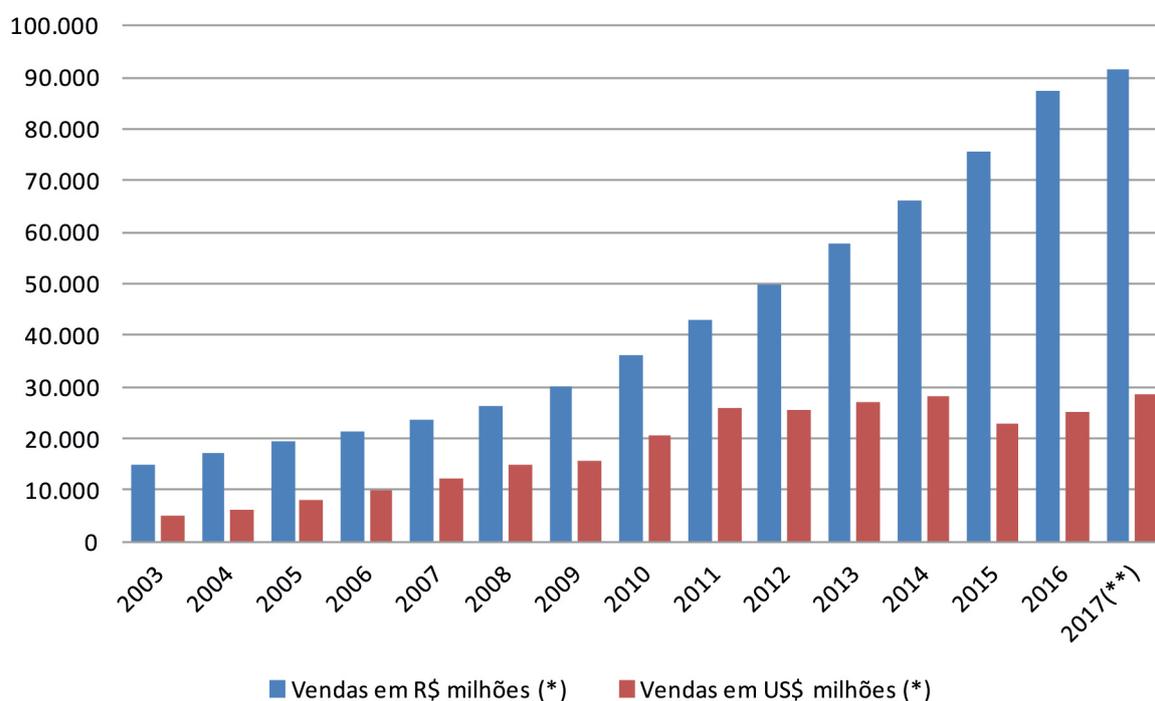
Outro aspecto que chama a atenção é a dissonância entre a oferta e a demanda local de farmoquímicos. Segundo dados da Abiquifi, nos anos de 2015 e 2016 a parcela de IFA exportada em relação à produção local estimada, foi, respectivamente, em valor, de 54,5% e 69,3%. A estratégia de buscar mercados externos está centrada em produtos de menor densidade tecnológica, como adjuvantes químicos ou derivados de extratos animais. Em 2016, também segundo dados da Abiquifi, apenas sete produtos representaram 42,4% do valor exportado: ésteres e sais de lisina, ácidos biliares, “outros aminoácidos”, virginiamicina, heparina, ácido glutâmico e celulose microcristalina (Abiquifi, 2017).

A produção local de determinados IFA pode ser encarada pela ótica da redução da dependência externa ou mesmo como uma questão de soberania nacional, podendo ser alvo de políticas públicas que envolvam financiamentos diferenciados, subvenção e utilização do poder de compra do Estado. A produção de antibióticos, de IFA relacionados a doenças negligenciadas e de antirretrovirais são exemplos para reflexão.

Diante do exposto, pode-se afirmar que a indústria farmoquímica brasileira encontra-se debilitada e com poucas chances de ações para elevação de seu patamar competitivo. Em função disso, não são esperados impactos significativos oriundos de tecnologias disruptivas. O porte e o posicionamento estratégico da farmoquímica nacional, ainda que essa venha a ser impactada negativamente por rupturas tecnológicas, não permitem vislumbrar consequências significativas para o sistema produtivo farmacêutico como um todo. Assim, em função de limitações de escopo, o presente documento priorizará a indústria farmacêutica.

Segundo dados de despesas com medicamentos por País (*invoice prices basis*) publicados pelo *Quintiles IMS Institute* no relatório *Outlook for Global Medicines through 2021* (2016), o mercado farmacêutico brasileiro saltou da 10ª posição do *ranking* em 2011, com aproximadamente US\$ 17 bilhões, para a 8ª posição em 2016, com US\$ 28 bilhões. Em 2021 deverá avançar para a 5ª posição, com US\$ 40 bilhões, somente atrás de Estados Unidos, China, Japão e Alemanha. Os Gráficos 2 e 3 mostram a evolução do mercado farmacêutico brasileiro (canal farmácia), em valor e em unidades comercializadas, no período de 2003 a 2017.

Gráfico 2 – Evolução do mercado farmacêutico brasileiro em valor, canal farmácia, 2003-2017 (em R\$ milhões e US\$ milhões)



Notas: (*) Preços fábrica (sem descontos, com impostos incluídos); (**) 12 meses até junho de 2017.
Fonte: Sindusfarma, com base em dados do QuintilesIMS.

A indústria farmacêutica brasileira vem apresentando crescimento contínuo e acelerado desde 2003, tanto em valores quanto em unidades. Contudo, se em termos comparativos os valores apresentados no Gráfico 2 permitem apontar esse crescimento, em termos absolutos esses valores devem ser avaliados com cautela, pois indicam preços praticados na fábrica, ou seja, com impostos e sem descontos. Além disso, está contemplado apenas o canal farmácia, sem as contribuições dos canais hospitalar e governo. Segundo dados do IEDI (2016), as participações percentuais desses três canais, em valor, no mercado farmacêutico brasileiro total são de 71%, 8% e 21%, respectivamente.

Em reais, a indústria mostrou um crescimento anual (CAGR) de 14,6% no período 2003-2016. Já em unidades vendidas, a evolução foi de 8,9% para o mesmo período. Diversos são os fatores que vêm contribuindo para o crescimento do mercado farmacêutico brasileiro ao longo desses 14 anos. Dentre eles, destacam-se:

- Transição demográfica que o País vem atravessando, pela qual, segundo dados do IBGE, a população de idosos (acima de 60 anos) deverá ultrapassar a de jovens (até 14 anos) a partir de 2030 (REIS *et al.*, 2016).

- Elevação da renda, acompanhada de mobilidade social: somente no período de 2003-2009, 20,5 milhões de brasileiros cruzaram a linha de pobreza, passando a ter condições mínimas de consumo (NERI, 2010).
- Mudança do perfil epidemiológico no Brasil, com ganho de importância das doenças crônico-degenerativas em detrimento das infectocontagiosas, características de uma sociedade moderna (SCHRAMM *et al.*, 2004).
- Regulamentação dos medicamentos genéricos no País, o que ampliou o acesso a drogas, antes com venda limitada em função de custo.
- Incorporação de novos medicamentos e tecnologias pelo SUS, que enfrenta o desafio da universalidade da saúde em um País com mais de 200 milhões de habitantes.

Apesar do seu crescimento significativo a partir do início dos anos 2000, a indústria farmacêutica brasileira vem reduzindo sua participação no total da indústria de transformação, segundo dados da última Pesquisa Industrial Anual (PIA) do IBGE, apresentados no relatório *Panorama mundial e brasileiro do setor farmacêutico*, do Instituto de Estudos para o Desenvolvimento Industrial (IEDI, 2016). Em 1999, o valor de transformação industrial (VTI)¹⁶ e do valor bruto da produção (VBP) da indústria farmacêutica e farmoquímica eram de 3,8% e 3,0%, respectivamente. Em 2007, era de 2,4% e 1,8%. Em 2013, último dado disponível, foram observadas novas quedas em ambos indicadores: 2,3% e 1,6%. Ainda segundo esse relatório, as causas para a redução de valor da indústria farmacêutica em relação à indústria de transformação no Brasil são de várias naturezas (IEDI, 2016):

- O crescimento do mercado doméstico não implicou numa elevação da produção local de produtos farmoquímicos.
- O câmbio no período de 2003 até meados de 2013 (apenas com alguns intervalos de desvalorização do real, como na crise financeira de 2008) contribuiu para a elevação de margens das empresas farmacêuticas com a ampliação da importação de IFA e de medicamentos acabados.
- Desmobilização da produção doméstica por parte de empresas de capital estrangeiro, em detrimento da importação de medicamentos prontos.
- Parcela importante da produção local é constituída por medicamentos genéricos e similares, que apresentam valor agregado inferior.

Em resumo, a indústria farmacêutica brasileira apresenta a curiosa situação de apresentar elevadas taxas de crescimento há mais de dez anos, porém com agregação de valor industrial decrescente em relação à indústria de transformação como um todo. O fato deveria ser motivo de preocupação para os formuladores de políticas públicas, uma vez que o País vem perdendo a chance de beneficiar-se de um importante

16. O VTI é um indicador econômico que mostra a capacidade das empresas de produzirem riqueza com a operação industrial propriamente dita, ou seja, é uma *proxy* do valor adicionado. Segundo a metodologia da PIA, VTI é a diferença entre o valor bruto da produção industrial e o custo das operações industriais; o valor bruto da produção industrial (VBPI) é obtido pela soma da receita líquida industrial com a variação dos estoques de produtos acabados e em elaboração, mais a produção própria incorporada ao ativo imobilizado.

mercado em uma indústria intensiva em conhecimento e tecnologia, com externalidades positivas de cunho econômico e social.

Também deve ser destacado o impacto negativo direto na balança comercial do sistema produtivo farmacêutico. Em 2003, o déficit na balança comercial farmacêutica era de US\$ 1,7 bilhão, sendo US\$ 1,2 bilhão a parcela de medicamentos prontos e de US\$ 0,5 bilhão a de farmoquímicos. Passados 13 anos, em 2016, segundo dados da Abiquifi (2016), esse déficit alcançou US\$ 6,8 bilhões, ou seja, uma elevação de 300% no período. Vale ressaltar que o déficit com medicamentos acabados foi responsável por 73,6% do déficit total em 2016.

1.2.1.2 Estruturas de mercado e estratégias competitivas

O mercado farmacêutico brasileiro, pelo prisma da oferta, foi muito alterado nos últimos anos. Em 2000, as empresas de capital nacional respondiam por 33,6% do valor total das vendas de medicamentos. Em 2012, segundo o *Relatório anual de atividades* do Sindusfarma (2016), os laboratórios nacionais elevaram sua participação para 43% (apesar da aquisição da empresa Medley pelo grupo francês Sanofi ocorrida em 2009), e em 2016, para 46,3%. Essa crescente participação está relacionada com o aumento da participação dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico.

As principais empresas nacionais, embora tenham crescido e se modernizado a partir do início dos anos 2000, ainda não atingiram escala e escopo relevantes no cenário de competição global. Segundo dados do IMS, em 2016 as vendas anuais do maior grupo farmacêutico brasileiro, o Grupo EMS, em valores *pharmacy purchase price* (PPP)¹⁷, atingiram aproximadamente R\$ 4,4 bilhões (cerca de US\$ 1,3 bilhão), representando 6% de todo o mercado farmacêutico privado brasileiro (varejo e hospitalar), o que não coloca o Grupo EMS entre as 50 maiores farmacêuticas globais. De acordo com o *ranking Top 50 Big Pharma* de 2015, elaborado pela *Current Partnering* (2016), a empresa Hospira ocupava a 50ª posição, com uma receita de vendas de US\$ 2,13 bilhões. A Novartis, primeira colocada segundo esse mesmo *ranking*, realizou vendas de US\$ 49,44 bilhões, valor aproximadamente 40 vezes maior do que o da maior empresa nacional e mais de quatro vezes o valor de todo o mercado farmacêutico brasileiro.

A estrutura da oferta na indústria nacional pode ser visualizada na Tabela 4, na forma das participações no mercado privado, em R\$ PPP, no ano de 2016. É necessário ressaltar que a tabela está ordenada por grupos econômicos, e não por empresas. A única exceção é a empresa Sandoz que, por ser o braço de genéricos do Grupo Novartis, optou-se por manter segregada.

17. Preço do tipo PPP (*pharmacy purchase price*) ou preço de compra da farmácia é o que já considera os descontos oferecidos e representa o valor mais próximo da realidade praticada.

Tabela 4 – Vinte maiores grupos farmacêuticos brasileiros, 2016 (em R\$ PPP)

	Empresa/grupo	Origem do capital	Receita anual 2016 (R\$ PPP)	Participação/ marketshare (%)
1	Grupo Sanofi	E	4.844.798.764	6,61%
2	Grupo EMS	N	4.392.679.433	5,99%
3	Grupo Hypermarcas ^(*)	N	3.847.720.522	5,25%
4	Ache	N	3.540.832.076	4,83%
5	Grupo Eurofarma	N	3.183.832.454	4,34%
6	Roche	E	3.046.718.097	4,16%
7	GSK Farma	E	2.765.968.710	3,77%
8	Pfizer	E	2.212.876.716	3,02%
9	Novartis	E	2.171.501.867	2,96%
10	Msd	E	1.695.753.547	2,31%
11	Abbott	E	1.559.085.742	2,13%
12	Janssen Cilag	E	1.532.539.364	2,09%
13	Bayer Pharma	E	1.421.527.962	1,94%
14	Biolab-Sanus Farma	N	1.346.832.592	1,84%
15	Libbs	N	1.331.815.985	1,82%
16	Astrazeneca Brasil	E	1.247.233.262	1,70%
18	Boehringer Ing	E	1.205.870.109	1,65%
19	Takeda Pharma	E	1.167.444.646	1,59%
20	Sandoz do Brasil	E	1.087.474.040	1,48%
Total mercado farmacêutico			73.288.253.194	

Fonte: Elaboração própria, com base em dados de Quintales IMS.

(*) Em fevereiro de 2018, a Assembleia de Acionistas do Grupo Hypermarcas aprovou mudança da denominação social da empresa para Hypera S.A.; a marca corporativa do grupo será Hypera Pharma.

Ao final de 2016, o Grupo Sanofi, primeiro colocado no *ranking*, detinha 6,6% do mercado total, enquanto os quatro e os dez maiores grupos possuíam *market share* de 22,7% e 43,3%, respectivamente. Entre os dez maiores grupos farmacêuticos, registravam-se quatro de capital nacional e, entre os 20 maiores, seis nacionais¹⁸. Esses seis grupos representaram, em 2016, 24% das vendas totais no mercado privado brasileiro. Em contraste, em 2003 havia apenas uma empresa de capital nacional entre as dez maiores, a Aché, com participação no mercado de 2,8%.

A estrutura da indústria brasileira espelha a estrutura da indústria global. Em 2013 existiam 549 empresas farmacêuticas no Brasil, segundo dados da última PIA do IBGE (IEDI, 2016). Contudo, apenas um pequeno grupo dita a dinâmica industrial sem,

18. Em realidade, são sete grupos nacionais entre as 20 maiores empresas farmacêuticas brasileiras. Em 2016 a empresa nacional Cristália apresentou receita líquida suficiente para figurar nesse *ranking*. Sua ausência entre as *Top 20* deve-se ao fato de que significativa parte de seu faturamento provém de vendas diretas para o setor público.

entretanto, configurar-se uma elevada taxa de concentração. De forma também semelhante à estrutura em nível global, são observadas consideráveis taxas de concentração, se analisada a segmentação por classes e subclasses terapêuticas. Um trabalho realizado em 2002, descrito por Hasenclever *et al.* (2010), buscou identificar o grau de concentração em 148 diferentes mercados relevantes¹⁹ na indústria farmacêutica, utilizando o Índice de Herfindal Hirschmann (IHH)²⁰. Dos 148 mercados estudados, quase a metade apresenta IHH concentrado, apenas 20% apresentam situação competitiva e em 32,4% dos casos poderia existir condição de monopólio. O estudo também mostra que a presença de medicamentos genéricos em um determinado mercado contribui para elevar o seu caráter competitivo.

Os quatro maiores grupos nacionais apresentam atividades diversificadas. EMS, Hypermarcas (desde fevereiro de 2018, Hypera S.A.), Aché e Eurofarma possuem portfólios equilibrados entre prescrição médica e OTC. O Grupo EMS disputou por vários anos a liderança do segmento de genéricos com a empresa Medley, hoje pertencente ao Grupo Sanofi. A Hypermarcas, que sempre se caracterizou pela forte participação em OTC, avança nos medicamentos de prescrição, no qual Aché e Eurofarma possuem sólidas participações. As outras duas empresas nacionais que aparecem no *ranking* das 20 maiores, Libbs e Biolab, comercializam apenas produtos de marca, não possuindo genéricos em seus portfólios. A Cristália, que não aparece no *ranking*, também só comercializa produtos de marca, predominantemente pelos canais hospitalar e governo.

