

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

**MESTRADO PROFISSIONAL EM PROPRIEDADE INTELECTUAL E
INOVAÇÃO**

SILVIA MOREIRA TAKETSUMA COSTA

**“A INDÚSTRIA DE BIOSSIMILARES NO BRASIL: DESAFIOS E
OPORTUNIDADES”**

RIO DE JANEIRO

2014

SILVIA MOREIRA TAKETSUMA COSTA

**“A INDÚSTRIA DE BIOSSIMILARES NO BRASIL: DESAFIOS E
OPORTUNIDADES”**

Dissertação apresentada ao Programa de
Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual
e Inovação, como parte dos requisitos para a
obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Iolanda M. Fierro

RIO DE JANEIRO

2014

RESUMO

A indústria farmacêutica vem passando por profundas transformações nos últimos anos, com uma progressiva diminuição no ritmo de lançamento de novos medicamentos e expiração de patentes de medicamentos muito lucrativos. Este recuo na produtividade da indústria farmacêutica estimulou a incorporação da biotecnologia como mais uma competência das grandes indústrias, que têm lucrado com os biomedicamentos produzidos. Para o Brasil, a expiração de patentes de diversos medicamentos biológicos pode ser a chave para a entrada neste novo paradigma tecnológico, que visa diminuir progressivamente a dependência de importações, além de fortalecer e tornar competitiva a indústria farmacêutica nacional. Partindo desse pressuposto, o presente trabalho busca esclarecer quais são os principais desafios e dificuldades enfrentados pelas empresas que hoje se organizam para a produção local de medicamentos biossimilares. Foi elaborado um questionário com perguntas objetivas para que fossem respondidas por especialistas que atuam de alguma forma, no setor de biomedicamentos. O questionário foi aplicado juntamente com textos de apoio, que servem como auxílio para as respostas dos especialistas.

Palavras Chaves: Biofármacos, biossimilares, anticorpos, biotecnologia, inovação, pesquisa e desenvolvimento, Sistema Único de Saúde, expiração de Patentes, produtos estratégicos, Parcerias de desenvolvimento produtivo.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry has undergone deep changes in recent years, with a gradual slowdown in launch of new drugs and expiration of lucrative drug patents. This decline in productivity of the pharmaceutical industry stimulated the incorporation of biotechnology as another competency of the industries that have benefited from the biopharmaceutical products. In the case of Brazil, the expiration of various biopharmaceutical patents can be the key to entry into this new technological paradigm which aims to progressively reduce dependence on imports, and strengthen and become competitive in the domestic pharmaceutical industry. Based on this assumption, this paper seeks to clarify what are the main challenges and difficulties faced by companies that are organized for the local production of biosimilar drugs today. A questionnaire with objective questions to be answered by specialists working somehow in the biopharmaceutical sector was prepared. The questionnaire was applied with supporting texts that serve as an aid to the answers of the experts.

Key Words: biopharmaceuticals, biosimilars, antibodies, biotechnology, innovation, research and development, Unified Health System, Patent expiration, strategic products, partnerships productive development.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da produção de anticorpos a partir da inoculação do antígeno em camundongos	14
Figura 2 - Diferenças entre os anticorpos murino, quimérico, humanizado e humano.....	15
Figura 3 - Comparativo de tamanho e complexidade entre as moléculas de ácido acetilsalicílico e o anticorpo IgG1.....	18
Figura 4 - Produtividade farmacêutica de 2005 a 2010, segundo dados do FDA.....	26
Figura 5 - Tendências dos acordos de Fusão e Aquisição (F&A) entre indústrias farmacêuticas e empresas de biotecnologia para o período de 1999 a 2009.....	27
Figura 6 - Gasto global com medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, referente aos anos de 2006, 2011 e estimativa para 2016 (em dólares).....	30
Figura 7 - Principais medicamentos para doenças prioritárias a serem lançados e que ainda estão em fase de desenvolvimento.....	33
Figura 8 - Estimativa dos investimentos nas 20 principais áreas terapêuticas até 2016.....	34
Figura 9 - O avanço do mercado farmacêutico - ranking mundial.....	37

Figura 10: Fortalecimento das empresas de capital nacional (de 2003 a 2012) em bilhões de reais.....39

Figura 11 - Comparação entre os gastos de importação e exportação de medicamentos no Brasil durante o período de 1997 até 2013 (valores em dólares).....41

Figura 12 - Evolução histórica dos recursos financeiros do Ministério da Saúde para o financiamento dos chamados medicamentos excepcionais, de 2003 até 2010.....42

Figura 13 - Linha do tempo com os principais marcos regulatórios e políticas públicas relacionadas à biotecnologia.....57

Figura 14: A evolução da participação dos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro de 2003 a 2014 (em R\$ milhões). 58

Figura 15: Principais objetivos e desafios das políticas industriais para o setor farmacêutico - comparação entre a PITCE e a PDP. 61

Figura 16: Principais laboratórios públicos que participam das parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDPs) 63

Figura 17: Subvenção econômica (em milhões de reais) – Recursos disponibilizados por chamada pública. 66

Figura 18: Investimentos privados em P&D realizados por empresas de todos os ramos (em milhões de reais) versus a percentagem do PIB. 68

Figura 19: Renúncia fiscal relacionada à Lei do Bem por investimentos em P&D (em milhões de reais). 69

Figura 20: Número de empresas beneficiadas pelos incentivos fiscais da Lei do Bem e número de empresas classificadas por ano no setor farmacêutico. 70

Figura 21: Instrumentos de apoio do BNDES. 75

Figura 22: Estoque de operações aprovadas, em R\$, do BNDES Funtec, até 01 de novembro de 2012, com foco em saúde. 76

Figura 23: Atuação do BNDES na primeira fase do PROFARMA (de 2004 a 2007). 78

Figura 24: Atuação do BNDES na segunda fase do PROFARMA (de 2007 a 2013). 79

Figura 25: Resumo das três fases do programa PROFARMA e seus principais objetivos. 80

Figura 26: Resumo dos principais instrumentos disponíveis para atingir objetivos estratégicos do Sistema Nacional de Saúde 81

Figura 27: Comparação entre o período de tempo desde o desenvolvimento do estágio inicial do projeto até o registro do produto, considerando ou não a espera pelas autorizações de acesso. 88

Figura 28: Tempo médio de espera para obtenção do registro de medicamentos por área (em dias) pela ANVISA. (*Dados coletados até junho de 2013). 90

Figura 29: Comparação entre os critérios de patenteabilidade de produtos e processos biotecnológicos dos países mais relevantes e o Brasil. 94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Os dez produtos que deverão ser mais vendidos em 2016.....	16
Quadro 2 - Comparação do número de empresas brasileiras entre as maiores empresas farmacêuticas do mercado nacional nos anos de 1998 e 2007.....	4
Quadro 3 - Resumo das PDPs consolidadas para a produção nacional de biossimilares (até o final de 2013).....	46
Quadro 4: Produtos obtidos por rotas biológicas presentes na Portaria nº 3.089/2013 do Ministério da Saúde.....	71
Quadro 5: Diagnóstico do governo em relação ao sistema de saúde.....	82
Quadro 6: Matérias relacionadas a biotecnologia consideradas patenteáveis ou não patenteáveis.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BNDES – Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social

BRICs – Grupo dos países emergentes Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CMDE - Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional

FDA - *Food and Drug Administration*

FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GECIS - Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde

HAMA - Anticorpos antianticorpos de camundongos

IFAs - Insumos Farmacêuticos Ativos

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial

mAbs - Anticorpos monoclonais murinos

MDIC - Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior

NMEs - Novas entidades moleculares

PBM - Plano Brasil Maior

PDP – Política de Desenvolvimento Produtivo

PDPs – Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo

PITCE – Política Industrial Tecnológica e de Comércio Exterior

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUS – Sistema Único de Saúde

TRIPS - *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

LPI - Lei da Propriedade Industrial

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
JUSTIFICATIVA	9
OBJETIVOS	10
CAPITULO 1. A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE BIOLÓGICOS	
1.1 BIOTECNOLOGIA	
1.1.1 Histórico.....	11
1.1.2 Definições.....	16
1.1.3 Importância e principais aplicações na área de saúde.....	22
1.2 MERCADO DE BIOSSIMILARES MUNDIAL X BRASILEIRO	
1.2.1 Tendências do mercado mundial.....	24
1.2.2 Tendências do mercado brasileiro.....	35
1.3 INOVAÇÃO E COMPETITIVIDADE NO SETOR DE BIOLÓGICOS	
1.3.1 Embasamento teórico.....	48
1.3.2 Perfil de inovação da indústria farmacêutica de biológicos.....	52
1.3.3 Perfil de inovação da indústria farmacêutica de biossimilares.....	55
CAPITULO 2. POLÍTICAS PÚBLICAS E MARCOS REGULATÓRIOS PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE BIOSSIMILARES BRASILEIRA	
2.1 HISTÓRICO DAS PRINCIPAIS POLÍTICAS PÚBLICAS E SEUS EFEITOS NA INDÚSTRIA DE BIOMEDICAMENTOS E BIOSSIMILARES	
2.1.1 A indústria de genéricos no Brasil a partir da lei nº 9.787/99	
2.1.2 Políticas industriais de desenvolvimento de biológicos	
2.1.3 A lei de inovação e a lei do bem	

2.1.4 Lei 12.349/2010 - Compras públicas como indutor da atividade tecnológica no Brasil

2.1.5 A atuação do BNDES e o PROFARMA

2.2 GARGALOS REGULATÓRIOS PARA A BIOTECNOLOGIA NO BRASIL

2.2.1 A certificação de material biológico e o acesso aos recursos genéticos

2.2.2 A concessão de registro pela ANVISA

2.2.3 As proibições dos artigos 10 e 18 da Lei da Propriedade Industrial e a limitação da proteção das inovações biotecnológicas

CAPITULO 3. O PAPEL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL E DA ANVISA NO SETOR DE BIOMEDICAMENTOS

3.1 A LEI DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (LPI)

3.1.1 Breve histórico da propriedade industrial no Brasil

3.1.2 A importância das patentes para a indústria de biossimilares

3.1.3 O INPI hoje

3.2 CRIAÇÃO DA ANVISA, A EVOLUÇÃO DA REGULAÇÃO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL

3.2.1 A regulação sanitária dos biomedicamentos

3.2.2 A alteração da LPI através da Lei N° 10.196, de 14 de Fevereiro de 2001 e a introdução da previa anuência da ANVISA no registro de patentes

CAPITULO 4. METODOLOGIA

4.1 ELABORAÇÃO E APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO AOS ESPECIALISTAS

4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E ANÁLISE DE BIOFÁRMACOS ESTRATÉGICOS AINDA NÃO PRODUZIDOS POR PDPS

CAPITULO 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUÇÃO

A pesquisa por novos fármacos, inicialmente impulsionada pela química, e cada vez mais guiada pela farmacologia e biologia molecular, desde o final do século passado, tem contribuído mais para o progresso da medicina do que de qualquer outro campo da ciência (DREWS, 2000). Eventos marcantes para a história da ciência como o desenvolvimento da penicilina e outros antibióticos, a determinação da estrutura em dupla-hélice do DNA, o advento da tecnologia do DNA recombinante e, por último, a elaboração da tecnologia dos hibridomas para a produção de anticorpos monoclonais foram determinantes para a evolução dos biomedicamentos e consequentemente dos biossimilares (PISANO, 1991).

Medicamentos à base de proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais, por exemplo, somente foram gerados a partir de um diálogo entre biólogos e químicos. Este diálogo, centrado nos mecanismos bioquímicos de ação dos biomedicamentos, decorre da compreensão da estrutura e funções biológicas, o que permite que se dê origem a estruturas químicas novas. O conhecimento obtido com o genoma humano, combinado com ferramentas de bioinformática, permitiu detalhar a base genética de diversas doenças e determinar os pontos mais adequados de estudo para futuros medicamentos, aumentando assim o número de opções de tratamento. Assim, a indústria da biotecnologia se estabeleceu como o braço inovador da indústria farmacêutica (DREWS, 2000).

De acordo com o postulado por Schumpeter (1997) as empresas seriam o “locus” da atividade inovativa, e, portanto os principais atores do progresso tecnológico. Zucker e Darby (1997), entretanto, afirmam que o “locus” inovativo do setor biotecnológico foi modificado, já que o desenvolvimento desta área é promovido por universidades e institutos de pesquisa, sem a participação direta de

indústrias farmacêuticas. As primeiras empresas a se envolverem na produção de biotecnológicos eram exclusivamente voltadas para este mercado e majoritariamente de origem acadêmica.

De acordo com Vargas e colaboradores (2010), nos últimos vinte anos, a indústria farmacêutica viveu um crescimento extraordinário, marcado por intensa concentração industrial e lucros excepcionais devido aos diversos lançamentos de medicamentos líderes de vendas. No entanto, a crescente pressão competitiva enfrentada pelos grandes laboratórios farmacêuticos decorrente da expiração de patentes de diversos medicamentos, associada ao declínio na produtividade das atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D), redução no ritmo de registro de novos produtos e a forte competição dos medicamentos genéricos fizeram com que a indústria farmacêutica voltasse seu olhar para a exploração dos novos caminhos científicos e tecnológicos que a biotecnologia oferece, não somente para promover a inovação em processos de P&D, mas também para promover a produção de medicamentos biológicos inovadores.

Atualmente, observa-se que a produção de medicamentos biológicos ocorre em empresas voltadas para o setor de biotecnologia, em indústrias farmacêuticas tradicionais ou em parcerias entre elas. A produção de medicamentos biológicos tem crescido exponencialmente a cada ano, bem como seu consumo (BASSO *et al.*, 2013).

De acordo com dados do Ministério da Saúde (2010) o valor gasto com medicamentos do componente especializado¹ da assistência farmacêutica (CEAF)

¹ Os medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica são regulamentados de acordo com as Portarias GM/MS nº 2.981 de 26/11/2009 e nº 3.439 de 11/11/2010, sendo medicamentos indicados para o tratamento de doenças crônicas e/ou raras, apresentando alto custo para o SUS. Os medicamentos biológicos estão incluídos neste componente.

aumentou exponencialmente entre os anos de 2003 a 2010, partindo de 500 milhões de reais em 2003, para cerca de 2,65 bilhões de reais em 2010. Desta forma, a contínua importação de medicamentos biológicos vem causando um déficit cada vez maior na balança de pagamentos nacional. Desta forma, é também de grande interesse do governo federal que os principais produtos biotecnológicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) sejam produzidos internamente, através dos chamados biossimilares, não só com a finalidade de economizar dinheiro público na compra de medicamentos, mas também para fortalecer a pesquisa e desenvolvimento internos, acumular competências e alavancar a competitividade da indústria (REIS et al., 2010).

Nesta corrida rumo aos medicamentos biológicos, o Brasil tenta se inserir aproveitando marcos regulatórios favoráveis criados para alavancar a indústria farmacêutica nacional que sofreu as consequências da abrupta abertura do mercado nacional e da política monetária ocorridas na década de 1990 (FARDELONE e BRANCHI, 2006). A sanção da Lei da Propriedade Industrial (Lei 9.279 de 14 de maio de 1996), a estruturação de um ambiente regulatório estável, através da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999 e a promulgação da Lei dos Genéricos (Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999) foram fundamentais para o reerguimento da indústria nacional. A partir desta conjuntura, criou-se um novo segmento no mercado farmacêutico brasileiro, com padrão de concorrência completamente distinto do praticado pelo segmento de medicamentos de referência (CAPANEMA, 2006). Essas empresas tem como característica o não investimento em P&D de novos medicamentos, uma vez que para a produção de genéricos só é necessário garantir que este possua os mesmos efeitos terapêuticos

do medicamento de referência². Apesar de ser uma indústria muito voltada para a cópia de medicamentos de referência, habilidades e competências estão sendo gradualmente desenvolvidas (GOMES et al., 2012).

Apesar do predomínio das grandes empresas multinacionais no mercado nacional, em diferentes segmentos e classes farmacêuticas, houve o aumento da participação de empresas de capital nacional, que entre 2003 e 2010 era de 32,5%, enquanto que em 2011 subiu para mais de 50%. Em 2012, o mercado farmacêutico brasileiro contou com um faturamento da ordem de R\$ 50 bilhões³.

Com o novo leque de oportunidades que a biotecnologia oferece, as principais indústrias de genéricos de capital nacional têm como objetivo se elevarem à condição de produtoras de biossimilares. Todavia, para tanto, são necessárias novas aptidões e habilidades que consistem, além de lidar com um desenvolvimento muito mais complexo, de alto custo e de alto risco, na necessidade de mudar a mentalidade da empresa, que deixará de apenas imitar para inovar (GOMES et al., 2012). Confirmando a tendência relatada por Asheim e colaboradores (2005), que observaram que quanto mais intensiva em conhecimento é a atividade econômica, maior a concentração geográfica em *clusters*, os consórcios Bionovis (EMS, Aché, Hypermarcas e União Química) e Orygen Biotecnologia (Eurofarma e Biolab) foram recentemente consolidados com a finalidade de unir forças para a produção de biossimilares. No entanto, para que a indústria farmacêutica de genéricos de hoje pudesse planejar a produção de biossimilares no Brasil, de forma sólida, assumindo

² O **Medicamento de Referência** é produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, conforme a definição do inciso XXII, artigo 3º, da Lei n. 6.360, de 1976 (com redação dada pela [Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999](#)).

³ Sindusfarma, dados disponíveis em <http://www.sindusfarmacomunica.org.br/indicadores-economicos/>.

altos riscos, custos e apostando na inovação, um longo caminho de políticas públicas teve que ser trilhado. Um exemplo aconteceu em novembro de 2003, quando o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) lançou as diretrizes da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) brasileira. Essas diretrizes consideram as políticas de governo como um conjunto integrado, de estímulo à eficiência produtiva, ao comércio exterior, à inovação e ao desenvolvimento tecnológico. A PITCE visava concentrar esforços em áreas / setores dinâmicos, intensivos em conhecimento e inovação, caracterizados por expressivos investimentos internacionais em pesquisa, desenvolvimento e inovação e com potencial de abertura de novos mercados. Dentre os setores a serem priorizados pela PITCE, além de fármacos e medicamentos (como bens de capital), a biotecnologia foi considerada como uma atividade portadora de futuro (CAPANEMA e PALMEIRA FILHO, 2007). Após a PITCE, foram lançadas ainda a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) em 2008, que tem como um dos braços o Complexo Industrial da Saúde, cujo intuito é impulsionar a indústria farmacêutica nacional, e o Plano Brasil Maior, em 2012, que visam dar continuidade ao investimento e inovação no setor biotecnológico.

Com a finalidade de impulsionar as políticas de desenvolvimento, foi necessário criar estruturas de financiamento adequadas à indústria de biotecnologia, que é a indústria mais intensiva em pesquisa e desenvolvimento, apresentando elevado risco no investimento e, conseqüentemente, maior custo de capital, mesmo quando comparada à indústria farmacêutica (GOLEC e VERNON, 2007). Desta forma, a partir destas novas diretrizes que colocam a saúde como campo estratégico de desenvolvimento industrial, destaca-se o uso do poder de compra do Estado, através da Lei 12.349/2010 (Lei das Licitações Públicas) e a definição de novos

instrumentos de financiamento, como os fundos setoriais, o CT-Saúde e o CT-Bio oferecidos pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e o Profarma III, um subprograma voltado para biotecnologia do já existente Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica do Banco Nacional do Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). Além disso, em 2011, o Ministério da Saúde iniciou novas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) envolvendo laboratórios públicos, como a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e o Instituto Vital Brazil, e privados para a produção local de medicamentos considerados prioritários para o SUS, através de processos de transferência de tecnologia (VARGAS et al., 2012). Além de representar uma grande economia para o governo, tais parcerias cumprem seu papel econômico e social, fortalecendo o parque industrial brasileiro e aumentando o acesso da população a medicamentos de alto custo.

No âmbito regulatório, a ANVISA tem se movimentado em busca de melhor atender à demanda de registros de medicamentos biológicos⁴ e medicamentos biológicos novos⁵ através do constante avanço normativo, que visa a maior adequação ao marco regulatório existente (VARGAS et al., 2012).

⁴ **Medicamento Biológico:** medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).
Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos/Glossario>

⁵ **Medicamento Biológico Novo:** medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrada no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso).
Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Produtos+Biologicos/Glossario>

Levando em consideração a extrema necessidade de se incentivar a inovação no Brasil, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) tem procurado se adequar às políticas industriais nos últimos anos, tendo apresentado avanços na infraestrutura física e de serviços.

A partir da constatação de que a balança comercial da indústria brasileira de saúde é frágil e dependente, sem competitividade internacional expressiva, tendo alto grau de impacto sanitário e orçamentário para o SUS, o governo federal se viu obrigado a mudar a conduta no que tange à compra pública de medicamentos. Nesta linha, a Portaria nº 978 de 16 de maio de 2008 dispõe sobre a lista de produtos estratégicos no âmbito do SUS, visando a garantia de abastecimento de medicamentos independentemente das oscilações do mercado internacional e colaborando com o desenvolvimento do complexo industrial da saúde. Posteriormente, em 2010, o anexo desta Portaria foi atualizado com a inclusão de diversos medicamentos obtidos por rota biológica, antes não especificamente definidos, o que tem auxiliado na definição dos medicamentos biossimilares que devem ser produzidos, prioritariamente pelas PDPs. Esta iniciativa, assim como a formação dos consórcios Bionovis e Orygen Biotecnologia, permitirá não só o atendimento da demanda do SUS como também diminuirá consideravelmente os gastos públicos relacionados à importação de medicamentos biológicos, fortalecendo a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos, trazendo benefícios sociais e econômicos.

Esta dissertação de mestrado é composta de cinco capítulos, além da introdução, justificativa, objetivos e referências bibliográficas. O capítulo 1 aborda as origens da biotecnologia e sua evolução até a indústria de hoje, além de um breve panorama da indústria farmacêutica de biológicos e biossimilares, tanto no Brasil

como no exterior. O capítulo 2 aborda as políticas públicas para a indústria farmacêutica de biológicos brasileira e os principais desafios que o setor enfrenta para a produção de medicamentos biossimilares. O capítulo 3 apresenta um breve histórico da propriedade industrial no Brasil e a proteção patentária de invenções envolvendo biotecnologia, e ainda dados do INPI e ANVISA referentes a pedidos de patentes e patentes de invenção relacionadas a medicamentos biológicos. O capítulo 4 apresenta a metodologia utilizada na presente dissertação descrevendo a elaboração de um questionário para aplicação a especialistas do setor. O capítulo 5 apresenta os resultados obtidos com a aplicação do questionário aos especialistas, a discussão destes resultados, as conclusões finais da dissertação e recomendações para etapas futuras.

JUSTIFICATIVA

A indústria farmacêutica vem passando por profundas transformações nos últimos anos, com uma progressiva diminuição no ritmo de lançamento de novos medicamentos pelas principais empresas multinacionais, associada à expiração de patentes de medicamentos muito lucrativos. Este recuo na produtividade tem estimulado uma intensa concentração da indústria farmacêutica, por meio de parcerias para desenvolver determinado projeto ou por meio de fusões e aquisições de empresas que possuem tecnologia de interesse para as grandes indústrias. Em vista disso, muitas empresas buscaram a incorporação da biotecnologia como mais uma competência, investindo no desenvolvimento de produtos nesta crescente área. Para o Brasil, a expiração de patentes de diversos medicamentos biológicos pode ser a chave para a entrada do país neste novo paradigma tecnológico e a grande chance de fortalecer e tornar competitiva a indústria farmacêutica nacional.

A presente dissertação busca esclarecer quais são os principais desafios e dificuldades enfrentados pelas empresas que hoje se organizam para a produção local de medicamentos biossimilares, além das principais expectativas, oportunidades e críticas em relação à produção destes medicamentos, que visa diminuir progressivamente a dependência de importações e fortalecer a indústria nacional.

OBJETIVOS

O objetivo geral da presente dissertação de mestrado é analisar o presente momento da indústria farmacêutica brasileira na sua inserção no setor de biossimilares.

Os objetivos específicos são:

- Analisar as tendências do mercado de biomedicamentos e biossimilares no Brasil e no mundo;
- Analisar como as políticas públicas existentes auxiliam o desenvolvimento do setor e em que aspectos há carência de apoio do governo;
- Avaliar aspectos positivos e negativos da Lei da Propriedade Industrial e da atuação da ANVISA para a indústria farmacêutica de biomedicamentos e biossimilares;
- Verificar possíveis tendências e alternativas para o crescimento do setor de biomedicamentos e biossimilares no país, através das respostas do questionário aplicado a especialistas do setor.

CAPÍTULO 1. A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE BIOLÓGICOS

1.1 BIOTECNOLOGIA

1.1.1 Histórico

A biotecnologia não é algo novo para o mundo de hoje, pois a sua aplicação remonta a 6000 a.C., quando uvas fermentadas eram usadas para produzir vinho e leveduras empregadas na fabricação de cerveja. A sua expansão foi gradual e levou ao desenvolvimento de micro-organismos para a produção de queijo, vinagre, iogurte e outros tipos de produtos alimentares (RAGHAVAN, 2013).

Segundo Hulse (2004) a história do processamento de alimentos se confunde com a história da biotecnologia, uma vez que processos industriais de fracionamento e transformação ainda hoje utilizados foram desenvolvidos há centenas de anos. A produção de bebidas alcoólicas pela fermentação de grãos de cereais foi primeiramente relatada pelos egípcios, no ano de 4.000 a.C. Mais tarde, por volta de 3.000 a.C., encontram-se registros de que os povos asiáticos, mediterrâneos e babilônios conservavam seus alimentos como o leite, frutas e vegetais utilizando a fermentação ácida. Uma característica comum para alimentos, medicamentos e outras indústrias de necessidades básicas é o fato de que tecnologias descobertas empiricamente não foram precedidas por qualquer entendimento científico das propriedades bioquímicas de matérias primas e produtos processados (HULSE, 2004).

No entanto, a partir do século 18, com a evolução da ciência, os campos da química analítica, química orgânica, microscopia, citologia e farmacologia tiveram grandes progressos, o que permitiu o desenvolvimento das indústrias farmacêuticas, que evoluíram de medicamentos contendo extratos de plantas até a síntese, identificação e isolamento de princípios ativos.

Uma das maiores descobertas para a biotecnologia se deu em 1860, quando Louis Pasteur revelou a imensidão do mundo dos micro-organismos e suas aplicações, provando serem eles os responsáveis pela fermentação alcoólica e não o resultado da mesma. Pasteur também desenvolveu o até hoje utilizado método de tratamento por calor (pasteurização), que permitiu a eliminação de micro-organismos do leite, o qual passou a não mais transmitir tuberculose ou febre tifoide (LEDERBERG, 2000).

Outro marco ocorreu em 1973, quando Stanley Cohen e Herbert Boyer desenvolveram a técnica de DNA recombinante, que permitiu a produção de proteínas específicas através do isolamento do DNA de interesse e a introdução do mesmo em uma bactéria ou célula hospedeira (COHEN *et al.*, 1973). A partir desta descoberta, Herbert Boyer decide juntar-se ao investidor Robert Swanson para, juntos, fundarem, em 1976, nos Estados Unidos, a Genentech, considerada a primeira empresa de biotecnologia do mundo. Em 1977, os cientistas da Genentech produziram a somatostatina, a primeira proteína para fins terapêuticos obtida a partir da técnica de DNA recombinante (LANDAU e ROSENBERG, 1986).

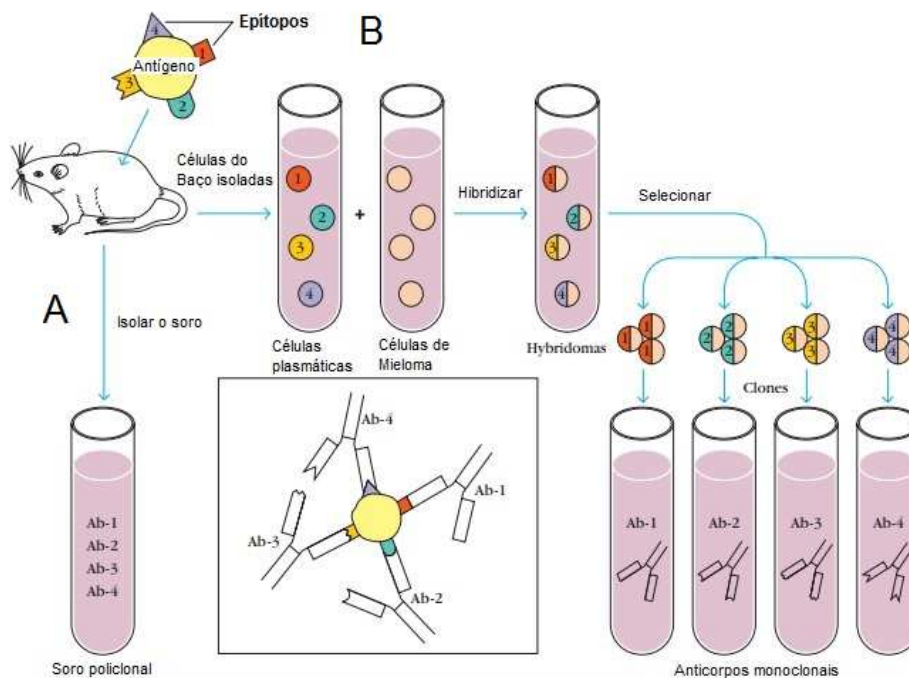
Em 1982 a empresa Eli Lilly lança o primeiro biomedicamento para uso humano: uma insulina recombinante, de alta pureza, obtida através da tecnologia de DNA recombinante e comercializada com o nome de Humulin®, a qual veio substituir a insulina obtida da trituração do pâncreas de porcos, melhorando a qualidade de vida de mais de dois milhões de pacientes diabéticos (CHANCE e FRANK, 1993).