A grande maioria dos medicamentos de prescrição, genéricos ou similares, comercializados pelas empresas nacionais são cópias de medicamentos inovadores com patente expirada. Pressionados por uma competição cada vez mais acirrada em torno dos medicamentos similares e genéricos, os maiores grupos farmacêuticos nacionais vêm incorporando a atividade inovadora às suas estratégias de negócio. A pesquisa PINTEC/IBGE indicou dispêndios com P&D interno em 2014 para a indústria farmacêutica de 2,25% em relação à receita líquida, enquanto a indústria de transformação apresentou um valor de 0,68% (IBGE, 2016). Já se podem observar lançamentos de produtos contendo inovações incrementais, como doses fixas combinadas, novas formas de administração ou segundo uso para medicamentos já existentes. Em alguns casos, as empresas nacionais já se defrontam com o desafio da inovação radical, observando-se ações de inserção internacional em mercados mais competitivos, como Estados Unidos e Canadá.

Além dos competidores privados, existem 18 laboratórios oficiais filiados à Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB). Em dezembro de 2005, a Portaria n. 2.438/GM do Ministério da Saúde criou a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos. Os principais objetivos dessa rede eram coordenar e

19. O mercado relevante identifica a amplitude ou o escopo de produtores e compradores que concorrem para a produção de produtos substitutos e os consomem indiferentemente (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

20. O IHH é uma medida do tamanho das empresas em relação às indústrias em que atuam, indicando o nível de competição entre elas. Mercados com IHH abaixo de 1.800 são considerados competitivos, entre 1.800 e 5.600, oligopolizados e acima de 5.600, passíveis de ações de monopólio (HASENCLEVER *et al.*, 2010).

organizar as atuações dos laboratórios oficiais para garantir que as necessidades do SUS fossem atendidas no que se refere à produção e à oferta segura de medicamentos, além da racionalização dos investimentos públicos, adotando estratégias conjuntas para evitar sobreposições. Ainda que se tenha avançado, o conjunto de laboratórios oficiais está longe de configurar-se como uma rede coordenada, com papéis definidos e respeitando vocações.

1.2.1.3 Estágio tecnológico das empresas

O mercado farmacêutico brasileiro, apesar de figurar entre os dez maiores em nível global, não apresenta um sistema industrial integrado e com razoável grau de densidade tecnológica. Apoiadas nas atividades de produção e *marketing*, as empresas não internalizaram ainda as capacidades relacionadas à inovação. Contudo, a partir dos anos 2000 ocorreram mudanças importantes. Ainda que não comparáveis a valores globais, indicadores relacionados a porte de empresa, crescimento e esforço inovador trazem expectativas positivas.

Ainda em 1999, a Lei n. 9.787, ou Lei dos Genéricos, representou um marco que possibilitou o crescimento da indústria farmacêutica nacional. A produção de medicamentos genéricos, em especial aqueles com complexidade de formulação, provocou a absorção, pelas empresas nacionais, das capacidades necessárias para o desenvolvimento e a produção de medicamentos bioequivalentes.

Por meio de uma pesquisa de campo, o Projeto Indústria 2027 buscou identificar o grau de internalização de competências para a inovação nas empresas nacionais. Especificou-se um conjunto de 18 capacidades agrupadas em três estágios evolutivos: a) produção; b) otimização de processos produtivos e introdução de inovações no nível da empresa; e c) inovação no nível do mercado. Dentre as capacidades relacionadas à inovação, existiam as de cunho tecnológico e as de cunho relacional. Os resultados tabulados são apresentados na Tabela 5.

Em relação às capacidades para a produção, a indústria farmacêutica nacional (representada na amostra da pesquisa) parece não apresentar dificuldades. De fato, após a introdução pela Anvisa das RDC nº. 275 de 2002 e RDC nº. 17 de 2010, que dispõem sobre o cumprimento e a fiscalização das boas práticas de fabricação (BPF), o parque fabril brasileiro vem se modernizando de forma acelerada. De forma geral, é possível afirmar que o conjunto das principais empresas farmacêuticas nacionais detêm todas as capacidades necessárias para a produção, em regime de BPF, de medicamentos sólidos, semissólidos, líquidos, hormonais e injetáveis. O panorama é o mesmo para as capacidades relacionadas à otimização de processos produtivos e introdução de novos produtos.

Tabela 5 – Percepção de níveis de capacitação produtiva e inovativa (*)

	Nenhuma capacidade	Capacidade mínima	Capacidade em desenvolvimento	Capacidade plena
Produção de medicamentos sólidos				8
Produção de medicamentos líquidos e semi sólidos	1		1	6
Produção de medicamentos antibióticos		1		7
Produção de medicamentos hormonais	1		2	5
Produção de medicamentos injetáveis	1	1	1	5
Produção de medicamentos biotecnológicos	3		2	3
Produção de IFAs	4	1	1	2
Desenvolvimento farmacotécnico em bancada e piloto				8
Scale up industrial de novos produtos			1	7
Otimização de processos produtivos			1	7
Condução/contratação de testes de bioequivalência				8
Desenho de protocolos de pesquisa clínica para inovações incrementais		1	3	4
P&D interno gera inovações incrementais	1		2	5
P&D interno gera inovações radicais	3	2		3
Desenvolvimento interno utilizando plataformas tecnológicas (drug delivery systems, liberação controlada, drogas combinadas, segundo uso, nanopartículas, etc.)		1	3	4
Parcerias no exterior visando licenciamento de novos produtos	1	1		6
Parcerias de pesquisa no Brasil com universidades, centros de pesquisa ou outras empresas	1	2	2	3
Parcerias de pesquisa no exterior visando desenvolvimento de novos produtos	1	2	2	3

Notas: (*) Cada empresa respondeu ao questionário assinalando apenas um X na coluna mais apropriada para cada capacidade. Os valores indicam o somatório da quantidade de vezes que cada estágio foi percebido para cada uma das capacidades, sendo a pontuação máxima igual a oito. A intensidade do sombreado destaca o grau de convergência das respostas.
Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

A construção das competências necessárias para a produção vem se dando de forma distinta: duas empresas respondentes já possuem plantas para a produção de medicamentos pela rota biotecnológica; outras cinco buscam essa capacitação, por meio de *joint ventures*; apenas uma ainda não possui estratégia definida para a produção de biológicos. Com exceção de duas empresas, a produção de IFA não faz parte das estratégias das empresas pesquisadas.

Para uma correta análise das respostas envolvendo as capacidades tecnológicas necessárias à inovação, é conveniente separá-las em termos do grau inovador, ou seja, inovação incremental ou radical. As empresas demonstram já possuir capacidades tecnológicas necessárias para inovações de cunho incremental. Em relação à inovação radical, três percebem que suas estruturas de P&D já internalizaram capacidades plenas, enquanto duas declaram capacidades mínimas para realizar inovações radicais. Apesar de as respostas não representarem um conjunto homogêneo, podem indicar uma perspectiva animadora ou um caso de autopercepção exacerbada.

Sete das oito empresas afirmaram possuir capacidade plena ou em desenvolvimento para utilizar plataformas tecnológicas em suas atividades inovadoras. É possível cogitar que essas plataformas venham sendo utilizadas preponderantemente para inovações incrementais. Quanto às capacidades relacionais concernentes à inovação, as respostas indicam que mais da metade dos respondentes vem praticando de forma sistemática parcerias no Brasil e no exterior visando ao desenvolvimento de novos produtos. Contudo, a abertura para o exterior acontece, principalmente, visando a acordos para licenciamento de produtos já existentes em nível global, porém novos no País.

1.2.2 Indústria de biotecnologia para saúde no Brasil

1.2.2.1 Importância econômica, estruturas de mercado e estratégias competitivas

A indústria de biotecnologia para a saúde, mais especificamente a de biofármacos, está em processo de construção no Brasil. As compras efetuadas pelo setor público fornecem uma indicação deste mercado, que é majoritariamente público. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2014, os biofármacos constituíam apenas 12% da quantidade de medicamentos comprados pelo setor público, mas representavam, em valor, 61% do total de gastos com medicamentos. Visto que o total atingiu em 2014 aproximadamente R\$ 12 bilhões (IEDI, 2016), o gasto com medicamentos de origem biotecnológica se situou em torno de R\$ 7,3 bilhões.

Os medicamentos biológicos continuarão a ter impacto crescente sobre os gastos governamentais com medicamentos. A introdução de novos e eficazes biofármacos (importados) no mercado brasileiro se apresenta, por um lado, como esperança de tratamento e cura de doenças crônicas, mas, por outro, como forte ameaça ao SUS, demandando e justificando políticas para viabilizar a produção local dessa classe de medicamentos, no intuito de reduzir a dependência externa e a carga sobre o SUS.

Para corroborar a importância e o impacto da rota biotecnológica também no mercado privado, é possível identificar, com base em dados fornecidos pela indústria, que dos 20 medicamentos mais vendidos em 2016 no País (pelos canais varejo e hospitalar) 11 são de origem biotecnológica. Pelo canal hospitalar de forma isolada, esse número

sobe para 14 e atinge aproximadamente 75% (ou R\$ 6,4 bilhões) das aquisições entre os medicamentos *top 20* por esse canal. A relação inclui não somente anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão, chamados de biofármacos de segunda geração, mas também proteínas terapêuticas, vacinas, insulina e análogos de insulina.

Se o foco do mercado de biotecnológicos for estreitado para os biofármacos de segunda geração adquiridos pelo setor público, fica ainda mais evidente a importância e o impacto econômico dessa classe de medicamentos para o sistema de saúde brasileiro. Entre os 12 biofármacos de segunda geração mais significativos em valor para o setor público entre os anos de 2010 e 2016, são identificados os seguintes anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, em ordem decrescente de valor adquirido: adalimumab, etanercept, infliximab, trastuzumab, golimumab, palivizumab, rituximab, abatacept, natalizumab, tocilizumab e certolizumabpeguilado. O valor de mercado desses produtos no Brasil (estimado com base em dados da indústria) era de R\$ 540 milhões em 2010, alcançando mais de R\$ 1 bilhão pela primeira vez em 2012 e R\$ 1,9 bilhão em 2016 – um CAGR de 14% ao ano. Os quatro anticorpos monoclonais com maior dispêndio (adalimumab, etanercept, infliximab e trastuzumab) respondem por 87% do valor total de compras de biofármacos pelo setor público.

A partir de 2003, com a política industrial entrando novamente na agenda governamental e com o sistema produtivo farmacêutico eleito como setor estratégico, começaram a se reunir as condições necessárias para as discussões entre setor público e privado em torno de formulações de políticas visando ao avanço da indústria farmacêutica no Brasil. A partir de 2008, Ministério da Saúde e BNDES intensificaram a articulação de esforços no sentido de viabilizar uma agenda que, em conjunto com o setor privado, pudesse ambicionar a internalização de capacidade produtiva de biofármacos no País. Após um período considerável de negociações entre atores públicos e privados, foi fundada, em 2009, a Companhia Brasileira de Biotecnologia Farmacêutica (Bionovis), com participação acionária de nove grupos de capital nacional: Aché, Biolab, Cristália, EMS, Eurofarma, Hebron, Hypermarcas, Libbs e União Química.

Esse arranjo, porém, logo se demonstrou inexecutável. Após desistências e cisões, os competidores envolvidos no desafio de produzir biossimilares no Brasil se rearranjaram em quatro grupos, que, hoje, possuem acordos com parceiros tecnológicos internacionais: Bionovis (composta por Aché, EMS, Hypermarcas e União Química), Orygen (composta por Biolab e Eurofarma²¹) e, de forma independente, Cristália e Libbs. Estes últimos possuem plantas industriais, com portes distintos e em fases diferentes de validação, em Itapira e Embu das Artes, respectivamente, ambas no estado de São Paulo. A Bionovis fornece um anticorpo monoclonal para o Ministério da Saúde, o infliximab. Nessa etapa da parceria estabelecida com o governo, o produto ainda é importado. Situada em Valinhos (SP), a empresa realiza os investimentos iniciais previstos nos acordos de transferência de tecnologia com seus parceiros internacionais, a Merck alemã e a Janssen-Cilag.

21. A Eurofarma é responsável pelo primeiro registro de medicamento biossimilar totalmente desenvolvido no Brasil. O Fiprima (filgrastima, biofármaco de primeira geração com aplicação em oncologia) foi desenvolvido na unidade da empresa em Interlagos, São Paulo, e registrado, em 2015, segundo as diretrizes da resolução para registro de produtos biológicos.

Além desses quatro grupos, outros dois empreendimentos, com características distintas, vieram se somar à nascente indústria nacional de biofármacos no País: Biommm e Recepta. A Biommm é uma empresa de capital aberto, fruto de sua cisão da antiga Biobrás e preservada após sua venda para a Novo Nordisk. Detentora de um conjunto de patentes envolvendo a produção de insulina recombinante, a empresa pretende produzir insulina e análogos de insulina em uma planta industrial em estágio avançado de construção em Nova Lima (MG). Também possui acordos com parceiros tecnológicos europeus e chineses. Já a Recepta é uma empresa singular nesse novo cenário. Trata-se de uma *startup* de desenvolvimento, sendo um caso raro de empresa nacional de biotecnologia focada em projetos de inovação radical. A empresa opera em parceria com o Ludwig Cancer Research, nos Estados Unidos, e possui um portfólio de anticorpos monoclonais e peptídeos voltados para oncologia em fase de desenvolvimento clínico no Brasil e nos Estados Unidos.

Assim, seis empresas representam a indústria nacional de biotecnologia: Biommm, Bionovis, Cristália, Libbs, Orygen e Recepta. Esta indústria deverá auferir receitas significativas a partir de 2019 e 2020, atingindo a soma de aproximadamente R\$ 2 bilhões nesse último ano (segundo dados coletados na pesquisa de campo). Considerando o tamanho do mercado público representado pelo conjunto dos 12 biofármacos mais significativos e extrapolando sua taxa de crescimento no período de 2010 a 2016 para 2020, encontra-se um valor de compras públicas de aproximadamente R\$ 4,3 bilhões. A pesquisa de campo aponta para uma produção local em 2020 em torno de R\$ 2 bilhões. Admitindo-se que o grupo de produtos previsto para produção local não espelha de forma idêntica o conjunto dos 12 principais biofármacos, ainda assim é razoável afirmar que a produção local, já a partir de 2020, representará um considerável grau de internalização da biotecnologia. Os valores, se confirmados, apontam para o sucesso dos esforços empresariais e das políticas de indução de investimentos em biotecnologia.

Porém, esse resultado deve ser visto com cautela, uma vez que, além de pressupor um quadro estático em relação ao lançamento de novos biofármacos por empresas multinacionais, não considera que, nos anos iniciais dos acordos de transferência de tecnologia, os biofármacos comercializados ainda terão baixo valor adicionado no País. Por outro lado, corrobora que os biossimilares representam uma janela de oportunidade para que as empresas nacionais possam internalizar capacidades em biotecnologia e, em um cenário otimista, ser *drivers* para o desenvolvimento nacional de biofármacos inovadores no médio e longo prazo.

O alvo principal dos grupos nacionais são os anticorpos monoclonais (incluindo as proteínas de fusão) e as proteínas terapêuticas. Entretanto, ainda que o valor não seja comparável, é importante destacar a presença de vacinas recombinantes nesse grupo, indicando a existência de interesse privado em um segmento ocupado por laboratórios oficiais e empresas farmacêuticas multinacionais. Para essas empresas, é importante o instrumento das PDP para o sucesso da internalização de capacidade produtiva de biofármacos no País. Os dados projetam que, em 2020, 85% (R\$ 1,6 bilhão) das receitas totais previstas pelas empresas pesquisadas devem provir dos acordos de PDP firmados entre laboratórios oficiais, grupos privados e Ministério da Saúde.

1.2.2.2 Estágio tecnológico das empresas

A inserção do Brasil na produção de biológicos não é recente. Já de longa data, laboratórios oficiais, como Instituto Butantan e Fundação Oswaldo Cruz, produziam vacinas e outros produtos biológicos. A Fundação Oswaldo Cruz, por meio da Bio-Manguinhos, já vem executando, desde 2003, um acordo de transferência de tecnologia com Cuba para a produção de biofármacos de primeira geração. A Biobrás produziu insulina de origem animal em escala industrial de 1983 até 2002, quando a Novo Nordisk adquiriu suas operações. Contudo, a criação da Bionovis, em 2009, pode ser considerada o marco da retomada da moderna biotecnologia no País.