Com a evolução das técnicas de melhoramento genético, Köhler e Milstein desenvolveram a técnica de produção de anticorpos monoclonais⁶ murinos (mAbs),

⁶ **Anticorpos monoclonais:** são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócitos B, cuja clonagem e propagação se efetuam em linhagens de células contínuas. Fonte: Resolução RDC nº 55/2010.

ou seja, obtidos a partir de um camundongo imunizado. A produção de anticorpos monoclonais só foi possível após o desenvolvimento dos hibridomas, originários da fusão entre células de mieloma, que têm a capacidade de reprodução indefinida, podendo ser cultivadas *in vitro* por longos períodos e linfócitos B removidos do baço de um camundongo previamente imunizado (KÖHLER e MILSTEIN, 1975).

Por serem células derivadas de um único clone, que produzem e secretam imunoglobulinas idênticas, ao contrário dos anticorpos policlonais⁷, os anticorpos monoclonais revolucionaram a imunologia, permitindo a compreensão da resposta imune, da diversidade de imunoglobulinas e a manipulação *in vitro* de anticorpos (ROQUE et al., 2004). A figura 1 demonstra a diferença entre os anticorpos monoclonais e os policlonais.



⁷ **Anticorpos policlonais:** são aqueles que possuem vários clones, ou seja, uma mistura heterogênea de anticorpos que se originam de diferentes linfócitos B, o que significa que reagem com vários epítopos do antígeno (por exemplo, várias partes de uma proteína), sendo obtidos através da imunização de um animal e a sua extração. Fonte: Kuby et al. (2006).

Figura 1: Esquema da produção de anticorpos a partir da inoculação do antígeno em camundongos. A – Soro policlonal. B – Anticorpos monoclonais. Adaptada de Kuby et al. (2006).

No entanto, mesmo com os avanços proporcionados pelos anticorpos monoclonais murinos de primeira geração, observou-se que estes são interpretados pelo sistema imune como estranhos e o organismo humano reage produzindo os chamados anticorpos antianticorpos de camundongos (HAMA), o que causa não só a rápida eliminação dos anticorpos murinos pelo hospedeiro como também a formação de complexos imunes, que causam lesão aos rins (NAKAMURA, 1983).

Segundo Walsh (2004), uma única injeção de um anticorpo murino provoca a produção de HAMA em 50-80% dos pacientes, e a administração em repetição aumenta significativamente a resposta imune. Consequentemente, a eficácia terapêutica de tais produtos é limitada à primeira e, no máximo, à segunda dose administrada.

Assim, com o objetivo de tornar os anticorpos menos imunogênicos, iniciou-se o estudo para a humanização dos anticorpos murinos. Na tentativa de reduzir o problema do HAMA, foi possível produzir, através da engenharia genética, anticorpos humano-camundongo híbridos, chamados de anticorpos quiméricos ou humanizados (WALSH, 2004).

A figura 2 mostra as diferenças entre os anticorpos murino, quimérico e humanizado. O anticorpo quimérico apresenta a combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano. Já o anticorpo humanizado apresenta somente as regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo, sendo, dentre os anticorpos preparados com a técnica de hibridoma, o menos imunogênico (BREKKE e SANDLIE, 2003).

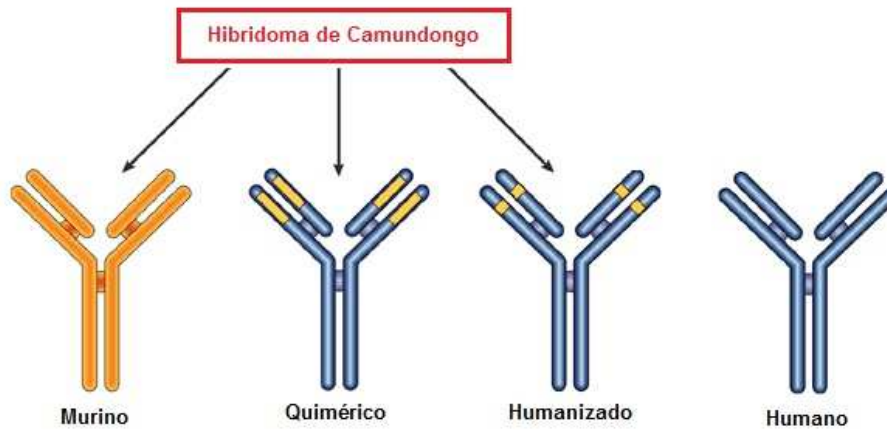


Figura 2: Diferenças entre os anticorpos murino, quimérico, humanizado e humano. Adaptada de Brekke & Sandlie (2003).

A partir destes imensos avanços, a indústria biofarmacêutica cresceu rapidamente. Em 2003, cerca de 140 biomedicamentos, definidos inicialmente na década de 80 como “uma classe de produtos terapêuticos produzidos por técnicas de biotecnologia modernas, por exemplo, tecnologia de DNA recombinante ou pela técnica de hibridoma” (WALSH, 2004), receberam autorização para comercialização em todo o mundo, comandando um mercado global estimado em cerca de US\$ 30 bilhões e beneficiando cerca de 250 milhões de pacientes (WALSH, 2004). Dados recentes do EvaluatePharma (2011) mostram que o mercado de biológicos só tende a crescer, principalmente considerando que entre os 10 medicamentos que deverão ser mais vendidos em 2016, há a previsão de que 6 sejam obtidos por rota biológica, sendo que o medicamento número 1 será o Humira® (adalimumabe), um anticorpo monoclonal humano produzido pelos laboratórios Abbott e Eisai, que faturarão cerca de US\$ 9,7 bilhões, conforme pode ser visto no quadro 1.

Quadro 1: Os dez produtos que deverão ser mais vendidos em 2016

Product	Generic Name	Company	Pharmacological Class	WW Product Sales (\$m)		
				2010	2016	% Growth
1 <u>Humira</u>	adalimumab	Abbott + Eisai	Anti-TNF α MAb	6,742	9,696	+5%
2 <u>Avastin</u>	bevacizumab	Roche	Anti-VEGF MAb	6,214	7,831	+3%
3 <u>Rituxan</u>	rituximab	Roche + Biogen Idec	Anti-CD20 MAb	6,113	7,684	+3%
4 <u>Crestor</u>	rosuvastatin calcium	AstraZeneca + Shionogi + Chiesi	Statin/ HMG CoA reductase inhibitor	6,106	7,518	+3%
5 <u>Enbrel</u>	etanercept	Amgen + Pfizer + Takeda	TNF α inhibitor	7,257	7,190	-0%
6 <u>Seretide/Advair</u>	fluticasone propionate; salmeterol xinafoate	GSK + Almirall + Faes	Beta 2 adrenoreceptor agonist & corticosteroid	8,067	6,953	-2%
7 <u>Januvia/Janumet</u>	sitagliptin	Merck + Ono + Almirall	DPP-IV inhibitor	3,503	6,800	+10%
8 <u>Herceptin</u>	trastuzumab	Roche	Anti-HER2 (ErbB-2) MAb	5,221	6,466	+3%
9 <u>Remicade</u>	infliximab	J&J + Merck + Mitsubishi Tanabe	Anti-TNF α MAb	6,520	6,107	-1%
10 <u>Pnevnar 13</u>	pneumococcal vaccine	Pfizer	Pneumococcal vaccine	2,416	5,805	+13%

Adaptado de Evaluate Pharma (2011).

Ainda, segundo Basso e colaboradores (2013), até 2015, 50% dos novos medicamentos aprovados serão de origem biológica e esta porcentagem deve crescer para 75% até 2025. Além disso, estima-se que o mercado farmacêutico mundial cresça 15% até 2015, o que significa que as vendas podem atingir até US\$ 182,5 bilhões. Através de tais estimativas, observa-se que a indústria farmacêutica mundial investirá cada vez mais no mercado de medicamentos biológicos nos próximos 10-15 anos.

Neste mesmo ritmo, em 2011 o governo brasileiro gastou cerca de US\$ 4,9 bilhões na importação de medicamentos e dentre estes, oito biofármacos (filgrastima, glucagon, hormônio do crescimento, insulina recombinante humana, α -interferon, β -interferon e somatropina) representavam cerca de 20% do custo total (BASSO et al., 2013).

1.1.2 Definições

A palavra biotecnologia foi usada pela primeira vez em publicações científicas por Karl Ereky, um engenheiro agrícola húngaro, em 1919, para se referir ao uso de organismos vivos na produção de carne, gordura e leite e para introduzir o conceito de modificação genética (FARI e KRALOVÁNSZKY, 2006).

De acordo com a Convenção sobre a Diversidade Biológica, a biotecnologia pode ser definida como “qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos, ou seus derivados, para criação ou modificação de produtos ou processos para uso específico”. A definição ampla se deve à necessidade de englobar não só a área da saúde, como também todos os campos tecnológicos que utilizem a biotecnologia (FAO, 2000).

Segundo Crommelin e colaboradores (2003), a complexidade molecular é uma das principais diferenças entre os biofármacos e os fármacos químicos convencionais. As moléculas de um biofármaco apresentam uma estrutura espacial mais complexa, de alto peso molecular, sendo mais sensíveis e difíceis de manipular e controlar que as moléculas que compõem os medicamentos tradicionais. Em contraste, os biofármacos são moléculas imunogênicas e qualquer mínima diferença em sua estrutura pode causar grandes mudanças nas reações do sistema imunológico. Uma molécula de um biofármaco é uma proteína constituída por cadeias polipeptídicas de centenas de aminoácidos, com uma estrutura tridimensional que afetará sua atividade. Na figura 3 está apresentado um claro exemplo da diferença na complexidade molecular de um biofármaco, como o anticorpo IgG1, e de um medicamento químico, como a aspirina.

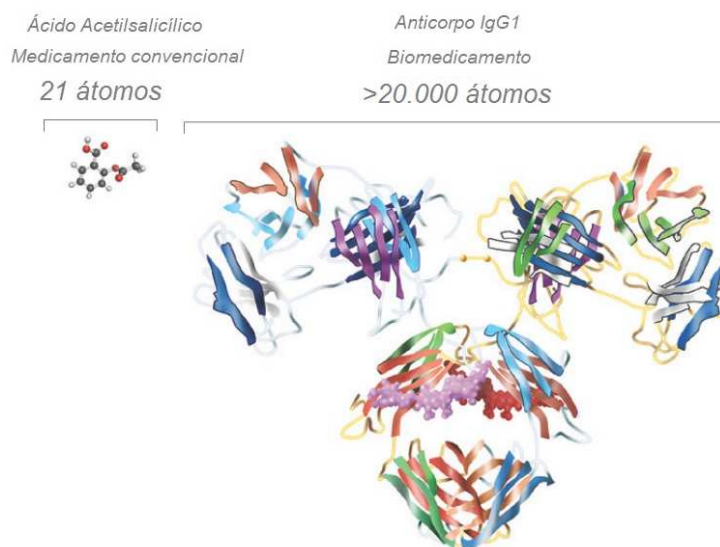


Figura 3: Comparativo de tamanho e complexidade entre as moléculas de ácido acetilsalicílico e o anticorpo IgG1.

Adaptada de *Biologics and Biosimilars: an overview* (2012).

Segundo Walsh (2004), os biofármacos podem ainda ser classificados como biofármacos de primeira ou de segunda geração. Os biomedicamentos inicialmente aprovados, que continham biofármacos de primeira geração eram na sua maioria proteínas idênticas às encontradas naturalmente, tendo como função substituir ou aumentar os níveis destas proteínas no organismo, como, por exemplo, a insulina recombinante humana, a somatropina, o hormônio do crescimento e os fatores sanguíneos. Já os produtos de segunda geração, que se beneficiaram da engenharia de proteínas e da mutagênese sítio-dirigida, apresentam modificações importantes, tais como alterações na sequência de aminoácidos, nos glicocomponentes de proteínas glicosiladas ou adição de porções como polietilenoglicol à molécula, com a finalidade de alterar o perfil imunológico ou farmacocinético da proteína.

Os biomedicamentos foram mudando suas especificidades e, já na década de 2000, nem todos os biomedicamentos lançados se encaixavam nesta definição. Assim, Walsh (2002) propôs uma nova definição com uma combinação de critérios que incluem a fonte, o método de produção, uso ou estrutura: “Uma substância farmacêutica à base de proteína ou ácido nucleico usada para terapia ou diagnósticos *in vivo*, que é produzida por meios que excluem a simples extração da fonte biológica natural”.

Segundo Walsh (2002), ao contrário dos medicamentos químicos convencionais, obtidos através da síntese química, os biomedicamentos geralmente envolvem o cultivo de células ou micro-organismos e a sua modificação para a produção (expressão) de substâncias em condições controladas. Outra característica fundamental dos biomedicamentos é a sua dependência do processo de produção, através do qual a qualidade e eficácia são garantidas, principalmente considerando que testes realizados no produto final são muito limitados quanto à determinação da performance clínica do biomedicamento (KOZLOWSKI, 2007).

Os termos biogênicos, biossimilares, “follow-on biologics”, “biobetters”, “mebetters” e anticorpos de segunda e terceira geração⁸ são utilizados muitas vezes de forma confusa (BECK, 2011). Os biossimilares são conhecidos como “follow-on biologics”, principalmente nos Estados Unidos, no entanto, este termo leva a uma indefinição, uma vez que também se refere a anticorpos de segunda e terceira geração, e seu uso deve ser, portanto, evitado.

De acordo com Berkowitz e colaboradores (2012), os medicamentos biossimilares compreendem fármacos que podem ser explorados após a expiração

⁸ **Anticorpos de terceira geração** são considerados por Beck (2011) como anticorpos que possuem como alvo diferentes epítopos, que desencadeiam diferentes mecanismos de ação e que são normalmente modificados de forma a serem, por exemplo, menos imunogênicos e possuírem maior tempo de meia vida no organismo, sendo ainda melhores do que os anticorpos de segunda geração.

de suas respectivas patentes, no entanto, estes não seguem a lógica dos medicamentos genéricos⁹, que são cópias idênticas das moléculas dos fármacos convencionais originais. Desta forma, conforme afirmado por Beck (2011), considerando a impossibilidade técnica de produzir cópias exatas de grandes proteínas e glicoproteínas, devido a sua complexidade, o uso do termo “biogênico” também deve ser evitado.

Os anticorpos chamados de “biobetters” ou “mebetters” têm como alvo o mesmo epítipo¹⁰ validado para o anticorpo inovador, mas que sofreu modificações na sua estrutura de forma a ter suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas melhoradas (BECK, 2011).

Outra característica fundamental que diferencia os medicamentos convencionais e os seus genéricos dos biomedicamentos e seus biossimilares é a via regulatória para obtenção de registro sanitário. Berkowitz e colaboradores (2012) afirmam que estabelecer uma via regulatória para a introdução de medicamentos biossimilares é muito mais desafiador do que para fármacos de moléculas pequenas, que necessitam basicamente comprovar serem produtos intercambiáveis¹¹ e bioequivalentes¹². Comparativamente, alguns biomedicamentos de primeira geração, como por exemplo, a insulina recombinante, podem ser caracterizados por técnicas

⁹ **Medicamento Genérico:** medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade. Fonte: [Lei nº 9.787, de 10 de Fevereiro de 1999](#).

¹⁰ **Epítipo** é a porção de um antígeno que combina com os produtos de uma resposta imune específica. Fonte: <http://pathmicro.med.sc.edu/mayer/antigens2000.htm>.

¹¹ **Produto Farmacêutico Intercambiável** – equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança. Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Glossario/Produto+Farmaceutico+Intercambiavel>

¹² **Bioequivalência** – consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio (s) ativo (s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental. Fonte: [Lei nº 9.787, de 10 de Fevereiro de 1999](#) (Lei de Genéricos).

analíticas já estabelecidas, o que facilita a aprovação regulatória das suas versões biossimilares (tendo como base parte dos dados do biomedicamento original e dados analíticos realizados especificamente para o biossimilar em questão). No entanto, para biomedicamentos tais como anticorpos monoclonais e outras proteínas recombinantes, que são muito maiores e complexos, as técnicas de análise disponíveis ainda são reduzidas e de elevado custo, muitas vezes não sendo possível ou viável demonstrar que ambos os produtos são absolutamente idênticos. Consequentemente, o ponto crucial para o desenvolvimento e a regulação adequada de medicamentos biossimilares baseia-se na definição dos dados que são necessários para estabelecer as principais diferenças entre produtos semelhantes, mas não idênticos (BERKOWITZ et al., 2012).

Assim, o sucesso da produção de biossimilares - como tem sido com os medicamentos genéricos - dependerá da capacidade do fabricante de oferecer um medicamento intercambiável, seguro e eficaz e com preço competitivo que seja atrativo para o governo e que ainda permita que o fabricante obtenha um lucro adequado (BERKOWITZ et al., 2012).

1.1.3 Importância e principais aplicações na área de saúde

O desenvolvimento de biomedicamentos mudou radicalmente a vida de pacientes portadores de doenças graves incluindo câncer, doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e psoríase, e doenças neurológicas como a esclerose múltipla. Ao transformar proteínas humanas em biomedicamentos, a ciência revolucionou a maneira de tratar doenças antes incuráveis (AVIDOR et al., 2003). Em todo o mundo, estima-se que cerca de 200 biomedicamentos tenham transformado a vida de aproximadamente 800 milhões de pacientes com doenças graves (Guide to Biotechnology, 2008).

O uso de anticorpos monoclonais revolucionou o tratamento e diagnóstico de diversas doenças em humanos e animais, além de ter um papel fundamental na identificação de proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos que controlam a replicação e diferenciação celular, permitindo um grande avanço no entendimento da resposta imune frente a agentes infecciosos e toxinas, bem como à resposta a órgãos e tecidos transplantados e tumores (PUCCA et al., 2011).

Além do tratamento em si, a biotecnologia é também a ferramenta em centenas de testes para gravidez e testes sanguíneos, que detectam AIDS e outras doenças, garantindo a segurança do fornecimento de sangue e a rápida detecção de doenças (Guide to Biotechnology, 2008).

Através do estudo dos mecanismos de doenças como câncer são determinados novos alvos para produção de biomedicamentos, capazes de mudar o curso da doença ao invés de simplesmente tratar paliativamente os seus sintomas. Tradicionalmente, o câncer tem sido tratado com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A biotecnologia hoje contribui com avanços significativos em seu tratamento, incluindo terapias hormonais e terapias-alvo com biomedicamentos como anticorpos monoclonais (Guide to Biotechnology, 2008).

O advento das eritropoietinas recombinantes, por exemplo, também beneficiou enormemente os pacientes com anemia relacionada à insuficiência renal crônica e câncer, eliminando totalmente a necessidade de transfusões sanguíneas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (GOLDSMITH et al., 2007).

Outro exemplo dos avanços da terapia através dos biomedicamentos ocorreu para a psoríase, uma doença inflamatória crônica, progressiva e destrutiva da pele que pode levar a um significativo sofrimento físico e psicológico dos pacientes. As terapias tradicionais para esta condição são inespecíficas, incapazes de suprimir os

sintomas a longo prazo e possuem efeitos adversos significativos, limitando a sua utilidade. No entanto, com o estudo da patogênese da psoríase e o desenvolvimento de biomedicamentos seletivos, houve uma enorme expansão da terapia disponível para pacientes. Dois exemplos de biomedicamentos utilizados são o infliximab e o etanercept, que se revelaram eficazes em ensaios clínicos para o tratamento tanto da pele, quanto das manifestações comuns de psoríase (TOBIN e KIRBY, 2005).

No entanto, apesar dos diversos benefícios que os biomedicamentos podem proporcionar a pacientes portadores de doenças graves, o custo significativo do tratamento completo com biomedicamentos é frequentemente proibitivo, limitando o acesso universal de muitos pacientes a uma possível cura. Assim, com a expiração de patentes relacionadas a importantes biomedicamentos e a necessidade de ampliar a cobertura de saúde para grandes populações, a produção de biossimilares é fundamental para tornar possível o acesso universal aos biomedicamentos (DÖRNER et al., 2013).

Seguindo este caminho, a Bionovis e Orygen começam a tirar do papel seus projetos para a produção de biomedicamentos no país. Dois biossimilares - de um total de sete - o etanercept (para artrite reumatoide) e o rituximabe (que trata câncer linfático) – que serão produzidos pela Bionovis, já receberam autorização prévia da ANVISA para iniciar os estudos clínicos, e devem ser lançados no mercado brasileiro até 2015 (SCARAMUZZO, 2013). A Orygen ainda está aguardando o aval da ANVISA para dar o prosseguimento aos testes para o trastuzumabe (que trata o câncer de mama) (SCARAMUZZO, 2013).

1.2 MERCADO DE BIOSSIMILARES MUNDIAL X BRASILEIRO

1.2.1 Tendências do mercado mundial

Os avanços na compreensão da base molecular de diversas doenças expandiram o número de alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos medicamentos nas últimas décadas. No entanto, segundo Pammolli e colaboradores (2011), embora o investimento em P&D e, conseqüentemente, os custos farmacêuticos tenham aumentado substancialmente, a falta de um aumento correspondente na produção de novos medicamentos indica que a inovação na área farmacêutica tornou-se mais difícil. O declínio da produtividade de P&D na indústria farmacêutica nas últimas duas décadas estaria associado a um aumento da concentração de investimentos nas áreas de alto risco, como os biomedicamentos, que correspondem às áreas novas ainda com necessidades terapêuticas não atendidas e mecanismos biológicos inexplorados.

Por outro lado, a crise de produtividade da indústria farmacêutica pode ser um fenômeno temporário, uma vez que as relativamente recentes mudanças tecnológicas, principalmente na área de biotecnologia, poderiam aumentar o espaço de tempo entre o investimento e a obtenção de produtos, reduzindo a produtividade de P&D a curto prazo (PAMMOLLI et al., 2011). Na figura 4 vê-se o número de novas entidades moleculares (NMEs) aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration / EUA*) por ano, em relação ao gasto em P&D (em milhões de dólares), para as nove maiores indústrias farmacêuticas (AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Pfizer, Roche e Sanofi-Aventis). A partir destes dados, Bunnage (2011) observou que enquanto houve uma média de aproximadamente sete NMEs aprovadas por ano, ou uma NME aprovada por indústria por ano, o gasto em P&D foi progressivamente aumentando ao longo do

período estudado, chegando a cerca de US\$ 60 bilhões em 2010, ano em que houve o menor número de NMEs aprovadas. Ainda segundo Bunnage (2011) fica evidente a partir destes dados que o modelo de negócios hoje seguido pelas maiores indústrias farmacêuticas é insustentável, sendo essencial a transformação da produtividade através da melhor escolha dos alvos a serem estudados e a maior colaboração entre a indústria e a academia.

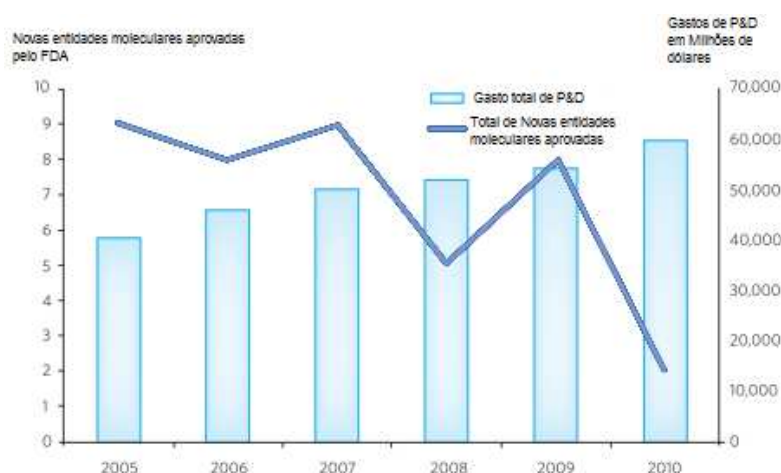


Figura 4: Produtividade farmacêutica de 2005 a 2010, segundo dados do FDA. Adaptada de Bunnage (2011).

Com a finalidade de superar a baixa produtividade em P&D e garantir o andamento de novos projetos de pesquisa, as grandes indústrias farmacêuticas ou *Big Pharmas* têm procurado aliar-se de diversas maneiras a empresas de biotecnologia, com a finalidade de internalizar competências que ainda não possuem, usufruindo de novos projetos, que constantemente surgem deste setor ou fazendo parcerias para a produção de biossimilares. O número de fusões e aquisições de empresas de biotecnologia por indústrias farmacêuticas convencionais cresceu de US\$ 80 milhões em 2000 para US\$ 400 milhões em 2008, considerando os valores médios dos acordos comerciais (Fig. 5). Este crescimento substancial

reflete a necessidade das indústrias farmacêuticas de gerar retornos em curto prazo, para isso investindo em projetos com produtos já em fases avançadas de desenvolvimento, minimizando ao máximo o risco do investimento (DELOITTE, 2009; BUNNAGE, 2011).

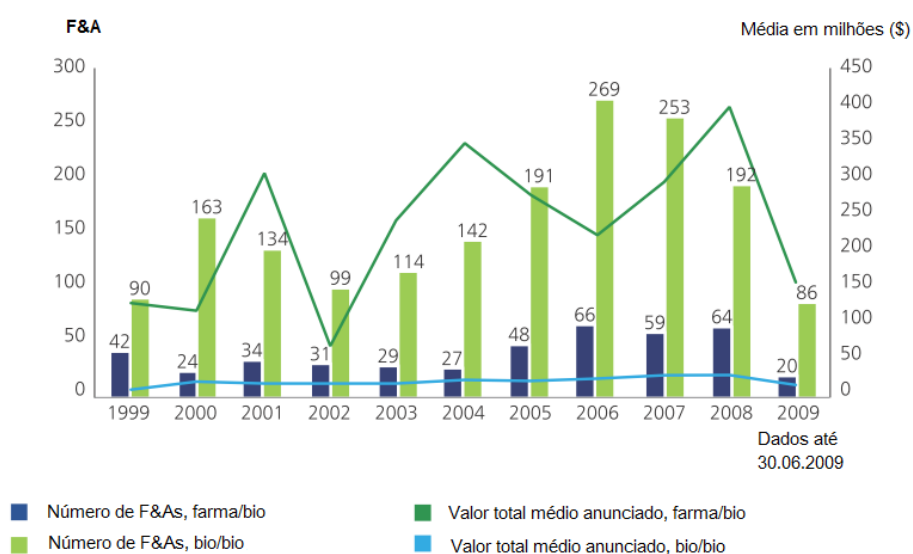


Figura 5: Tendências dos acordos de Fusão e Aquisição (F&A) entre indústrias farmacêuticas e empresas de biotecnologia para o período de 1999 a 2009. Adaptada de Deloitte (2009).

De acordo a consultoria Deloitte (2009), o custo para lançar um novo medicamento no mercado é de cerca de US\$ 1 bilhão e, em alguns casos, ainda é necessário aguardar cerca de 10 anos para a aprovação pelo FDA para comercialização do medicamento. A grande incerteza em relação ao futuro retorno financeiro, aliada a uma recente desordem no mercado devido à crise econômica tornou as alternativas de empréstimos e financiamentos cada vez mais escassas para as empresas emergentes de biotecnologia, que têm sido atingidas mais duramente do que as indústrias farmacêuticas convencionais. Além disso, um grande número de programas de P&D foram cortados ou interrompidos até segunda ordem.

Com os fundos de *venture capital* voltando seus recursos financeiros para empresas que já possuem um portfólio de produtos em estágio de desenvolvimento intermediário-avançado, empresas de biotecnologia imaturas enfrentam dificuldades, pois não são capazes de financiar seus próprios programas de pesquisa. Em desvantagem financeira frente às *Big Pharmas*, as empresas de biotecnologia perdem seu poder de barganha, sendo forçadas a vender seus programas de pesquisa ou, em última instância toda a empresa por valores muito abaixo do valor de mercado (DELOITTE, 2009).

Por outro lado, as imaturas indústrias de biotecnologia podem também ser beneficiadas pelas parcerias ou fusões e aquisições das *Big Pharmas*, que, além de possuírem grande poder financeiro, apresentam infraestrutura de produção, alta capacitação e conhecimento em assuntos regulatórios e realização de testes clínicos, fundamentais para a obtenção do registro sanitário. Além disso, os produtos biológicos inovadores ou biossimilares resultantes de tais parcerias podem contar com a extensa rede de distribuição e o poderoso marketing da indústria farmacêutica. Tais vantagens para ambas as partes explicam a crescente tendência de fusões e aquisições na indústria farmacêutica (DANZON, 2007).

Um dos fatores mais importantes para esta visível tendência do mercado farmacêutico mundial em unir-se através de parcerias ou fusões e aquisições a empresas de biotecnologia deve-se à expiração das patentes de diversos medicamentos importantes, resultando em uma perda de receita significativa quando versões genéricas dos mesmos entram no mercado. Uma vez que poucos medicamentos *blockbusters* normalmente contribuem com 50% ou mais da receita da empresa, a expiração da patente de um ou mais destes produtos pode significar um grande impacto negativo nos lucros. Ainda, com a ausência de um novo produto

para substituir aquele cuja patente expirou, a empresa tende a diminuir seus investimentos em P&D (DANZON, 2007).

Segundo Berkowitz e colaboradores (2012), as vendas mundiais de biomedicamentos em 2010 foram de aproximadamente US\$ 100 bilhões, sendo estimado também que estes serão cerca de 50% do número de novos medicamentos a serem aprovados para comercialização até 2015 e passando de 70% até 2025. Segundo Walsh (2010) as vendas globais de biossimilares ultrapassaram o marco de \$1,3 bilhões de dólares em 2007. Além disso, cerca de \$33,2 bilhões de dólares em produtos biológicos terão a respectivas patentes expiradas até 2016. De modo a aproveitar a oportunidade dos produtos biossimilares, algumas indústrias farmacêuticas, em associação com empresas de biotecnologia, já procuram se inserir neste novo mercado, que crescerá de US\$ 693 milhões de dólares em 2011 para US\$ 4-6 bilhões de dólares em 2016, representando 2% do gasto global com medicamentos biológicos (Fig. 6). Este valor estimado é modesto, principalmente porque a maioria dos biomedicamentos hoje no mercado se manterá protegida por patente até 2016, o que demonstra que o mercado de biossimilares ainda tem muito a crescer.

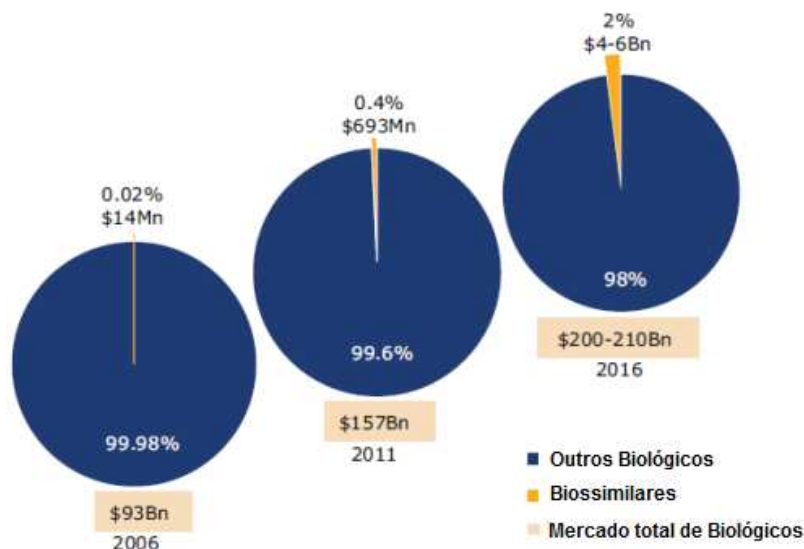


Figura 6: Gasto global com medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, referente aos anos de 2006, 2011 e estimativa para 2016 (em dólares). Adaptada de IMS Institute for Healthcare Informatics (2012).

De forma a também lucrar com os medicamentos biossimilares, grandes indústrias de biotecnologia inovadoras, como Amgen e Biogen, produzirão seus próprios biossimilares, marcando um ponto de inflexão em suas estratégias de negócios, que antes se baseavam na agressiva defesa através de ações judiciais contra fabricantes de biossimilares (MORAN, 2012). Com a finalidade de dominar o mercado de biossimilares, e aproveitando os próprios conhecimentos técnicos da produção, marketing, *know-how*, infraestrutura e reconhecimento da marca como potenciais vantagens competitivas no mercado, tais indústrias inovadoras estão pressionando o governo norte americano para a alteração na legislação de prescrição médica a nível estadual, de forma a tornar mais rigorosa a substituição de biomedicamentos de marca por biossimilares (até mesmo para os biossimilares considerados como intercambiáveis pelo FDA) (MORAN, 2012). Pelo menos oito estados americanos já aprovaram a substituição automática de biomedicamentos de

referência por biossimilares, indo contra o projeto de lei proposto. Ao mesmo tempo, à medida que tentam redesenhar as regras de prescrição de biossimilares, algumas destas gigantes de biotecnologia como Genentech, Amgen e Biogen estão se organizando para a fabricação própria de biossimilares. Nesse sentido, algumas *joint ventures* estão sendo formadas, tal como a Samsung Bioepis, formada entre a Biogen e a Samsung Biologics no valor de US\$ 300 milhões para a produção de produtos biossimilares que não fazem parte do portfólio da Biogen. Além disso, a Amgen assinou um acordo de colaboração de US\$ 400 milhões para produzir biossimilares de medicamentos oncológicos juntamente com a Watson Pharmaceuticals (MORAN, 2012; SENIOR, 2013).

Segundo a proposta das grandes indústrias, pacientes e médicos precisariam ser informados sobre qualquer troca do biomedicamento e todos os registros teriam que ser mantidos por cinco anos ou mais. Além disso, de forma a garantir a segurança do paciente, é proposto que apenas seja permitido substituir os biomedicamentos por biossimilares que sejam claramente indicados para as mesmas doenças, o que é raro para o tratamento, por exemplo, dos diferentes tipos de câncer. Desta forma, caso o projeto de lei seja aprovado na maioria dos estados norte americanos, as empresas inovadoras teriam uma espécie de reserva de mercado para que os seus próprios biossimilares sejam a principal opção de troca pelos médicos que, levados pela confiança na marca, escolheriam o “biossimilar de marca”. Tal situação certamente prejudicaria a expansão das indústrias de biossimilares, que passariam a ter que investir massivamente em marketing para tentar competir com as já consolidadas indústrias de biotecnologia, elevando o preço final dos biossimilares (SENIOR, 2013).

Em 12 de outubro de 2013, o governador da Califórnia vetou o projeto de lei proposto pelas gigantes de biotecnologia, sendo um indicativo positivo para o mercado de biossimilares e suas indústrias, que através da substituição automática poderão favorecer os planos de saúde, que economizarão até US\$ 80 bilhões / ano e os pacientes em tratamento utilizando biossimilares (SENIOR, 2013; POLLACK, 2013).

Muito além dos interesses comerciais das gigantes de biotecnologia em dominar o mercado de biomedicamentos estão os estudos da Organização das Nações Unidas (ONU), que estimam o crescimento da população mundial até 8,3 bilhões em 2030, sendo previstos 20,3 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo no mesmo ano (em comparação com cerca de 12,7 milhões de casos que surgiram em 2008) (BRAY et al., 2012).

Seguindo esse cenário futuro, onde o câncer será o maior causador de mortes pelo progressivo envelhecimento da população, as grandes indústrias farmacêuticas estão focando suas linhas de pesquisa para a área de oncológicos (Fig. 7). De acordo com dados da IMS *Institute for Healthcare Informatics* (2012), os principais medicamentos lançados em 2012 e outros que ainda se encontram em fase de desenvolvimento são voltados para o tratamento do câncer. É possível observar que os principais avanços estão direcionados para o tratamento de doenças como melanoma, câncer de próstata, diabetes e mal de Alzheimer, enquanto que para as doenças negligenciadas, presentes nos países subdesenvolvidos e emergentes, grandes lacunas no estudo de novas moléculas permanecem inalteradas.

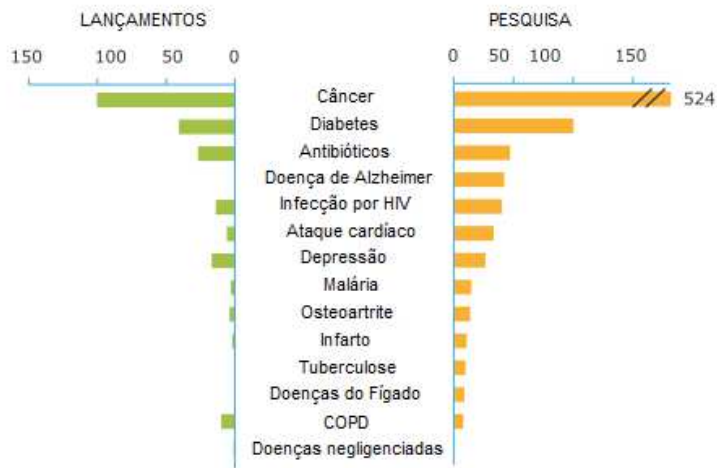


Figura 7: Principais medicamentos para doenças prioritárias a serem lançados e que ainda estão em fase de desenvolvimento.

Adaptada de IMS *Institute for Healthcare Informatics* (2012).

Dentre as principais áreas terapêuticas em crescimento até 2016, estima-se que a área oncológica estará em primeiro lugar com investimentos de até US\$ 83 bilhões, seguida pelos medicamentos para diabetes e antiasmáticos, entre 20 outras classes de medicamentos (Fig. 8).

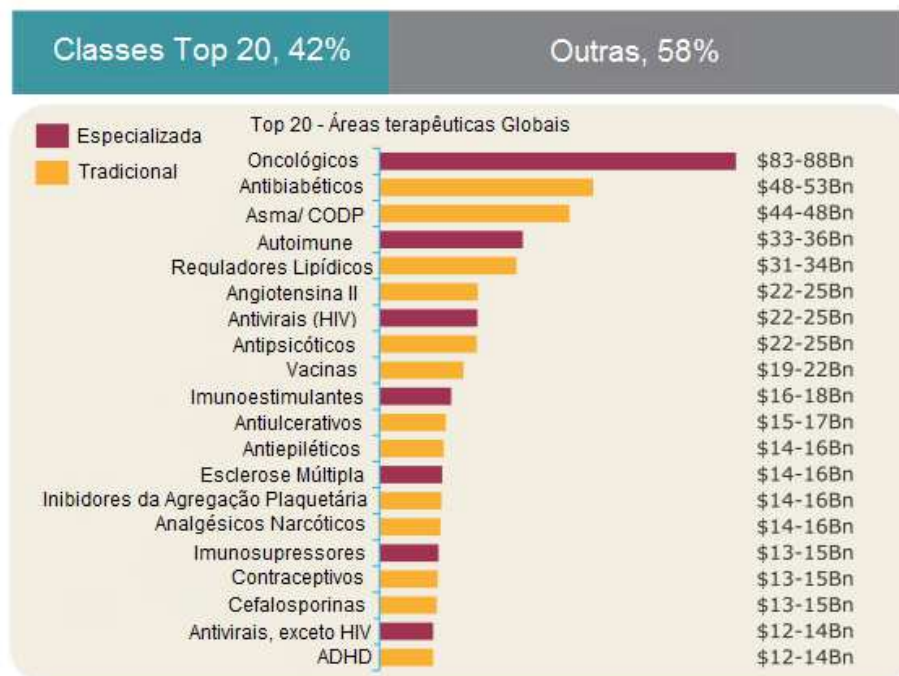


Figura 8: Estimativa dos investimentos nas 20 principais áreas terapêuticas até 2016. Adaptada de IMS *Institute for Healthcare Informatics* (2012).

Segundo Cornes (2012) este cenário de progressivo crescimento de casos de câncer no mundo sugere que os países devem investir não só em P&D de novos biomedicamentos, mas principalmente no setor de biossimilares, levando em consideração que o tratamento oncológico utilizando biomedicamentos é, em muitos países, o principal custo dos sistemas de saúde. Estima-se que o tratamento de um paciente com câncer utilizando biomedicamentos de última geração custe cerca de US\$ 100.000 por ano (CORNES, 2012), o que é insustentável até mesmo para países desenvolvidos. A introdução de medicamentos biossimilares para o tratamento oncológico é vital para redução dos gastos governamentais relacionados ao câncer, evitando uma possível crise futura de atendimento, tanto em países desenvolvidos quanto em países subdesenvolvidos ou emergentes, como o Brasil.

1.2.2 Tendências do mercado brasileiro

A crise econômica iniciada em 2008 nos Estados Unidos trouxe uma grande incerteza econômica e política aos mercados norte-americano e europeu, que devem crescer de três a seis por cento e de um a quatro por cento até 2014, respectivamente (BAKER, 2012). Em vista do momento econômico desfavorável, as grandes indústrias estão revisando seus planos de crescimento e desenvolvendo novas formas de manter margens tradicionalmente elevadas, através dos mercados dos países emergentes ou BRICs (abreviação para os países Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) onde as *Big Pharmas* têm tido retorno financeiro satisfatório, no entanto, sendo ainda necessários grandes investimentos neste mercado diversificado e altamente complexo (BAKER, 2012).

Com taxas de crescimento e de vendas de medicamentos muito superiores às dos países desenvolvidos, os países emergentes apresentam taxa de consumo de medicamentos de mais do que o dobro da taxa global (BAKER, 2012). A China, que deverá ser o segundo maior mercado farmacêutico do mundo até 2015, deve se expandir a uma taxa anual de 22 a 24 por cento até 2016. Os outros componentes do BRICs, como Rússia, Índia, Brasil e África do Sul, vão crescer entre 9 e 16 por cento, impulsionados pela rápida expansão econômica, aumento da renda e crescimento da população (BAKER, 2012).

Segundo dados do IMS Health, em oito anos, o Brasil passou do 10º para o 6º mercado mundial dentre os vinte maiores mercados farmacêuticos do mundo. A estimativa é que o Brasil será o quarto mercado em 2016 (Fig. 9). O Brasil é também o terceiro maior mercado farmacêutico das Américas, ficando apenas atrás dos EUA e do Canadá, o que o torna um grande atrativo para as grandes indústrias farmacêuticas, que estreitam cada vez mais as suas relações comerciais no país. O

mercado brasileiro deve faturar US\$ 27 bilhões em 2015, muito além dos US\$ 15 bilhões obtidos em 2008 (Cegedim, 2012).

Rk	2003	Rk	2011	Rk	2016
1	Estados Unidos	1	Estados Unidos	1	Estados Unidos
2	Japão	2	Japão	2	China
3	Alemanha	3	China	3	Japão
4	França	4	Alemanha	4	BRASIL
5	Itália	5	França	5	Alemanha
6	Reino Unido	6	BRASIL	6	França
7	Espanha	7	Itália	7	Itália
8	Canadá	8	Espanha	8	Índia
9	China	9	Canadá	9	Rússia
10	BRASIL	10	Reino Unido	10	Canadá
11	México	11	Rússia	11	Reino Unido
12	Austrália	12	Austrália	12	Espanha
13	Índia	13	Índia	13	Austrália
14	Polônia	14	Coreia	14	Argentina
15	Holanda	15	México	15	Coreia
16	Bélgica	16	Turquia	16	México
17	Coreia	17	Polônia	17	Venezuela
18	Turquia	18	Venezuela	18	Turquia
19	Portugal	19	Holanda	19	Indonésia
20	Grécia	20	Bélgica	20	Polônia

Fonte: IMS Health

Figura 9: O avanço do mercado farmacêutico - ranking mundial. Retirada de INTERFARMA^c (2013).

A partir de 1940, a indústria farmacêutica brasileira atraiu empresas multinacionais que iniciaram sua atuação no mercado, que se expandiu mais intensamente na década de 1950, quando houve um salto na participação das empresas com capital de origem estrangeira na produção doméstica. Uma vez que as empresas multinacionais internalizaram a produção, houve certa redução das

importações de medicamentos¹³ a um nível residual, enquanto que os insumos farmacêuticos¹⁴ necessários para a produção interna continuaram a ser importados em quantidades crescentes. Assim, consolidou-se no Brasil uma indústria farmacêutica internacionalizada e integrada à indústria farmacêutica mundial. Uma vez que toda a atividade de P&D e inovação eram realizadas nas sedes das multinacionais no exterior, a baixa integração vertical da cadeia produtiva, evidenciada pela grande dependência de insumos importados e voltada somente às etapas finais da produção (tais como rotulagem e embalagem), limitou o desenvolvimento da cadeia farmacêutica brasileira (PALMEIRA FILHO & PAN, 2003; PÓVOA et al., 2011).

Após a assinatura do acordo TRIPS (do inglês *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) e a consequente promulgação da Lei da Propriedade Industrial (LPI) em 1996, que serão tratados em detalhes no capítulo 2, foi possível considerar medicamentos como matéria patenteável. A partir desta radical mudança na legislação, parte das indústrias farmacêuticas multinacionais se aproveitou da proteção dos seus produtos por patente e passaram a simplesmente importá-los, não havendo mais a produção local (PÓVOA et al., 2011). Neste primeiro momento, o acordo TRIPS representou uma grande barreira tecnológica para as indústrias brasileiras, que inicialmente enfrentaram dificuldades para competir com indústrias multinacionais, principalmente em relação à inovação, pois a escala produtiva não permitia que as empresas nacionais criassem produtos

¹³ **Medicamento** - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Fonte: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.2>

¹⁴ **Insumo Farmacêutico** - droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes. Fonte: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.2>

inovadores em número suficiente para competir com as multinacionais. No entanto, em 1999, a promulgação da Lei de Genéricos (Lei 9787/99) permitiu, finalmente, o desenvolvimento do mercado farmacêutico interno, pois a capacidade de reproduzir medicamentos de referência já dominada garantiu uma vantagem comparativa, que favoreceu estas indústrias que produziriam genéricos (PÓVOA et al., 2011).

Embora tardio em relação a países como Estados Unidos e Japão, a abertura do mercado de genéricos foi o grande responsável pelo desenvolvimento das grandes indústrias brasileiras atuais. Apesar de ter um caráter extremamente social, pela minimização do preço dos medicamentos para o consumidor final, os genéricos alteraram a estrutura da indústria em favor das indústrias nacionais. Ao se especializarem a um mercado menos dinâmico, ou seja, para a produção de cópias de medicamentos, as indústrias brasileiras obtiveram vantagens comparativas garantidas por lei frente às multinacionais (PÓVOA et al., 2011).

A partir do impulso dado pela Lei de Genéricos, as indústrias brasileiras se desenvolveram rapidamente, conforme pode ser observado no quadro 2. Em 1998, antes da promulgação da lei, apenas uma empresa entre as dez maiores tinha capital nacional, a Aché. Em 2007, ou seja, após oito anos produzindo medicamentos genéricos, quatro das dez maiores empresas tinham participação de capital nacional, a saber: EMS Sigma Pharma, Aché, Medley e Eurofarma (CALIARI & RUIZ, 2010). Segundo o site da Pró-Genéricos¹⁵, 88% da oferta atual de medicamentos genéricos para o mercado interno vêm de empresas brasileiras.

Quadro 2: Comparação do número de empresas brasileiras entre as maiores empresas farmacêuticas do mercado nacional nos anos de 1998 e 2007

¹⁵ Fonte: <http://www.progenericos.org.br/index.php/mercado>

Empresas	País de Origem	Market Share (1998)	Empresas	País de Origem	Market Share (2007)
Novartis	Suíça	6,3%	EMS Sigma Pharma	Brasil	7,1%
Roche	Suíça	5,5%	Sanofi-Aventis	France	6,4%
Bristol-Meyers Squibb	EUA	5,4%	Ache	Brasil	5,6%
Hoechst Marion Roussel	Alemanha	5,2%	Medley	Brasil	5,5%
Aché/Prodome	Brasil	4,7%	Novartis	Suíça	4,4%
Janssen Cilag	Bélgica	3,7%	Eurofarma	Brasil	3,5%
Boehringer Ing.	Alemanha	3,7%	Pfizer	EUA	3,4%
Glaxo Wellcome	Grã-Bretanha	3,5%	Bayer Schering Plough	Alemanha	3,2%
Schering Plough	Alemanha	3,2%	Boehringer Ing.	Alemanha	2,6%
Eli Lilly	EUA	3,0%	Nycomed	Dinamarca	2,4%
Demais empresas		55,8%	Demais empresas	-	55,9%

Adaptado de Caliri & Ruiz (2010).

Nestes 14 anos de medicamentos genéricos, o mercado brasileiro cresceu e as indústrias de capital nacional se fortaleceram (conforme a figura 10 a seguir) alterando o equilíbrio de forças do setor, que antes era totalmente dominado pelas multinacionais. Até 2012, as empresas de capital nacional tinham cerca de 50% de participação no mercado e quase 25 bilhões de reais em vendas (PALMEIRA FILHO, 2013). Apesar do crescimento que permanece forte destas indústrias, uma vez que os genéricos respondem por 27,15% das vendas em unidades no conjunto do mercado farmacêutico, observa-se que, a curto prazo, não existem muitos medicamentos *blockbusters* com patentes a expirar, não sendo mais sustentável se manter apenas produzindo medicamentos genéricos, sendo assim necessário dar um passo a frente e investir no mercado de biossimilares (VALIM, 2013).

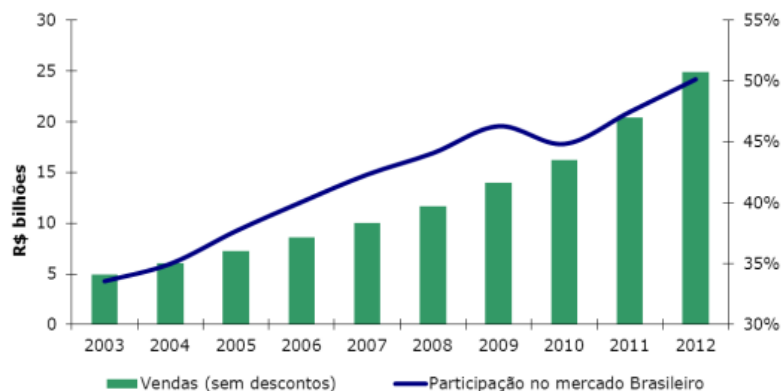
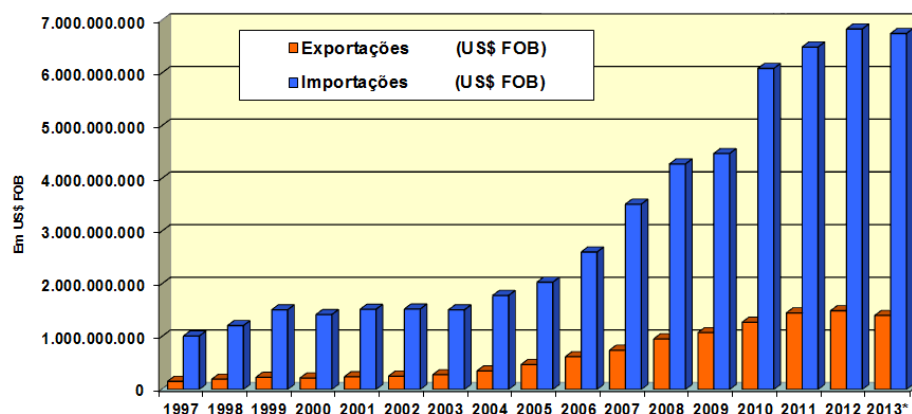


Figura 10: Fortalecimento das empresas de capital nacional (de 2003 a 2012) em bilhões de reais

Retirada de: Palmeira Filho (2013)

Além das próprias indústrias de genéricos, o governo brasileiro também é um grande interessado no desenvolvimento de biossimilares em território nacional, a fim de diminuir principalmente os gastos com importações. Considerando a curva de crescimento exponencial de importação de medicamentos para o SUS de 1997 até 2013, que incluem os biomedicamentos (Fig.11), os gastos até o mês de novembro de 2013 já se aproximavam dos \$ 7 bilhões de dólares. Os biomedicamentos, que estão incluídos na listagem de medicamentos de dispensação excepcional, consomem cerca de 40% dos recursos do Ministério da Saúde, apesar de representarem apenas 5% da quantidade adquirida (RONDON e MARTINS, 2013).



Fonte: MDIC/Secex/Sistema Alice
Elaboração: Sindusfarma / Gerência de Economia

* Janeiro à Novembro de 2013

Figura 11: Comparação entre os gastos de importação e exportação de medicamentos no Brasil durante o período de 1997 até 2013 (valores em dólares).

Retirada de <http://www.sindusfarmacomunica.org.br/indicadores-economicos/>.

Os medicamentos de dispensação excepcional foram aprovados inicialmente na Portaria GM nº 2.577 de 27 de Outubro de 2006, que definiu os objetivos e as responsabilidades dos estados e da União em relação ao denominado Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE). No sentido de aprimorar o CMDE, foi publicada a Portaria GM nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, que aprovou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), buscando a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, no âmbito ambulatorial de biomedicamentos voltados, por exemplo, ao tratamento do câncer e doenças inflamatórias crônicas¹⁶.

Conforme pode ser visto na figura 12, observa-se que, no período de 2003 a 2010, houve aumento percentual superior a 500% em relação ao gasto financeiro com medicamentos de alto custo (CEAF), passando de R\$ 516 milhões, em 2003, para R\$ 2,65 bilhões, em 2010. Para 2011, o orçamento aprovado foi de R\$ 3,03

¹⁶ Fonte: http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2010/relatorios/anexo1.pdf

bilhões. Este aumento nos gastos pode ser atribuído ao maior acesso da população aos biomedicamentos, uma vez que houve um crescimento exponencial no número de unidades farmacêuticas dispensadas aos usuários, passando de 132.102.077 unidades, em 2003, para aproximadamente 624.895.064, em 2010 e a ampliação do número de medicamentos, passando de 101 fármacos em 226 apresentações, em 2002, para 147 fármacos em 314 apresentações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

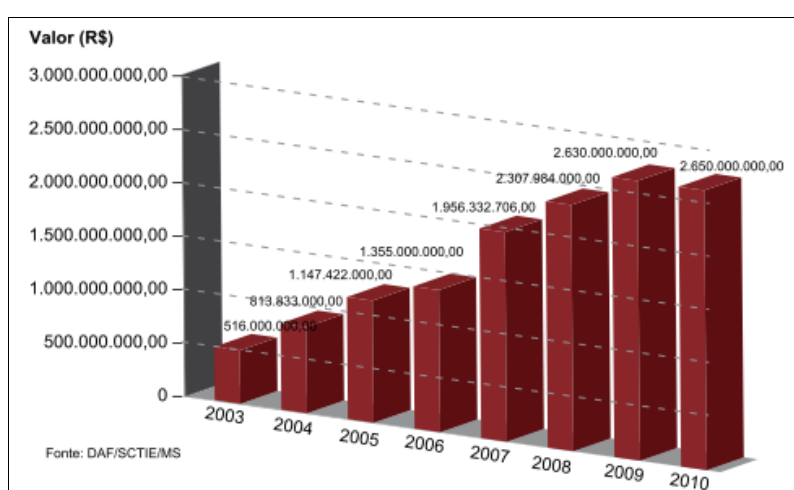


Figura 12: Evolução histórica dos recursos financeiros do Ministério da Saúde para o financiamento dos chamados medicamentos excepcionais, de 2003 até 2010. Adaptada de Ministério da Saúde (2010).

Com a finalidade de produzir tais medicamentos internamente, diminuindo os gastos com importações, gerando emprego e possibilitando o tratamento de milhares de pacientes que não são beneficiados hoje pelo SUS, há interesse do governo e das indústrias farmacêuticas de genéricos em investir no setor de biossimilares, que traria como retorno, conhecimento e, mais a longo prazo, inovação tecnológica (COSTA e YARAK, 2012). Por se tratarem de moléculas grandes e complexas, os biomedicamentos cujas patentes estão atualmente expirando abrem um novo campo para a imitação criativa e a possibilidade de aproximação da fronteira tecnológica (GOMES et al., 2012).

Segundo Asheim & Gertler (2005), quanto mais intensiva em conhecimento é a atividade econômica, mais concentrada em clusters ela tende a ser. Com o apoio do governo federal, as principais indústrias de genéricos se uniram, formando a Orygen Biotecnologia, atualmente composta apenas pela Eurofarma e Biolab; e a Bionovis, formada por EMS, Aché, Hypermarchas e União Química (VALIM, 2013). Buscando incentivar a união entre as farmacêuticas para estimular a competição com as grandes multinacionais de biotecnologia, o governo tentou formar apenas uma superfarmacêutica, que se chamaria BioBrasil e incluiria as oito principais indústrias brasileiras (Biolab, Cristália, Eurofarma, Libbs, Aché, EMS, União Química e Hypermarchas). No entanto, o bloco BioBrasil nem chegou a se formar por falta de afinidades (SCARAMUZZO, 2012).

Em vista do cenário da formação de dois clusters de capital 100% brasileiro e totalmente voltado para a produção de biossimilares, através do apoio do governo federal na realização de parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs) entre laboratórios públicos e privados com transferência de tecnologia, o país conta hoje com 90 PDPs articuladas pelo Ministério da Saúde, que envolvem a transferência de tecnologia de 77 produtos, com a participação de 70 parceiros (REZENDE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013),

Através do Plano Brasil Maior (PBM), que dá continuidade aos avanços obtidos com a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE) (2003-2007) e com a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP) (2008-2010), as PDPs têm como objetivo facilitar o acesso a tecnologias prioritárias, reduzir a vulnerabilidade do SUS a uma possível suspensão súbita de algum medicamento essencial produzido por laboratórios internacionais, reduzir os preços de produtos estratégicos para saúde e internalizar o desenvolvimento de novas tecnologias de

alto valor agregado, induzindo à inovação (REZENDE, 2012). De acordo com o artigo 2º da Portaria nº 837, de 18 de Abril de 2012, que define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP):

“As PDP são parcerias realizadas entre instituições públicas e entidades privadas com vistas ao acesso a tecnologias prioritárias, à redução da vulnerabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) a longo prazo e à racionalização e redução de preços de produtos estratégicos para saúde, com o comprometimento de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado.” (Artigo 2º Portaria nº 837 de 18/04/2012)

Os arranjos para implementação das PDPs, definidos pelo Ministério da Saúde, envolvem mais de um laboratório público e privado para o desenvolvimento de cada produto. Assim, cada laboratório privado tem uma parte das vendas do medicamento ao Ministério da Saúde garantida conforme a sua capacidade de produção. Com o estímulo à concorrência, o governo visa reduzir os custos e o prazo de conclusão do processo de transferência tecnológica, que normalmente não deve exceder cinco anos até ser concluído (RONDON e MARTINS, 2013).