Um dos maiores desafios impostos ao setor privado consistia na superação do atraso tecnológico brasileiro na produção de medicamentos de origem biotecnológica. Por mais que a indústria farmacêutica nacional tivesse evoluído desde o início dos anos 2000, a produção de biofármacos representava um novo paradigma tecnológico. Com raríssimas exceções, não existiam nas empresas nacionais as capacidades mínimas necessárias, nem mesmo para dialogar com potenciais parceiros tecnológicos internacionais. Após os rearranjos em torno da Bionovis, os quatro blocos empresariais resultantes iniciaram um intensivo processo de aprendizagem, no intuito de internalizarem as necessárias competências em biotecnologia. Os grupos foram buscar, com sucesso, parceiros tecnológicos estrangeiros, dentre os quais empresas pioneiras, seguidoras e de desenvolvimento em biotecnologia. Alguns dos contratos de transferência de tecnologia firmados já se encontram em execução.

A pesquisa de campo junto a essas empresas buscou compreender em que grau um conjunto de 16 competências necessárias para a produção local de biofármacos já estaria internalizado, na percepção das próprias empresas. A Tabela 6 apresenta os resultados tabulados.

O primeiro ponto a destacar é o aparente baixo grau de convergência das respostas. No entanto, considerando o estágio evolutivo e a idade das empresas, as respostas parecem indicar lógica e coerência. Duas competências apresentaram valores iguais a cinco (de um máximo possível de seis), e estão relacionados a parcerias no exterior. Ao contrário do observado em relação à indústria farmacêutica nacional, em que as competências associadas às parcerias no exterior representavam pontos fracos (com exceção das que envolvem licenciamento), na indústria de biotecnologia são vistas como forças organizacionais. Em um menor grau de convergência, as capacidades relacionadas às parcerias no Brasil com outros atores e ao desenvolvimento interno ou em parceira de novos biofármacos foram percebidas como capacidades plenas. O imperativo de buscar parcerias tecnológicas no exterior forjou as competências relacionais necessárias para o adensamento tecnológico da indústria nacional. Uma permanente conexão com mercados e competidores que atuam próximos à fronteira tecnológica será, sem dúvida, peça-chave para o sucesso da internalização de uma indústria de biofármacos no País.

Em relação ao grupo de três capacidades relacionadas à produção de biofármacos, um terço dos respondentes afirma não possuir nenhuma capacidade, enquanto os outros dois terços declaram capacidades plenas ou em desenvolvimento. O resultado

demonstra coerência e reflete os diferentes graus de realização dos investimentos em capacidade produtiva. Na amostra há empresas apenas de desenvolvimento, empresas com plantas industriais em funcionamento ou em processo de validação, e empresas que ainda não iniciaram seus investimentos fabris.

Tabela 6 – Percepção de níveis de capacitação produtiva e inovativa de biofármacos (*), 2017

	Nenhuma capacidade	Capacidade mínima	Capacidade em desenvolvimento	Capacidade plena
Produção de biofármacos (etapa fermentativa)	2		2	2
Produção de biofármacos (etapa de purificação)	2		2	2
Produção de biofármacos (etapa de formulação e envase)	2		1	3
Absorção de tecnologias relacionadas à produção de biofármacos			2	4
Desenvolvimento interno ou em parcerias de medicamentos biossimilares	2	1	1	2
Desenvolvimento interno ou em parcerias de novos biofármacos		1	1	4
Scale up industrial de biofármacos	1	2	1	2
Otimização de processos produtivos relacionados à biotecnologia	2	1	1	2
Parcerias no exterior visando licenciamento de biossimilares ou novos produtos			1	5
Parcerias de pesquisa no exterior visando desenvolvimento de biossimilares ou novos produtos		1		5
Parcerias de pesquisa no Brasil com universidades, centros de pesquisa ou outras empresas visando o desenvolvimento de biossimilares ou novos produtos	2			4
Desenho de protocolos de pesquisa clínica para biossimilares	1	3	1	1
Desenho de protocolos de pesquisa clínica para novos biofármacos		3		3
P&D interno gera inovações incrementais	2	2	1	1
P&D interno gera inovações radicais	2	1		3
Desenvolvimento interno utilizando plataformas tecnológicas (drug delivery systems, liberação controlada, drogas combinadas, segundo uso, nanopartículas, etc.)	3	1	1	1

(*) Cada empresa respondeu ao questionário assinalando um X na coluna mais apropriada para cada capacidade. Os valores mostrados indicam o somatório da quantidade de vezes que cada estágio foi percebido para cada uma das capacidades. A pontuação máxima é 6. A intensidade do sombreado destaca o grau de convergência das respostas.
Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.



2 CLUSTERS TECNOLÓGICOS RELEVANTES

2.1 Identificação das tecnologias relevantes

A evolução da tecnologia de manufatura em biotecnologia vem modificando parâmetros de escala técnica e permitindo a concepção de unidades produtivas compactas, com potencial para modificar as estratégias globais de produção e logística das grandes empresas farmacêuticas²². Entretanto, a etapa a jusante, ou seja, a comercialização desses medicamentos, é ainda a real barreira a ser ultrapassada pelas *startups* biotecnológicas. Ainda que sejam obtidos recursos por meio do aporte de capitalistas de risco ou da abertura de capital, permanecem as barreiras de entrada não financeira criadas pelas empresas líderes já estabelecidas, principalmente aquelas relacionadas à escala, à capilaridade e à credibilidade junto à classe médica e demais *stakeholders*. Não por outra razão, os primeiros casos de sucesso associados com *startups* de biotecnologia envolviam parcerias com *big pharmas*.

O modelo de negócio da indústria farmacêutica para medicamentos de prescrição não se modificou com a introdução do novo paradigma biotecnológico. A possibilidade de auferir ganhos econômicos nessa indústria continua relacionada com a capacidade dos competidores de pesquisar e desenvolver novos medicamentos para tratar doenças, construir uma inteligência regulatória sólida, estabelecer mecanismos de convencimento junto à classe médica e, acima de tudo, comercializar esses produtos para o maior número possível de pacientes. Assim, a moderna biotecnologia consolida-se mais como novo paradigma tecnológico, que altera o *modus operandi* da pesquisa e produção de novos medicamentos, e menos como uma tecnologia disruptiva *stricto sensu*, que altera a estrutura e os padrões de concorrência de uma indústria. Contudo, determinados avanços tecnológicos e certas pressões de demanda podem vir a provocar impactos sobre estruturas de mercado e padrões de concorrência, configurando-se como tecnologias disruptivas.

A pesquisa nas ciências da saúde e os avanços tecnológicos, quando norteados por um olhar mais individualizado e orientados para a prevenção e a cura, e não somente para o tratamento, poderão trazer enormes benefícios. Esses avanços impactarão e serão impactados pelas restrições impostas aos sistemas de saúde, e a vertente resultante poderá ter potencial disruptivo, modificando as estratégias de negócio da indústria farmacêutica para o desenvolvimento e comercialização de novas drogas de prescrição.

²². A título de exemplo, a tecnologia KUBio, comercializada pela GE Healthcare, oferece fábricas flexíveis e compactas, construídas com módulos pré-fabricados.

2.1.1 Novas tecnologias e medicina personalizada

Duas novas abordagens já vêm ocorrendo na prática médica: tratamentos empíricos cedem lugar a terapias baseadas no mecanismo molecular da doença; e a intervenção, muitas vezes, ocorre antes, e não após a constatação da doença. Essas mudanças vêm sendo possibilitadas não só pelo progresso técnico oriundo do avanço de determinados campos da ciência, mas, principalmente, pela convergência de suas potencialidades. As novas ciências da biologia molecular e genômica avançam, desde o início dos anos 2000, em conjunto com outras tecnologias – como a bioinformática, a nanotecnologia, a medicina regenerativa, a inteligência artificial, técnicas avançadas de imagem – de forma cada vez mais convergente, produzindo interseções com grande potencial de geração de *approachs* e tecnologias disruptivas para as indústrias de saúde.

É possível agrupar as novas tendências para pesquisa e prática médica em torno do conceito de medicina personalizada ou de precisão. Contudo, como afirmam Mitidieri *et al.* (2016), não existe consenso em torno da definição deste termo, que pode incorporar: utilização de novos métodos de análise molecular para melhorar o controle da doença ou a predisposição para a doença por parte de um paciente; fornecimento do tratamento certo, na dose certa, para o paciente certo, na hora certa; customização do tratamento médico para as características individuais de cada paciente; e forma de medicina que utiliza informações sobre genes, proteínas e ambiente de cada pessoa com o objetivo de prevenir, diagnosticar e tratar a doença.

Independentemente da busca pelo melhor conceito, é possível entender a medicina personalizada como uma contraposição ao paradigma *one size fits all* (tamanho único), em que a decisão do médico sobre que medicação prescrever ocorre com base em uma informação geral sobre o tratamento a ser indicado ao paciente. Nos casos em que o tratamento prescrito não funcione, o médico muda a medicação, em uma abordagem próxima à tentativa e ao erro, muitas vezes prejudicial ao paciente. Já na medicina personalizada, características do genótipo e do fenótipo do paciente são levadas em consideração quando da prescrição de determinado tratamento. O aumento da eficiência na tomada de decisão médica provém da distinção antecipada dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem de determinado tratamento daqueles com menor chance.

A medicina personalizada deve ser encarada como um novo modelo que faz sentido para todos os envolvidos. Ela não virá pronta, à disposição imediata de médicos, pacientes e sistemas nacionais de saúde, mas já se encontra em marcha e, como na maioria das invenções, seu valor será descoberto aos poucos, fruto do esforço para sua utilização. Com base em seu uso deverão ser descobertas novas funcionalidades que, por sua vez, demandarão novos produtos, novas ofertas de serviços e novos avanços tecnológicos, realimentando um círculo virtuoso que, ao longo do tempo, deverá consolidar um novo paradigma.

A P&D de produtos personalizados fundamenta-se em três áreas do conhecimento multidisciplinares e inter-relacionadas, que coevoluem de forma convergente: a genômica, a bioinformática e os biomarcadores (MITIDIERI *et al.*, 2016), e o progresso convergente da genômica e da engenharia genética está se constituindo em um novo subcampo do conhecimento, a engenharia genômica. Essas quatro áreas tecnológicas serão descritas a seguir.

2.1.1.1 Genômica

A genômica estuda as variações na sequência do DNA e na estrutura dos cromossomos, e as variações na expressão dos genes. As variações sequenciais vão desde simples trocas de bases nitrogenadas (elementos constituintes do código genético) até a deleção ou inserção de centenas ou milhares delas, ou mesmo trechos de cromossomos e cromossomos inteiros. As variações da expressão gênica ocorrem em processos fisiológicos como resposta a uma multiplicidade de estímulos ambientais, inclusive terapias, e na transição saúde-doença. O contínuo avanço tecnológico das metodologias para o estudo da sequência e expressão gênicas tem sido essencial para o progresso da genômica e a viabilização do conceito da medicina de precisão.

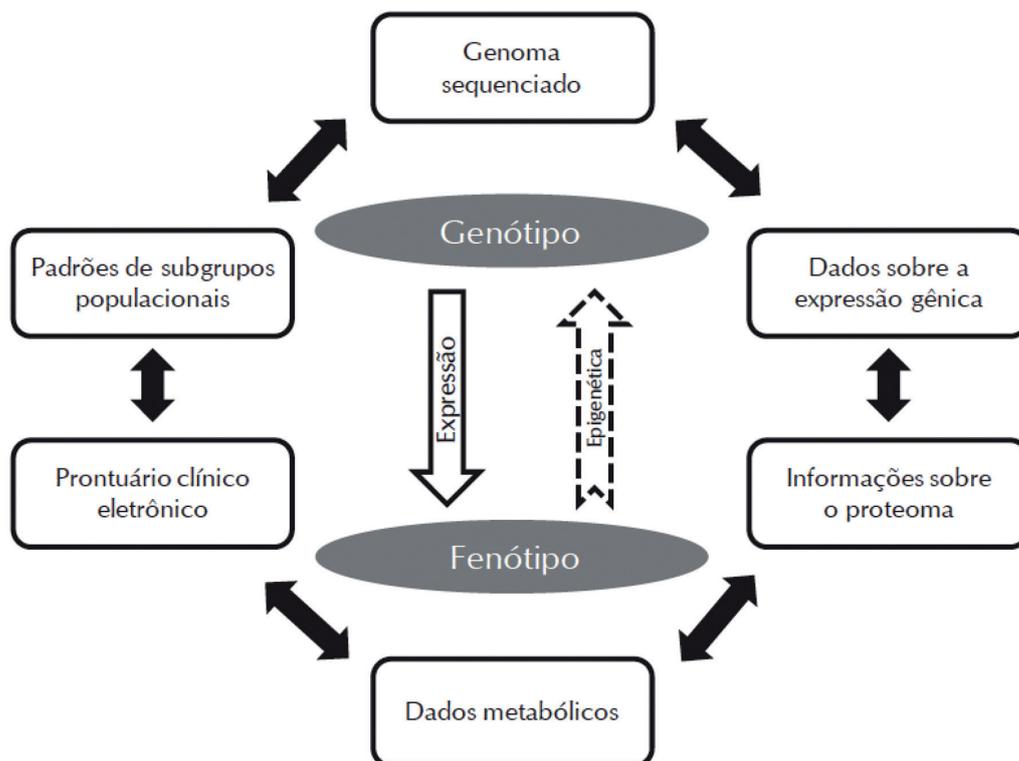
Existe grande potencial para o emprego das técnicas de análise genômica em diagnóstico e terapias, uma vez que perfis genômicos diferentes podem determinar respostas também diferentes a determinada terapia. Por exemplo, medicamentos específicos para subtipos de tumores já estão sendo aplicados na oncologia clínica, representando fontes importantes de inovação para a indústria farmacêutica.

O desenvolvimento de biobancos – bancos de amostras de tecidos de pacientes, obtidos de biópsias ou cirurgias, para seu estudo genômico – é fundamental para a evolução da genômica e o desenvolvimento de medicamentos destinados a subgrupos de indivíduos ou subtipos de tumores. A integração e a disponibilização de dados clínicos e laboratoriais dos pacientes é peça-chave para o sucesso da pesquisa em medicina de precisão. Contudo, o benefício máximo só será obtido como desenvolvimento de algoritmos e *softwares* para a análise de dados e busca de padrões (IEL, 2017).

Quanto a P&D de novos medicamentos, deve ser ressaltada a importância de uma área do conhecimento proveniente da genômica, a farmacogenômica, ramo da farmacologia clínica que estuda a variabilidade de respostas a determinados medicamentos em função das variações genéticas da população (MITIDIERI *et al.*, 2016).

Outro conceito importante para a viabilização da medicina personalizada é a biologia de sistemas, representada na Figura 2. Esse conceito tem o objetivo de integrar as informações sobre genótipo e fenótipo disponíveis, de modo a possibilitar intervenções em nível preventivo e terapêutico. Assim, as informações das diferentes ômicas, associadas a um conjunto de dados do fenótipo de pacientes (disponíveis em prontuários eletrônicos), permitiriam a identificação de subgrupos populacionais, condição necessária para diagnóstico, prevenção e terapia pela medicina personalizada.

Figura 2 – Biologia de sistemas



Fonte: Mitidieri *et al.* (2016, p. 19).

2.1.1.2 Bioinformática

Bioinformática é o campo interdisciplinar do conhecimento que desenvolve métodos e ferramentas de *software* para a compreensão de dados biológicos. Na sequência do Projeto Genoma Humano, uma enorme quantidade de informações sobre sequências gênicas, proteínas, perfis metabólicos, dentre outros, foram disponibilizados em bancos de dados. Para que seu valor possa ser estimado, faz-se necessário o desenvolvimento de novos programas, metodologias e ferramentas de processamento e correlação computacional.

A análise computacional utilizando técnicas de inteligência artificial (como *deep learning*) já começa a ser utilizada no P&D de novos medicamentos. Com a utilização de informações genéticas, é possível usar técnicas computacionais para direcionar e selecionar estratégias de P&D de compostos líderes com maior foco e precisão, gerando economia de tempo e recursos. O processo de seleção de voluntários para a pesquisa clínica também pode ser aprimorado com a utilização da bioinformática. Parcerias recentes entre *big pharma*s e pequenas empresas especializadas em inteligência artificial corroboram a importância de algoritmos de inteligência artificial e da bioinformática para a viabilização da medicina personalizada (WALL STREET JOURNAL, 2017; REUTERS, 2017).

2.1.1.3 Biomarcadores

O diagnóstico preciso é elemento-chave para a medicina personalizada. Sua precisão pode ser obtida e melhorada por meio de tecnologias de imagem ou *in vitro*, mediante biomarcadores para a identificação e a quantificação de metabólitos nos fluidos corporais. Biomarcadores genéticos podem ser usados, por exemplo, para estratificar pacientes que mais se beneficiariam do uso de determinado medicamento, para estabelecer a dosagem ótima de cada subgrupo conforme seu genótipo ou para identificar aqueles que apresentarão reações adversas. Quanto mais especificamente um biomarcador estiver relacionado ao processo de uma doença, mais precisas serão as informações resultantes (MITIDIERI *et al.*, 2016; IEL, 2017). Na prática clínica, os biomarcadores são elementos de diagnóstico úteis para indicar a probabilidade de um indivíduo desenvolver determinada doença, monitorar sua evolução ou indicar seu prognóstico.²³

Em P&D de novos medicamentos, os biomarcadores encontram uso nos chamados *companion diagnostics*, testes *in vitro* desenvolvidos para fornecer informações para o uso seguro e efetivo de determinado medicamento. Dessa forma, médicos e outros profissionais de saúde dispõem de informações para avaliar quando os benefícios terapêuticos de determinada substância se sobrepõem ao seu efeito adverso ou risco associado. A monitoração da resposta a determinado tratamento, a fim de ajustá-lo para outra condição, é também uma aplicação dos biomarcadores durante a pesquisa clínica de um novo medicamento.