Segundo Gadelha (2013), a política de desenvolvimento produtivo integra as políticas industrial, tecnológica, social e de saúde, procurando observar a saúde como um setor estratégico para o desenvolvimento do país. A partir desta iniciativa do governo, foi possível mudar a lei de compras brasileira (Lei nº 8.666 de 21/06/1993, posteriormente alterada pela Lei nº 12.349, 15/12/2010) que incorporou a possibilidade de se fazer encomenda tecnológica no caso de produto estratégico para saúde (GADELHA, 2013).

Conforme previsto no artigo 20 da Lei nº 10.973 de 2004 (Lei da Inovação), a encomenda tecnológica pode ser realizada por órgãos e entidades da administração pública por meio de contratos com empresas privadas para realização de projetos que envolvam alto risco tecnológico, como ocorre no caso do setor de biossimilares.

Apesar de não muito usado, talvez por desconhecimento da Lei da Inovação, o mecanismo de encomenda tecnológica¹⁷ conta com o investimento do BNDES (Profarma Inovação), que em caso de sucesso participa do lucro das vendas do produto inovador desenvolvido ou arcando com o prejuízo dos projetos que tenham fracassado, não sendo necessário ressarcimento.

De acordo com a última reunião, em junho de 2013, do Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), formado por diversos ministérios e instituições públicas financiadoras e reguladoras, a segunda geração das PDPs está se iniciando, ao mesmo tempo em que um pacote de programas de financiamento para a fabricação de produtos biotecnológicos, que inclui o Profarma Biotecnologia, um subprograma do Profarma III do BNDES, e o BNDES Profarma é lançado. Gadelha esclarece que a primeira geração das PDPs que se baseou na política clássica de substituição de importações, agora dá lugar ao desenvolvimento tecnológico da biotecnologia (GADELHA, 2013).

Com as parcerias mais recentemente firmadas, o Brasil passará a produzir 21 produtos biológicos de alta tecnologia e alto custo (excetuando-se as vacinas) conforme exemplos no quadro 3, o que representará uma economia estimada em R\$ 3 bilhões por ano em importações e reduzindo, conseqüentemente, o déficit da balança comercial em US\$ 3 bilhões, sendo metade, ou seja, US\$ 1,5 bilhão em tecnologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Quadro 3: Resumo das PDPs consolidadas para a produção nacional de biossimilares (até o final de 2013)

Parceiros Privados	Parceiros Públicos	Medicamentos	Tratamento	Fonte
--------------------	--------------------	--------------	------------	-------

¹⁷ Fonte: http://arquivopdf.sebrae.com.br/customizado/inovacao/acesse/apoio-e-fomento/128-54-conheca-a-encomenda-tecnologica-com-risco-compartil/integra_bia/ident_unico/12854

Libbs	Ministério da Saúde	Tacrolimo	Imunosupressor para transplantes de rim e fígado	http://www.abifina.org.br/noticias.asp?secao=21&noticia=2122
Merck Serono + Bionovis	Ministério da Saúde + Fiocruz + Instituto Vital Brazil (IVB)	Etanercepte, Rituximabe, Bevacizumabe, Cetuximabe, Infliximabe e Trastuzumabe	Câncer e artrite reumatoide	http://saudeweb.com.br/40272/ministerio-atrai-investimento-de-r-1-bilhao-para-medicamentos-biologicos/
Cristália	Hemobrás	Fator VII recombinante	Hemofilia	http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/10405/162/ministerio-da-saude-vaiinvestir-r%24-35-bi-ate-2016.html
Baxter	Hemobrás	Fator VIII recombinante	Hemofilia	Idem acima
Ache	Biomanguinhos	Betainterferona 1a	Esclerose múltipla	Idem
Cristália	Lafepe	Toxina botulínica	Relaxante muscular	Idem
Pfizer + Protalix	Biomanguinhos	Taliglucrase alfa	Doença de Gaucher	Idem
Bionovis	Biomanguinhos	Rituximabe	Artrite reumatoide / câncer	Idem
Indar / Biomm	Ministério da Saúde e Farmanguinhos	Insulina	Diabetes	Idem
NT Pharma, United Biotec	Fiocruz	L-Asparaginase	Leucemia aguda infantil.	http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/11454/162/brazil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos.html
Libbs, Mabxience	Bahiafarma	Trastuzumabe	Oncológico	http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/11454/162/brazil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos.html
Orygen, Alteogen	Biomanguinhos			
Bionovis	IVB,			
Libbs, Mabxience	Biomanguinhos	Cetuximabe		
	Butantan			
Eurofarma	Biomanguinhos	Filgrastima		
Bionovis	IVB,	Rituximabe	Oncológico/Artrite Reumatóide	
Libbs, Mabxience	Biomanguinhos			
	Butantan			
Orygen, Alteogen	Biomanguinhos	Adalimumabe	Artrite Reumatóide	
PharmaPraxis	IVB			
Libbs, Mabxience/Chemo	Bahiafarma			
UCB Pharma, Meizler	Biomanguinhos	Certolizumabe		

Bionovis	IVB,		
Libbs,	Biomanguinhos		
Mabxience/Chemo	Butantan	Etanercepte	
Orygen, Alteogen	Bahiafarma		
Bionovis	IVB,	Infliximabe	
	Biomanguinhos		
Cristália	Biomanguinhos	Somatropina	Hormônio do Crescimento
Pfizer	Funed		
Biocad	Tecpar		
Libbs, Mabxience	Butantan	Bevacizumabe	Oncológico para Degeneração Macular Relacionada à Idade
Orygen,	Biomanguinhos		
Alteogen	IVB		
Bionovis			
Cristália	Hemobrás,	Cola de fibrina	Cicatrizante
	IBMP		

Fonte: Elaboração própria a partir de informações coletadas do site do Ministério da Saúde e da ABIFINA.

A partir das informações do quadro 3, é possível notar que grandes avanços já estão sendo observados em relação às parcerias entre laboratórios privados e públicos para a produção de biomedicamentos. De acordo com dados do Ministério da Saúde¹⁸, de janeiro de 2014, 17 produtos das PDPs já estão registrados na ANVISA, a saber, Clozapina, Donepezila, Leflunomida, Mesilato de Imatinibe, Olanzapina, Pramipexol, Quetiapina, Riluzol, Rivastigmina, Tacrolimo, Tenofovir, Toxina Botulínica, três vacinas e equipamentos médicos, como o DIU e aparelhos auditivos. Além disso, 11 produtos já estão sendo fornecidos ao SUS via PDP (Clozapina, Mesilato de Imatinibe, Olanzapina, Quetiapina, Rivastigmina, Tacrolimo, Tenofovir, Toxina Botulínica e três vacinas), gerando uma economia de R\$ 550 milhões / ano. Nesta segunda geração das PDPs, o Ministério da Saúde terá como

¹⁸Fonte: <http://www.firjan.org.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?fileId=2C908CEC442B6391014446B25FD16A11>

foco a inovação e competição entre as empresas, que deverão disputar o mercado entre si, fornecendo produtos de qualidade e com preços competitivos.

1.3 INOVAÇÃO E COMPETITIVIDADE NO SETOR DE BIOLÓGICOS

1.3.1 Embasamento teórico

O avanço científico e tecnológico alcançado e transformado em produtos farmacêuticos na atualidade constitui uma contribuição incontestável para a melhoria da qualidade de vida da população mundial. Como observado em outras áreas, como a microeletrônica e a área de tecnologia da informação, a inovação na ciência e na medicina constitui o dínamo da economia atual, que é sustentada pelo sistema capitalista de desenvolvimento (CASAS, 2009).

Desde o início do século XX, o conceito de inovação tem sido objeto de estudo da teoria do desenvolvimento econômico elaborada pelo economista Joseph Alois Schumpeter, dentro do modelo capitalista no início da revolução industrial. Para Schumpeter, o elemento motriz da evolução do capitalismo é a inovação, que pode ser realizada através da introdução de novas técnicas ou bens de produção, ou mesmo pelo surgimento de novos mercados e fontes de matérias-primas. A inovação tecnológica criaria uma ruptura no sistema econômico, tirando-o do estado de equilíbrio, alterando padrões de produção e diferenciando as firmas, que tem um papel ativo no progresso tecnológico, por serem o “lócus” da atividade inovativa (SCHUMPETER, 1997; DOS SANTOS, 2011; VIEIRA, 2010).

Segundo Salles-Filho (1993), Schumpeter ainda associou a intensidade de inovação ao tamanho das empresas, ou seja, quanto maior a intensidade de inovações, maior a empresa. Segundo Schumpeter (2003), o oligopólio e o progresso técnico possuem uma relação de reciprocidade, uma vez que o processo de diferenciação do produto conduz à expansão e à criação de novos mercados

oligopolistas, ao mesmo tempo em que os altos custos de P&D, necessários para a sobrevivência das empresas nos mercados dinâmicos, exigem a presença das grandes empresas. A partir desta associação, é possível fazer um paralelo com a realidade atual das grandes indústrias, principalmente do setor farmacêutico, intensivo em tecnologia e muito receptivo e demandante de inovações, que com o esgotamento das trajetórias tecnológicas, tem buscado na biotecnologia novas fontes de inovação tecnológica para o aumento dos lucros utilizando recursos próprios para P&D (VARGAS et al., 2010). As inovações obtidas deste investimento proporcionam vantagens competitivas em relação aos seus concorrentes, o que tende a aumentar o tamanho da empresa e, conseqüentemente, concentrar o mercado em oligopólios (SCHUMPETER, 2003; TIGRE, 2005; DOS SANTOS, 2011).

Através da observação dos ciclos econômicos, Schumpeter associa a fase de prosperidade da economia a intensas atividades de inovação e difusão tecnológicas, enquanto que a fase de depressão decorreria da falta de soluções para as mudanças impostas pelo mercado. Desta forma, o período de depressão econômica surge durante o espaço de tempo onde as antigas formas de produção estão sendo substituídas por firmas inovadoras já maduras ou por novas firmas, que entram no mercado acompanhando o novo estágio tecnológico. Esse processo, onde as firmas inovadoras se destacam enquanto outras vão à falência por não terem se adequadado às novas tecnologias, foi chamado por Schumpeter de “destruição criadora” (SCHUMPETER, 1997; VIEIRA, 2010).

Sobre o processo de inovação, Schumpeter definiu conceitos básicos como a invenção (a ideia para a exploração comercial), a inovação (exploração comercial) que pode ser radical (que se traduz em grandes mudanças no sistema econômico)

ou incremental (melhorias das inovações radicais) e a difusão (propagação de novos produtos e processos pelo mercado) (DOS SANTOS, 2011).

Com a finalidade de reforçar e ampliar o pensamento de Schumpeter, a abordagem neoschumpeteriana ou evolucionista possibilitou observar a firma em termos dinâmicos, mostrando a permanente busca por introduzir mudanças em seus produtos e processos produtivos em um ambiente de seleção de mercado (VIEIRA, 2010). Dessa forma, para esclarecer o processo evolutivo das firmas, Dosi (1982) faz uma analogia com o significado de “paradigma científico” definido por Thomas Kuhn para elaborar o conceito de paradigma tecnológico.

Na concepção de Dosi (1982), a tecnologia é um conjunto de partes do conhecimento teórico ou prático, que envolve desde procedimentos, métodos, experiências, *know-how* até aparelhos e equipamentos obtidos através do dito conhecimento. Dessa forma, através da analogia entre tecnologia e ciência, o conceito de paradigma tecnológico está relacionado com a produção do conhecimento tecnológico, sendo definido como:

O paradigma tecnológico é por sua vez definido como um “modelo” ou um “padrão” de soluções de um conjunto selecionado de problemas de ordem técnica, com base em princípios selecionados e derivados do conhecimento científico e das práticas produtivas (DOSI, 1982, p.152).

Assim, o paradigma tecnológico define as direções das mudanças tecnológicas a serem seguidas e aquelas a serem negligenciadas. Os paradigmas geram o conceito de trajetórias tecnológicas, que são formadas por inovações incrementais e / ou radicais resultantes da habilidade e capacidade das organizações em detectar novas oportunidades, solucionando problemas específicos no interior do próprio paradigma e, por fim, orientando as direções segundo as quais a mudança técnica se efetiva no tempo (DOSI, 1982; VIEIRA, 2010).

O conceito de paradigma tecnoeconômico, proposto por Freeman e Perez em 1988, amplia o conceito de paradigma tecnológico ao incluir, na análise do processo competitivo, outros elementos além do progresso técnico. Os autores sugerem que o conceito de paradigma tecnológico restringiria as mudanças técnicas a alterações somente em produtos e processos produtivos, não levando em consideração fatores econômicos associados às condições de produção e distribuição, que são omitidos na análise de Dosi (FREEMAN e PEREZ, 1988). Assim, o paradigma tecnoeconômico não é a simples abertura de uma nova gama de possibilidades técnicas, pois à medida que cada fator-chave (que representam o conjunto específico de insumos necessários para cada paradigma, por exemplo, microprocessadores no paradigma de tecnologias da informação e comunicação) requer uma nova infraestrutura e mudanças organizacionais, há períodos de transição e incerteza, nos quais paradigmas antigos e dominantes coexistem com novos paradigmas emergentes. Desta forma, um novo paradigma não apenas propicia o surgimento de novas indústrias como renova e transforma as indústrias maduras já existentes (PEREZ, 1992).

Analogamente ao que ocorreu na indústria microeletrônica, a biotecnologia, e consequentemente a nascente indústria de biomedicamentos, que se utiliza dos seus conhecimentos para a produção de novos fármacos, representa um novo paradigma tecnoeconômico para a indústria farmacêutica convencional (PEREZ, 1992; PEREZ, 2009).

1.3.2 Perfil de inovação da indústria farmacêutica de biológicos

Durante as últimas três décadas do século XX, a indústria de biotecnologia se fortalecia a partir do desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante e da tecnologia dos hibridomas para a produção de anticorpos monoclonais, que foram

determinantes para o início da revolução biotecnológica (PISANO, 1991). Tendo acesso a estas novas tecnologias, que foram amplamente difundidas, diversas novas empresas voltadas para a pesquisa em biotecnologia foram criadas. De acordo com Zucker e Darby (1997), as empresas de biotecnologia se mostravam dependentes do seu capital intelectual e de suas redes de colaboração devido à alta complexidade de sua pesquisa. Assim o “locus” da inovação para as empresas de biotecnologia se concentrou nas universidades e centros de pesquisa, que detinham o conhecimento fundamental para o avanço nas pesquisas, contrariando, desta forma, o que diz Schumpeter.

As recém-fundadas empresas dedicadas à biotecnologia se tornaram neste período, talvez não intencionalmente, um setor de fornecimento de P&D especializado, tendo como demandantes as grandes indústrias farmacêuticas que, em troca de *know-how* e produtos biotecnológicos inovadores licenciados, forneciam, além de capital, toda a estrutura de produção, realização de testes clínicos, gerenciamento de assuntos regulatórios e rede de distribuição (PISANO, 1991). Para que as empresas de biotecnologia internalizassem toda a infraestrutura necessária para desenvolver e comercializar um novo biomedicamento de forma independente, seria necessário um investimento muito elevado, além de experiência e capacidade, que vão sendo internalizados ao longo de anos (PISANO, 1991). Assim, para as grandes farmacêuticas, comprar de fora a pesquisa de novos produtos biotecnológicos já em estágio avançado era vantajoso, pois facilitava o acesso a uma tecnologia completamente nova, dominada somente pelas pequenas empresas de biotecnologia. Com o passar dos anos, as empresas de biotecnologia iniciaram a verticalização da sua produção, ou seja, tornaram-se mais independentes quanto a algumas etapas da produção dos biomedicamentos a fim de

economizar custos de transação, tais como a dificuldade de transferir o conhecimento tácito (*know-how*) desenvolvido ao parceiro comercial, possíveis problemas burocráticos em relação à titularidade dos direitos de propriedade intelectual e do registro de comercialização (PISANO, 1991).

Devido à complexidade do bioprocessos de, por exemplo, proteínas geneticamente modificadas, o desenvolvimento dos primeiros biomedicamentos foi definido a partir da experiência adquirida por tentativa e erro ou *learning-by-doing* (PISANO, 1991). Desta forma, considerando a natureza tácita e complexa da tecnologia envolvida na produção de biomedicamentos, aprendida ao longo de anos de experiência, e que inicialmente dependia intimamente da experiência dos cientistas e engenheiros envolvidos, era praticamente impossível transferir todo o conhecimento adquirido a um parceiro comercial, da mesma forma que uma grande indústria farmacêutica levaria igualmente muitos anos para acumular conhecimento em biotecnologia para produção própria de biomedicamentos (PISANO, 1991). De acordo com Chandler (2005), poucas firmas baseadas em biotecnologia conseguiram crescer como firmas independentes a nível mundial, sendo os casos de maior sucesso a Amgen e a Genentech.

Nesse impasse, a estratégia adotada, apesar de perigosa para as farmacêuticas, foi adquirir e assimilar ao seu *core business*¹⁹ as empresas de biotecnologia, através de fusões e aquisições (PISANO, 1991).

Conforme Glick (2012) apesar de o conceito de “destruição criativa” de Schumpeter ser aplicável ao setor de biotecnologia, o que mais tem se observado é o que se pode chamar de “aquisição criativa”. Em outras palavras, as empresas

¹⁹ Core business: Área ou atividade principal para qual a empresa foi fundada ou onde as principais operações comerciais se concentram.

Fonte: <http://www.businessdictionary.com/definition/core-business.html>

bem-sucedidas não conduzem necessariamente à falência de outras empresas, mas, sim, à sua própria aquisição por empresas de maior porte. A aquisição criativa se dá em função do grande potencial de crescimento da indústria de biotecnologia.

Como exemplo, Glick (2012) cita algumas fusões e aquisições bem sucedidas e muito relevantes para o setor de biomedicamentos, tais como a aquisição da Chiron pela Novartis em 2006, a aquisição da MedImmune pela AstraZeneca em 2007, a aquisição da Millenium pela Takeda em 2008, a aquisição da Genentech pela Roche em 2009 e, durante o ano de 2011, a aquisição da Genzyme pela Sanofi-Aventis e da Cephalon pela Teva. Apesar da presença de ambas as situações de aquisição criativa e destruição criativa, o número de empresas de biotecnologia permanece relativamente constante (GLICK, 2012). Ainda de acordo com Glick (2012), o número total de empresas de biotecnologia públicas e privadas nos EUA totalizava 1.699, 1.914, e 1.879 nos anos de 2009, 2010 e 2011, respectivamente. Assim, considerando que o setor de biotecnologia ainda é imaturo, há uma tendência das empresas de biotecnologia de sucesso de serem continuamente adquiridas por grandes laboratórios farmacêuticos, levando à concentração regional de empresas de biotecnologia em clusters inovadores, como condição facilitadora para a ocorrência da inovação (HASENCLEVER, 2012).

1.3.3 Perfil de inovação da indústria farmacêutica de biossimilares

Como consequência da expiração das patentes de diversos biomedicamentos, o mercado de biossimilares abre uma brecha para mercados emergentes, como o Brasil, adquirirem competitividade através da atualização de suas indústrias existentes e enfrentarem a concorrência dos países industrializados (HASENCLEVER, 2012).

Em economias de países como o Brasil, que estão distantes da fronteira da liderança tecnológica, onde os setores predominantes não exigem alta tecnologia, a integração universidade-empresa é baixa e, conseqüentemente, a atividade inovadora muito pequena, com grande dependência da transferência de tecnologia e de outros conhecimentos economicamente relevantes provenientes de economias mais avançadas, para que haja uma mudança tecnológica (GODINHO, 2003).

Assim, para o desenvolvimento das versões de biossimilares em território brasileiro seria necessária a “imitação criativa”, que, segundo Kim (1997), envolve níveis substanciais de inovação e permite o *catching-up* tecnológico de países em industrialização, tal como ocorreu na Coreia do Sul da década de 80.

De acordo com Marques (2004) (apud DRUCKER, 1986) há vantagens em ser o imitador ao invés do pioneiro, pois se torna possível compreender melhor o que a inovação representa para os consumidores, detectando os aspectos apreciados e aqueles que precisam ser alterados. O imitador, explorando o sucesso do pioneiro, tem a possibilidade de lançar um produto superior ao inovador, com grandes chances de aceitação por parte dos consumidores, os quais já terão conhecimento anterior obtido a partir do marketing do produto / processo pioneiros (MARQUES, 2004 apud DRUCKER, 1986). Assim, o imitador criativo conta com uma janela de oportunidades aberta sem ter de fato contribuído para o sucesso do produto / processo, uma vez que a incerteza associada ao lançamento do mesmo, bem como os custos de inovação foram praticamente financiados pelo inovador (MARQUES, 2004 apud DRUCKER, 1986).

Apesar de ser aparentemente realizada somente por países emergentes, como China, Índia, Argentina e Coreia, a imitação criativa é empregada amplamente no setor de biossimilares em países desenvolvidos, como Alemanha (maior

exportador de biossimilares), Israel e Canadá (NIOSI, 2012). Isto se deve ao fato de que inovações incrementais não apenas são mais abundantes que inovações radicais, mas também por uma estratégia mais inteligente e barata de aperfeiçoar produtos e processos já existentes para maximização dos lucros (KIM, 1997).

Assim, considerando que a imitação criativa trata da introdução de alterações nas características de um produto / processo pioneiro, que se adapta a novas necessidades do mercado, a indústria de biossimilares introduz a inovação por meio da observação e imitação do produto inovador, sendo uma forma de reinventar o biomedicamento pioneiro. Com a acumulação progressiva de novos conhecimentos, o imitador passa a introduzir pequenas modificações, melhorias incrementais que permitem progressivamente adquirir capacidade de diferenciação do produto inovador e amadurecer competências que permitirão que o Brasil mude o seu status de imitador para inovador.

CAPÍTULO 2. POLÍTICAS PÚBLICAS E MARCOS REGULATÓRIOS PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE BIOSSIMILARES BRASILEIRA

2.1 HISTÓRICO DAS PRINCIPAIS POLÍTICAS PÚBLICAS

Com o início do processo gradual de abertura econômica, a partir de 1988, após várias décadas em que manteve o mercado fortemente protegido, o governo brasileiro reduziu gradualmente as tarifas de importação e o grau de proteção da indústria local e eliminou as principais barreiras não tarifárias (SUZIGAN, 1997). Estas medidas afetaram negativamente todos os setores produtivos do país, principalmente o setor de farmoquímicos que, por não se encontrar ainda consolidado, perdeu mercado para empresas da China e Índia, por exemplo, que passaram a exportar insumos farmacêuticos a preços muito baixos e de qualidade duvidosa para as grandes empresas multinacionais que se encontravam no Brasil,

estabelecendo uma concorrência desleal (SUZIGAN, 1997). O crescimento do mercado de medicamentos influenciou o crescimento das importações de fármacos, tanto por empresas nacionais como internacionais, já que era necessário suprir a grande demanda (GONZÁLEZ, 1999). Com a estabilização da economia após o Plano Real, em 1994, o segmento produtor de medicamentos e outros segmentos interessados iniciam uma forte pressão sobre o governo brasileiro a fim de adotar uma lei de propriedade industrial (GONZÁLEZ, 1999). Com a assinatura do acordo TRIPS, foi aprovada, em 14 de maio de 1996, pelo Congresso Nacional, a Lei nº 9.279 (LPI), que trata da proteção da propriedade industrial, e que entraria em vigor em 15 de maio de 1997. A partir deste momento, o Brasil passou a reconhecer patentes de medicamentos e de produtos químicos, farmacêuticos e alimentícios (GONZÁLEZ, 1999). Com a proteção patentária em território nacional e a garantia de lucros, foram atraídos investimentos para o país, entretanto a indústria farmacêutica foi gradativamente transformada em uma grande plataforma fabril, uma vez que pouco se investiu em P&D (GONZÁLEZ, 1999).

Diversos marcos regulatórios e políticas públicas gradativamente transformaram a indústria farmacêutica pós-LPI na indústria que hoje tenta se inserir no mercado de biossimilares (Fig.13).

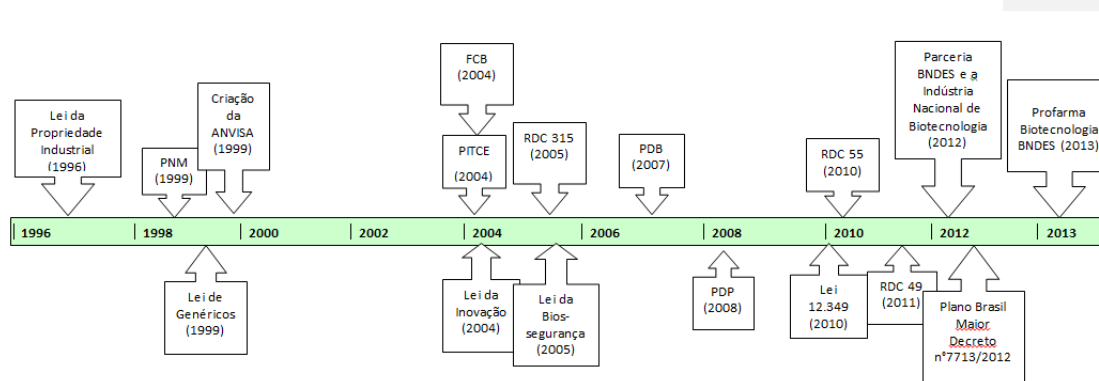


Figura 13: Linha do tempo com os principais marcos regulatórios e políticas públicas relacionados à biotecnologia.

Fonte: Elaboração própria.

2.1.1 A indústria de genéricos no Brasil a partir da lei nº 9.787/99

A Lei dos Genéricos (Lei 9.787/99) instituída em 10 de fevereiro e regulamentada em 10 de agosto de 1999 foi uma tentativa de ampliar a acessibilidade aos medicamentos no Brasil, sendo também vista como uma oportunidade de crescimento para as indústrias nacionais capazes de aproveitar a conjuntura por ela criada (FURTADO, 2009). O aumento da renda média da população e a introdução no mercado de medicamentos genéricos com preços no mínimo 35% menores do que os dos medicamentos de referência foram os dois elementos cruciais para a expansão do mercado farmacêutico (INTERFARMA^a, 2012).

No entanto, apesar da forte expansão do mercado farmacêutico na última década, conforme pode ser visto na figura 14, o desafio de qualificar tecnologicamente seu parque industrial permanece, uma vez que o Brasil ainda não produz quantidade relevante de fármacos ou medicamentos de alta complexidade, como biomedicamentos. Isto é, a capacidade do parque industrial nacional não se alterou e ainda é focada essencialmente em medicamentos genéricos e básicos²⁰ (INTERFARMA^a, 2012). Considerando que a cadeia farmacêutica pode ser dividida em quatro estágios produtivos, a saber: i) pesquisa e desenvolvimento de fármacos ou insumos farmacêuticos ativos (IFAs); ii) produção em escala dos IFAs; iii) utilização dos IFAs para produção de medicamentos; e iv) estratégia de marketing e

²⁰ O Componente Básico da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS, destina-se ao fornecimento dos medicamentos e insumos para o tratamento precoce e adequado dos problemas mais comuns e/ou prioritários, passíveis de atendimento em nível primário.

Fonte: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/acoes/assistencia-farmaceutica/componente-basico-da-assistencia-farmaceutica?br.com.mmcafe.mmpublish.core.entity.Folder%20:%20PERFIL%20-%20Id:%2081>

comercialização dos medicamentos, o Brasil possui expertise apenas nos dois últimos estágios da cadeia (INTERFARMA^a, 2012).

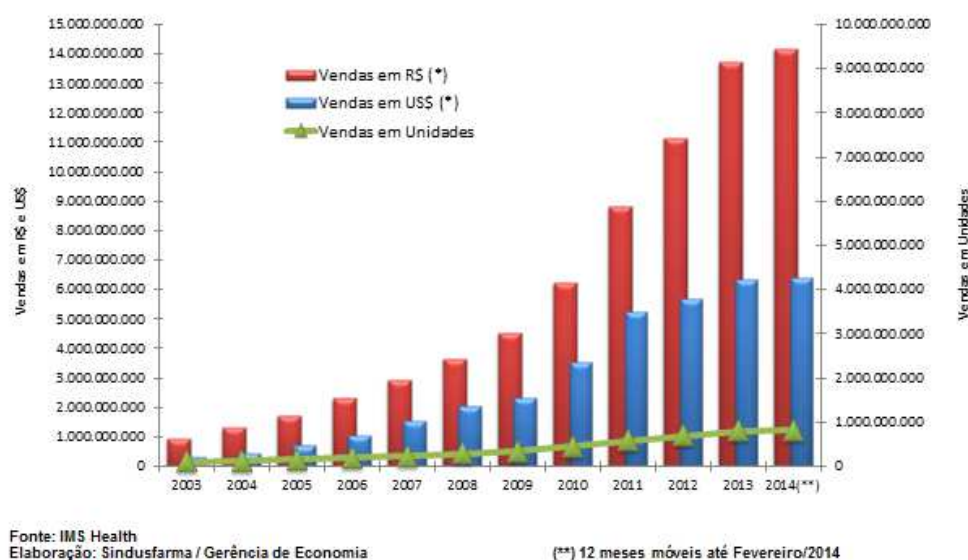


Figura 14: A evolução da participação dos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro de 2003 a 2014 (em R\$ milhões).

Retirada de: <http://www.sindusfarmacomunica.org.br/indicadores-economicos/>.

Como destacam Fardelone e Branchi (2006), a especialização na produção de medicamentos genéricos, embora represente uma especialização em produtos de baixa complexidade tecnológica, foi a forma encontrada pelas indústrias para evoluírem dentro do que era possível naquele momento. Mesmo reconhecendo as restritas possibilidades que oferecem os genéricos, em uma indústria internacional altamente competitiva, estes foram fundamentais para alavancar a indústria nacional e permitir um passo à frente, na direção dos biossimilares (PAGOLA, 2012).

2.1.2 – Políticas industriais de desenvolvimento de biológicos

A partir de 2002, iniciou-se a reestruturação das políticas públicas pró-inovação, associadas ao desenvolvimento produtivo e social, como parte de uma nova proposta de desenvolvimento nacional. O governo federal, com a finalidade de

fomentar a realização de atividades científicas e tecnológicas e incentivar a aproximação com instituições públicas de ensino e pesquisa instalou, em maio de 2003, o Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica (FCCPF), que constituiu uma das principais fontes de informação que subsidiou o processo de formulação da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), publicada em 2004 (FURTADO, 2009).

Desta forma, a PITCE representou a retomada das políticas de CT&I, uma vez que fixou os grandes objetivos no aumento da produção nacional de fármacos e intermediários de síntese, para atender a produção de genéricos e reduzir o déficit da balança comercial, fomentar a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico de fármacos e medicamentos e garantir o acesso integral da população à medicamentos seguros e eficazes. A partir da PITCE, a biotecnologia foi reconhecida como um paradigma tecnológico emergente, sendo considerada uma área estratégica ou “portadora de futuro” (PAGOLA, 2012).

A partir da PITCE, foi criado em 2004 o Fórum de Competitividade em Biotecnologia (FCB), para impulsionar uma série de políticas e atividades voltadas especificamente para o desenvolvimento da biotecnologia no Brasil, como o estabelecimento de relações entre instituições científicas e tecnológicas, empresas e o governo. O Fórum procurou integrar estes atores e promover o desenvolvimento das capacidades existentes no país (PAGOLA, 2012), identificando gargalos e oportunidades para os diversos setores que utilizam a biotecnologia no país.

Os trabalhos do FCB resultaram em um documento denominado “Estratégia Nacional de Biotecnologia”²¹, que foi estruturado de forma a apresentar o compromisso oficial do governo com o desenvolvimento da bioindústria brasileira,

²¹ Fonte: <http://www.inovacao.unicamp.br/report/inte-estrategia060710.pdf>

apresentando um plano de ações, que contém uma série de diretrizes, objetivos específicos, ações estratégicas para alcançá-los e custos estimados para cada uma das áreas priorizadas no Fórum.

Este documento constituiu a base para a formulação da Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (PDB), oficializada pelo Decreto nº 6041, de 8 de fevereiro de 2007, em consonância com a PITCE (ABDI, 2010). A PDB estabeleceu como prioridade a formação e capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de C&T; o aprimoramento da legislação e do marco regulatório da biotecnologia (onde cinco aspectos foram destacados: a propriedade intelectual; o acesso ao patrimônio genético e repartição de benefícios; a Lei de Biossegurança; a Certificação de Material Biológico e a Lei de Inovação) e a promoção da cultura da inovação, a fim de assegurar maior competitividade à biotecnologia nacional (CGEE, 2006). Com a finalidade de monitorar e avaliar a implementação da PDB, foi criado o Comitê Nacional de Biotecnologia²², através do qual os assuntos discutidos no FCB e nos seus Grupos de Trabalho alcançam o governo federal (PAGOLA, 2012).

Aliada à PDB e à PITCE, a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP), lançada em maio de 2008, apresentou um novo plano de política industrial, voltado a estimular as exportações, os investimentos, a pesquisa e a inovação. Em comparação à PITCE, a PDP reuniu um conjunto de medidas mais ambiciosas, mais abrangentes e visando serem mais articuladas entre si, conforme resumido na figura

²² O Comitê Nacional de Biotecnologia coordena a implementação da Política de Desenvolvimento da Biotecnologia (PDB), visando o desenvolvimento da indústria brasileira e a utilização da biotecnologia pela sociedade. Atualmente o Comitê é composto por 21 membros de diversas esferas do governo federal, com representantes do MDIC, que o coordena, da Casa Civil e dos Ministérios da Saúde, Ciência e Tecnologia, Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Meio Ambiente, Educação, Desenvolvimento Agrário, Justiça, Defesa e Pesca e Aquicultura. Além destes, conta também com representantes do INPI, ANVISA, CNPq, Embrapa, BNDES, FINEP, CAPES, FIOCRUZ, INMETRO e ABDI, sua Secretaria Executiva.

15 (INTERFARMA^a, 2012). Um dos avanços mais notáveis da PDP em relação à PITCE, que favoreceu a produção nacional de biomedicamentos, foi a ampliação do escopo da cadeia farmacêutica, que na PITCE incluía apenas fármacos e medicamentos acabados. A partir da PDP, instituiu-se o conceito de complexo industrial da saúde, que expande as ações do governo aos segmentos de vacinas e soros, hemoderivados, medicamentos produzidos por rota biotecnológica, kits de diagnósticos e equipamentos médicos (INTERFARMA^a, 2012).

PITCE	PDP
■ Garantir acesso integral a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade. ■ Estruturar política de assistência farmacêutica. ■ Reduzir déficit da balança comercial de medicamentos e farmoquímicos. ■ Aumentar a produção nacional de fármacos para medicamentos essenciais e/ou genéricos, bem como viabilizar a produção de fármacos e intermediários de síntese, para atender à produção dos genéricos. ■ Aumentar investimento tecnológico para sintetizar novos produtos a partir da melhoria dos já existentes. ■ Fomentar pesquisa e desenvolvimento tecnológico de fármacos e medicamentos.	■ Diminuir a vulnerabilidade da Política Nacional de Saúde. ■ Elevar investimento em inovação. ■ Aumentar e diversificar exportações. ■ Adensar cadeia produtiva do Complexo Industrial da Saúde e fortalecer empresas nacionais. ■ Fortalecer, expandir e modernizar a gestão da rede de laboratórios públicos. ■ Atrair produção e centros de P&D de empresas estrangeiras tecnologicamente avançadas.

Fonte: Fórum de Competitividade do setor farmacêutico, Relatório de Acompanhamento da PDP-MDIC.

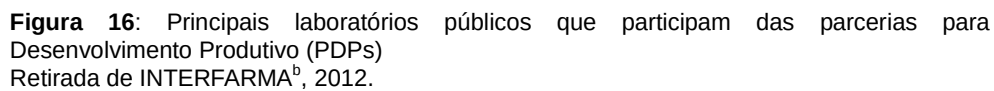
Figura 15: Principais objetivos e desafios das políticas industriais para o setor farmacêutico - comparação entre a PITCE e a PDP. Retirada de INTERFARMA^a, 2012.

A PDP ressaltou alguns avanços como, por exemplo, o fortalecimento da coordenação entre diferentes instituições do governo e o diálogo com o setor privado, buscando assim a construção da competitividade de longo prazo, por meio da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI), instituição criada com a PITCE. Ainda, a PDP procurou promover o amadurecimento dos instrumentos de financiamento, como o PROFARMA e as linhas de subvenção da FINEP, e os de fomento, como o uso do poder de compra governamental para encomendas

tecnológicas e parcerias entre laboratórios públicos e privados, que serão abordados adiante (INTERFARMA^a, 2012).

Em particular, o modelo proposto pela PDP para a realização de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs) visa reduzir a dependência do país de medicamentos e insumos importados e desenvolver a indústria farmacêutica nacional. Neste contexto, o governo tem discutido e desenvolvido alternativas que atraíam investimentos privados para a indústria farmacêutica, visando assim reduzir o déficit comercial e tecnológico do setor. As Parcerias Público-Privadas (PPPs)²³ consistem em um dos principais instrumentos utilizados pelo Estado brasileiro para realizar investimentos em infraestrutura, pois através de uma PPP, a União, os Estados ou os Municípios podem selecionar e contratar empresas privadas que ficarão responsáveis pela prestação de serviços de interesse público por prazo determinado. No entanto, o fato de o Estado descentralizar a realização dos investimentos em infraestrutura para empresas privadas, não retira dele a tarefa de acompanhar e fiscalizar o modo como os serviços vêm sendo prestados. Através deste modelo já conhecido, o governo tenta atrair o setor farmacêutico privado como parceiro para promover a produção nacional de IFAs e capacitar os principais laboratórios públicos, conforme ilustrado na figura 16, para produzir medicamentos considerados estratégicos selecionados da Lista de Insumos Estratégicos (Portarias 978/2008 e 1284/2010, revogadas pela Portaria 3089/2013), que incluem medicamentos produzidos por rota biotecnológica (INTERFARMA^a, 2012).

²³ Fonte: <http://pppbrasil.com.br/portal/content/ppp-parceria-p%C3%BAblico-privada>



As PDPs constituem-se em acordos de compras públicas de longo prazo com mecanismos de compensação de transferência de tecnologia e compromissos de redução dos preços. Conforme definido na Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012, os contratos das parcerias garantem a compra, por um laboratório público, de um medicamento pertencente à lista de insumos estratégicos do Ministério da Saúde por um período de até cinco anos, que é o prazo de vigência das PDPs, de um laboratório privado que detenha a licença e a tecnologia de produção deste medicamento ou tenha condições de obtê-la. Em contrapartida, o laboratório privado

transfere a tecnologia da produção deste medicamento para o laboratório público, que quando já tiver capacidade de produzi-lo, irá revendê-lo ao SUS sem a necessidade de licitação (INTERFARMA^a, 2012). Este modelo de parceria adotado para o setor de saúde vem sendo realizado com sucesso, uma vez que já conta com 90 PDPs articuladas pelo Ministério da Saúde, que envolvem a transferência de tecnologia de 77 produtos, com a participação de 70 parceiros (REZENDE, 2012; MINISTÉRIO DA SAUDE, 2013).

Em 2 de agosto de 2011, a presidente Dilma Rousseff anunciou uma nova política industrial, o Plano Brasil Maior (PBM), válida até 2014, em substituição à PDP. De acordo com o site da ABDI²⁴, a nova política estabelece um conjunto inicial de medidas que serão complementadas ao longo do período 2011-2014, a partir do diálogo com o setor produtivo, a saber: a desoneração dos investimentos e das exportações; a ampliação e simplificação do financiamento ao investimento e às exportações; o aumento de recursos para inovação; o aperfeiçoamento do marco regulatório da inovação; estímulos ao crescimento de micro e pequenos negócios; fortalecimento da defesa comercial; criação de regimes especiais para agregação de valor e de tecnologia nas cadeias produtivas e a regulamentação da lei de compras governamentais para estimular a produção e a inovação no país. O PBM mostra uma clara preocupação com a crescente valorização da moeda nacional e reage ao processo de desindustrialização nacional decorrente da baixa demanda estrangeira e da alta competição com importados asiáticos. O setor de saúde não foi beneficiado por estas novas medidas, no entanto, espera-se a manutenção do arcabouço criado em políticas anteriores. A articulação do GECIS, as PDPs, o papel do BNDES e o

²⁴ Fonte: <http://www.abdi.com.br/paginas/pdp.aspx>

marco legal de referência ao segmento de biomedicamentos devem permanecer na pauta do governo federal (INTERFARMA^a, 2012).

2.1.3 A lei de inovação e a lei do bem

Com a finalidade de apoiar as metas e os objetivos estipulados pela PITCE, dois instrumentos de caráter horizontal foram desenhados: a “Lei de Inovação” (Nº 10.973), em 2005, e a “Lei do Bem” (Nº 11.196), em 2006. Estas leis estabeleceram as regras que facilitariam as relações para o desenvolvimento de P&D&I entre as instituições científicas e tecnológicas, os pesquisadores e o setor produtivo, e a criação de incentivos fiscais concretos para os ditos agentes desenvolverem atividades de inovação (INTERFARMA^a, 2012 e PAGOLA, 2012).

A Lei de Inovação permite a apropriação de direitos de exploração, na forma de patentes, sobre resultados de pesquisas desenvolvidas com recursos públicos. Além disso, prevê também a subvenção econômica para empresas já estabelecidas que desenvolvam inovações, o que representou uma mudança importante na utilização de recursos públicos para P&D&I, já que anteriormente os recursos eram direcionados exclusivamente a universidades e centros de pesquisa (INTERFARMA^a, 2012; PAGOLA, 2012). Neste sentido, a subvenção econômica tem sido um importante instrumento para diminuir os riscos empresariais e incentivar as empresas a desenvolverem novos produtos, gerando patentes, contribuindo para o aumento da competitividade (INTERFARMA^a, 2012). Desde 2006, ano em que a subvenção econômica foi iniciada, os recursos disponíveis pela FINEP para projetos inovadores em áreas estratégicas praticamente dobrou, passando de R\$ 300 milhões para R\$ 500 milhões, o que demonstra o grande e crescente interesse das empresas em buscar mecanismos de apoio para inovação. Conforme observado na

figura 17, projetos voltados para biotecnologia (na área farmacêutica) têm recebido grandes parcelas de recursos da subvenção econômica (INTERFARMA^a, 2012).

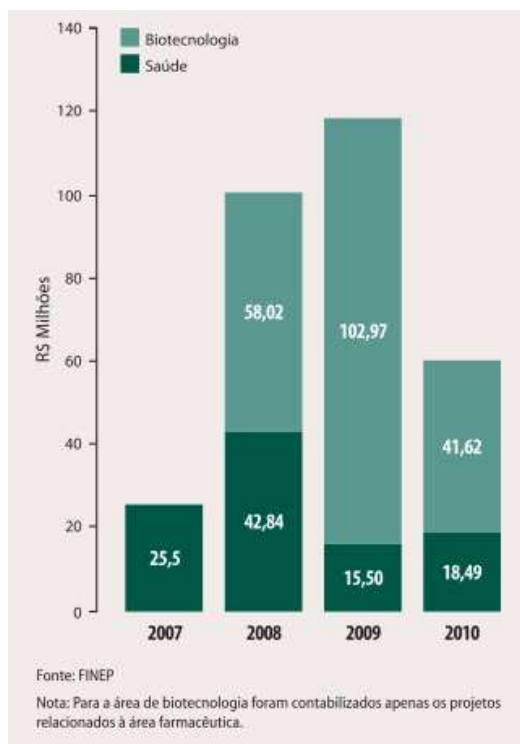


Figura 17: Subvenção econômica (em milhões de reais) – Recursos disponibilizados por chamada pública.
Retirada de INTERFARMA^a, 2012.

Outro mecanismo estabelecido pela Lei de Inovação é a encomenda tecnológica, que, ao permitir o investimento em atividades de pesquisa e desenvolvimento que envolvam alto risco tecnológico, daria a oportunidade para empresas de biotecnologia, principalmente aquelas voltadas para a área de biossimilares, de investirem sem ter a necessidade de assumirem os prejuízos em caso de falhas no projeto (GADELHA, 2013). Assim, este instrumento poderia impulsionar a produção nacional de biomedicamentos estratégicos da Portaria 3089/2013 do Ministério da Saúde, bem como de biossimilares.

Apesar das ações divulgadas pelo governo, ainda pouco se sabe sobre as regras e as definições do grau de inovação que o produto ou processo deverá incorporar para ser “encomendado” pelo Estado. Embora exista desde 2004, este mecanismo ainda não foi regulamentado (INTERFARMA^a, 2012).

A Lei do Bem, em seu capítulo III, artigos 17 a 26, regulamentada pelo Decreto nº 5.798, de 7 de junho de 2006, consolidou os incentivos fiscais que as pessoas jurídicas podem usufruir de forma automática desde que realizem atividades de P&D&I. Como pode ser visto na figura 17, houve um crescimento no volume de investimentos realizados pelas empresas em P&D de 2006 a 2010, alcançando R\$ 8,62 milhões, o que representa um crescimento de quase quatro vezes no período (SOARES, 2011).

O investimento em P&D no país representou somente 0,19% do PIB em 2010 (Fig. 18). Mesmo com este resultado considerado positivo, a meta de 0,9% do PIB de investimento privado em inovação, estabelecida para 2014 na Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (ENCTI)²⁵, muito provavelmente não será atingida (SOARES, 2011). Estes dados demonstram a urgente necessidade de aceleração dos processos e mecanismos de apoio à inovação, uma vez que o Brasil se encontra em posição bastante inferior nos rankings internacionais de inovação frente às demais economias em desenvolvimento (SOARES, 2011).

²⁵ Fonte: www.mct.gov.br/upd_blob/0218/218981.pdf

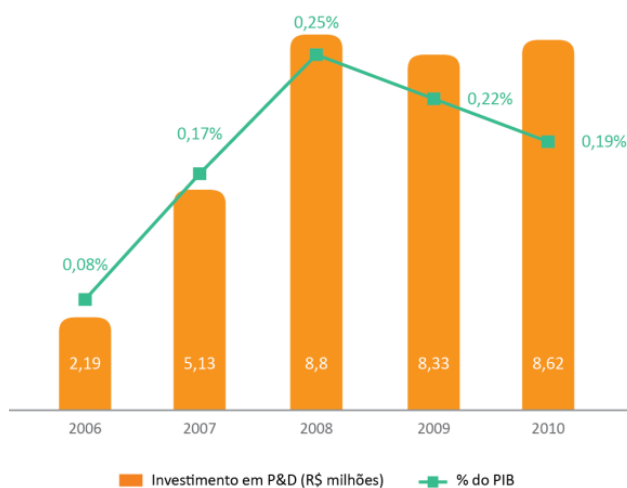
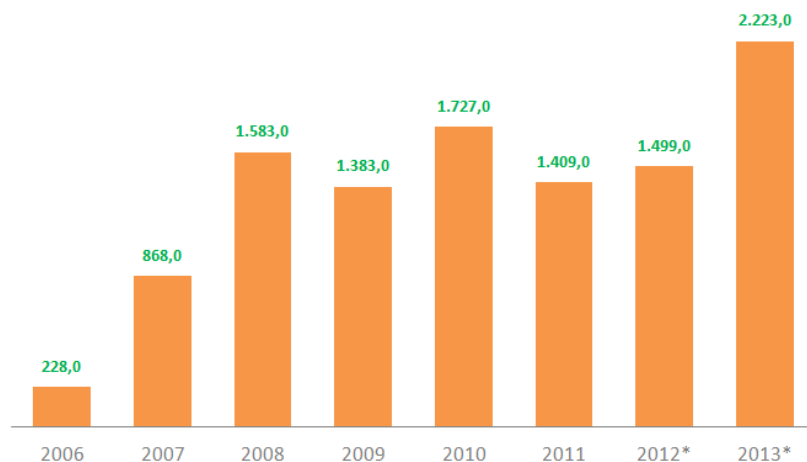


Figura 18: Investimentos privados em P&D realizados por empresas de todos os ramos (em milhões de reais) versus a porcentagem do PIB. Retirada de Soares (2011).

A renúncia fiscal, ou seja, o valor economizado em impostos, das empresas que investiram em P&D passou de R\$ 229 milhões em 2006 para R\$ 2.223 milhões em 2013 (Fig. 19). Assim, comparando o valor investido em P&D em 2010 (R\$ 8,62 milhões), conforme a figura 18, com a renúncia fiscal do mesmo ano (R\$ 1.727 milhões), é possível perceber que houve um retorno em isenção fiscal de cerca de 20% do valor investido em P&D pelas empresas.



* valores estimados pela Receita Federal do Brasil (RFB). Demonstrativo dos Gastos Tributários (DGT) e Projeto de Lei Orçamentária Anual (PLOA).

Figura 19: Renúncia fiscal relacionada à Lei do Bem por investimentos em P&D (em milhões de reais).

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados da Coordenação-Geral de Indicadores (CGIN) - ASCAV/SEEXEC - Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI).

Desta forma, é crescente o número de empresas que buscam o uso dos incentivos fiscais à inovação: ao todo, 875 solicitações de empresas interessadas em usufruir dos ditos incentivos fiscais foram enviadas, sendo que 639 empresas foram efetivamente beneficiadas pelos incentivos em 2010 (Fig. 20). De acordo com Soares (2011), ao se comparar o número de empresas beneficiadas pela Lei do Bem em 2010 (639) com o número de empresas beneficiadas do setor farmacêutico (37) torna-se claro que estes incentivos ainda não se encontram difundidos na indústria farmacêutica, o que pode ser mais um exemplo de que as atividades de inovação ainda não se consolidaram como variável estratégica para grande parte das empresas deste setor.



Fonte: Relatório MCTI 2010 – Análise Inventta

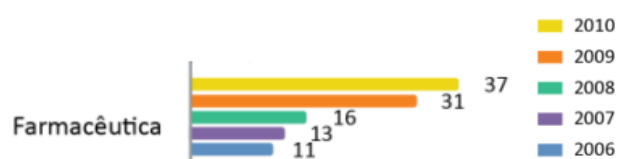


Figura 20: Número de empresas beneficiadas pelos incentivos fiscais da Lei do Bem e número de empresas classificadas por ano no setor farmacêutico. Adaptada de: (SOARES, 2011).

Desta forma, percebe-se que a Lei do Bem, nos moldes de como foi aprovada, não está trazendo os benefícios esperados, principalmente por limitar o uso dos incentivos pelas pequenas e médias empresas, grandes responsáveis pelo desenvolvimento de inovações no país (SOARES, 2011). A modernização do marco legal, a fim de aprimorar a comunicação entre os usuários dos incentivos e os órgãos reguladores (Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e Receita Federal), é sugerida por Soares (2011), uma vez que o processo de análise das prestações de contas não é claro e transparente ao contribuinte. Por fim, o que se espera é que esses incentivos resultem em um efetivo aumento dos investimentos em inovação tecnológica no setor privado brasileiro.

2.1.4 Lei 12.349/2010 – Compras públicas como indutor da atividade tecnológica no Brasil

Sancionada em dezembro de 2010, a lei No.12.349 (editada a partir da Medida Provisória nº 495/2010) inseriu modificações nos procedimentos licitatórios definidos na legislação de compras públicas, a Lei No. 8.666/1993. Após a sanção desta lei, o governo pode pagar até 25% a mais em aquisições de produtos e serviços desenvolvidos em território nacional. O objetivo deste instrumento é usar o poder de compra do governo para beneficiar as indústrias nacionais inovadoras (INTERFARMA^a, 2012).

O uso do poder de compra busca aliar a consolidação da base produtiva em saúde com o desenvolvimento de produtos com maior valor agregado e conteúdo tecnológico, tendo como uma de suas prioridades os produtos estratégicos para o SUS definidos pela Portaria nº 1.284 de 2010 (revogada pela nova Portaria nº 3.089 de 2013) (ABDI^a, 2013). O quadro 4 apresenta a lista dos medicamentos estratégicos para o SUS obtidos por rota biológica presentes na atual Portaria nº 3.089/2013.

Quadro 4: Produtos obtidos por rotas biológicas presentes na Portaria nº 3.089/2013 do Ministério da Saúde

Anticorpos Monoclonais	Hormônios	Proteínas	Enzimas
Adalimumabe	Alfaepoetina	Abatacepte	Alfadornase
Basiliximabe	Fator de crescimento insulina dependente (IGH-1)	Etanercepte	Glucocerebrosidase
Bevacizumabe	Filgrastima	Fator de crescimento epidérmico	Imiglucerase
Certolizumabe Pegol	Glucagon	Fatores de coagulação recombinantes	L-asparaginase
Golimumabe	Gonadotrofina coriônica (HCG) e sérica (PMSG)	Imunoglobulinas	Pancreatina
Infliximabe	Gossirelina	Interferon alfa 2A e 2B (inclusa a forma peguilada)	Pancrelipase

Natalizumabe	Hormônio Folículo Estimulante (FSH)	Interferon beta 1A e 1B	Taliglucerase
Palivizumabe	Insulina	Octreotida	Velaglucerase
Rituximabe	Leuprorrelina	Toxina botulínica	
Tocilizumabe	Molgramostima		
Trastuzumabe	Somatotropina		

Fonte: Elaboração própria a partir do anexo da Portaria nº 3.089/2013 do Ministério da Saúde.

A lista de medicamentos biológicos aumentou consideravelmente em comparação com a mesma lista da Portaria nº 1.284 de 2010, o que comprova a grande tendência de crescimento no consumo de tais medicamentos e o consequente interesse do governo em utilizar o poder de compra governamental para beneficiar empresas produtoras de biomedicamentos e biossimilares. Assim, a Lei No. 12.349/2010 também altera a Lei da Inovação, passando a fornecer tratamento preferencial nas compras governamentais às empresas que investirem em P&D no país e às empresas de pequeno porte de base tecnológica, criadas no ambiente das atividades de pesquisa das ICTs, o que, evidentemente, visa estimular, via PDPs, a produção nacional de biomedicamentos e biossimilares (INTERFARMA^a, 2012).

2.1.5 A atuação do BNDES e o PROFARMA

Dentre os instrumentos coordenados pela política de CT&I, destacam-se o Programa de Subvenção Econômica e os Fundos Setoriais, coordenados pela FINEP. Ambos os programas são parte central da estratégia definida nas políticas públicas discutidas anteriormente. No entanto, no que se refere à biotecnologia voltada para a saúde, a execução desses programas tem apresentado um caráter mais voltado para a pesquisa do que para a inovação (PAGOLA, 2012).

O Fundo Setorial de Biotecnologia (BRASIL, 2002) é um dos principais instrumentos de apoio à biotecnologia no Brasil. Trata-se de um programa de financiamento à P&D que surgiu com o objetivo de fortalecer o Programa de Biotecnologia e Recursos Genéticos – GENOMA (PAGOLA, 2012). O Fundo tem como objetivo o fomento da P&D, visando aproximar a pesquisa básica e aplicada em biotecnologia no Brasil às empresas inovadoras no setor. Pode se dizer que é um instrumento típico de apoio à pesquisa, mas com ênfase na pesquisa voltada para o desenvolvimento de novos produtos e em parceria com o setor empresarial (PAGOLA, 2012). Nas diretrizes do Fundo são definidos sete grandes desafios a serem abordados: i) criação e fortalecimento de empresas de base biotecnológica; ii) uso da biodiversidade; iii) fortalecimento da infraestrutura para a biotecnologia; iv) biossegurança e bioética; v) formação de recursos humanos; vi) atividades de cooperação internacional; e vii) atividades de monitoramento, acompanhamento, gestão e prospecção (BRASIL, 2002).

De acordo com De Negri (2008), este amplo escopo de objetivos do Fundo põe em questão a eficiência na aplicação do instrumento, uma vez que existiria a percepção de que os programas de apoio à P&D em geral sofrem um processo de “pulverização”. Esse processo de fragmentação leva a uma situação em que se procura abranger um grande número de solicitações, que perdem a efetividade.

Além dos instrumentos de financiamento apresentados acima, o BNDES se apresenta como o principal agente financiador de empresas de base biotecnológica e visa atender à complexidade do desenvolvimento da área, o que implica em auxiliar desde a fase embrionária das empresas, ao seu processo de maturação, até a sua consolidação (PAGOLA, 2012).

O primeiro tipo de financiamento que o BNDES oferece é coberto pelo Fundo Criatec²⁶. Nascido a partir de iniciativa do BNDES e mantido por um consórcio de gestores formado entre a Antera Gestão de Recursos S.A. e a Inseed Investimentos Ltda, do Grupo Instituto Inovação S.A, o Criatec é um fundo de investimentos de capital semente destinado à aplicação em empresas emergentes inovadoras. Tem como objetivo obter ganho de capital por meio de investimentos de longo prazo em empresas em estágio inicial, com perfil inovador e com grandes possibilidades de retorno do investimento. Com investimentos de até R\$ 5 milhões por oportunidade, o Criatec investiu em 36 empresas nascentes inovadoras, em oito estados brasileiros. O Fundo está programado para encerrar suas atividades em novembro de 2017, mas, por regulamento, pode ser prorrogado por mais cinco anos. A partir de dados do website da Criatec, foi possível observar que, na área de saúde humana, a grande maioria das empresas financiadas está localizada na região sul e sudeste e atua nas áreas de testes rápidos e bioquímicos, fabricação de equipamentos de análises clínicas e para diagnóstico, produção de alimentos probióticos e testes *in vitro* em células para determinação da atividade de fármacos e cosméticos.