2.1.1.4 Engenharia genômica

O que vem sendo chamado de engenharia genômica é uma extensão da engenharia genética e corresponde ao desenvolvimento de técnicas ou estratégias para modificações específicas das informações genéticas (genoma) dos seres vivos.

A edição genômica é um conceito recente e controverso. Com base nele, o DNA é inserido, deletado ou substituído no genoma de organismos vivos ou células-tronco por meio de enzimas artificialmente modificadas denominadas *engineered nucleases*. A descoberta de uma das famílias dessas enzimas, denominada sistema CRISPR/Cas9, ou simplesmente CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), foi considerado o *Breakthrough of the Year* pela revista *Science* em 2015. Em 2013, já haviam sido alocados aproximadamente US\$ 600 milhões em *venture capital* em *startups* de biotecnologia empregando plataformas CRISPR para aplicações em saúde humana e no agronegócio (IEL, 2017).

O conceito é controverso: se permite, por um lado pensar na cura das doenças pela correção do material genético, por outro lado possibilita a criação artificial de genes

23. A decisão de retirada preventiva de mama pela atriz norte-americana Angelina Jolie é o exemplo mais conhecido de aplicação dessa tecnologia. A atriz apresentava uma mutação no gene BRCA1, que indicava elevada probabilidade de desenvolver câncer de mama.

mutantes, produzindo organismos geneticamente recodificados. No limite, a ciência estaria flertando com a possibilidade da produção artificial de seres vivos mutantes com características e capacidades estranhas à sua espécie.

2.1.1.5 Impactos sobre modelos de negócio

A medicina personalizada tem potencial disruptivo para alterar modelos de negócio e as bases de competição do sistema produtivo farmacêutico. A segmentação das populações ampliará a relevância do diagnóstico laboratorial e sua indústria, até aqui relegada a um segundo plano pela dinâmica do *one size fits all*. Com a evolução do conhecimento científico que sustenta e promove novas técnicas de diagnóstico, espera-se uma crescente integração entre a indústria farmacêutica e a de diagnóstico. O horizonte de tempo em que essa disrupção se daria permanece, contudo, como questão em aberto. Mas os avanços já são importantes: a Roche, apontada como a líder em medicina personalizada, possui aproximadamente 40% de suas receitas oriundas de terapias direcionadas ou *targeted therapies*; a Novartis e a Johnson&Johnson (Janssen) também aparecem com algum destaque no segmento de diagnóstico *in vitro* (MITIDIERI *et al.*, 2016).

Uma segunda provável fonte de disrupção provocada pela medicina personalizada, com consequências para o modelo de negócio farmacêutico, está relacionada ao ciclo de vida de produtos e gestão de portfólio. Na medida em que avanço nos campos da genômica, biomarcadores e bioinformática reduzirem os custos e o tempo necessário para o desenvolvimento e lançamento de um novo produto, aumentará o número de lançamentos de novos medicamentos no mercado.

Se essa tendência se confirmar, haverá concorrência terapêutica para uma mesma indicação clínica, ou seja, um medicamento poderá vir a substituir outro como padrão de tratamento ainda no período de vigência da patente. Em outras palavras, seria possível esperar maior intensidade de concorrência, com uma redução da concentração empresarial, mesmo em subclasses terapêuticas. Nesta lógica, as empresas com estratégias competitivas estabelecidas em medicamentos genéricos poderão sofrer impacto, uma vez que o processo de P&D se tornará mais rápido e menos custoso.

O cenário mais provável para um horizonte de dez anos é que o modelo atual de negócios da indústria farmacêutica não desapareça. Seus líderes continuarão a busca pela aferição de lucros por meio de pesquisa, desenvolvimento e comercialização de novos medicamentos visando a atingir o maior número de pessoas, com o maior potencial de mercado possível. Contudo, é muito provável que se estabeleça um sistema híbrido, em que existirão grandes *players* com estratégias de negócio aderentes aos conceitos da medicina personalizada.

2.1.2 O papel da inteligência artificial

Alguns algoritmos de inteligência artificial podem identificar informações bastante sutis, como distinguir pessoas em imagens e elaborar diagnósticos médicos baseados em exames de imagem. Contudo, isto só é possível com desenvolvimento desses algoritmos em processos que podem envolver desde milhares até trilhões de dados pontuais. Em outras palavras, sistemas de inteligência artificial não trabalham de forma adequada em situações em que existam poucos dados disponíveis, como na descoberta e no desenvolvimento de novos medicamentos.

Por outro lado, pesquisadores argumentam que os sistemas biológicos geram quantidades gigantescas de dados que, para serem utilizados de forma eficaz, precisam ser arquivados, processados e analisados. Os três bilhões de códigos genéticos químicos que formam o DNA humano, associados às mais de 30 mil proteínas até hoje identificadas, e aos mais de 40 mil metabólitos que circulam pelo corpo humano, podem gerar, se corretamente associados e combinados, trilhões de dados de informação.

Esse conjunto de dados pode conceber, por exemplo, por meio de algoritmos de inteligência artificial, protocolos que permitam a predição de diferentes expressões gênicas como função da presença de determinada estrutura química. Esse tipo de protocolo tem impacto potencial para a pesquisa médica, possibilitando o *screening* virtual e a otimização de compostos líderes para determinados perfis desejados de expressão gênica. A aplicação já tem oferta comercial, como é o caso da *startup* Deep Genomics, fundada em 2015. Outra aplicação, realizada pela empresa BergHealth, utiliza plataformas de inteligência artificial para distinguir entre ambientes saudáveis e doentes utilizando dados da biologia dos pacientes.

A inteligência artificial encontra aplicação, ainda, ao possibilitar que as técnicas de *high throughput screening* (HTS) possam ser realizadas não mais *in vitro*, mas totalmente *in silico*. O conjunto de técnicas denominado *computer-aided drug discovery* (CADD) utiliza modelagem molecular para a condução de *screenings* virtuais de bibliotecas de compostos. Nesses casos, milhões de compostos podem ser testados contra uma dada estrutura molecular 3D de uma proteína-alvo. Além disso, é possível ainda enumerar outras iniciativas, como as *startups* Numerate, Cloud Pharmaceuticals, Atomwise e TwoXAR.

Mesmo em um ambiente com poucas centenas de dados, técnicas de *machine learning* podem ser úteis nos estágios iniciais do desenvolvimento de novos medicamentos, como no apoio à escolha de compostos líderes. O professor Vijay Pande, da Universidade de Stanford, alerta, contudo, que os resultados ainda não são totalmente convincentes (STANFORD NEWS, 2017). Em outra linha de pesquisa, relacionada com testes de toxicidade de novas moléculas, o mesmo pesquisador alimentou sistemas de inteligência artificial com as propriedades intrínsecas de cada molécula.

Em seguida, os sistemas foram capacitados em relação a dois conjuntos de dados: o primeiro com dados de toxicidade de algumas moléculas e o segundo com dados relativos aos efeitos colaterais de diversos medicamentos. Em ambos os casos os resultados foram promissores, mas os cientistas também demonstram cautela em relação a eles, alertando para a limitação de sistemas com aprendizado *one shot* e alimentados por um conjunto pequeno de dados.

Esse campo de aplicação já vem, também, encontrando interesse no meio empresarial. Os algoritmos de *deep learning* ofertados pela empresa Benevolent Bio podem ajudar os pesquisadores a utilizarem as enormes quantidades de informações públicas para identificar *a priori* elementos de toxicidade que possam descartar, ou encorajar, o desenvolvimento de um composto líder. Os sistemas podem, ainda, prever possíveis efeitos colaterais de candidatos a novos medicamentos (DRUG TARGET REVIEW, 2017).

As possibilidades de utilização de inteligência artificial e *big data* para a pesquisa de novos medicamentos começam a se configurar como reais oportunidades de recuperação e avanço da produtividade do P&D farmacêutico. A existência de uma quantidade expressiva de empresas *startups* interessadas em oferecer soluções tecnológicas nesse campo, bem como acordos já realizados entre estas e *big pharma*s, corroboram esta percepção.

2.2 Experiência brasileira

2.2.1 Segmento farmacêutico de base química

A pesquisa de campo buscou avaliar a percepção do impacto de tecnologias e fatores de pressão de demanda com potencial disruptivo sobre a indústria farmacêutica brasileira. As respostas são apresentadas na Tabela 7, em ordem decrescente de importância percebida. Os valores representam a soma das respostas recebidas, sem qualquer ponderação.

Tabela 7 – Percepção da intensidade de impacto de fatores de pressão de demanda e tecnologias com potencial disruptivo na sua empresa e na indústria farmacêutica como um todo nos próximos dez anos, 2017 (*)

	Na sua empresa	Na indústria como um todo
Inteligência Artificial e Big Data	24	25
Envelhecimento da população brasileira e mundial	23	24
"Epidemia" de doenças crônicas no Brasil e no mundo	23	23
Bioprocessos e biotecnologia avançada	20	25
Pressão de custos sobre os sistemas de saúde ao redor do mundo	22	23
Empoderamento dos pacientes através de aplicativos móveis relacionados à saúde	20	23
Farmacogenética e Farmacogenômica	17	26
Medicina personalizada	17	25
Produção Inteligente	19	23
Novos materiais (biopolímeros, materiais funcionais, materiais autoreparáveis, nanomateriais, etc.)	19	20
Nanotecnologia	19	20
Ameaça de novos entrantes de outros setores (telecomunicações, TI, indústria de alimentos, etc.)	16	17

Notas: (*) As empresas responderam com notas de 1 a 4, conforme a seguinte classificação: (1) pouco ou nenhum impacto; (2) impacto moderado; (3) forte impacto; e (4) impacto disruptivo. A tabela apresenta a soma dos valores atribuídos por cada empresa. A pontuação máxima é 32.
Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

Os resultados mostram que não houve unanimidade (pontuação máxima de 32) em relação a nenhum dos fatores de pressão de demanda ou tecnologias quanto ao seu potencial disruptivo. Dentre os cinco fatores percebidos como de maior impacto para a indústria e para as empresas respondentes (soma das duas colunas), três estão relacionados a pressões de demanda (envelhecimento da população brasileira e mundial, “epidemia” de doenças crônicas no Brasil e no planeta, e pressões de custos sobre os sistemas de saúde ao redor do mundo), e dois a novas tecnologias (inteligência artificial e *big data*, e bioprocessos e biotecnologia avançada). De forma até mesmo inesperada, a medicina personalizada não se encontra nesse grupo e é encarada com potencial de alto impacto para a indústria, mas não para as empresas respondentes. A possibilidade de o conceito da medicina personalizada tornar-se uma prática passa, também, pela incorporação da frente tecnológica da inteligência artificial e *big data*.

O cenário de envelhecimento da população mundial e, de forma mais acelerada, da brasileira apresenta relação com os outros dois fatores – a “epidemia” de doenças crônicas e a pressão de custos sobre os sistemas de saúde. Este último, tanto no Brasil quanto no mundo, tem suas razões no envelhecimento populacional, mas também no avanço tecnológico. Além disso, há grandes assimetrias de informações nas relações entre pacientes, médicos, indústria e pagadores. A indústria procura destacar a inovação como indispensável. O médico busca oferecer aos seus pacientes aquilo que entende ser o melhor e mais seguro. Os pagadores tentam reagir no sentido de reduzir custos. Os pacientes representam o elo mais fraco, com pouca ou nenhuma possibilidade para avaliar as características dos produtos.

As pressões de demanda percebidas como potenciais de forte impacto para a indústria e para as empresas pesquisadas estão em consonância com os relatórios de grandes consultorias internacionais que analisam tendências futuras para as indústrias relacionadas à saúde (ERNST & YOUNG, 2015, 2016; DELOITTE, 2016).

No Brasil, pode-se considerar um cenário extremamente desafiador em relação às pressões de custo sobre o SUS e sobre o sistema produtivo farmacêutico. Em função de restrições orçamentárias, supõe-se que existirão poucos espaços de manobra para evitar retrocessos em relação ao acesso a produtos e serviços de saúde. Contudo, os desafios podem e precisarão ser superados.

Voltando para a dimensão tecnológica, duas novas tecnologias são percebidas como de alto impacto – inteligência artificial e *big data*, e bioprocessos e biotecnologia avançada –, também em consonância com as tendências elencadas pelos relatórios de consultorias internacionais citados. Não é possível inferir se essa percepção resultou de uma reflexão acurada por parte dos executivos que responderam à pesquisa, e tampouco é possível identificar até que ponto essas empresas já possuem iniciativas envolvendo inteligência artificial e *big data* em suas atividades inovadoras, mas sua presença em destaque demonstra que o empresariado farmacêutico nacional não está alheio a essa nova frente tecnológica.

A pesquisa de campo buscou capturar os esforços inovadores das empresas farmacêuticas de capital nacional de acordo com duas visões: a primeira, de caráter mais estático, abordou um conjunto de indicadores de inovação; a segunda, de viés evolutivo, buscou compreender suas estratégias para inovação. Era esperado que, em conjunto, as respostas pudessem fornecer indícios sobre a capacidade de *catching up* dessas empresas e, por inferência, da indústria farmacêutica nacional. A Tabela 8 mostra os valores tabulados para os indicadores de inovação selecionados para a pesquisa.

Tabela 8 – Indicadores de esforços em inovação, 2012-2016

	2012	2013	2014	2015	2016
Número de colaboradores em P&D (1)	1.369	1.467	1.601	1.802	1.956
Gastos em P&D (% da ROL) (2)	7,4%	4,5%	4,8%	5,9%	5,7%
Número de produtos lançados (1)	215	220	200	176	153
% da ROL de produtos lançados nos últimos 4 anos (2)(3)	19,2%	17,3%	15,7%	17,5%	17,4%
Número de ensaios clínicos patrocinados (1)	58	71	67	60	64
Registros solicitados (1)	161	241	422	484	268
Registros obtidos (1)	200	259	223	207	259
Registros totais (1)	2.903	3.094	3.239	3.374	3.617
Patentes solicitadas (1)	36	52	39	67	41
Patentes concedidas (1)	28	24	21	42	34
Patentes totais (1)	392	449	475	525	556

Notas: (1) O valor tabulado representa a soma dos valores individuais. (2) O valor tabulado representa a média ponderada pela receita líquida. (3) Uma das empresas respondeu como % da ROL em relação aos dois últimos anos. Por ser um critério mais conservador, os dados foram considerados.

Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

O primeiro resultado positivo da Tabela 8 é o esforço inovador, medido pelo gasto com atividades internas de P&D como percentual da receita líquida. Após um ano atípico em 2012, e outro de queda em 2013, os valores foram crescentes até 2015, quando o indicador atingiu 5,9%. Em 2016 houve ligeiro declínio para 5,7% da receita líquida. Esse valor representa mais do que o dobro do gasto da indústria farmacêutica brasileira como um todo em 2014, que segundo a última Pintec foi 2,25% da receita líquida. Se comparado com a indústria de transformação, que, em 2014, gastou 0,68% de sua receita líquida em atividades internas de P&D, o esforço inovador apontado pela pesquisa é motivador.

Contudo, na comparação com os dispêndios globais, o esforço inovador nacional ainda é tímido. Em 2016, as 15 maiores empresas farmacêuticas no *ranking* global gastaram com atividades internas de P&D o equivalente a 20,5% de suas receitas líquidas (HARDMAN&CO, 2017). Ainda deve ser ressaltado que os gastos indicados pelas empresas nacionais consideram atividades relacionadas ao desenvolvimento de produtos genéricos, bem como à otimização de processos em função de adequações regulatórias.

O segundo indicador em destaque é o que a indústria farmacêutica global denomina *freshness index*, ou taxa de renovação do portfólio, ou seja, o percentual da receita total proveniente de produtos novos. O conceito de produtos novos é subjetivo e variável, encontrando-se referências que vão desde produtos lançados nos últimos cinco anos até posições mais restritivas, que consideram apenas os dois últimos anos. Quando da elaboração do questionário da pesquisa, o valor de referência mais atualizado se referia a 2013 e indicava a participação na receita dos produtos lançados nos últimos quatro anos. Segundo essa referência (FIRSTWORD LISTS, 2013), somente as cinco empresas mais bem colocadas apresentaram valores superiores a 10%. A primeira no *ranking* era a Johnson&Johnson (23,4%), seguida de Novartis (17,8%), Novo Nordisk (13,6%), Bayer (12,1%) e BMS (11,4%).