Como pode ser observado na figura 21, o BNDES ainda prevê outros quatro programas de apoio à inovação no sistema de saúde. O Fundo Tecnológico (BNDES Funtec), criado em 2006, destina-se a apoiar financeiramente projetos em áreas consideradas de fronteira tecnológica, como a biotecnologia. O apoio financeiro é do tipo não reembolsável e por isso os beneficiários do Funtec necessitam ser instituições tecnológicas associadas a empresas, uma vez que a liberação dos recursos é condicionada à utilização comercial efetiva dos resultados (INTERFARMA^a, 2012).

²⁶ Fonte: <http://www.fundocriatec.com.br/>

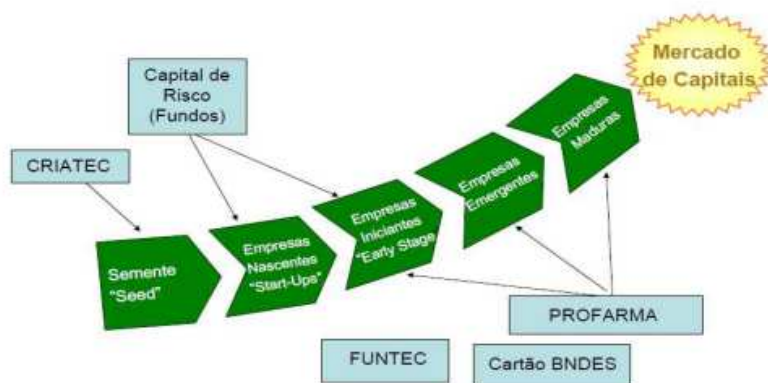


Figura 21: Instrumentos de apoio do BNDES.
Retirada de Capanema (2009).

Nos anos 2008, 2009 e 2010, na área da saúde, o Funtec esteve focado em atividades relacionadas à biotecnologia em três subáreas: i) desenvolvimento de biofármacos para as seguintes áreas terapêuticas: oncologia, sistema nervoso, sistema cardiovascular; ii) desenvolvimento de equipamentos para diagnóstico e kits diagnósticos com base em biotecnologia avançada, ainda não produzidos no país; e iii) desenvolvimento de vacinas ainda não produzidas no país (CAPANEMA, 2009).

Segundo Pagola (2012), o portfólio do programa Funtec em julho de 2010 estava composto em sua maioria por projetos de biotecnologia, uma vez que 13 das 18 empresas financiadas tinham projetos nesta área, o que corresponde a 77% dos fundos alocados. Na figura 22 vê-se que, até novembro de 2012, a carteira do Funtec para projetos relacionados à saúde tinha alcançado cerca de R\$ 210 milhões em operações aprovadas, sendo que pouco mais de R\$ 90 milhões (43%) foram investidos em projetos envolvendo biotecnologia (PIERONI, 2012).

No entanto, considerando que o enfoque do Fundo é investir em tecnologias de fronteira, o volume de recursos disponibilizados é considerado modesto e

insuficiente para os padrões deste setor de alta tecnologia. Desta forma, para que o Funtec possa de fato atuar no desenvolvimento de biofármacos não produzidos no país, principalmente aqueles voltados para o tratamento de doenças de elevado custo para o SUS, seria fundamental aumentar os recursos financeiros disponíveis para esta iniciativa, permitindo que pequenas empresas de biotecnologia se desenvolvam e produzam biomedicamentos e/ou biossimilares de forma competitiva (INTERFARMA^a, 2012).

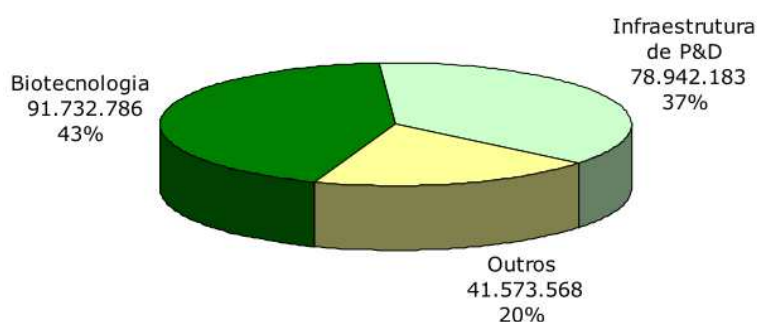


Figura 22: Estoque de operações aprovadas, em R\$, do BNDES Funtec, até 01 de novembro de 2012, com foco em saúde. Retirada de Pieroni, 2012.

De acordo com Capanema (2009), outro programa do BNDES difundido recentemente é o chamado “Cartão BNDES”, que oferece uma forma rápida e simples de acesso a créditos de valores relativamente pequenos (limite de crédito de até R\$ 1 milhão por cartão). O cartão pode ser utilizado para o pagamento de serviços tecnológicos e pequenas aquisições, como um mecanismo financeiro de ajuda a empresas que se encontram na etapa intermediária de crescimento.

O Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (BNDES PROFARMA), criado em abril de 2004, é provavelmente o programa de maior difusão do BNDES para apoio ao complexo industrial de saúde, sendo voltado para o setor farmacêutico e de biotecnologia para a saúde humana. O PROFARMA

foi dividido inicialmente em cinco subprogramas: Produção, Inovação, Reestruturação, Exportação e Produtores Públicos (PAGOLA, 2012). Trata-se de um programa de grande porte, estruturado para contribuir inicialmente à implementação da PITCE e que procura apoiar o fortalecimento do complexo industrial da saúde, aumentando a competitividade e reduzindo a vulnerabilidade externa do setor (INTERFARMA^a, 2012).

A primeira fase do PROFARMA, iniciada em maio de 2004, quando a sigla inicialmente significava Programa de Apoio ao Desenvolvimento da Cadeia Produtiva Farmacêutica, teve vigência até 2007, contabilizando a aprovação de 49 projetos e apoio financeiro de quase R\$ 1 bilhão, com metade dos investimentos direcionados ao subprograma de Produção²⁷, conforme pode ser visto na figura 23. A identificação da necessidade de continuidade deste apoio ao setor, a experiência adquirida pelo corpo técnico do BNDES na operacionalização do programa e a aproximação com o Ministério da Saúde resultaram na reformulação e na ampliação do escopo do PROFARMA, que foi renomeado como Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde em 18 de setembro de 2007 (CAPANEMA, 2008).

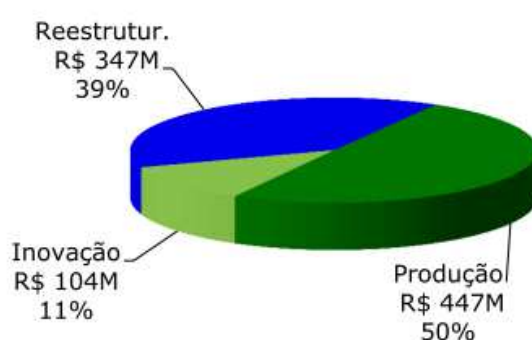


Figura 23: Atuação do BNDES na primeira fase do PROFARMA (de 2004 a 2007).

²⁷ Segundo Capanema (2008), o subprograma PROFARMA-PRODUÇÃO tem como foco apoiar projetos de construção e expansão da capacidade produtiva, tendo como objetivo a melhoria da administração, gestão, comercialização, distribuição e logística da empresa.

Retirada de Palmeira Filho e Pan, 2013.

Em sua segunda fase, o PROFARMA se propôs a contribuir para a redução da vulnerabilidade da Política Nacional de Saúde e a promover a articulação entre as políticas industrial e de saúde e teve vigência até 2013. Para isso, além do aprimoramento dos três subprogramas já existentes na primeira fase (para apoio à produção, à inovação e à reestruturação do setor), foram criados mais dois novos, para incentivar a exportação de produtos pelas empresas instaladas no país e os produtores públicos de medicamentos e imunobiológicos (CAPANEMA, 2008). Através da comparação entre as figuras 23 e 24, é possível observar que o investimento no subprograma de inovação cresceu mais de quatro vezes, partindo de 11% na primeira fase e chegando a 48% dos recursos na segunda fase. Este aumento se deu de forma a complementar outras iniciativas do governo, como a desoneração tributária e a subvenção econômica. Além disso, os recursos investidos no subprograma de produção se mantiveram altos, enquanto o subprograma de reestruturação, responsável na primeira fase pela utilização de 39% dos recursos, foi superado pelo investimento em exportações.

No total, as duas primeiras etapas do PROFARMA contabilizaram 84 operações aprovadas até abril de 2013, com um apoio financeiro de quase R\$ 3 bilhões de reais (PALMEIRA FILHO E PAN, 2013).

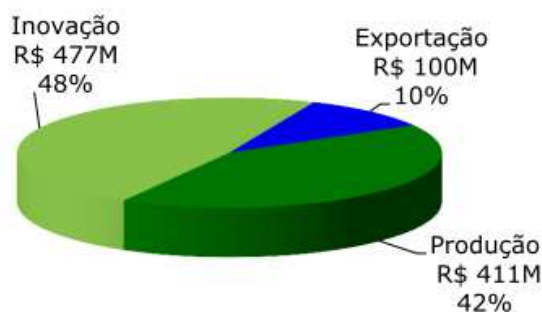


Figura 24: Atuação do BNDES na segunda fase do PROFARMA (de 2007 a 2013). Retirada de Palmeira Filho e Pan, 2013.

A terceira fase do PROFARMA, anunciada em abril de 2013, tem orçamento de R\$ 5 bilhões, prazo de vigência até 2017 e introdução de um novo subprograma, o Profarma-Biotecnologia (PALMEIRA FILHO e PAN, 2013). O PROFARMA III terá ênfase em desenvolvimento e produção de produtos biotecnológicos e apoio a planos estruturados de P&D e inovação na cadeia da saúde. O novo subprograma Profarma-Biotecnologia tem por objetivo apoiar investimentos voltados para a construção de competitividade local em pesquisa, desenvolvimento e produção de produtos para a saúde humana, com base em biotecnologia moderna. Isso significa desenvolver uma indústria brasileira de biotecnologia, com a construção de plantas produtivas locais certificadas de produtos biológicos e ampliação da capacidade local para realização de ensaios pré-clínicos e clínicos de produtos biológicos, bem como de biossimilares²⁸.

Na figura 25 veem-se as três fases do PROFARMA e suas metas de financiamento. De forma resumida, as duas primeiras fases do programa foram voltadas à estruturação da indústria de genéricos, através da construção e expansão da capacidade produtiva das empresas no setor. Um exemplo claro disso foi o grande investimento no subprograma PROFARMA-PRODUÇÃO, que, somadas as duas primeiras fases, recebeu cerca de R\$ 850 milhões. A terceira fase já apresenta como objetivos principais o investimento em plantas produtivas de biológicos e

²⁸Fontes:

http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Sala_de_Imprensa/Noticias/2013/saude/20130411_profarma.html

http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Apoio_Financeiro/Programas_e_Fundos/Profarma/profarma_biotecnologia.html

biossimilares para a obtenção de inovações incrementais em um primeiro momento e novos medicamentos biológicos a longo prazo.

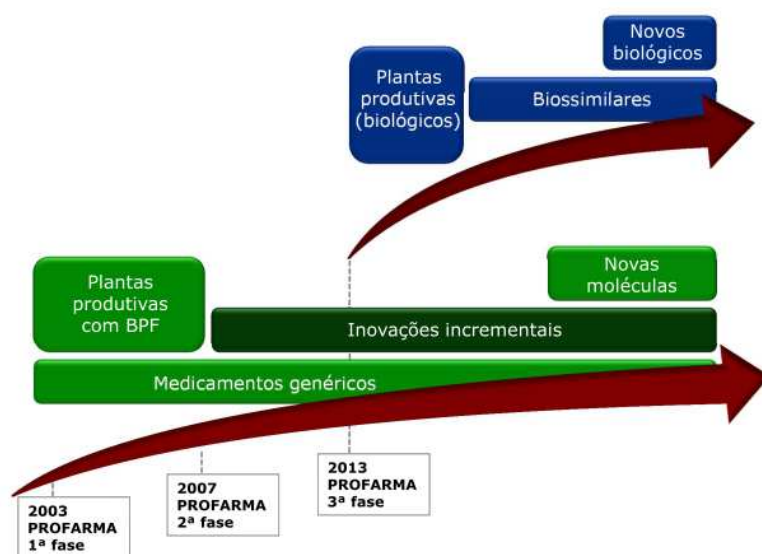


Figura 25: Resumo das três fases do programa PROFARMA e seus principais objetivos. Retirada de Pieroni, 2014.

Desta forma, a evolução dos instrumentos de apoio, bem como o amadurecimento institucional que vem sendo observado na última década parece ser um indicador de que o governo, através de uma maior coordenação interna e com o setor privado, tem estruturado incentivos que promovem o desenvolvimento do setor produtivo no país, conforme esquematizado na figura 26.

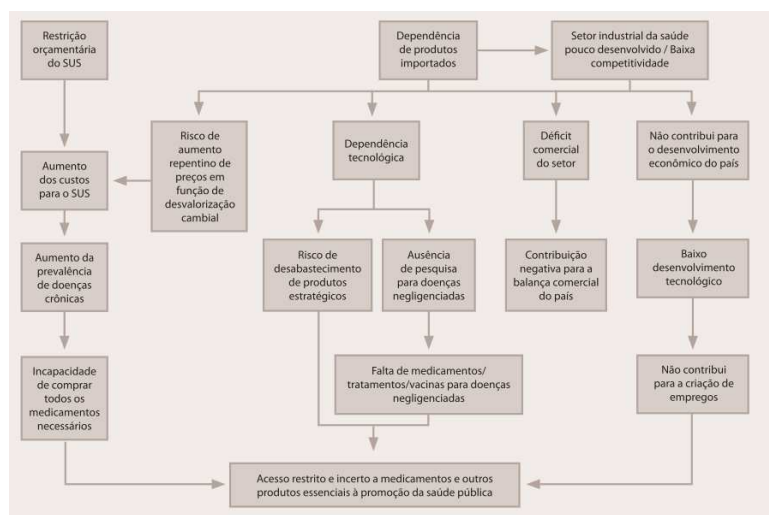
Desafios para atingir objetivos estratégicos	Principais instrumentos disponíveis								
	Financeiros		Institucionais				Outros		
	PRO-FARMA	FINEP	GECIS	ANVISA	INPI	ABDI	Lei da inovação	Lei do Bem	Lei 12.349
Diminuir a vulnerabilidade do Sistema Nacional de Saúde	X	X	X (PPPs)				X (Encomendas tecnológicas)		X
Elevar investimentos em inovação	X	X	X	X	X		X (Encomendas tecnológicas)		X
Aumento das exportações	X	X						X	
Atrair produção e centros de P&D de empresas estrangeiras	X						X (Incentivos fiscais)		X
Adensar cadeia produtiva e fortalecer empresas nacionais	X		X (PPPs)			X		X	X
Fortalecer rede de laboratórios públicos	X	X	X (PPPs)	X	X				X

Fonte: PDP e Brasil Maior

Figura 26: Resumo dos principais instrumentos disponíveis para atingir objetivos estratégicos do Sistema Nacional de Saúde
Retirada de: INTERFARMA^a, 2012.

Considerando o arcabouço regulatório e as políticas públicas instituídas pelo governo nos últimos anos, é possível notar que elas iniciaram o processo de superação das vulnerabilidades identificadas no Sistema Nacional de Saúde, conforme resumidas no quadro 5 (INTERFARMA^a, 2012).

Quadro 5: Diagnóstico do governo em relação ao sistema de saúde



Retirada de: (INTERFARMA^a, 2012).

No entanto, apenas a regulação não foi capaz de atender todas as vulnerabilidades explicitadas no quadro 5, uma vez que ao analisar os resultados práticos obtidos até o momento, observa-se que o cenário pouco evoluiu e que a maioria dos desafios e ameaças identificadas pelo governo persistem (INTERFARMA^a, 2012).

2.2 – GARGALOS REGULATÓRIOS PARA A BIOTECNOLOGIA NO BRASIL

2.2.1 A certificação de material biológico e o acesso aos recursos genéticos

A Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB)²⁹, um tratado da Organização das Nações Unidas e um dos mais importantes instrumentos internacionais relacionados ao meio ambiente, foi estabelecida durante a ECO-92, a Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento (CNUMAD), realizada no Rio de Janeiro em junho de 1992. Assinado por 183 países e ratificado por 168, incluindo o Brasil, o acordo entrou em vigor em dezembro de 1993 e oferece um arcabouço legal estruturado sobre duas bases principais: a conservação e o uso sustentável da biodiversidade e a repartição justa e equitativa dos benefícios provenientes da utilização dos recursos genéticos (GARBOGGINI, 2005).

Apesar de possuir uma das maiores biodiversidades de todo o planeta, que apresenta ampla diversidade genética, de altíssimo valor para a pesquisa e inovação tecnológica, o Brasil não possui políticas adequadas para a criação de centros para certificação de material biológico (GARBOGGINI, 2005). Canhos & Manfio (2001)

²⁹ Fonte: <http://www.mma.gov.br/biodiversidade/convencao-da-diversidade-biologica>

estabelecem a importância das coleções, que são centros de conservação de recursos genéticos, para a exploração da diversidade genética e metabólica de micro-organismos e culturas de tecidos, sendo fundamentais para a provisão de insumos para biotecnologia, seleção e triagem de material biológico para uso industrial (CANHOS & MANFIO, 2001). Tais centros são responsáveis pela organização e provisão de dados taxonômicos e tecnológicos sobre material biológico, preservação de material biológico, controle de qualidade de material biológico, depósito de material biológico para fins patentários, dentre outros (CANHOS & MANFIO, 2001). Desta forma, é de fundamental importância e de extrema urgência a criação de centros de conservação recursos biológicos a partir da consolidação das coleções nacionais já existentes, tais como as da Fiocruz, Embrapa, Centro Brasileiro de Estocagem de Genes (BCCCenter), Coleção Brasileira de Micro-organismos de Ambiente e Indústria (CBMAI) e Laboratório de Bacteriologia Vegetal do Instituto Biológico de São Paulo, para servirem à comunidade acadêmica e industrial especialmente quanto ao depósito de material biológico para fins patentários (GARBOGGINI, 2005).

Com a finalidade de atender à exigência de suficiência descritiva nas invenções biotecnológicas (parágrafo único do artigo 24 da LPI) e à possibilidade de reprodução do invento por um técnico no assunto, para pedidos de patentes de biotecnologia que utilizam material biológico específico, através do Tratado de Budapeste³⁰ se tornou possível depositar a cepa do organismo empregado na invenção em centros depositários internacionais aceitos pelas autoridades de exame (GARBOGGINI, 2005). Como o Brasil não é signatário do Tratado de Budapeste e

³⁰ Tratado administrado pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) que reconhece o depósito Internacional de micro-organismos para fins de Procedimento em matéria de Patentes. Fonte: OMPI

ainda não possui um centro ou instituição depositária reconhecido ou autorizado pelo INPI para o depósito de material biológico para fins de patente (GARBOGGINI, 2005), o INPI autoriza o depósito em qualquer Autoridade Depositária Internacional (IDA) reconhecida pelo Tratado de Budapeste.

Materiais biológicos resultantes de pesquisas realizadas no Brasil necessitam, primeiramente, ser depositados em alguma coleção credenciada no exterior, antes do depósito do pedido de patente junto ao INPI, mesmo que este tenha validade apenas no Brasil. O processo de remessa de material genético para o exterior é legalmente complexo, pois além de ser necessária uma autorização da ANVISA para o envio do material, há um custo relativamente elevado para o depositante.

Com a intenção de superar este entrave e finalmente o país ter um centro para depósito de recursos biológicos, o INPI e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) uniram esforços e em 2012 foram iniciadas as obras para a construção do Centro Brasileiro de Materiais Biológicos (CBMB), em Xerém, na Baixada Fluminense, com previsão de inauguração em 2014³¹.

No entanto, considerando que o Brasil não é signatário do Tratado de Budapeste, o CBMB não será vantajoso para depositantes que tenham interesse em outros países além do Brasil, uma vez que um depósito efetuado aqui não produzirá efeitos no exterior e, conseqüentemente, o depositante terá que efetuar um novo depósito em uma IDA de um país signatário do Tratado. Portanto, para que a cooperação entre INPI e o INMETRO tenha resultados positivos para a pesquisa e

³¹ Fonte: <http://www.baixadafacil.com.br/municipios/duque-de-caxias-ganhara-centro-biologico-2135.html>

desenvolvimento na área de biotecnologia no país, seria fundamental que o Brasil se tornasse signatário do Tratado de Budapeste.

Em relação à regulamentação de acesso e repartição de benefícios no Brasil, a Medida Provisória nº 2.186-16/2001, alvo de severas críticas por parte da comunidade acadêmica e empresarial, impõe critérios muito rígidos, gerando uma burocracia excessivamente complexa, que inviabiliza a própria repartição de benefícios, uma vez que esses nem chegam a ser produzidos (SACCARO JUNIOR, 2011). O artigo 15 da CDB trata dos termos e das condições de acesso aos recursos genéticos e da distribuição de benefícios, onde é reconhecida a soberania dos Estados sobre os seus recursos naturais e onde o acesso a esses recursos está sujeito à autorização prévia informada da parte contratada, provedora desses recursos (TIZIANI & BURSZTYN, 2010). Apesar de ter sido aprovada em 1992 e de ter sido adotada legalmente no final de 1993, somente em 1999 a CDB começou a ser operacionalizada (TIZIANI & BURSZTYN, 2010). As primeiras iniciativas de se regulamentar a matéria surgiram através do PL nº 306/1995, substituído em 1998 pelo PL nº 4.842/1998, quando também outros dois PLs (nºs 4.579/1998 e 4.751/1998) sobre o assunto foram apresentados (SACCARO JUNIOR, 2011). Em 2000, um contrato entre a Organização Social Bioamazônia e a empresa farmacêutica Novartis foi amplamente divulgado pela imprensa e criticado pela inexistência de uma legislação que protegesse adequadamente os recursos genéticos brasileiros (SACCARO JUNIOR, 2011). A forte repercussão negativa do fato levou à edição às pressas da Medida Provisória (MP) 2.052, de 29 de junho de 2000, em vigor atualmente sob o nº 2.186-16/2001 que determina que o acesso ao conhecimento tradicional associado e ao patrimônio genético existente no país, bem como sua remessa para o exterior, somente poderão ocorrer mediante autorização

da União, instituindo o Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) como autoridade nacional competente para deliberar sobre as solicitações de acesso a quaisquer das três finalidades previstas pela MP: pesquisa científica, bioprospecção ou desenvolvimento tecnológico (AZEVEDO, 2005). Assim, hoje, o acesso ao patrimônio genético para pesquisa científica, sem potencial de uso econômico, pode ser autorizado pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA³² – autoriza o acesso desde que não se trate de pesquisa para fins científicos e que não ocorra acesso ao conhecimento tradicional), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq³³ – autoriza o acesso com finalidade de pesquisa científica, desde que não envolva o conhecimento tradicional, e o acesso para fins de bioprospecção e desenvolvimento tecnológico) e pelo Instituto do Patrimônio Histórico e Artístico Nacional (IPHAN³⁴ – autoriza o acesso se envolver pesquisa associada ao conhecimento tradicional) (AZEVEDO, 2005).

A burocracia imposta por esta regulamentação demonstra claramente a falta de conexão entre sistema regulatório, expectativas acerca do potencial econômico da biodiversidade e processo de P&D no Brasil, pois, ao mesmo tempo em que políticas industriais e leis de incentivo à inovação são formuladas pelo governo, empresas interessadas em desenvolver projetos que utilizam a biodiversidade são muitas vezes acusadas de biopirataria por ainda aguardarem uma autorização, sendo até mesmo multadas em milhões de reais (SACCARO JUNIOR, 2011).

³² Fonte: <http://www.ibama.gov.br/servicos/acesso-e-remessa-ao-patrimonio-genetico>

³³ Fonte: <http://www.cnpq.br/web/guest/acesso-ao-patrimonio-genetico>

³⁴ Fonte: <http://portal.iphan.gov.br/portal/montarPaginaSecao.do?id=20&sigla=PatrimonioCultural&retorno=paginalphan>

O prejuízo para a indústria nacional está melhor ilustrado na figura 27, onde se vê uma comparação entre o período de tempo desde o desenvolvimento do estágio inicial do projeto até o registro do produto considerando ou não a espera pelas autorizações de acesso previstas na MP n° 2.186-16/2001 (ABIFINA, 2011).



Figura 27: Comparação entre o período de tempo desde o desenvolvimento do estágio inicial do projeto até o registro do produto, considerando ou não a espera pelas autorizações de acesso.

Retirada de ABIFINA, 2011.

Na situação onde não há a necessidade de espera por autorizações, o tempo entre o estágio inicial até o registro é de 9 a 10 anos, enquanto que com a espera por autorizações, o processo passa a durar de 11 a 12 anos, na melhor das hipóteses (ABIFINA, 2011). Assim, para as novas pesquisas, aproximadamente dois anos serão acrescidos ao período de desenvolvimento de novos medicamentos somente para as autorizações exigidas pela MP n° 2.186-16/2001 (ABIFINA, 2011).

Como prova de que a excessiva burocracia do acesso aos recursos genéticos está sendo impeditiva ao desenvolvimento tecnológico de projetos envolvendo biotecnologia, o número de processos de acesso relacionados à

bioprospecção, ou seja, que possuem potencial de geração de lucros, autorizados pelo CGEN não chegou a 25, no período de 2002 a 2009 (SACCARO JUNIOR, 2011). Os poucos ganhos econômicos gerados até hoje, para o Brasil, com o uso de recursos genéticos, tornam claro que as regras atuais não estão favorecendo os objetivos da CDB e um novo marco legal, menos burocrático e mais ágil necessita ser votado (SACCARO JUNIOR, 2011 e ABIFINA, 2011).

Apesar de estar normalmente mais relacionado à agricultura e à indústria de cosméticos, o impacto negativo da burocracia no acesso aos recursos genéticos poderá afetar também o futuro da indústria brasileira de biomedicamentos e biossimilares. De acordo com Ma, Christou & Drake (2003), novos sistemas de expressão de proteínas com características melhoradas estão sendo estudados e as células de plantas de cereais, vegetais e frutas têm apresentado muitas vantagens frente aos modelos tradicionais de células de mamíferos ou animais. As células de plantas seriam um modelo mais barato de produção de proteínas, não apresentando risco de contaminação por patógenos humanos e sendo capazes de produzir proteínas complexas de forma segura e eficaz. Desta forma, a utilização de plantas para a síntese de proteínas em larga escala provavelmente será a tecnologia de fronteira dentro de alguns anos e, novamente, a indústria brasileira sairá prejudicada.

2.2.2 A concessão de registro pela ANVISA

De acordo com a legislação brasileira, a comercialização de medicamentos no mercado nacional depende da obtenção do registro junto a ANVISA. A concessão do registro, por sua vez, está vinculada à comprovação de requisitos como segurança e eficácia do produto e aí reside um dos pontos de estrangulamento do processo.

A verificação desses requisitos pela agência regulatória e a concessão do registro, que, de acordo com a Lei nº 6.360/76, artigo 12, § 3º, deveriam ser realizadas em um prazo de 90 dias, têm demorado, em média, dois anos. Um número considerável de solicitações de registro para medicamentos biológicos aguarda hoje na fila, postergando a entrada no mercado de produtos importantes para a saúde da população, afetando principalmente pacientes que sofrem de doenças raras e com poucas opções de tratamento (INTERFARMA, 2013).

Desenvolvido pela INTERFARMA, o “demorômetro” é uma ferramenta de acompanhamento e monitoramento dos prazos da ANVISA para registro de medicamentos no Brasil. Conforme pode ser visto na figura 28, o tempo de espera para obtenção do registro de medicamentos biológicos, até junho de 2013, era de 630 dias, o que equivale a, aproximadamente, 21 meses.

	Biológicos	Novos	Genéricos	Similares
2003	209,1	232,8	195,4	427,8
2004	501,2	504,3	218,7	562,8
2005	445,5	401,5	189,9	737,6
2006	319,6	393,1	206,6	409,3
2007	378,3	601,2	327,5	380,5
2008	449,1	751,1	364,8	343,3
2009	492,7	702,5	447,8	473,4
2010	439,5	655,3	551,9	600,7
2011	401	486,9	563,9	589
2012	536,6	707,2	623,8	641,8
2013	630,7	626,2	659,1	646

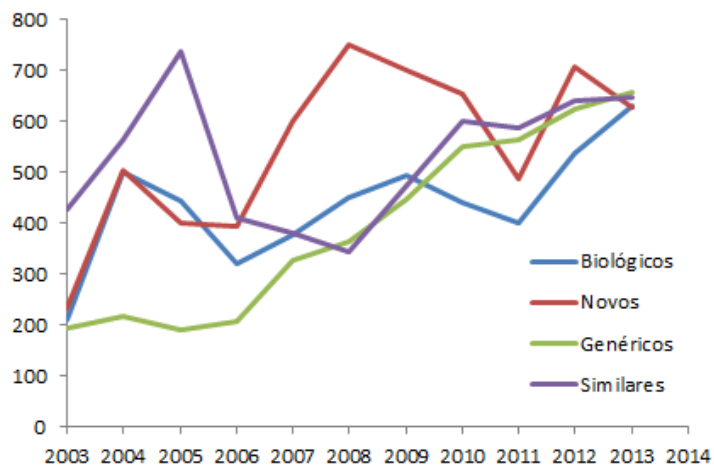


Figura 28: Tempo médio de espera para obtenção do registro de medicamentos por área (em dias) pela ANVISA. (*Dados coletados até junho de 2013). Adaptada de INTERFARMA^c, 2013.

De uma forma geral, todos os tipos de medicamentos enfrentaram em 2013 um tempo médio de espera de 640 dias para o registro sanitário, o que demonstra que a ANVISA não está sendo capaz de suprir a grande demanda do mercado farmacêutico. Ainda, para os medicamentos biológicos, houve um aumento de 57% no tempo de espera a partir de 2011, sendo a área aparentemente mais prejudicada nos últimos dois anos de análise.

A demora excessiva tem levado as empresas a entrarem na justiça obrigando a ANVISA a analisar seus produtos em prazos estipulados pela justiça através de mandados de segurança (INTERFARMA^a, 2012).

Além da demora na liberação de registros, a ANVISA também está atrasada na concessão de certificados de boas práticas de fabricação (CBPF), documento que é o primeiro passo para que os registros sejam concedidos. De acordo com a INTERFARMA, a fila para o CBPF está em cerca de 1.400 requisições pendentes

para serem analisadas pelo órgão regulador. Ainda que o total de CBPF emitidos nos últimos anos tenha aumentado, este aumento não foi suficiente para atender à demanda de requisições que a ANVISA vem recebendo nos últimos anos (INTERFARMA^a, 2012). Esta demora excessiva em aprovar registros de medicamentos e conceder CBPF traz prejuízos não apenas para o setor produtivo como também para a população, que é diretamente afetada pela menor competição no setor farmacêutico, o que, conseqüentemente, leva a preços mais elevados e resulta em menor acesso da população a medicamentos. O próprio Estado que é um comprador de grande escala de medicamentos para abastecer o SUS também é afetado pela falta de oferta diversificada de medicamentos no país.

2.2.3 As proibições dos artigos 10 e 18 da Lei da Propriedade Industrial e a limitação da proteção das inovações biotecnológicas

Da Silveira e colaboradores (2004) *apud* INPI (2007) destacam que o desenvolvimento da biotecnologia exige: uma forte base científica; um setor produtivo capaz de transformar a produção científica em bens e serviços; e a criação de um ambiente institucional que ofereça, ao mesmo tempo, segurança ao empresário inovador e à sociedade como um todo, contra os riscos inerentes às atividades produtivas no campo da biotecnologia. Desta forma, o sistema de Propriedade Intelectual (PI) é um instrumento fundamental para garantir a proteção das inovações e a criação do ambiente institucional adequado para o desenvolvimento da indústria de biomedicamentos, pois os direitos de PI devem estar integrados com outras políticas e instituições que poderão contribuir para o crescimento e o desenvolvimento de um país (DUTFIELD, 2003). Deste modo, o

desenvolvimento da indústria biotecnológica é diretamente dependente da consolidação de um sistema adequado de proteção de PI.

No que diz respeito ao desenvolvimento da biotecnologia, o artigo 10 (IX) não considera como invenção nem modelo de utilidade: *“o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais.”*

Ainda, o artigo 18 (III) considera como não patenteáveis: *“o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microorganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade - novidade, atividade inventiva e aplicação industrial - previstos no art. 8º e que não sejam mera descoberta.* O parágrafo único do artigo 18 define que *“microorganismos transgênicos são organismos, exceto o todo ou parte de plantas ou de animais, que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais.”* De acordo com o estudo do INPI (2007), as matérias consideradas patenteáveis e não patenteáveis foram resumidas, conforme o quadro 6 a seguir:

Quadro 6: Matérias relacionadas à biotecnologia consideradas patenteáveis ou não patenteáveis

NÃO CONSIDERADOS PATENTEÁVEIS	CONSIDERADOS PATENTEÁVEIS
As sequências de nucleotídeos e peptídeos isolados de organismos vivos naturais per se	Métodos de modificação genética As composições que contenham material genético ou sequências de aminoácidos ou vírus, desde que devidamente caracterizadas como composições;
Os extratos e todas as moléculas, substâncias e misturas per se obtidas de ou produzidas a partir de vegetais, animais ou microorganismos encontrados na natureza;	As composições contendo extratos, moléculas, substâncias ou misturas obtidas de ou produzidas a partir de vegetais, animais ou microorganismos encontrados na natureza, desde que devidamente caracterizadas como composições, não são consideradas como produtos biológicos naturais;
Os animais e suas partes, mesmo quando isolados da natureza ou quando resultantes de manipulação por parte do ser humano;	Vetores devidamente descritos quanto às sequências nucleotídicas naturais compreendidas nos mesmos (não são considerados produtos biológicos naturais); DNA e proteínas modificadas; DNA natural clonado Processos de produção de animais geneticamente

	<i>modificados ou de obtenção de um produto em que uma das etapas envolve a obtenção de um animal, desde que tais processos não tragam sofrimento ao animal e caso o façam, que produzam algum benefício médico substancial ao ser humano ou animal.</i> <i>Microrganismo geneticamente modificado</i>
<i>As plantas e suas partes, mesmo quando isoladas da natureza ou quando resultantes de manipulação por parte do ser humano;</i>	<i>Processos de produção de plantas geneticamente modificadas são considerados patenteáveis, uma vez que não há restrição na LPI.</i>
<i>Métodos terapêuticos; os métodos terapêuticos biotecnológicos incluem, por exemplo, terapia gênica</i>	<i>Reivindicações de segundo uso, do formato "Formula-Suiça"</i>
<i>Testes diagnósticos in vivo</i>	<i>Testes diagnósticos in vitro</i>
<i>Processos biológicos naturais, sem intervenção humana</i>	<i>Processos de extração, isolamento e purificação de produtos naturais</i>
<i>Anticorpos policlonais</i>	<i>Hibridomas e anticorpos monoclonais;</i> <i>Os processos para obtenção de hibridomas e de anticorpos monoclonais.</i>

Adaptado de: (INPI, 2007)

Em comparação com as leis de propriedade industrial que vigoram em outros países como EUA, a LPI, juntamente com a lei indiana, é considerada como uma das mais restritivas do mundo. Conforme pode ser observado na figura 29, países desenvolvidos como EUA, Japão, China e Austrália dão maior liberdade para o patenteamento de seres vivos. No entanto, há um debate em nível mundial que vai além do aproveitamento econômico das inovações biotecnológicas e discute aspectos relacionados à preservação e acesso à

biodiversidade.

MATÉRIA	BRASIL	AUSTRÁLIA	CHINA	COMUNIDADE EUROPEIA	ESTADOS UNIDOS	ÍNDIA	JAPÃO
Descoberta	(1)	(1)	(1)	(1)	(15)	(1)	(1)
Material isolado da natureza	(1)					(1)	
Microorganismo isolado	(1)					(1)	
Microorganismo transgênico							
Célula humana		(5)	(9)	(13)	(16)		
Célula animal (não humana)			(10)	(14)			
Variedade animal (não humano)		(6)					
Animal transgênico (não humano)		(6)		(24)			
Processo de produção de animais (não humanos) não essencialmente biológico	(2)	(6, 7)		(2)			
Célula vegetal			(11)		(17)		
Planta transgênica	(3)	(6)		(24)	(19)		
Variedade Vegetal	(3)	(8)	(12)	(18)	(20)	(22)	(23)
Processo de produção de plantas não essencialmente biológico	(4)	(6)			(21)		
Método terapêutico							

■ Em cinza: matéria patenteável; □ Em branco: matéria não patenteável; n° entre parênteses: notas (ver próximas páginas)

Figura 29: Comparação entre os critérios de patenteabilidade de produtos e processos biotecnológicos dos países mais relevantes e o Brasil.
Retirada de: (INPI, 2007)

Apesar das maiores restrições, o Brasil cumpre com todos os requisitos mínimos dos acordos internacionais dos quais é signatário. No entanto, é possível observar que durante a elaboração da legislação de Propriedade Industrial vigente (Lei n° 9.279 - LPI), foram tomadas medidas claramente preventivas na área biotecnológica, seguindo as diretrizes definidas pela CDB (INPI, 2007).

Nesse sentido, o Projeto de Lei 4961/2005³⁵ de autoria do deputado Mendes Thame visa permitir o patenteamento de moléculas isoladas, em seu estado natural, e de estender a proteção dos organismos geneticamente modificados para qualquer organismo, para que se assegure o aproveitamento econômico dos recursos da biodiversidade brasileira. Este PL tem a intenção de alterar os dois principais

³⁵ Fonte: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=279651>

dispositivos da LPI, os artigos 10 e 18, de forma que aquilo que não é invenção – o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza ou dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural – passe a ser tratado como se fosse invenção, desde que cumpra com os requisitos de patenteabilidade. Segundo proposto no PL, que ainda tramita na Câmara dos Deputados, caso o Brasil não atualize a sua legislação de patentes, o país poderá perder oportunidades no promissor mercado biotecnológico.

No entanto, conforme o parecer³⁶ do relator, Deputado Newton Lima (PT-SP), da Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática (CCTCI), publicado em 29 de agosto de 2013, o PL não pode ser aceito, já que o Brasil está comprometido com o regime global para proteção da biodiversidade. Considerando os avanços importantes obtidos na pesquisa e desenvolvimento em recursos genéticos e biológicos e em biotecnologia, o deputado Newton Lima afirma que a legislação, tal como está, não impede, atrasa ou obstrui o desenvolvimento científico e tecnológico brasileiro. Como um de seus argumentos contra o PL, o relator cita a decisão da Suprema Corte dos Estados Unidos sobre o caso Myriad Genetics Inc., no qual os genes BRCA1 e BRCA2 extraídos do corpo humano (que indicam risco de câncer de mama e ovário) perderam o direito de serem protegidos por patentes, já que apenas material genético sintético pode ser patenteado. Desta forma, os limites do que pode ou não ser patenteado no campo da biotecnologia já estariam estabelecidos nos artigos 10 e 18 da LPI.

O setor empresarial, que é o maior interessado na flexibilização da LPI, demonstrou apoio integral ao PL e ainda apresentou, em 2011, o documento de

³⁶ Fonte:

http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=792709EB5671A38F0F23827296D7CE07.proposicoesWeb2?codteor=1123053&filename=Parecer-CCTCI-29-08-2013

Mobilização Empresarial pela Inovação (MEI) ao governo federal. Esta agenda para estimular a inovação apresentada pelos principais empresários brasileiros baseia-se em dez pontos principais:

1. Infraestrutura e cultura de propriedade intelectual;
2. Formação de recursos humanos qualificados;
3. Melhoria do marco legal de apoio à inovação;
4. Atração de centros de pesquisa e desenvolvimento de empresas estrangeiras;
5. Inovação e internacionalização das empresas brasileiras;
6. Política de inovação e política de comércio exterior;
7. Inovação nas pequenas e médias empresas;
8. Projetos estruturantes de P&D;
9. Programas setoriais de inovação;
10. Projetos de P&D pré-competitivo.

Estas solicitações da classe empresarial demonstram como são grandes as dificuldades encontradas pelas empresas que desejam inovar no Brasil, que perde competitividade ao ignorar tais entraves (MEI, 2011).

Por outro lado, há o Projeto de Lei 5402/2013, de autoria dos deputados Newton Lima (PT-SP) e Dr. Rosinha (PT-PR), que propõe o enfraquecimento do sistema de propriedade industrial, através de uma radical revisão da LPI, propondo, por exemplo, limitar a duração do prazo de vigência das patentes, incluir matérias hoje patenteáveis ao que não é considerado invenção, alterar o rigor dos critérios de patenteabilidade, criar o mecanismo de oposição contra pedidos de patentes, modificar o dispositivo sobre a anuência prévia da ANVISA, tratar da proteção de dados de testes farmacêuticos na forma de concorrência desleal e instituir o

mecanismo do uso público não comercial. Este PL, se aprovado, certamente trará insegurança jurídica, a deterioração da imagem do sistema brasileiro de PI e da percepção do ambiente de negócios brasileiro, afastando investimentos e consequentemente afugentando empresas que possuem projetos que envolvam produtos ou processos inovadores.

CAPÍTULO 3. O PAPEL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL E DA ANVISA NO SETOR DE BIOMEDICAMENTOS

Com a expansão da Revolução Industrial no final do século XIX, que levou ao aumento dos fluxos do comércio internacional, a harmonização, em nível internacional em relação à proteção das invenções através de patentes passou a ser considerada fundamental para o sistema capitalista (INPI, 2007). O sistema de propriedade industrial, conforme a definição da Convenção da União de Paris³⁷ (CUP) de 1883, artigo 1º (2), refere-se ao conjunto de direitos que compreendem as patentes de invenção, os modelos de utilidade, os desenhos ou modelos industriais, as marcas de serviço, o nome comercial e as indicações de procedência ou denominações de origem, bem como a repressão da concorrência desleal. No caso da indústria de biotecnologia, voltada para a área da saúde, o principal mecanismo de proteção utilizado são as patentes de invenção, discutidas em detalhes a seguir.

As patentes visam conferir ao seu titular um tempo de vantagem na concorrência, ou seja, uma reserva de mercado temporária da qual somente os inventores ou responsáveis terão o direito de auferir lucros como recompensa pela própria criação (BARBOSA, 2000).

³⁷ Fonte: <http://www.inpi.gov.br/images/stories/CUP.pdf>

Segundo Barbosa (2000), a eficácia da patente não é a social e sim econômica ou tecnológica, pois além de ser uma vantagem competitiva, incentiva a pesquisa científica, pois garante o retorno do capital investido. Assim, a propriedade industrial não tem como objetivo principal beneficiar o consumidor e sim melhorar a competição dentro do próprio sistema capitalista (BARBOSA, 2000). Segundo Pavitt (1984), a proteção patentária é uma ferramenta particularmente importante para indústrias relacionadas à área químico-farmacêutica, a fim de contrabalancear o elevado custo de pesquisa e desenvolvimento para a criação de novos produtos, permitindo que ao final do período de exploração a sociedade seja beneficiada com a livre exploração do invento em domínio público.

3.1 Propriedade industrial no Brasil

A proteção dos direitos dos inventores possui uma longa história no Brasil. Já em 1809, inventores poderiam obter privilégios exclusivos sobre a exploração dos seus inventos, e a primeira lei de patentes do Brasil foi aprovada em 1830, quando D. Pedro I decreta logo após a independência do Brasil, a Lei s/nº de 28 de agosto de 1830, que concede privilégio a quem descobrir, inventar ou melhorar uma indústria útil e prêmio a quem introduzir uma indústria estrangeira, e regula sua concessão. Em 1882, D. Pedro II promulga a Lei no 3.129, de 14 de outubro de 1882, que foi reformada, a fim de cumprir com os princípios da Convenção da União de Paris (CUP), que o Brasil assinou em 1883.

Outras reformas foram realizadas em 1923, 1945 e 1969 e um aspecto importante da reforma de 1945 foi a criação de exclusões legais de patenteabilidade de invenções relativas a produtos químicos, alimentos e produtos farmacêuticos. (PÓVOA, 2011). Nas décadas seguintes, no entanto, a exclusão da patenteabilidade

de produtos farmacêuticos revelou-se insuficiente para promover o esforço tecnológico das empresas locais e por esta razão, em 1969, estendeu-se a exclusão para processos farmacêuticos (PÓVOA, 2011).

A falta de proteção para invenções químicas e farmacêuticas teve repercussões importantes para relações comerciais do Brasil em 1987, particularmente com os EUA cujas indústrias farmacêuticas reclamavam sobre a impossibilidade de patentear seus produtos no país (PÓVOA, 2011).

Nos termos da seção 301 da Lei de Comércio de 1974³⁸, que estabelece aos EUA poder de sanção comercial a países estrangeiros que violam acordos de comércio ou que se envolvam em práticas de concorrência desleal, tarifas retaliatórias de valor igual a 100% do preço de uma variedade de importações do Brasil foram impostas pelo governo norte-americano. O governo brasileiro apresentou uma queixa no âmbito do Acordo Geral sobre Tarifas e Comércio (GATT), no entanto a queixa contra os EUA foi retirada em 1990, como resultado de um acordo. Neste acordo, os EUA se comprometem a retirar as sanções contra o Brasil em troca do compromisso de o governo brasileiro reformular a lei de propriedade industrial, de forma a reforçar a proteção oferecida aos inventores e tornando patenteáveis micro-organismos e produtos e processos químicos, farmacêuticos e biotecnológicos (PÓVOA, 2011).

A nova lei, patrocinada pelo governo Collor, foi submetida a Câmara dos Deputados em abril de 1991 (Projeto de Lei 824/91). O exame e revisão do PL se arrastou por vários anos, durante os quais o Senado aprovou a adesão ao tratado da Organização Mundial do Comércio (OMC) e ao acordo TRIPS. O acordo TRIPS, que entrou em vigor em 1 de Janeiro de 1995, visa reduzir distorções e obstáculos ao

³⁸ Fonte: http://www.trade.gov/mas/ian/tradedisputes-enforcement/tg_ian_002100.asp

comércio internacional. Além disso, considera a necessidade de promover uma proteção eficaz e adequada dos direitos de propriedade intelectual e assegura que as medidas e os procedimentos não se tornem obstáculos ao comércio legítimo. O referido Acordo estabelece novas regras relativas ao comércio internacional e aos direitos de propriedade intelectual (TRIPS, 2014). O acordo permitia que o Brasil usufruísse de cinco anos para cumprir com as disposições gerais do tratado e de cinco anos adicionais para começar a oferecer direitos de propriedade intelectual para produtos farmacêuticos e de outras classes de invenções que eram anteriormente excluídos de patenteabilidade (TRIPS, Parte VI, art. 65)³⁹.

No entanto, ao invés de utilizar o benefício do período de transição, que poderia ser de até 10 anos, o Congresso brasileiro, pressionado pelo *lobby* das indústrias farmacêuticas norte-americanas, antecipa-se e aprova a versão final do projeto de lei e o novo presidente do Brasil, Fernando Henrique Cardoso, assina a Lei nº 9.279 em 14 de maio de 1996, Lei da Propriedade Industrial (LPI), com a intenção de controlar a inflação e restaurar a confiança dos investidores internacionais, o que atrairia um maior investimento estrangeiro ao país (PÓVOA, 2011).

Além de não se beneficiar das flexibilidades do acordo TRIPS, foram incluídos na nova lei requisitos tipo TRIPS Plus, ou seja, contendo obrigações adicionais àquelas que haviam sido assumidas na assinatura do acordo. Matérias adicionais foram adicionadas a LPI, sem encontrar fundamentação no acordo TRIPS, tais como a extensão do prazo de vigência da patentes em razão do atraso em sua concessão (10 anos de vigência a partir da data de concessão), tornar crime de concorrência desleal divulgar, explorar ou utilizar, sem autorização, resultados de testes

³⁹ Fonte: <http://www.inpi.gov.br/images/stories/27-trips-portuques1.pdf>

destinados à comercialização de produtos farmacêuticos ou agroquímicos e as patentes “pipelines” (ou de revalidação) (ABIFINA, 2013). De acordo com o artigo 230 da LPI, patentes “pipelines” poderiam ser depositadas no Brasil, desde que já tivessem sido requeridas em qualquer país membro de tratados ou convenções válidas no Brasil, o objeto daquela patente não tivesse sido colocado em qualquer mercado até a data de depósito do correspondente pedido brasileiro, nem terem sido realizados sérios e efetivos preparativos para exploração daquela patente no Brasil e que o referido pedido brasileiro fosse depositado dentro de um ano a contar da data de publicação da nova Lei (IDS, 2005).

3.2. A importância das patentes para a indústria de biomedicamentos e biossimilares

A patente é uma forma de proteção dos direitos intelectuais, que impede a utilização não autorizada do invento por terceiros, sendo um direito relevante, tanto para o inventor quanto para a economia. As patentes garantem o retorno financeiro que as empresas e os indivíduos investiram para a criação de novos produtos ou processos, impulsionando a inovação e a competitividade da economia. Sem esse tipo de proteção, não haveria estímulo para as empresas realizarem altos investimentos em inovação, investindo tempo e dinheiro em longos anos de pesquisa, uma vez que não seria possível impedir os concorrentes de utilizarem a invenção, os quais lucrariam com algo que não ajudaram a desenvolver⁴⁰.

As patentes são bens intangíveis e, apesar de não constarem das demonstrações contábeis tradicionais, são elementos importantíssimos para as empresas e muitas vezes o seu valor de mercado supera inclusive o valor dos ativos

⁴⁰ <http://www.fedcirc.us/importance-of-patents.php>

tangíveis existentes (NIETO, 2006). Segundo Dutfield (2003), as patentes de biotecnologia incentivam a fundação de empresas pequenas altamente inovadoras, ajudando-as a sobreviver e a manterem-se independentes, uma vez que são cruciais para terem acesso a grandes quantidades de capital de investimento, apenas para permanecer no negócio. Portfólios de patentes são o principal ímã para investidores externos - que também incluem as grandes empresas de base científica - e quanto maior o portfólio, maior o interesse dos investidores (DUTFIELD, 2003). Para muitas empresas, a patente torna-se o produto - o produto que pode ser utilizado para se obter mais fundos, ou o produto que pode, literalmente, ser vendido (DUTFIELD, 2003). Naturalmente, as empresas têm um forte interesse em assegurar patentes que abrangem um escopo de proteção mais amplo possível, de modo que as reivindicações são elaboradas de forma a tentar antecipar futuros desenvolvimentos científicos (DUTFIELD, 2003).

3.3 O INPI hoje

Nos últimos anos, o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) passou por uma profunda reestruturação que mudou os rumos da instituição, tendo como finalidade de prepará-la para a economia atual. Em 2005, o INPI se mostrava incapaz de examinar os pedidos de marcas e patentes e de conceder os títulos procedentes em um prazo razoável (INPI, 2010). Era necessária uma resposta rápida, com ampliação do quadro de funcionários e a implantação de ampla reforma tecnológica (INPI, 2010).

O INPI apresentava muitos atrasos, pois não possuía pessoal capacitado e suficiente para suprir o trabalho de exame em quantidade sequer próxima da necessária (INPI, 2010). A este cenário se somava o atraso tecnológico e organizacional do Instituto, que ainda não possuía sistemas informatizados para a

análise e controle de todas as informações relacionadas aos diversos setores do INPI, já que todas as atividades eram ainda realizadas através de papel (INPI, 2010). Ainda, havia a dificuldade de contratar serviços em todos os segmentos, devido a uma estrutura administrativa totalmente deficiente (INPI, 2010).

No âmbito das marcas, em 2005, o INPI possuía cerca de 105 mil pedidos de registro de marcas por ano, e só foi capaz de examinar cerca de 38 mil pedidos de marca no mesmo período. Assim, o número de pedidos de marcas em atraso, ou seja, que foram acumulados ao backlog, já eram 650 mil em 2003 (INPI, 2010). Analogamente, acumulavam-se cerca de 130 mil pedidos de patentes, aos quais se somavam cerca de mais 17 mil a cada ano, para uma capacidade de exame não superior a 6 mil (INPI, 2010).

Para adequar o INPI brasileiro ao modelo europeu, foram necessárias mudanças amplas e profundas. Em 2003, a estrutura organizacional inteira do INPI era menor do que a atual em qualquer uma das suas diretorias. O INPI, que até 2005 tinha 112 examinadores de patentes, contava, em 2010, com pouco mais de 273 examinadores, representando um aumento de 144% no período de 2005 a 2010 (Figura 30). O Instituto tem a intenção de aumentar este número e se prepara para admitir outros 140 examinadores (100 para patentes e 40 para marcas) através de um novo concurso público cujo edital deve ser publicado ainda em 2014⁴¹.

⁴¹ Fonte:

http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/governo_federal_autoriza_novo_concurso_para_pesquisador_examinador_de_patentes_e_tecnologista_examinador_de_marcas_e_desenho_industrial

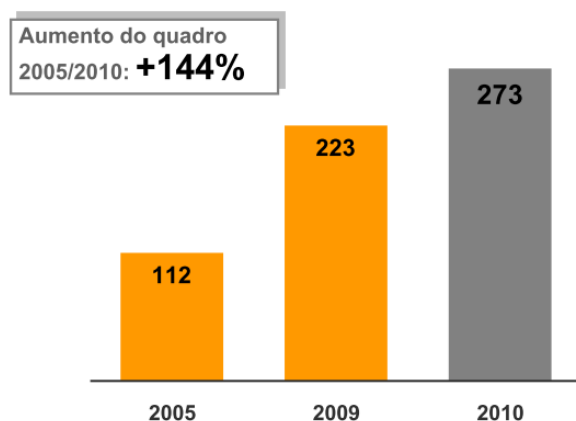


Figura 30: Número de novos examinadores de patentes.
Retirada de: (INPI, 2011)

Paralelamente a admissão de novos examinadores, o Instituto passou por uma reforma estrutural. Com a Lei 12.274/2010, o INPI ganhou uma nova estrutura para melhorar seu funcionamento através da ampliação e modernização das instalações físicas, avanços na virtualização dos serviços e a sua nova estrutura organizacional (INPI, 2011). O aumento no número de examinadores de patente aliado às referidas mudanças estruturais resultaram no aumento de 65% no número de pedidos de patentes examinados (Figura 31) e em uma discreta redução no prazo de concessão das patentes, que passou de cerca de 11 anos (em 2006) para cerca de 8 anos (em 2010) (INPI, 2011).

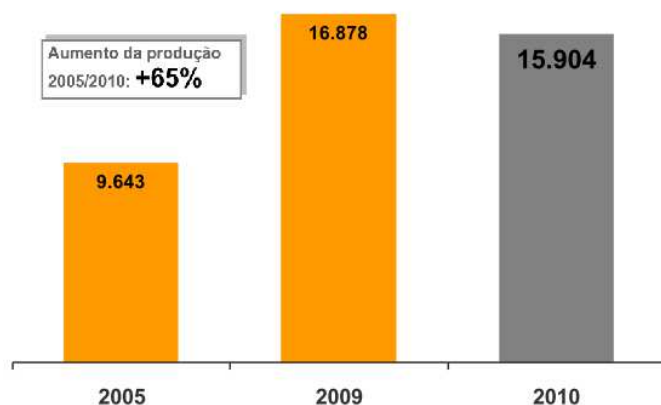


Figura 31: Numero de exames de patentes
Retirada de: (INPI, 2011)

Por outro lado, houve um aumento no backlog de patentes de 47% no período de 2005 a 2010 (figura 32), demonstrando que simplesmente aumentar o numero de examinadores não é suficiente para dominuir o backlog de patentes, já que o numero de depósitos tem aumentado ao longo dos últimos anos.

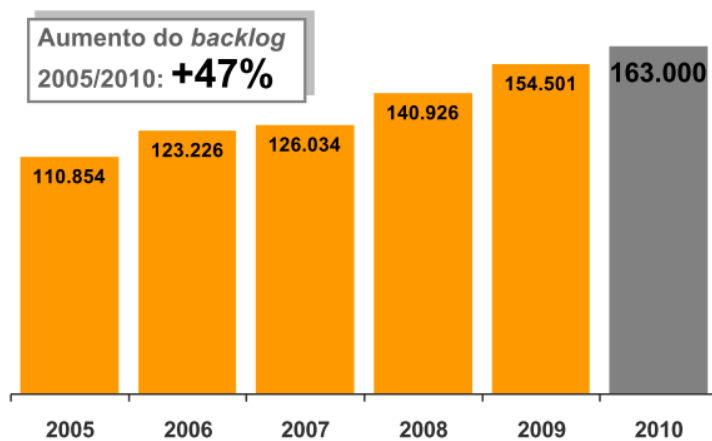


Figura 32: Evolução do backlog de patentes.
Retirada de: (INPI, 2011)

A virtualização dos serviços se iniciou pelo depósito eletrônico de marcas em 2006 (e-Marcas) e foi dado andamento à digitalização de todos os processos de marcas que estavam em papel (INPI, 2010). Ao completar quatro anos, em 2010, o sistema eletrônico de marcas (e-Marcas) atingiu nível de utilização de 70% do total de pedidos feitos ao Instituto e durante os meses de janeiro a dezembro foram feitas 129.620 solicitações de marcas, sendo 91.119 pela Internet e 38.501 em papel (INPI, 2010). O aumento na produtividade promovida pelo sistema e-marcas refletiu-se na diminuição do backlog em 44% no período de 2005 a 2010, embora nos últimos três anos a variação tenha sido discreta, conforme a figura 33 a seguir:

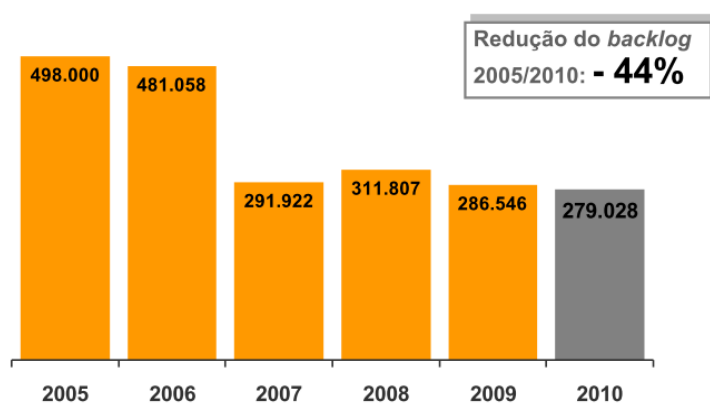


Figura 33: Redução do backlog de marcas.
Retirada de: (INPI, 2011)

Posteriormente, em 2012 foi implantado o e-patentes, onde inicialmente os pareceres técnicos de patentes eram disponibilizados pelo e-parecer, em tempo real, a cada publicação da Revista da Propriedade Industrial (RPI). Em março de 2013, foi lançado o sistema on-line para depósitos de pedido de patente, inspirada no sistema adotado pelo Escritório Europeu de Patentes (EPTOS), tendo como objetivo agilizar o exame dos pedidos de patente (INPI, 2010). Igualmente ao que ocorreu para as marcas, espera-se que o depósito online de patentes traga maior fluidez e agilidade

não só ao processamento dos pedidos de patente como também no exame em si, uma vez que os examinadores passarão a trabalhar com os documentos digitalizados, diminuindo o backlog de patentes e o prazo de concessão (INPI, 2011).