Estudo mais recente (IDEA PHARMA, 2017) apresenta os valores para 2016, mas com referência aos últimos cinco anos, portanto menos restritivo que o período da pesquisa junto às empresas farmacêuticas nacionais: a média se situou entre 10% e 20%. Nesse intervalo se encontravam, por exemplo, empresas como Novartis, Eli Lilly, AbbVie, Takeda, Amgen, GSK e Sanofi. No intervalo entre 5% e 10% estavam Roche e Pfizer, dentre outras. Os destaques positivos ficaram por conta de Gilead (70%), Baxter (60-65%), Biogen (50-55%), Johnson&Johnson (40-45%) e Bayer (35-40%).

Voltando aos valores da Tabela 8, o *freshness index* para a amostra pesquisada estabilizou-se em torno de 17,5% nos anos 2015 e 2016. A comparação com a referência internacional para o ano de 2013 é direta, pois os valores se relacionam à mesma base temporal de quatro anos. A comparação com a referência internacional de 2016 também é possível, ainda que em bases mais conservadoras. Assim, na comparação, a pesquisa aponta que as empresas farmacêuticas nacionais possuem um nível satisfatório de renovação de portfólio. Contudo, a desvantagem se dá no nível do entendimento do que venha a ser um novo produto. Para as *big pharma*s, novos produtos representam inovações em nível de mercado, sejam incrementais ou radicais. Já para a indústria farmacêutica nacional, o conceito de novo produto é bem menos restritivo, no nível da empresa. Assim, por exemplo, o lançamento de um medicamento genérico seria considerado como um novo produto, ainda que já existam outras empresas comercializando a mesma molécula no mercado.

Dois indicadores mostrados na Tabela 8 corroboram as referências que apontam que a indústria farmacêutica nacional vem respondendo positivamente aos estímulos e

avançando estágios na sua trajetória tecnológica. O primeiro deles é o número de ensaios clínicos patrocinados pelo conjunto de empresas da amostra. Os valores giram em torno de 60 por ano e podem ser entendidos como uma *proxy* de esforço inovador em patamar mais elevado, não incluindo desenvolvimento de genéricos. Ensaios clínicos realizados em seres humanos são necessários para o lançamento de produtos novos não existentes no mercado, os quais podem ser resultado de inovações incrementais ou radicais.

O segundo indicador diz respeito ao número de patentes. O conjunto de empresas pesquisado possuía, ao final de 2016, o surpreendente número de 556 patentes já concedidas. Vale ressaltar que apenas uma das empresas pesquisadas respondeu por 276 patentes, cerca de metade do total. A empresa posteriormente confirmou esse valor, destacando, entretanto, que existiam patentes que seriam descartadas em função do baixo ou nenhum valor comercial. Não só o estoque total, mas o fluxo anual de patentes solicitadas e concedidas também indica um animador dinamismo da indústria farmacêutica nacional. Investigações posteriores poderiam fornecer subsídios para uma melhor compreensão dos objetos dessas patentes, bem como do potencial valor comercial desses ativos.

Em um segundo momento, a pesquisa buscou entender quais seriam os fatores-chave para as estratégias de inovação das empresas. Os resultados estão na Tabela 9, em valores decrescentes de importância atribuída. O conjunto de fatores-chave apresentado às empresas não era exaustivo, fundamentando-se na experiência do autor e na possibilidade de apontarem resultados que levassem à identificação de desafios futuros.

Tabela 9 – Percepção da importância de fatores-chave para estratégias de inovação, 2017 (*)

Desenvolvimento interno	24
Inovações incrementais	23
Inovação em destaque na estrutura (Diretoria ou VP)	23
Financiamento do P&D com recursos próprios	22
Co-desenvolvimento	21
Financiamento do P&D através de bancos/agências de fomento	19
Licenciamento	17
Inovações radicais (novas moléculas)	17
Parcerias com universidades/centros de pesquisa no Brasil	16
Parcerias com universidades/centros de pesquisa no exterior	15
Verticalização (produção própria de IFAs)	15

Notas: (*) As empresas responderam com notas de 1 a 3, conforme a seguinte classificação: (1) insignificante; (2) significativa; (3) muito significativa. A tabela apresenta a soma dos valores atribuídos por cada empresa. A pontuação máxima é 24.
Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

Tomando os extremos dos resultados, alguns deles parecem indicar virtudes e deficiências com bastante clareza. Em primeiro lugar, merece destaque o fato de a inovação ter adquirido *status* nas empresas farmacêuticas nacionais. Quase de forma unânime, a inovação está delegada ao alto escalão, em posições estratégicas de diretoria ou vice-presidência. Essa realidade contrasta com a observada no início dos anos 2000, quando o conceito de inovação era entendido por poucas empresas nacionais e encontrava-se difuso e sem planejamento na estrutura organizacional.

O desenvolvimento interno representou a única unanimidade nessa fase da pesquisa. De forma positiva, pode ser encarado como o esforço de absorção das capacidades necessárias à inovação. O empresariado farmacêutico nacional parece ter percebido que esse processo de acumulação de capacidades é lento e não espontâneo, ou seja, necessita de um esforço deliberado para sua realização. Contudo, o caráter unânime poderia indicar, também, certa indisposição para realizar parcerias em P&D.

Ainda na parte superior da Tabela, as inovações incrementais são percebidas como estratégia de destaque. Este fato, se combinado com os resultados de realização de pesquisa clínica, demonstra que os principais competidores nacionais já absorveram a importância da inovação incremental para buscar posicionamentos competitivos mais favoráveis.

Pela ótica de trajetória, os resultados merecem uma reflexão sobre as reais possibilidades futuras da indústria farmacêutica nacional. Ainda que de forma cautelosa, é razoável especular que, uma vez internalizadas as capacidades para desenvolver produtos bioequivalentes e para o desenho e execução de protocolos de pesquisa clínica necessários às inovações incrementais, a indústria nacional estaria apta para o próximo estágio, a inovação radical.

O extremo inferior da Tabela 9 parece contradizer essa percepção otimista, uma vez que a busca por novas moléculas se situa entre as cinco estratégias menos significantes. Entretanto, e de novo de forma cautelosa, é possível pensar um cenário em que, apesar de a indústria nacional estar apta para projetos de inovação radical (ou se aproximando dessa situação), tal tipo de investimento mais arriscado ainda não faz parte de suas estratégias prioritárias. Merece destaque a baixa pontuação atribuída às parcerias com universidades e centros de pesquisa locais e no exterior. Assim, de maneira análoga à transição do estágio dos genéricos para o da inovação incremental, será de extrema importância a indução de projetos de maior risco por meio de políticas públicas.

A produção de IFA de forma verticalizada apresentou-se como a estratégia de inovação menos significativa. Os diversos casos de desverticalização na indústria farmacêutica global e o estabelecimento dos produtores asiáticos como fornecedores globais de IFA demonstram que não existe uma única estratégia vencedora. Como contraponto, duas empresas da amostra pesquisada são verticalizadas e parecem tirar proveito estratégico disso.

2.2.2 Indústria de biotecnologia para saúde

Para avaliar o impacto de tecnologias e cenários com potencial disruptivo sobre a nascente indústria de biofármacos brasileira com base na percepção de gestores das próprias empresas, a pesquisa de campo incluiu o mesmo conjunto de variáveis apresentado às empresas farmacêuticas. Os resultados são apresentados na Tabela 10, em ordem decrescente de importância, e os valores representam a soma das respostas recebidas, sem qualquer ponderação.

Tabela 10 – Percepção da intensidade de impacto de fatores de pressão de demanda e tecnologias com potencial disruptivo na sua empresa e na indústria farmacêutica como um todo nos próximos dez anos, 2017 (*)

	Na sua empresa	Na indústria como um todo
Envelhecimento da população brasileira e mundial	19	19
Pressão de custos sobre os sistemas de saúde ao redor do mundo	18	18
Bioprocessos e biotecnologia avançada	17	18
"Epidemia" de doenças crônicas no Brasil e no mundo	16	17
Empoderamento dos pacientes através de aplicativos móveis relacionados à saúde	13	16
Medicina personalizada	11	17
Farmacogenética e Farmacogenômica	11	16
Nanotecnologia	11	15
Inteligência Artificial e Big Data	11	15
Produção Inteligente	9	15
Novos materiais (biopolímeros, materiais funcionais, materiais autoreparáveis, nanomateriais, etc.)	8	13
Ameaça de novos entrantes de outros setores (telecomunicações, TI, indústria de alimentos, etc.)	8	10

Notas: (*) As empresas responderam com notas de 1 a 4, conforme a seguinte classificação: (1) pouco ou nenhum impacto; (2) impacto moderado; (3) forte impacto; (4) impacto disruptivo. A Tabela apresenta a soma dos valores atribuídos por cada empresa. A pontuação máxima é 24.
Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

O primeiro aspecto que chama a atenção é a concordância dos resultados com os das empresas farmacêuticas. Das cinco variáveis percebidas como de maior impacto, quatro também figuravam na tabulação daquela indústria. A única alteração ficou por conta de inteligência artificial e *big data*, que foi substituída pelo empoderamento dos pacientes por meio de aplicativos móveis relacionados à saúde.

A ausência da variável inteligência artificial e *big data* deveria merecer atenção por parte dessas empresas, pois essa frente tecnológica tem potencial para modificar o *modus operandi* da pesquisa de novos medicamentos. Por outro lado, os aplicativos móveis para saúde e o consequente empoderamento dos pacientes apareceram pela primeira vez como variável de impacto e merecem análise mais detalhada.

Esse destaque está em consonância com as *Megatrends 2016* da consultoria Ernst & Young (2016), que identifica a saúde digital como um dos dois *drivers* de disrupção futura. Sob o conceito saúde digital a consultoria abriga os aplicativos móveis para saúde, os *wearables*, as redes sociais e a utilização da análise computacional associada à *big data*. Segundo o relatório, o empoderamento dos pacientes pode representar consideráveis oportunidades para as empresas de saúde que forem capazes de se deslocar primeiro de uma lógica B2B para uma lógica B2C.

Em 2016, outra empresa internacional de consultoria fez uma pesquisa nos Estados Unidos a fim de mensurar o “apetite” dos consumidores para a utilização de tecnologias relacionadas à saúde. Os resultados, detalhados no relatório *2017 Global Life Sciences Outlook* (DELOITTE, 2017), são apresentados de forma resumida a seguir:

- Aproximadamente 40% dos consumidores já buscaram informações *online* relacionadas a saúde e tratamentos.
- 18% já consultaram provedores de saúde, utilizando ferramentas seguras de mensagem, texto ou *e-mail*.
- 13% já utilizaram vídeos, programas de computador ou aplicativos móveis para obter informações sobre opções de tratamento.
- 17% estão interessados em fazê-lo no futuro.
- 28% usaram tecnologias para monitorar e gerenciar suas atividades físicas e seus dados de saúde (17% em 2013).

A velocidade de engajamento do cidadão leigo em questões de saúde vem sendo acelerada por diversos fatores, com destaque para o crescimento dos dados disponíveis, o acesso à informação, a profusão de lançamentos de aplicativos móveis e o número crescente de dispositivos pessoais de saúde. Essa transformação vem suscitando o debate público de questões dogmáticas como o real valor de medicamentos, procedimentos médicos e tratamentos, e mesmo a superioridade médica para diagnosticar, prescrever e tratar pacientes. A pressão sobre as empresas da saúde já vem provocando sutis mudanças nos modelos tradicionais de desenvolver e comercializar medicamentos, no sentido de deslocar suas atividades cada vez mais em direção aos pacientes.

Exemplos de engajamento *online* são encontrados em redes sociais, espaços digitais em que pacientes e empresas farmacêuticas podem interagir de forma mais aberta e personalística do que mediante as ferramentas de *marketing* tradicionais. O compartilhamento pelos pacientes de informações sobre tratamentos, em *sites* ou *blogs* especializados, também contribui para a redução das assimetrias de informação e o empoderamento desses pacientes. Nos Estados Unidos, exemplos populares de espaços virtuais de debate sobre saúde são os *sites PatientsLikeMe, DiabetesMine.com* e *TheCancerForums*.

O caráter embrionário da indústria nacional de biofármacos pode contribuir para uma sintonia maior de seus executivos com questões relacionadas à modernidade digital. Essa afinidade, mais do que desejável, será necessária para o sucesso de sua consolidação. Vale lembrar que a maioria das empresas tem estratégias de entrada por meio de medicamentos biossimilares indicados para doenças crônicas. O poder de convencimento, não só junto à classe médica, mas também junto a um paciente cada vez mais empoderado, será o fator crítico de sucesso para sua assimilação. Ao contrário dos genéricos tradicionais, os biossimilares não terão sua intercambialidade assegurada por uma terceira parte, necessitando adquirir credibilidade junto a médicos, associações de pacientes e pacientes de forma isolada. O deslocamento de competidores já instalados no mercado não ocorrerá sem significativos movimentos de resistência.

Merece ainda destaque uma variável que, de forma proposital, não estava no questionário de pesquisa, mas que apareceu com ênfase nas entrevistas realizadas: as políticas públicas envolvendo a biotecnologia. A descontinuidade destas foi identificada nas três entrevistas presenciais como o maior risco para a emergente indústria nacional de biotecnologia. Mais especificamente, mudanças no arcabouço regulatório que regem as PDP sem prévia discussão com todos os atores envolvidos são percebidas não como elemento de disrupção, mas como o fim da iniciativa de capacitar o País para produzir medicamentos biotecnológicos. A ênfase nessa variável parece razoável. Por tratar-se de uma indústria nascente, é natural que seja alvo, pelo menos inicialmente, de políticas públicas estáveis de indução e apoio.

A pesquisa procurou compreender as estratégias competitivas das empresas nacionais de biotecnologia quanto a duas vertentes estratégicas: as estratégias de crescimento e as diretamente relacionadas à inovação. De forma semelhante à indústria farmacêutica, a inovação foi investigada com base em duas visões: uma de caráter mais estático, segundo um conjunto de indicadores pré-definidos; e outra mais dinâmica, contemplando ações ou estratégias para a inovação. O primeiro conjunto de resultados está consolidado na Tabela 11.

Tabela 11 – Importância dos *drivers* de crescimento, 2017 (*)

Expansão de portfólio	18
Compras governamentais	17
Mercado privado	17
Fusões/Parcerias estratégicas no Brasil	15
Fusões/Parcerias estratégicas no exterior	15
Inovação	15
Licenciamentos	14
Novos canais de comercialização	13
Diversificação	13
Vendas no exterior	12
Abertura de capital	10
Aquisições no Brasil	8
Aquisições no exterior	8

Notas: (*) As empresas foram solicitadas a pontuar de 1 a 3, entre: 1 – insignificante; 2 – significante; 3 – muito significante. Os valores apresentados representam a soma das pontuações, em ordem decrescente de percepção de importância. A pontuação máxima é 18. Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

Ainda que ressalvadas as limitações impostas pela pequena amostra, os resultados obtidos confirmam os direcionamentos esperados, mas também indicam ao menos uma estratégia não tão óbvia. Alinhadas com as expectativas, as empresas apontam como estratégias de crescimento mais importantes a expansão do portfólio, o fornecimento ao setor público, as parcerias tecnológicas no Brasil e no exterior, e a inovação. A percepção da expansão do portfólio como ação estratégica mais importante para o crescimento organizacional demonstra um compromisso de longo prazo com o negócio da biotecnologia, e não apenas uma inserção oportunista e temporária. As empresas almejam a oferta de novos produtos por meio do adensamento de parcerias tecnológicas locais e no exterior e/ou de atividades inovadoras desenvolvidas *in house*.

A presença do mercado privado com a mesma ênfase das compras públicas representa, até certo ponto, uma surpresa positiva. Embora as políticas públicas sejam imprescindíveis nos primeiros anos, podem-se fazer duas inferências com base nestes resultados: primeiro, as empresas estariam comprometidas com práticas empresariais que lhes permitam competir também sob a lógica privada; segundo, para obter sucesso no longo prazo elas não contam apenas com possíveis benesses do setor público.

Quanto às ações relacionadas com a inovação, os resultados tabulados estão apresentados nas Tabelas 12 e 13.

Tabela 12 – Indicadores de capacitação em inovação, 2015/2020 (em R\$ milhões) (*) ()**

	2015	2016	2017 E	2018 E	2019 E	2020 E
Número de colaboradores em P&D	88	74	83	110	123	130
Investimento em pesquisa clínica (R\$ milhões)	44,1	70,1	87,9	290,5	377,1	315,9
Investimento planta fabril (biotecnologia) (R\$ milhões)	320,3	130,8	121,7	286	152	50
Número de produtos lançados (desenvolvimento próprio)	-	1	-	1	2	1
Número de produtos lançados (co-desenvolvimento)	-	-	1	-	-	2
Número de produtos lançados (transferência de tecnologia)	1	2	3	4	6	0
Número de produtos lançados (licenciamento)	-	-	-	-	-	-
Número de ensaios clínicos patrocinados	2	3	4	7	9	9
Registros solicitados	5	3	2	1	5	3
Registros obtidos	0	2	2	-	2	3
Registros totais	0	2	4	-	6	9
Patentes solicitadas	0	1	1	3	3	3
Patentes concedidas	1	1	1	2	1	1
Patentes totais	21	22	23	25	26	27

Notas: (*) O valor tabulado representa a soma dos valores individuais. (**) Uma das empresas não respondeu, alegando questões de confidencialidade.

Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

A Tabela 12 apresenta os indicadores de capacitação em inovação. Os três primeiros indicadores se referem ao esforço inovador e os demais, aos resultados propriamente ditos. Os valores que se destacam estão relacionados com os investimentos já realizados ou planejados até 2020, principalmente aqueles envolvendo atividades de P&D. Contabilizando o período de 2015 a 2020, a nascente indústria de biotecnologia nacional demandará investimentos privados de R\$ 2,25 bilhões. Desse montante, está previsto R\$ 1,19 bilhão em atividades de pesquisa e desenvolvimento. A diferença, R\$ 1,06 bilhão, está dirigida a investimentos em plantas produtivas. Vale a reflexão sobre a enorme capacidade de indução, absorção e difusão tecnológica, bem como de formação e emprego de mão-de-obra qualificada, que o projeto de construção da indústria nacional de biofármacos proporciona.

Para fins comparativos, em 2016 o montante de gastos em P&D pelo conjunto das oito empresas farmacêuticas nacionais pesquisadas era de, aproximadamente, R\$ 884 milhões. A comparação, contudo, não é totalmente correta e pende a favor da indústria de biotecnologia quando considerada a natureza do gasto em P&D. Enquanto os valores na indústria de biotecnologia estão relacionados a ensaios clínicos, 34 no período, na indústria farmacêutica incluem atividades de desenvolvimento de genéricos e de adequações relacionadas às demandas regulatórias de pós-registro.

Até 2020 é esperado que a indústria de biotecnologia nacional detenha um portfólio de 24 medicamentos biotecnológicos, sendo cinco deles resultados de desenvolvimento próprio das empresas. Apesar de a janela estratégica de entrada ser, primordialmente, por meio dos biossimilares, espera-se um fluxo considerável de patentes, com 11 solicitações e sete concessões. Somando-se as concessões ao estoque preexistente nas empresas, chega-se a um número projetado de 27 patentes em biotecnologia no final daquele ano.

Os fatores-chave para estratégias de crescimento e inovação estão apresentados na Tabela 13, em ordem decrescente de percepção de importância. É pertinente ressaltar as limitações de inferências com base nesses resultados, em função do tamanho pequeno da amostra.

Tabela 13 – Percepção da importância de fatores-chave para estratégias de crescimento e inovação, 2017

Transferência de tecnologia	18
Parcerias com médias/grandes empresas farmacêuticas/biotecs no exterior	18
P&D em destaque na estrutura da empresa (Diretoria ou VP)	18
Co-desenvolvimento	16
Desenvolvimento interno	16
Licenciamento	15
Financiamento do P&D/investimento fabril com recursos próprios	15
Financiamento do P&D/investimento fabril através de bancos/agências de fomento	14
Novos biossimilares	14
Inovações radicais (novas moléculas)	14
Parcerias com start ups/pequenas empresas farmacêuticas/biotecs no exterior	13
Parcerias com universidades/centros de pesquisa no exterior	12
Financiamento do P&D/investimento fabril através de fundos ou outras fontes de recursos	12
Parcerias com universidades/centros de pesquisa no Brasil	10
Parcerias com empresas farmacêuticas/biotecs no Brasil	10
Aquisições de empresas no exterior	9
Aquisições de empresas no Brasil	8
Outras (especificar)	

Notas: (*) As empresas foram solicitadas a pontuar de 1 a 3, entre: 1 – insignificante; 2 – significativa; 3 – muito significativa. Os valores apresentados representam a soma das pontuações, em ordem decrescente de percepção de importância. A pontuação máxima é 18.
Fonte: Elaboração própria, com base em dados da indústria.

As respostas não apresentam surpresas e encontram-se consideravelmente agrupadas. Ainda assim, destaca-se a presença de apenas três unanimidades (valor igual a 18): as atividades relacionadas à transferência de tecnologia, às parcerias no exterior e ao destaque para a inovação na estrutura interna das empresas. Logo a seguir, o codesenvolvimento e o desenvolvimento interno surgem como estratégias importantes para a inovação.

2.3 Tecnologias relevantes e emergentes

Pressões de demanda poderão provocar impactos sobre estruturas de mercado e padrões de concorrência. Pelo lado da demanda, o envelhecimento da população e as melhoras do padrão de vida nos países em desenvolvimento, a explosão das despesas com saúde nos países desenvolvidos e as consequentes restrições orçamentárias dos sistemas nacionais de saúde deverão alavancar tecnologias que possam otimizar a relação custo/efetividade de novos medicamentos. Nesse sentido, cada vez mais a busca da cura, e não do tratamento de doenças, deverá representar uma grande oportunidade para a pesquisa em doenças crônicas com lacunas terapêuticas.

Pelo lado da oferta, os avanços na genômica, proteômica, bioinformática e biomarcadores parecem perto de viabilizar o conceito de medicina de precisão ou personalizada como prática generalizada. Com o desenvolvimento de biomarcadores, as indústrias de diagnóstico, biotecnologia e farmacêutica já começam a convergir. Avanços no estudo dos sistemas celulares deverão impulsionar as terapias regenerativas. Técnicas de inteligência artificial, potencializadas por novos algoritmos e pelo vertiginoso aumento da capacidade de processamento, podem elevar de patamar o P&D farmacêutico. Olhando mais à frente, a possibilidade de edição gênica deverá provocar uma discussão sobre os limites éticos envolvidos no “conserto e melhoria” de pedaços do genoma humano.

Assim, as tecnologias que deverão impactar o sistema produtivo farmacêutico e o foco setorial em biofármacos no Brasil (e no mundo) no horizonte de cinco a dez anos concentram-se em dois *Clusters* Tecnológicos que tendem a se inter-relacionar: Biotecnologia para saúde humana (bioprocessos e biotecnologia avançada), e Inteligência Artificial e *big data analytics*.

Dentre os bioprocessos e biotecnologia avançada, as tecnologias que devem alterar, no horizonte de cinco a dez anos, a configuração da produção e do consumo de produtos farmacêuticos no mundo e no Brasil são:

- **Genômica:** existe grande potencial para o emprego das técnicas de análise genômica em diagnóstico e terapias pela ótica da medicina mais individualizada, uma vez que perfis genômicos diferentes muitas vezes determinam respostas também diferentes a determinada terapia.

- **Bioinformática:** a análise computacional utilizando técnicas de inteligência artificial (como *deeplearning*, *computer-aided drug discovery*, e *high throughput screening* computadorizado) já começa a encontrar utilização para a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos (ver descrição abaixo). Com a utilização de informações genéticas, é possível usar técnicas computacionais para direcionar e selecionar estratégias de P&D e desenvolvimento de compostos líderes com maior foco e precisão, gerando economia de tempo e recursos nessa etapa. O processo de seleção de voluntários para a pesquisa clínica também pode ser aprimorado com a utilização da bioinformática.
- **Biomarcadores:** biomarcadores genéticos podem ser usados, por exemplo, para estratificar pacientes que mais se beneficiariam do uso de determinado medicamento, ou para estabelecer a dosagem ótima de cada subgrupo conforme seu genótipo, ou para identificar aqueles que apresentarão reações adversas. Na prática clínica, os biomarcadores são elementos de diagnóstico úteis para indicar a probabilidade de um indivíduo desenvolver determinada doença, monitorar sua evolução ou indicar seu prognóstico. Na P&D de novos medicamentos, encontram uso nos chamados *companion diagnostics*, testes *in vitro* desenvolvidos para fornecer informações sobre o uso seguro e efetivo de determinado medicamento.
- **Engenharia genômica:** a edição genômica é um procedimento recente e controverso, no qual o DNA é inserido, deletado ou substituído no genoma de organismos vivos ou células-tronco, por meio de enzimas artificialmente modificadas denominadas *engineered nucleases*. A descoberta, em 2015, de uma das famílias dessas enzimas, denominada sistema CRISPR/Cas9, ou simplesmente CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) tem grande potencial disruptivo para a indústria farmacêutica.

A segunda frente tecnológica com potencial de impacto disruptivo no período de cinco a dez anos pertence ao *Cluster* Inteligência Artificial e *big data*:

- **Diagnóstico automatizado de imagem:** algoritmos envolvendo *deep learning* podem ser desenvolvidos para analisar milhares (ou mesmo milhões) de padrões de diagnóstico envolvendo imagens de pacientes.
- **Big data enabled medicine:** trata-se da possibilidade de análise, por algoritmos de inteligência artificial, da imensa quantidade de dados multimodais gerada por plataformas de pesquisa e diagnóstico, profissionais de saúde e sistemas móveis em escala planetária. Isso inclui dados de imagem, fenotípicos e clínicos. No limite, a descoberta de complexos padrões associativos pode contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos, para a determinação das causas ambientais das doenças humanas e para a viabilização da medicina de precisão.
- **Aplicações nas fases iniciais do ciclo de descoberta de uma nova droga:** por exemplo, a substituição dos tradicionais métodos de HTS (*high throughput screening*) *in vitro* por *screenings* totalmente *in silico*. Avançando nessa direção, sistemas de inteligência artificial poderiam contribuir na seleção de compostos líderes que provocassem uma expressão gênica desejada.

O comportamento e a manifestação das empresas farmacêuticas de base química e biológica, no exterior e no Brasil, referendam a ideia de que a disseminação dessas tecnologias tenderá a produzir mudanças nas estruturas de mercado e nas estratégias de concorrência. Essa percepção é consonante com as que estão expressas em relatórios de grandes consultorias internacionais.

2.4 Conclusão

Novas frentes tecnológicas, com potencial de alto impacto na indústria farmacêutica nos próximos dez anos, já podem ser percebidas. Algoritmos de inteligência artificial, associados ou não a *big data*, já estão sendo testados para melhorar a produtividade do P&D farmacêutico. Novos materiais, associados às técnicas de nanotecnologia, já vêm sendo empregados pela indústria, principalmente em dispositivos de liberação diferenciada de medicamentos. Aplicativos de saúde para dispositivos móveis e *wearables* poderão empoderar pacientes e reduzir o poder de barganha da classe médica, deslocando o centro de atenção da indústria.

Entretanto, é nas ciências biológicas que residem as maiores probabilidades de formação de uma nova frente de convergência tecnológica em torno do conceito de medicina personalizada, com grande potencial de impacto para o modelo de negócio da indústria farmacêutica. Ciências e tecnologias como a biologia molecular, a bioinformática, as ciências ômicas, a engenharia genética e os biomarcadores vêm convergindo para alavancar a fronteira tecnológica e viabilizar um olhar mais individualizado da medicina em relação ao paciente.

Pelo lado da demanda, a reorientação do P&D farmacêutico para menores segmentos populacionais, afastando-se do conceito *one size fits all* (tamanho único), pode ter impacto duplo sobre os sistemas de saúde. Medicamentos mais eficazes e personalizados deverão pressionar ainda mais os custos dos pagadores desses sistemas. Contudo, esses mesmos medicamentos poderão reduzir casos e tempos de internação de pacientes em hospitais, reduzindo a tensão entre pagadores institucionais e a indústria farmacêutica.

Pelo lado da oferta, a nova frente tecnológica possibilitará a retomada da produtividade do P&D farmacêutico, reduzindo os tempos e custos envolvidos, bem como acirrando a concorrência terapêutica e provocando redução no ciclo de vida de novos produtos. Empresas com modelos de negócio baseados exclusivamente em medicamentos genéricos podem, no futuro, sofrer impactos negativos, com a concorrência de produtos inovadores de baixo custo.

Em relação à realidade observada no Brasil, o cenário é outro. Apesar de as projeções internacionais indicarem que em 2021 o País será o quinto maior mercado farmacêutico mundial, a indústria farmacêutica local não tem capacidade instalada em ciência e

conhecimento. As maiores multinacionais possuem operações no País, algumas delas há mais de um século, mas não se observam investimentos locais relevantes em P&D, alinhados com suas estratégias globais. Já a relação da indústria de capital nacional com a atividade inovadora é recente e, com raras exceções, remonta ao início dos anos 2000.

A oportunidade de entrada nos medicamentos genéricos, após sua regulamentação em 1999, permitiu o crescimento acelerado da indústria farmacêutica nacional. À medida que as chances de lançamento de novos genéricos de importância econômica foram se reduzindo, e a concorrência em torno dos produtos existentes foi se acirrando, as principais empresas começaram a incorporar a inovação em suas estratégias, no intuito de encontrar posicionamentos competitivos melhores e mais duradouros. Esse movimento, em conjunto com a existência de um ambiente institucional favorável à inovação a partir dos anos 2000, possibilitou o avanço da indústria farmacêutica nacional na trajetória tecnológica da síntese química. A partir de 2009, as PDP amalgamaram interesses públicos e privados em torno da trajetória biotecnológica para viabilizar a emergência de uma indústria de biofármacos no País.

Para países de desenvolvimento tardio, como Coreia do Sul, Índia, China e Brasil, o surgimento de novas trajetórias tecnológicas em determinados setores da economia pode representar fortes ameaças, mas também significativas oportunidades. O esforço da indústria de um País para se aproximar de suas contrapartes mais avançadas tecnologicamente é conhecido como *catching up* ou emparelhamento. Em momentos de disrupção, em que as bases de conhecimento de uma indústria são desorganizadas e desafiadas, políticas públicas em conjunto com esforços privados podem favorecer o emparelhamento.

Diante do exposto nesse documento, pode-se afirmar que o *catching up* da indústria nacional em relação às empresas de outros países é possível. A possibilidade de surgimento de novas frentes tecnológicas, a consolidação do conceito de medicina personalizada e a intensificação de pressões pelo lado da demanda com alto potencial de impacto conferem à indústria nacional um potencial suficiente para avançar, sendo razoável supor a inserção mais próxima à fronteira tecnológica na saúde. Para tanto, devem ser considerados desafios de ordem institucional e sistêmica, bem como implicações e comprometimentos no nível das empresas, das associações empresariais e do governo.

Para a indústria farmacêutica nacional, em especial para as empresas pesquisadas, a acelerada transição demográfica brasileira pode ser encarada como uma oportunidade. Contudo, a retomada do crescimento econômico e a redução do nível de desemprego são variáveis-chave para a captura dessa oportunidade. O setor público, por meio dos canais licitação, PDP e Farmácia Popular, representa apenas cerca de 10% da receita agregada dessas empresas. O canal varejo, pelo qual o cidadão compra o medicamento em uma farmácia, responde por 80% desse valor. Para que as empresas nacionais não percam espaços competitivos conquistados ao longo dos anos 2000, será necessário

encampar as novas tendências tecnológicas e avançar no esforço inovador, a fim de construir portfólios de maior valor agregado e mais protegidos de uma competição puramente via preços.

A indústria farmacêutica brasileira atua ainda distante da fronteira tecnológica. Não existem no País, por exemplo, centros privados de pesquisa farmacêutica ligados a grandes empresas, como se veem em países centrais. Na esfera pública, a Fiocruz e o Butantan representam exceções em determinados campos da produção e pesquisa em saúde, mas o potencial de transbordamento desse conhecimento para a indústria farmacêutica ainda é subutilizado, quando comparado, por exemplo, às interações dos *National Institutes of Health* (NIH) e a indústria estadunidense. A produção farmacêutica nacional é de baixo valor agregado, com participação crescente da importação de medicamentos prontos.

Por outro lado, os resultados da pesquisa de campo indicam certo dinamismo por parte da indústria nacional. Os principais competidores são capazes de produzir medicamentos em diferentes formas de apresentação, seguindo padrões regulatórios mundiais, e também de realizar otimizações de processo, envolvendo adequações regulatórias e introdução de novos produtos em suas linhas de produção. Quanto à inovação, caminham em direção a estágios evolutivos mais avançados. A competência-chave para o desenvolvimento de inovações incrementais, o desenho de protocolos de pesquisa clínica, é percebida como capacidade já internalizada ou em desenvolvimento.

Além disso, os indicadores de capacitação em inovação e a percepção dos fatores-chave para estratégias de crescimento e de inovação – também levantados pela pesquisa de campo – confirmam a pré-disposição das empresas para enfrentar, em longo prazo, o desafio de internalizar capacidades para a produção de biofármacos no Brasil. Essa indicação, em conjunto com a manutenção de políticas públicas de indução e apoio à moderna biotecnologia, faz aumentar as chances do *catch up* brasileiro nesse segmento.

Foi apontada como tecnologia com potencial de grande impacto a inteligência artificial e *big data*. Entender o funcionamento de algoritmos de inteligência artificial e suas aplicações na área de saúde não é tarefa trivial. Pesquisas científicas em universidades e aplicações comerciais são recentes e ainda não totalmente conclusivas. Portanto, sua presença na pesquisa como variável de grande impacto foi uma surpresa positiva. Em relação a essa tecnologia, três categorias foram identificadas como potencialmente disruptivas: diagnóstico automatizado de imagem; *big data enabled medicine*; e aplicações nas fases iniciais do ciclo de descoberta de uma nova droga.

A primeira é a mais exequível, representando uma oportunidade para a indústria nacional, e já encontra aplicações na clínica médica. Apesar de relacionada aos serviços de saúde, também tem interfaces com a indústria farmacêutica, uma vez que as tendências apontam para uma crescente convergência entre as indústrias de diagnóstico e a farmacêutica.

A segunda categoria, apesar de potencializar maiores conquistas, é a que apresenta maiores desafios. Envolve um esforço colaborativo sistêmico, em nível de País e mundo, no sentido de disponibilizar e homogeneizar dados dos mais diversos formatos e das mais diversas fontes para serem utilizados por algoritmos de inteligência artificial. A utilização de dados clínicos de pacientes envolve, ainda, uma delicada discussão ética.

Por fim, a terceira categoria merece reflexão por parte da indústria nacional. As aplicações de inteligência artificial na descoberta de novas drogas são recentes, geradas a partir da segunda década do novo século. O próprio conceito moderno de inteligência artificial tem seu grande marco atribuído ao projeto da rede neural *Super Vision*, em 2012, por uma equipe de pesquisadores da Universidade de Toronto. As competências para a construção de soluções com aplicações no P&D farmacêutico estão ainda concentradas em universidades ou *startups*. Ainda que já existam casos relatados de parcerias entre *big pharma*s e essas empresas, o cenário se assemelha, mantendo as devidas proporções, ao da revolução da biotecnologia nos anos 1970 e 1980. Portanto, pode-se supor que existam espaços para parcerias comerciais e/ou científicas entre empresas nacionais e universidades ou *startups* com competência nesse campo do conhecimento. Cabe destacar que, das seis empresas nacionais de biofármacos pesquisadas, cinco declararam ter plena capacidade para realizar parcerias no exterior e quatro declararam possuir plena capacidade de colaborar com outros atores do ecossistema de inovação brasileiro no desenvolvimento de novos produtos.

Caso os algoritmos de inteligência artificial se confirmem como ferramentas para a elevação da produtividade na descoberta e no desenvolvimento de novos medicamentos, haveria uma concreta possibilidade de disrupção, com consequências para o modelo de negócio vigente, abrindo uma nova janela de *catch up* para a indústria farmacêutica nacional.

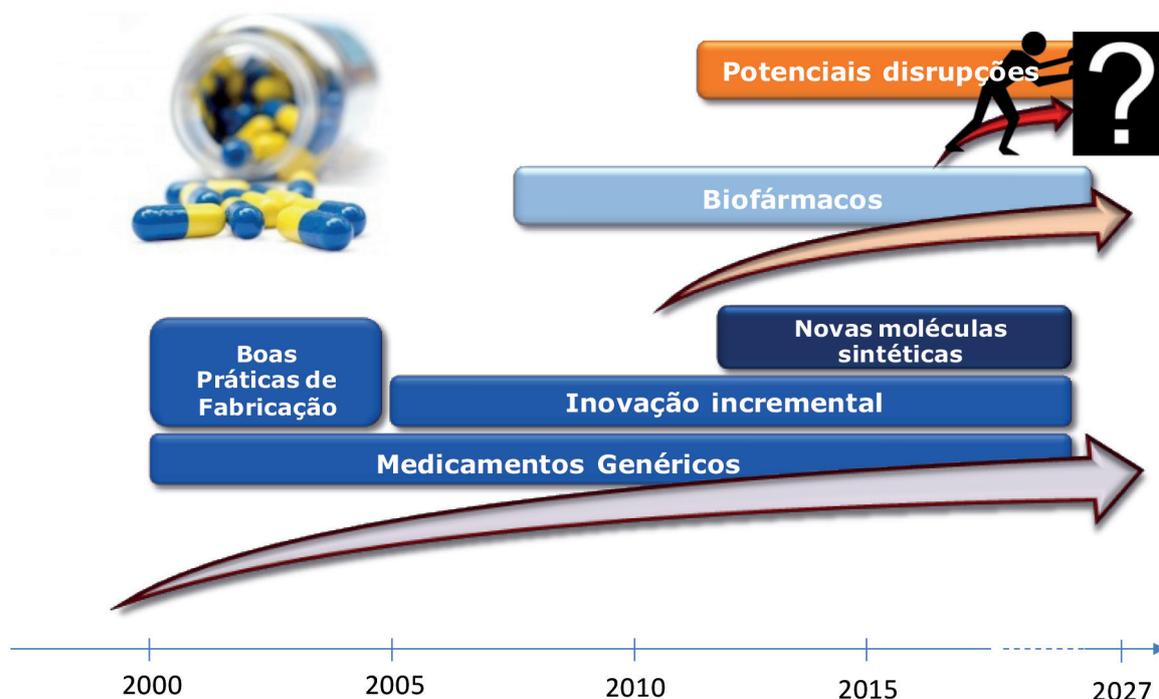


3

3 DESAFIOS E IMPLICAÇÕES PARA O BRASIL

A indústria farmacêutica nacional vem respondendo de forma positiva aos estímulos do mercado e das políticas públicas a partir do início dos anos 2000. As capacidades necessárias à inovação vêm sendo absorvidas e incorporadas às estratégias de negócio das principais empresas, permitindo a renovação de seus portfólios não somente com medicamentos genéricos, mas também com produtos contendo inovações incrementais. A inovação radical já está na agenda de algumas empresas, ainda que se configure como exceção. A Figura 3 representa, de forma simplificada, a trajetória que vem sendo percorrida por essa indústria a partir dos anos 2000.

Figura 3 – Evolução da indústria farmacêutica nacional nos anos 2000



Fonte: Elaboração própria com base em dados da pesquisa e em Gomes *et al.* (2014).

A Figura 3 deve ser compreendida com base nas três trajetórias representadas: na base, os medicamentos sintéticos de base química ou *small molecules*; os medicamentos de base biotecnológica ou biofármacos; e eventuais novas trajetórias, ainda desconhecidas, pavimentadas por potenciais disrupções na indústria, provenientes de novas frentes tecnológicas ou de fatores de pressão pelo lado demanda. O avanço nessas trajetórias requererá a superação de desafios institucionais por atores das esferas privadas e públicas, relacionados a seis aspectos de um ecossistema de inovação: a) uso do poder de compra público; b) questões regulatórias; c) financiamento em longo

prazo (*funding*); d) papel das universidades e ICT; e) fomento a empresas de bases tecnológicas; e f) aperfeiçoamento do sistema de propriedade intelectual. Esses desafios serão analisados a seguir em função de suas implicações para políticas públicas e estratégias empresariais.

3.1 Políticas públicas

O sistema produtivo farmacêutico é estratégico para um País. Do ponto de vista econômico, entrega produtos de alto valor agregado e emprega mão-de-obra altamente qualificada; produz renda acima da média da indústria como um todo; é capaz de induzir, absorver e difundir conhecimento científico e tecnológico. Pela ótica social, está fortemente correlacionado com a saúde de uma população, a qual se confunde com o próprio conceito de desenvolvimento. Nesse sentido, suas indústrias componentes, isto é, farmoquímica, medicamentos de base química e biofármacos, são alvos de políticas públicas em muitos países. E o Brasil não foge à regra.

A indústria farmacêutica nacional vem respondendo positivamente, ainda que de forma tardia, à necessidade de incorporar conteúdo inovador aos seus produtos. A concorrência cada vez mais acirrada em torno de medicamentos genéricos e similares tem estimulados os empresários a realizarem investimentos substanciais em inovação. Novas frentes de convergência tecnológica e fatores de pressão pelo lado da demanda poderão representar ameaças, mas também oportunidades. Os investimentos deverão ser acelerados e reorientados de forma a capturá-las, proporcionando posicionamentos estratégicos mais favoráveis às empresas.

O surgimento de uma indústria nacional de biofármacos é o exemplo em curso. Em função de seu caráter estratégico e de sua importância para a saúde pública, essa indústria requer atenção constante por parte dos formuladores e gestores de políticas, de modo que esta seja uma política de Estado, de caráter permanente. Mais do que elaborar novas políticas, os esforços deverão estar centrados em adaptar, otimizar e executar políticas existentes. O cenário de possível disrupção resultante de novas frentes de convergência tecnológica e de pressões pelo lado da demanda precisa estar contemplado nesse processo.

A indústria de biofármacos nacional foi estruturada sobre três pilares básicos: a) o financiamento adequado aos investimentos fabris e atividades de P&D; b) um marco sanitário seguro e eficaz; e c) o poder de compra público. O financiamento para os investimentos fabris já está equacionado, por meio do BNDES e Finep, não sendo motivo de preocupações, pelo menos no curto prazo²⁴. A exceção fica por conta de eventuais investimentos nas atividades iniciais do ciclo de desenvolvimento (alvo, líder, pré-clínico, prova de

24. No entanto, a extinção do Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Farmacêutica (Profarma) em 2016 e a recente substituição da taxa de juros de longo prazo (TJLP) pela taxa de longo prazo (TLP) criam incertezas ao cenário de financiamento à indústria farmacêutica no Brasil.

conceito, clínico fase I), que demandam fontes alternativas de financiamento, como *grants*, aporte de capital ou participação no risco do projeto.

Ainda em relação ao financiamento, três questões se apresentam. Em primeiro lugar, os agentes públicos devem contemplar as possibilidades de disrupção abordadas ao longo desse documento, como no caso da medicina personalizada, e fomentar investimentos que levem à capacitação nas novas tecnologias, isto é, bioinformática, inteligência artificial, ciências ômicas e engenharia genética. A formação de *startups* tecnológicas nessas áreas do conhecimento deve fazer parte da iniciativa.

O segundo ponto diz respeito às contrapartidas por parte das empresas. Para aquelas envolvidas no desafio dos biossimilares, as contrapartidas estão inseridas nas PDP e devem ser cobradas por uma gestão permanente e eficaz. O terceiro ponto remete à questão da natureza do financiamento. À medida que as empresas produzam receitas e adquiram porte e robustez financeira, devem buscar formas alternativas para o financiamento de suas atividades, como fundos de investimento e mercado de capitais.

Quanto ao marco regulatório, tem prevalecido o diálogo produtivo entre as empresas envolvidas, associações empresariais e a Anvisa. A indústria reconhece o esforço da Anvisa para colocar em prática um marco regulatório que garanta a entrada dos biossimilares no Brasil de forma segura para a população. O grau de ineditismo das ações em torno dos biológicos no País intensifica, no entanto, o desafio regulador, demandando da Agência um papel disciplinador e orientador, a ser conduzido em cooperação com os atores envolvidos, pois retrocessos e incertezas poderão impactar negativamente a construção de nossa capacidade produtiva em biofármacos.

A utilização do poder de compra público é o elemento mais importante de política para induzir no País os investimentos em biofármacos. Os gestores entrevistados foram unânimes em identificá-lo como decisivo para a realização dos investimentos necessários, além de explicitar preocupações em relação à manutenção dos termos já firmados em PDP.

Assim, em função do potencial de redução de gastos com medicamentos no orçamento da saúde, do considerável volume de investimentos em P&D, das externalidades relacionadas à difusão tecnológica e, principalmente, da possibilidade de ampliação do acesso a medicamentos modernos, eficazes e seguros para a população brasileira, a produção local de biofármacos deveria estar no centro das discussões entre os atores envolvidos. O Ministério da Saúde, empresas públicas e privadas, Anvisa, BNDES e Finep devem estabelecer um fórum de discussão adequado para dirimir eventuais conflitos e concretizar a indústria de biofármacos no País.

Nesse sentido, o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), estrutura de governança inovadora, deveria voltar a funcionar de forma plena. Na sua versão mais restrita, órgãos de governo necessitam avaliar desafios, otimizar ações em curso

e, eventualmente, debater novos mecanismos de políticas públicas. Na versão ampla, contemplando a sociedade civil, deve acontecer a necessária interlocução do governo com representantes de todo o complexo industrial da saúde.

Expandido o foco para além dos biofármacos, persiste o desafio do papel das políticas públicas em relação às ameaças e às oportunidades representadas pelas tecnologias e pressões de demanda com potencial de disrupção no sistema produtivo farmacêutico. No tocante às universidades e ICT, deve-se considerar em que grau as atividades de P&D em saúde nessas instituições estão alinhadas com os desafios impostos ao País nos próximos dez anos. Não se trata de propor a captura da pesquisa universitária pela indústria, mas de uma aproximação aos interesses do Estado em saúde, principalmente nas atividades de pesquisa mais afastadas da pesquisa básica. De forma mais específica, é necessário criar massa crítica de pesquisa em áreas do conhecimento com potencial de forte impacto para as indústrias relacionadas à saúde. Dentre outras, a bioinformática, a engenharia genética, a biologia molecular e as ciências ômicas devem merecer atenção urgente.

Nos Estados Unidos, o *21st Century Cures Act*, promulgado em 2016, alocou mais de US\$ 4 bilhões nos NIH para pesquisas relativas à medicina personalizada, distúrbios do sistema nervoso central e câncer. Vale indagar se tal direcionamento seria realizável no Brasil, quando da elaboração de editais pela Finep, pela Capes, pelo CNPq e por Fundações de Amparo à Pesquisa. Também é razoável inquirir até que ponto os laboratórios oficiais, como Butantan, Fiocruz e Tecpar, vêm contribuindo neste sentido.

Além das ICT e universidades, devem ser fomentadas as *startups* tecnológicas, cujo papel seria transferir conhecimentos científicos para tecnologias com aplicações práticas, principalmente em áreas em que a fronteira tecnológica já está sendo incentivada. Esse papel, que envolve maior risco e mecanismos diferenciados de apoio financeiro, não é a vocação das empresas farmacêuticas brasileiras já estabelecidas²⁵. A grande questão é como fomentar o surgimento de *startups* tecnológicas nas áreas com potencial de disrupção. Existe, é certo, potencial de aprendizado com experiências internacionais exitosas. Contudo, instituições locais já possuem experiência de longa data com a questão, como Finep, BNDES, MCT, MDIC e Fundação Biominas. À mobilização empresarial poderia caber o papel de induzir a estruturação de uma governança capaz de coordenar os esforços nesse sentido.

Como as ações estão relacionadas de forma sistêmica, vale lembrar a importância da propriedade intelectual nesse processo. O INPI deve estar capacitado e atento para pedidos de patente relacionados a aplicações de inteligência artificial em saúde, bioinformática, todas as biociências e aplicações de medicina de precisão. Questões éticas e relacionadas aos pré-requisitos para patenteabilidade com certeza surgirão no horizonte, e o problema do *backlog* de patentes necessita ser enfrentado.

25. Volta-se aqui à questão crítica da transitoriedade temporal das *startups*. Em outras palavras, porque apoiá-las se em caso de sucesso serão adquiridas por empresas maiores? A questão, entretanto, parece indicar um falso dilema: a compra de uma *startup* tecnológica por uma empresa estabelecida pode ser vista como o resultado final de um processo bem-sucedido. A exceção ficaria por conta de aquisições visando apenas à redução da concorrência, em que novas propostas seriam engavetadas por meio de uma aquisição.

Contudo, soluções de caráter excepcional – como a proposta atual, que prevê a concessão de todas as patentes depositadas no órgão até 90 dias após sua publicação (GUIMARÃES, 2017) – não devem ser incorporadas à rotina institucional, devendo-se considerar se essas serão capazes de fortalecer a instituição no sentido de possibilitar a eficácia de sua operação de forma perene no longo prazo.

No campo específico da biotecnologia e patenteamento de medicamentos biológicos, diversos estudos têm destacado as limitações decorrentes do Regime de Propriedade Intelectual brasileiro (ABDI, 2016). Dificuldades em diferentes graus são enfrentadas por empresas de biotecnologia para a concretização dos processos de patenteamento ou outras formas de proteção legal do conhecimento. Tais dificuldades estariam associadas não somente ao tempo excessivamente longo de estudo das solicitações de patente pelo INPI, mas também ao escasso conhecimento sobre os procedimentos de patenteamento de produtos de origem biotecnológica. A legislação sobre propriedade intelectual ainda deixa dúvidas quanto a alguns aspectos específicos para o patenteamento de produtos biotecnológicos.

Quanto à utilização do poder de compra público no sistema produtivo farmacêutico, a utilização das PDP mostra-se eficaz para a indução de uma indústria brasileira. Contudo, esse instrumento não deve ser utilizado como panaceia para todas as fraquezas dessa indústria, tampouco para fomentar a inovação radical, em que existe uma aparente impossibilidade de definir *a priori* preços e mercados para produtos que ainda não foram descobertos. Neste sentido, avanços possíveis no marco regulatório para a utilização do instrumento da encomenda tecnológica²⁶ merecem urgente prospecção.

3.2 Estratégias empresariais

Uma nova frente tecnológica vem se formando com a convergência entre as ciências ômicas, bioinformática, inteligência artificial, biomarcadores e engenharia genética. Essa frente, alinhada com uma prática de medicina mais orientada para o diagnóstico e prevenção, focada em segmentos populacionais menores, poderá alterar o *modus operandi* em P&D de novos medicamentos, atenuar as pressões pelo lado da demanda, melhorar a relação custo/efetividade de novos medicamentos e consolidar o conceito da medicina personalizada. Essas novas tecnologias, aliadas a fatores de pressão de demanda, impactarão a indústria farmacêutica global, culminando com a difusão da medicina personalizada. Para a indústria brasileira, essa tendência traz oportunidades para o emparelhamento tecnológico. Ainda que a definição de medicina personalizada não encontre consenso entre as empresas farmacêuticas e profissionais de saúde, ela já é uma realidade, contribuindo para receitas significativas de algumas *big pharma*s. Contudo, não deverá substituir o modelo de negócio *one size fits all*, devendo os dois modelos coexistir ainda por algumas décadas.

26. A encomenda tecnológica está prevista na Lei n. 10.973, de 2004 (Lei da Inovação).

A bioinformática, mais especificamente os algoritmos de inteligência artificial com aplicação em *drug discovery*, promete elevar a produtividade do P&D farmacêutico dando maior previsibilidade à ação e à toxicologia de novas moléculas, bem como maior eficácia na seleção de pacientes para ensaios clínicos. A existência de pelo menos nove *startups* em nível global envolvidas com o desenvolvimento desses algoritmos²⁷ e os recentes acordos entre algumas delas e *big pharma*s²⁸ apontam a potencialidade da inteligência artificial na descoberta e no desenvolvimento de novos medicamentos.

A fim de identificar possíveis implicações das mudanças em curso para a indústria farmacêutica brasileira, considera-se a existência de três grupos de empresas: as de capital estrangeiro com operações no País; as de capital nacional focadas em medicamentos genéricos; e as de capital nacional diversificadas.

O primeiro grupo é constituído por grandes empresas globais que possuem suas atividades de P&D nas matrizes e/ou próximo a centros tecnológicos de ponta. Não realizam atividades de P&D no Brasil ou, quando o fazem, estas se restringem à pesquisa clínica na fase III²⁹. Para esse grupo, espera-se que as novas tecnologias sejam absorvidas por suas matrizes ou centros de tecnologia. Se e quando necessário, a inovação tecnológica fluirá da matriz para a filial brasileira, e já se encontrará nos medicamentos importados ou apenas formulados localmente. Entretanto, com o crescimento de importância da medicina personalizada, e em função do tamanho do mercado brasileiro, essas empresas podem vir a deslocar atividades de P&D para o País.

O segundo grupo deve enfrentar um risco significativo. Se confirmadas as previsões e as novas tecnologias elevarem a produtividade do P&D farmacêutico, o custo para o desenvolvimento de uma nova droga será drasticamente reduzido. Por outro lado, as principais empresas desse grupo já acumularam capacidades que vêm lhes permitindo crescer mesmo frente a uma concorrência cada vez mais acirrada. Espera-se, portanto, que tenham razoável flexibilidade para incorporar novas capacidades.

No terceiro grupo estão as maiores empresas farmacêuticas de capital nacional, com portfólios diversificados. Produzem e comercializam medicamentos genéricos e similares, de prescrição ou OTC. No futuro, algumas também produzirão biofármacos. As principais empresas já desenvolvem medicamentos com inovações incrementais e, em alguns casos, até com inovações consideradas radicais, e vêm percorrendo uma trajetória tecnológica de incorporação crescente de capacidades relacionadas à inovação. Para esse grupo, uma leitura desatenta do cenário tecnológico e/ou um movimento estratégico descuidado frente à forte concorrência internacional pode representar retrocessos irreversíveis.

27. Em 2016, segundo o site CB Insights, 70 empresas *startups* com foco em aplicações de inteligência artificial em saúde receberam uma primeira rodada de *funding via equity*. O site lista nove dessas empresas envolvidas especificamente na otimização do processo de descoberta de novos medicamentos (Disponível em: <<https://www.cbinsights.com/research/artificial-intelligence-startups-healthcare/>>. Acesso em: 5 out. 2017).

28. Astra Zeneca e GSK são exemplos de *big pharma*s que firmaram parcerias com *startups* em torno da utilização de algoritmos de inteligência artificial no processo de descoberta de novos medicamentos.

29. As empresas multinacionais realizam pesquisa clínica no Brasil nas fases posteriores do desenvolvimento, principalmente, nos estudos de fase III. Normalmente essa pesquisa está inserida no escopo de estudos multicêntricos, que demandam realização com diferentes populações.

Por outro lado, é nesse grupo de empresas que residem grandes chances de emparelhamento, em função das capacidades para inovação já existentes, materializadas na forma de processos e rotinas e, principalmente, na existência de estruturas organizacionais e recursos humanos de alto nível dedicados à atividade inovadora. Essas capacidades permitem supor a competência de interlocução dessas empresas com parceiros (ICT, *startups* e empresas de maior porte) no País e no exterior, a fim de internalizar o aprendizado em novas tecnologias.

Destaca-se ainda a incipiente indústria de biofármacos brasileira, estruturada a partir da janela de oportunidade dos biossimilares. Apesar dos desafios existentes para produzir medicamentos similares de uma proteína terapêutica ou anticorpo monoclonal, estes deveriam ser vistos como o estágio inicial de entrada na indústria da biotecnologia. O avanço das ciências e tecnologias relacionadas à bioinformática, genômica, proteômica e biomarcadores permite antecipar impactos significativos na descoberta e desenvolvimento de novos biofármacos. Assim como em relação aos medicamentos de síntese química, possíveis reduções de custo e tempo para o desenvolvimento de novos biofármacos, possibilitadas pela nova frente de convergência tecnológica, podem reduzir o ciclo de vida dos biossimilares, reduzindo suas vantagens de custo.

Devido à heterogeneidade da indústria farmacêutica brasileira, existem interesses por vezes conflitantes entre as empresas. Contudo, o investimento em inovação, fruto das frentes de convergência tecnológica e de pressões de demanda, deveria reunir os atores envolvidos para uma mobilização empresarial, entendida como o conjunto de ações supra-organizacionais que congregam interesses comuns de seus partícipes. Ações que promovam a interação das empresas locais com ICT, *startups* e empresas consolidadas que já venham operando com tecnologias disruptivas deveriam, assim, ser estimuladas.



REFERÊNCIAS

ABDI. **Agenda Tecnológica Setorial ATS**. Complexo Industrial da Saúde – Biofármacos – Panorama Econômico. 2016.

ABIQUIFI. **Os dez principais insumos farmacêuticos exportados**. Disponível em http://abiquifi.org.br/mercado_/. Acesso em 29/07/2017.

A.T. KEARNEY. **Unleashing Pharma from the R&D Value Chain**. 2013.

BARNEY, J. **Gaining and sustaining competitive advantage**. 2014.

BASTOS, V. Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro. **BNDES Setorial**, n. 22, p. 271-296, set. 2005.

BELL, M. e PAVITT, K. The development of technological capabilities. In: UL HAQUE, I., BELL, M., DAHLMAN, C, LALL, S. e PAVITT, K. **Trade, technology and international competitiveness**. Washington, DC: The World Bank, 1995. p. 69-101.

BELL, M. e PAVITT, K. Technological accumulation and industrial growth: contrasts between developed and developing countries. **Industrial and Corporate Change**, v. 2, n. 2, 1993, p. 157-209.

BIG. **Pharma turns to AI to speed drug discovery**. REUTERS, 01/07/2017. Disponível em www.reuters.com/article/us-pharmaceuticals-ai-gsk/big-pharma-turns-to-ai-to-speed-drug-discovery-gsk-signs-deal-idUSKBN19N003.

BIOLOGICS AND BIOSIMILARS: **Background and Key Issues. Congressional Research Services**. Disponível em <https://fas.org/sgp/crs/misc/R44620.pdf>. September 2016. Acesso em 21/06/2017.

BURKE, D. e LEMLEY, M. **The patent crisis**. Chicago: The University of Chicago Press, 2009.

CHANDLER, A. **Shaping the Industrial Century: The Remarkable Story of the Evolution of the Modern Chemical and Pharmaceutical Industries**. Harvard Studies in Business History. 2005.

CURRENT PARTNERING. **Top 50 Big pharma**. Disponível em <https://www.currentpartnering.com/insight/top-pharmaceutical-companies/>. Acesso em 01/09/2017.

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

DRUG TARGET REVIEW. **How artificial intelligence is the future of pharma?** Disponível em <https://www.drugtargetreview.com/article/15400/artificial-intelligence-drug-discovery/>. Acesso em 01/09/2017.

EFPIA PHARMA FIGURES. Disponível em www.efpia.eu. Acesso em 28/06/2017.

ERNST & YOUNG. **The Upside of Disruption – Megatrends Shaping 2016 and Beyond**. 2016.

ERNST & YOUNG. **Health Reimagined – Extract from Megatrends 2015**. 2015.

EVALUATE. **Pharma & Biotech 2016 in Review**. February 2017.

EVALUATE. **EP Vantage 2017 Preview**. December 2016.

FIRSTWORD LISTS. **J&J Tops Big Pharma's Freshness Index**. Disponível em www.firstwordpharma.com/node/1166028. Acesso em 03/07/2017.

GARAVAGLIA *et al.* A Simulation model of the evolution of the pharmaceutical industry: a history-friendly model. **Journal of Artificial Societies and Social Simulation**, v. 16, n. 4. October 2013.

GOMES, R., *et al.* O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. **BNDES Setorial**, n. 39, p. 97-134, mar. 2014.

GOMES, R., *et al.* Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial** n.36, p. 45-84, set. 2012.

GRABOWSKI, H. The evolution of the pharmaceutical industry over the past 50 years: a personal reflection. **Int. J. of the Economics of Business**, vol. 18, n. 2, p. 161-176, July 2011.

GUIMARÃES, R. Para onde vai o INPI? **Revista Facto**, n.53, ano XI, p.8-10, jul/ago/set 2017.

HARDMAN&CO. **Global Pharmaceuticals**. March 2017.

HASENCLEVER *et al.* **Economia industrial de empresas farmacêuticas**. Rio de Janeiro: E-papers, 2010.

HOW AI IS TRANSFORMING DRUG CREATION. **The Wall Street Journal**, 25/06/2017. Disponível em www.wsj.com/articles/how-ai-is-transforming-drug-creation-1498442760.

HUGHES, S. **Genentech: The Beginnings of Biotech**. The University of Chicago Press, 2011.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pintec – Pesquisa de Inovação 2014**. Disponível em <http://www.pintec.ibge.gov.br/downloads/PUBLICACAO/PUBLICA%C3%87%C3%83O%20PINTEC%202014.pdf>. 2016. Acesso em 01/08/2017.

IDEAPHARMA. Disponível em www.ideapharma.com. Acesso em 30/08/2017.

IEDI. **Panorama Brasileiro e Mundial do Setor Farmacêutico**. Dezembro 2016.

IEL - INSTITUTO EUVALDO LODI. **Mapa de Clusters Tecnológicos e Tecnologias Relevantes para a Competitividade de Sistemas Produtivos – Indústria 2027: Riscos e Oportunidades para o Brasil diante Inovações Disruptivas.** Brasília: IEL/NC, 2017.

INNOVATION'S GOLDEN GOOSE. **The Economist.** December 2002.

JAFFE, A. e LERNER, J. **Innovation and its discontents.** New Jersey: Princeton University Press, 2004.

JORNAL O GLOBO. **Cinco pontos para entender o Obamacare.** Disponível em <https://oglobo.globo.com/mundo/cinco-pontos-para-entender-que-o-obamacare-20792460>. Acesso em 08/07/2017.

LICHTENBERG, F. Public policy and innovation in the U.S. pharmaceutical industry. In: **Public Policy and the Economics of Entrepreneurship.** Eds.: Douglas Holtz-Eakin and Harvey S. Rosen. The MIT Press, 2004.

KUHN, T. S. **The Structure of Scientific Revolutions.** Chicago and London: University of Chicago Press, 1970.

LIMA, C. E. e ROSSI, R. **As PDPs do Ministério da Saúde e a Insegurança Jurídica.** 2017. Disponível em <https://jota.info/artigos/as-pdps-do-ministerio-da-saude-e-a-inseguranca-juridica-08082017>. Acesso em 12/09/2017.

MALERBA, F. e ORSENIGO, L. The evolution of the pharmaceutical industry. **Business History**, vol. 57, n. 5, p. 664-687, 2015.

MITIDIERI, T., *et al.* Medicina personalizada: um novo paradigma da P&D farmacêutica? **BNDES Setorial** n.43, p. 5-40, mar. 2016.

MITIDIERI, T., *et al.* Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas. **BNDES Setorial** n. 41, p. 43-78, mar. 2015.

NATIONAL SCIENCE FOUNDATION. Disponível em www.nsf.org. Acesso em 22/07/2017.

NERI, M. (Coord.) **A nova classe média: o lado brilhante dos pobres.** Rio de Janeiro: FGV/CPS, 2010.

PhRMA. **The Economic Impact of the U.S. Biopharmaceutical Industry.** May 2016.

PISANO, G. **Science Business.** Harvard Business School Press, 2006.

QUINTILESIMS INSTITUTE. **Outlook for Global Medicines Through 2021.** December 2016.

REDWOOD, H. **The Pharmaceutical Industry: Trends, Problems and Achievements.** Oldwicks Press Ltd., 1988.

REIS, C., BARBOSA, L., e PIMENTEL, V. O desafio do envelhecimento populacional na perspectiva sistêmica da saúde. **BNDES Setorial** n. 44, p. 87-124, set. 2016.

REIS, C., LANDIM, A. e PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. **BNDES Setorial** n. 34, p. 5-44, set. 2011.

REIS, C., PIERONI, J. P. e SOUZA, J. O. Biotecnologia para saúde no Brasil. **BNDES Setorial** n. 32, p. 193-230, set. 2010.

REIS, C.; *et al.* Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. **BNDES Setorial** n. 29, p. 359-392, mar. 2009.

SCIENCE. **And Science's 2015 breakthrough of the year is...** Disponível em <http://www.sciencemag.org/news/2015/12/and-science-s-2015-breakthrough-year>. December 2015. Acesso em 22/07/2017.

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

STANFORD NEWS. **Stanford researchers create deep learning algorithm that could boost drug development.** Disponível em <https://news.stanford.edu/2017/04/03/deep-learning-algorithm-aid-drug-development/>. Acesso em 02/08/2017.

STATISTA – THE STATISTICS PORTAL. Disponível em www.statista.com. Acesso em 28/07/2017.

WTO. **Agreement on Government Procurement.** Disponível em https://www.wto.org/english/tratop_e/gproc_e/gp_gpa_e.htm. Acesso em 15/07/2017.

IEL/NC

Paulo Afonso Ferreira
Diretor-Geral

Gianna Cardoso Sagazio
Superintendente

Suely Lima Pereira
Gerente de Inovação

Afonso de Carvalho Costa Lopes
Cândida Beatriz de Paula Oliveira
Cynthia Pinheiro Cumarú Leodido
Débora Mendes Carvalho
Julieta Costa Cunha
Mirelle dos Santos Fachin
Rafael Monaco Floriano
Renaide Cardoso Pimenta
Zil Miranda
Equipe Técnica

DIRETORIA DE SERVIÇOS CORPORATIVOS – DSC

Fernando Augusto Trivellato
Diretor de Serviços Corporativos

Área de Administração, Documentação e Informação – ADINF

Maurício Vasconcelos de Carvalho
Gerente-Executivo de Administração, Documentação e Informação

Alberto Nemoto Yamaguti
Normalização Pré e Pós-Textual

Execução Técnica

Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Instituto de Economia da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

Pedro Palmeira
Autor

Luciano Coutinho
João Carlos Ferraz
David Kupfer
Mariano Laplane
Luiz Antonio Elias
Caetano Penna
Fernanda Ultremare
Giovanna Gielfi
Mateus Labrunie
Henrique Schmidt Reis
Carolina Dias
Thelma Teixeira
Execução Técnica

Editorar Multimídia
Revisão Gramatical, Projeto Gráfico e Diagramação



MOBILIZAÇÃO EMPRESARIAL
PELA INOVAÇÃO

Execução Técnica:



Iniciativa:



Confederação Nacional da Indústria

CNI. A FORÇA DO BRASIL INDÚSTRIA

Realização:



Iniciativa da CNI - Confederação
Nacional da Indústria