3.4 Criação da ANVISA e a evolução da regulação dos medicamentos biológicos no Brasil

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999, com o objetivo de regular todos os setores cujas atividades possam afetar a saúde da população brasileira. Sua competência abrange tanto a regulação sanitária quanto a regulação econômica do mercado, ao definir preços e monitorar o mercado. A ANVISA encontra-se vinculada ao Ministério da Saúde e integra o SUS, absorvendo seus princípios e diretrizes. A agência coordena o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), de forma integrada com outros órgãos públicos relacionados direta ou indiretamente ao setor saúde.

Castanheira e colaboradores (2011) salientam que as medidas regulatórias recentes foram concebidas para dotar o Brasil do marco regulatório adequado para uma nova etapa na produção de medicamentos por rota biológica. Segundo esses autores as mudanças recentes no arcabouço regulatório para registro de produtos biológicos são uma resposta para adaptar os aspectos regulatórios com o potencial de desenvolvimento de medicamentos biológicos que se abre diante da queda de patentes em nível internacional (ABDI^b, 2013). Como se vê no quadro 7, já em 2002 a ANVISA começou a atuar sobre a área de produtos biológicos para a produção de medicamentos.

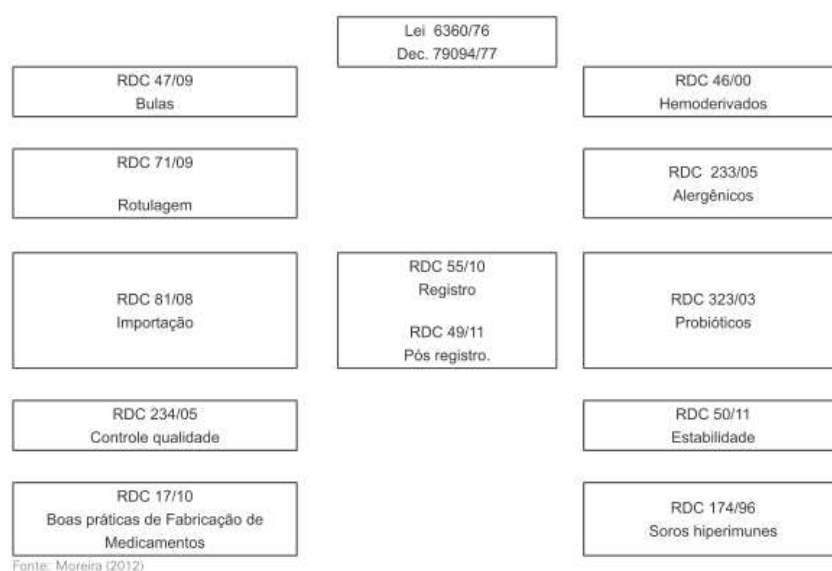
Quadro 7: Resoluções da diretoria colegiada (RDCs) da ANVISA relacionadas com produtos biológicos

2002	2003	2005	2010	2011
RDC 80/02 Requerimentos específicos para o registro de produtos biológicos (Adequação das informações técnicas (1 ano) e dados clínicos (2 anos)).	RDC 323/03 Requerimentos específicos para o registro de probióticos.	RDC 233/05 Requerimentos específicos para o registro de alergênicos. RDC 315/05 Registro de produtos biológicos (Informe técnico detalhadamente descrito, validação dos procedimentos de transporte, estudos de não inferioridade).	RDC 55/10 Resolução vigente para o registro de produtos biológicos (desenvolvimento por comparabilidade).	RDC 49/11 Requerimentos específicos para mudanças pósregistro. RDC 50/11 Estabilidade de produtos biológicos.

Fonte: Moreira (2012)

Fonte: ABDI^b, 2013.

Ainda que se trate de um processo que se iniciou em 2002, as diretrizes estruturantes para o registro (RDC 55/10) são muito recentes (ABDI^b, 2013). Além disso, no percurso de uma década, a ANVISA tem gerado um conjunto de ferramentas para a regulação de biológicos (Fig. 34) (ABDI^b, 2013).



Fonte: Moreira (2012)

Figura 34: A evolução da legislação para produtos biológicos.
Retirada de: ABDI^b, 2013.

Uma das principais novidades que a RDC 55/10 introduziu foi a distinção entre o procedimento de registro para “produtos biológicos” e para “produtos biológicos novos”. Segundo essa resolução entende-se por produto biológico: “o medicamento biológico não novo ou conhecido que contém molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso)” (ABDI^b, 2013).

E por produto biológico novo: “o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, ainda não registrado no Brasil e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de medicamento biológico novo para uso)” (RDC 55/10 Seção II, Art. 2º) (ABDI^b, 2013).

As diretrizes anteriores, tanto a RDC 80/02 quanto a RDC 315/05, estabeleciam que um dossiê completo era necessário para o registro de produtos novos e para o registro de cópias. Com a resolução de 2010 se diferencia o procedimento para a o registro de produtos biológicos novos e para produtos biológicos (cópia) (ABDI^b, 2013). Os primeiros têm que apresentar um dossiê completo para o registro que inclui toda a informação sobre controle de qualidade e a descrição completa do desenvolvimento clínico: informações não clínicas, dados dos estudos de fase I, II e III. Para os segundos a RDC 55/10 estabelece dois procedimentos possíveis, os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade (ABDI^b, 2013).

Desta forma, para o registro pela via de desenvolvimento individual pode-se apresentar um dossiê reduzido. Deve ser apresentada a informação completa sobre qualidade, mas não é preciso incluir informação comparativa. A informação que se deve apresentar sobre estudos clínicos e não clínicos pode-se reduzir, segundo o grau de conhecimento sobre as propriedades farmacológicas, de segurança e eficácia do produto originador. Pelo menos um estudo comparativo fase III tem que ser apresentado (equivalência ou não inferioridade) com o produto originador. No caso de desenvolvimento individual não será aceita a extrapolação de indicações (CASTANHEIRA, 2011). Pela via de desenvolvimento por comparabilidade tem que se apresentar um dossiê de qualidade completo e escolher um “produto biológico comparador”. A partir daí apresentar o exercício de comparabilidade, dados não clínicos reduzidos, e dados clínicos comparativos. Até 2011 foram outorgadas licenças para dois produtos biológicos a través da via de comparabilidade: a GCS-f (filgrastim) e o hormônio de crescimento. Além disso alguns produtos como anticorpos monoclonais e enzimas encontram-se em desenvolvimento sob monitoramento da ANVISA. Pela via de desenvolvimento individual foi outorgada a licença para um produto: heparina de baixo peso molecular, e encontram-se em desenvolvimento outros dois produtos sob monitoramento da ANVISA (CASTANHEIRA, 2011).

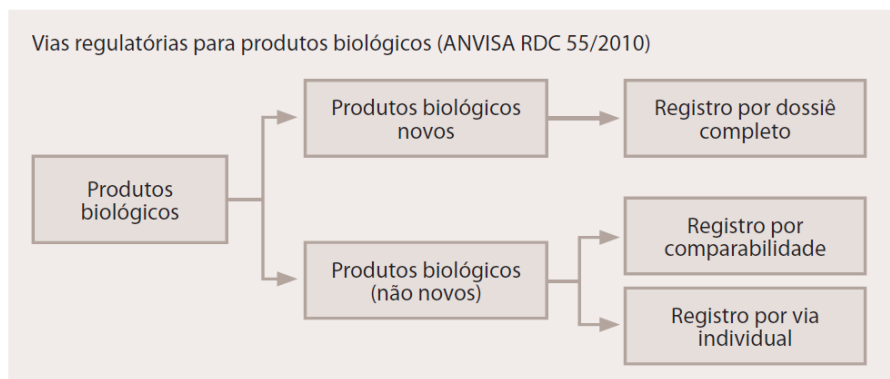


Figura 35: Vias regulatórias para produtos biológicos da RDC 55/2010.
Retirada de: Interfarma (2011).

[r1] Comentário: Vc não falou da figura no texto

Assim, o marco regulatório em vigor desde 2010 vem a preencher algumas lacunas das resoluções prévias e procura promover mecanismos de registro adequados para o novo contexto da indústria brasileira (ABDI^b, 2013).

3.5 A interferência da ANVISA na prévia anuência de pedidos de patentes da área farmacêutica

Após a publicação da lei 10.196 de 14 de fevereiro de 2001, que alterou o disposto no artigo 229 da LPI, os pedidos de patentes que reivindicam produtos ou processos farmacêuticos têm sido sujeitos a um processo de duplo exame (IDS, 2005). De acordo com esta alteração, qualquer pedido de patente relacionado a um produto ou processo farmacêutico tornou-se sujeito à "anuência prévia" da ANVISA cuja função principal é proteger a população, impedindo "a produção e comercialização de produtos e serviços que são potencialmente prejudiciais para a saúde humana" (MUELLER & COSTA, 2013).

Assim, o INPI realizava um primeiro exame para determinar se o pedido de patente era ou não patenteável, segundo os requisitos de patenteabilidade

estabelecidos na LPI (a saber, novidade, atividade inventiva e aplicação industrial). Se o pedido fosse considerado em conformidade com todos os requisitos de patenteabilidade, este era encaminhado a ANVISA para a "anuência prévia" (MUELLER & COSTA, 2013).

Como parte de seu exame, a ANVISA determina se um pedido de patente vai contra a saúde pública. A ANVISA nega a "anuência prévia" para qualquer pedido de patente considerado contrário à saúde pública. Um pedido de patente é considerado contrário à saúde pública quando o produto ou processo farmacêutico (1) apresenta um risco para a saúde pública (ou seja, o pedido de patente reivindica uma substância que foi proibida no Brasil); ou (2) é direcionado para um produto ou processo farmacêutico que é de interesse para as políticas de medicamentos ou assistência farmacêutica no SUS e não cumpre com os requisitos de patenteabilidade previstos na LPI (MUELLER & COSTA, 2013). Se um produto ou processo farmacêutico resulta em uma substância cuja utilização é proibida no Brasil, em seguida, o pedido é considerado como representando um risco de saúde pública (MUELLER & COSTA, 2013).

Os pedidos de patentes voltados para produtos ou processos farmacêuticos são considerados de interesse para as políticas de medicamentos ou assistência farmacêutica do SUS quando compreendem uma substância que (1) está listada nas Portarias do Ministério da Saúde ou quaisquer atualizações das mesmas, que definem produtos estratégicos do SUS; e (2) pertencem a categorias terapêuticas listadas na Portaria 1284/2010 (revogada pela Portaria 3089/2013) ou quaisquer atualizações das mesmas (MUELLER & COSTA, 2013).

Na tentativa de solucionar o referido conflito de competência entre ANVISA e o INPI, após a questão ter sido objeto de processo administrativo perante a

Advocacia-Geral da União (AGU), bem como de ações perante o Poder Judiciário, foi instaurado um Grupo de Trabalho Interministerial (GTI) para a discussão deste assunto. Em 25 de maio de 2012, foi publicada a Portaria Interministerial nº 1.065, que se refere ao relatório apresentado pelo GTI. Neste relatório é sugerido que a ANVISA analise os pedidos de patente para produtos e processos farmacêuticos antes do INPI, invertendo o trâmite que vinha sendo praticado até o momento. Deste modo, os mencionados pedidos de patente passaram a ser primeiramente analisados pela ANVISA para, caso recebam anuência, serem encaminhados para nova análise pelo INPI (MUELLER & COSTA, 2013).

Em abril de 2013, as regras para o exame de pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos foram alteradas com a publicação da Resolução 21/2013, que resultou na implantação de um novo fluxo de trabalho no INPI. Especificamente, pedidos de patentes pendentes ou depositados partir de 15 de dezembro de 1999 serão encaminhados, após o requerimento de exame, diretamente a ANVISA para análise com base em questões de saúde pública. Esse exame é realizado pelos examinadores na Divisão de Propriedade Intelectual da Anvisa. Como resultado do seu exame, a ANVISA determina se o pedido de patente é um risco ou não para a saúde pública e emite a concessão ou indeferimento da "anuência prévia". Os pedidos de patentes para os quais a "anuência prévia" é concedida são devolvidos ao INPI para posterior exame (MUELLER & COSTA, 2013).

Com a finalidade de lidar com a implementação deste novo fluxo de trabalho, a ANVISA realizou concurso público em 2013, tendo como uma das finalidades aumentar o número de examinadores. Enquanto a ANVISA não divulgou oficialmente o número exato de examinadores contratados, acredita-se que hoje o setor de

propriedade industrial da ANVISA possuía 16 examinadores (MUELLER & COSTA, 2013).

Após a publicação da RDC 21/2013, quando o novo fluxo de trabalho no INPI foi definido, no período de maio de 2013 a fevereiro de 2014, a ANVISA levou aproximadamente 268 dias (ou 9 meses) para decidir os casos já anteriormente examinados pelo INPI e aproximadamente 290 dias (ou 10 meses) para os casos do novo fluxo e sem exame do INPI (Fig. 36). Isto demonstra que, apesar do reduzido número de examinadores e a inversão do fluxo de exame, o que certamente foi um retrocesso para o setor farmacêutico, atrasando ainda mais o exame de pedidos de patente, a ANVISA tem procurado fazer o possível, devolvendo os pedidos para o INPI após cerca de 8 – 9 meses.

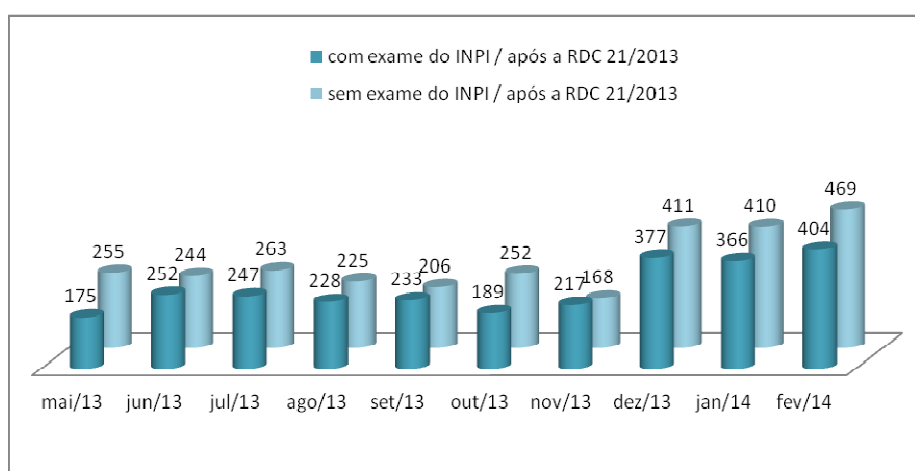


Figura 36: Tempo médio em dias entre o envio do pedido de patente pelo INPI para a ANVISA e a publicação da decisão da ANVISA.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de publicação da RPI.

3.5 Resolução 80/2013 e o exame prioritário de pedidos de patente de produtos e processos farmacêuticos relacionados à saúde pública

O INPI publicou a Resolução 80/2013 que regula o requerimento de exame prioritário de pedidos de patentes referentes a produtos e processos farmacêuticos e materiais e equipamentos relacionados com saúde pública restritos ao diagnóstico, profilaxia e tratamento de AIDS, câncer ou doenças negligenciadas elencadas no Anexo I da resolução. O exame prioritário poderá ser solicitado pelo depositante ou pelo Ministério da Saúde - para pedidos de patentes relativos a produtos, processos, equipamentos e/ou materiais que sejam relacionados com as políticas de Assistência do Ministério da Saúde e sejam considerados estratégicos para o SUS. O Ministério da Saúde poderá solicitar o exame prioritário para qualquer produto ou processos farmacêuticos, não sendo limitado pelo anexo I da Resolução 80/2013. A Comissão de Exame Prioritário, nomeada pela Diretoria de Patentes, será a responsável em analisar se as solicitações de prioridade de exame estão de acordo com os critérios estabelecidos. A decisão de aceitação ou não do requerimento será notificada na RPI.

Com a finalidade de agilizar o exame de pedidos de patente de medicamentos importantes para o Ministério da Saúde e SUS, facilitando o acesso a produtos e processos farmacêuticos essenciais, foi criado o exame prioritário. Assim, qualquer pedido de patente relevante para o Ministério da Saúde poderá ser prioritariamente examinado, evitando que ocorram grandes atrasos na sua concessão (o que acaba por estender ainda mais o seu prazo de vigência, de acordo com o parágrafo único do Artigo 40 da LPI) ou no caso do seu indeferimento, permitindo que terceiros possam explorar a matéria em domínio público, produzindo genéricos, por exemplo.

CAPÍTULO 4. METODOLOGIA

A metodologia da presente dissertação compreende cinco etapas:

Primeira Etapa:

- a) Analisar as tendências do mercado de biomedicamentos e biossimilares no Brasil e no mundo;
- b) Analisar como as políticas públicas existentes auxiliam o desenvolvimento do setor e em que aspectos há carência de apoio do governo;
- c) Avaliar aspectos positivos e negativos da Lei da Propriedade Industrial e da atuação da ANVISA para a indústria farmacêutica de biomedicamentos e biossimilares;

Segunda Etapa: Elaboração de um questionário com questões objetivas para ser respondido por especialistas de diferentes órgãos e instituições que atuam no setor de biomedicamentos.

Terceira Etapa: Aplicação online do questionário através de um formulário que pode ser compartilhado através do Google Docs.

Quarta Etapa: Análise das respostas e compilação dos resultados a fim de verificar possíveis tendências, alternativas e oportunidades para o crescimento do setor de biossimilares no Brasil.

4.1 Primeira Etapa

Na primeira etapa consta a caracterização da indústria de biológicos, primeiramente definindo os principais conceitos de biotecnologia, as diferenças entre os medicamentos biológicos e convencionais e as principais aplicações na área da saúde. Foi realizada uma análise as tendências atuais e futuras do mercado de biomedicamentos e biossimilares no Brasil e no mundo, bem como da inovação e competitividade no setor de biológicos, conforme capítulo 1 da presente dissertação.

No capítulo 2, foram discutidos os principais marcos regulatórios e políticas públicas que impulsionaram a indústria farmacêutica de genéricos, que através de alianças com o governo ou através de conglomerados de outras indústrias estão se inserindo este novo setor a fim de produzir não só biossimilares, como também biomedicamentos. Os principais gargalos para o desenvolvimento da biotecnologia no Brasil também foram discutidos. Por fim, no capítulo 3 foram avaliados os aspectos positivos e negativos da Lei da Propriedade Industrial e da atuação da ANVISA para a indústria farmacêutica de biomedicamentos e biossimilares.

4.2 Segunda Etapa

4.2.1 Elaboração e aplicação do questionário aos especialistas

O questionário aplicado aos especialistas, para que respondessem de acordo com a sua própria opinião ou com a ajuda dos textos de apoio, é constituído por cinco perguntas objetivas de múltipla escolha.

As cinco perguntas elaboradas têm como objetivo, a partir das respostas dos especialistas, compreender melhor qual é a opinião e que tipo de expectativa existe para as nascentes indústrias de biossimilares no Brasil. Além disso, o questionário foca em assuntos atuais como a saída da Libbs e da Cristália do conglomerado Orygen, bem como os gargalos ao desenvolvimento tecnológico tais como o atraso no exame de pedidos de patente de biotecnologia e a burocracia para realizar pesquisas utilizando o patrimônio genético brasileiro. No campo “outro” ao final de cada questão, os especialistas poderiam dar a própria opinião, caso discordassem das opções fornecidas.

1) Em vista do crescente interesse nacional, apoiado pelo governo federal, na produção de medicamentos biossimilares, o (a) senhor (a) acredita

que tal iniciativa, assim como ocorreu com os genéricos, terá como resultado uma nova indústria de biossimilares, produtora de medicamentos apenas para abastecimento interno?

TEXTO DE APOIO: Os genéricos tiveram inicialmente o objetivo social de diminuir os custos dos medicamentos, permitindo o maior acesso da população a tratamentos para diversas enfermidades. No entanto, a lei de genéricos estimulou o desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas nacionais, líderes do mercado interno, mas que produzem medicamentos de baixa tecnologia (CALIARI, 2010). Fonte: <http://www2.druid.dk/conferences/viewpaper.php?id=500870&cf=43>

· () Não, pois mesmo para a produção de biossimilares são necessários investimentos em alta tecnologia, desde a produção, controle de qualidade e testes clínicos que certamente se transformarão em conhecimento para as novas gerações. A intenção do governo de auxiliar os conglomerados Orygen Biotecnologia e Bionovis, bem como os novos entrantes como Libbs e Cristália, trará desenvolvimento tecnológico para o Brasil, sendo então possível alcançar um alto nível de inovação a mais longo prazo.

· () Sim. Assim como ocorreu com os genéricos, as indústrias brasileiras desejam apenas lucrar e explorar a tecnologia já sem proteção patentária. Por se tratar de biossimilares cuja pesquisa é ainda mais cara e complexa, certamente as indústrias de biossimilares não investirão em pesquisa e se acomodarão em produzir somente aquilo que interessa ao seu principal cliente, o Ministério da Saúde, através de acordos de transferência de tecnologia. Se para medicamentos convencionais, menos complexos e cuja pesquisa é mais acessível, não houve grandes investimentos em inovação ao longo destes quase quinze anos de genéricos, não

serão os biossimilares que impulsionarão a indústria nacional a um maior nível tecnológico.

· () Outro:

2) Com a saída da Libbs, em janeiro de 2013, e da Cristália, em setembro de 2013, que decidiram atuar de forma independente, o conglomerado Orygen Biotecnologia agora é constituído pela Eurofarma e Biolab. Analisando este caso específico é possível afirmar que:

TEXTO DE APOIO: Even so, the cost and complexity of analytical characterization and the high bar set for similarity will likely make it difficult for smaller, less sophisticated biotechs, believes Srinivas Sashidhar, analyst at market research company Frost & Sullivan, in London. "The need for considerable financial outlays will hinder the entry of small biotech firms, in particular," he says. Fonte: <http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n4/full/nbt0412-297a.html> A Orygen, empresa que pretende produzir medicamentos biológicos criada com o incentivo do governo, deve perder mais um sócio. Formada originalmente pelos laboratórios nacionais Cristália, Eurofarma, Biolab e Libbs para produzir similares de remédios de alta complexidade usados para tratamento de doenças como cancer e artrite reumatóide, a Orygen vem reduzindo seu quadro de sócios desde o início do ano. Em janeiro, a Libbs resolveu sair do grupo para disputar sozinha os contratos de fornecimento de medicamentos biossimilares (comparáveis aos medicamentos genéricos) para o Ministério da Saúde. Agora, quem deve deixar a sociedade é o laboratório Cristália, que também passará a operar sozinho no segmento. Fonte: <http://exame.abril.com.br/negocios/noticias/cristalia-deixa-a-orygen>

· () A separação ocorrida será benéfica pois aumentará a competitividade do setor de biossimilares, aumentando de duas (Orygen

Biotecnologia e Bionovis) para pelo menos quatro concorrentes nacionais diferentes (Orygen Biotecnologia, Libbs, Cristália e Bionovis). Este maior número de empresas disputando o setor poderá levar a uma redução de preços e estimular a inovação.

· () Tal fragmentação vai contra a tendência observada de concentração e formação de alianças estratégicas. Além disso, a ideia original do governo, quando começou a discutir o assunto, era de que todos os laboratórios nacionais formassem uma única companhia, que se chamaria BioBrasil, para produzir biossimilares. Procurando disputar individualmente o mercado de biossimilares, o custo e a complexidade do processo de produção, a capacitação de recursos humanos, equipamentos, caracterização analítica, além dos elevados gastos para realização de estudos clínicos e não clínicos, além de testes de comparabilidade (em relação ao biomedicamento inovador) para obtenção do registro sanitário provavelmente vão se tornar barreiras à entrada de empresas novas no campo dos biossimilares.

· () Outro:

3) Atraídas pelos incentivos do governo brasileiro para a produção local de biossimilares, diversas empresas internacionais, tais como Roche, Pfizer, Biocad, Sandoz desejam ter o governo como seu principal cliente. Considerando que estas empresas já possuem know-how e tecnologia, sendo, muitas vezes, a própria produtora do biomedicamento inovador cuja patente expirou, e ainda participando de PDPs, o (a) senhor (a) acredita que as indústrias brasileiras entrantes (Cristália, Libbs, Orygen Biotecnologia e Bionovis) poderão se prejudicar com a superioridade técnica destas indústrias internacionais que disputam o mercado de biossimilares? Na sua opinião, as indústrias brasileiras conseguirão superar a concorrência das empresas

estrangeiras de biossimilares e dominar o mercado brasileiro, assim como dominam o mercado de genéricos?

TEXTO DE APOIO: Brazil, a number of international players, including Roche, Pfizer, India's Torrent and several Chinese companies, have expressed an eagerness to take advantage of state incentives for the local production of biopharmaceuticals. Selling to the government has its advantages. In addition to guaranteed purchases and payments, there are no additional costs for marketing and retail services. Fonte: <http://www.biosimilarnews.com/russias-biocad-expanding-to-brazil-for-biosimilar-production>

· () Sim, pois com as PDPs e a transferência de tecnologia associada, além de elevado investimento do Ministério da Saúde e BNDES, as indústrias brasileiras tendem a seguir o mesmo caminho que foi trilhado com os medicamentos genéricos, desta forma, dominando o mercado interno. Contando com políticas públicas de incentivo à inovação (tais como Lei da Inovação, Políticas Industriais - PITCE, PDP e Plano Brasil Maior), bem como acesso a recursos governamentais, estas empresas dominarão o mercado interno de biossimilares.

· () Não, pois a produção de biossimilares não pode ser comparada à produção de genéricos, que é infinitamente mais simples e barata de ser realizada. A fabricação de biossimilares, que é intimamente dependente de um processo de produção extremamente complexo e instável, envolve a adaptação de suas diversas etapas e comprovação de que o biossimilar obtido é de fato comparável ao biomedicamento inovador. Por ser um mercado que exige alto desenvolvimento tecnológico, além de constantes investimentos em pesquisa e inovação, as empresas ainda necessitarão de muitos anos de capacitação para chegar ao ponto

de dominar o mercado brasileiro. Assim, enquanto as indústrias brasileiras se capacitam, as multinacionais dominarão o mercado.

· () Outro:

4) Na sua opinião, o atraso no exame de pedidos de patente de medicamentos biológicos pode estar atrapalhando diretamente o desenvolvimento da indústria brasileira de biossimilares?

TEXTO DE APOIO: Caso Avastin: Devido ao atraso do exame técnico do INPI e ainda à necessidade de anuência da ANVISA, as patentes do Bevacizumab, ao invés de expirarem em 2018, como na maioria dos seus correspondentes internacionais, valerão no mínimo até 2023, pois contarão com 10 anos a partir da data de concessão, impossibilitando o lançamento de biossimilares; o que por conseguinte gera impactos negativos para a saúde pública. Considerando que a Genentech/Roche detém essas patentes e podem impedir que outros laboratórios produzam o bevacizumabe, a empresa pode praticar os preços que melhor lhe convierem, sem concorrência. Fonte: <http://bd.camara.gov.br/bd/handle/bdcamara/14796>

· () Sim, pois o atraso no exame e, conseqüentemente, na concessão da patente faz com que o governo tenha que procurar outras estratégias, como a realização de PDPs e contratos de licenciamento com as indústrias detentoras das patentes de interesse. Se os exames dos pedidos de patente da área farmacêutica (que inclui a área de biotecnologia) fossem otimizados e priorizados ao invés de serem incluídas mais etapas de exame (como a necessidade da prévia anuência da ANVISA), certamente diversos medicamentos já estariam em domínio público e poderiam ser produzidos sem qualquer necessidade de pagamento de royalties e realização de contratos de licenciamento.

· () Não, pois o governo não necessita aguardar que o medicamento esteja em domínio público para produzi-lo, já que, através das PDPs, são realizados contratos de transferência de tecnologia, em que as patentes dos medicamentos de interesse são licenciadas e enquanto a tecnologia é transferida e ainda não há produção interna, o governo vai abastecendo o SUS com compras de medicamentos, a preços negociados, diretamente do detentor da patente.

· () Outro:

5) Considerando o fato de a regulamentação de acesso e repartição de benefícios no Brasil (MP 2.186-16 / 2001) ter sido implementada sem uma discussão exaustiva do tema, recebendo severas críticas por parte de todos os setores envolvidos, na sua opinião, além de obviamente afetar a inovação das indústrias farmacêuticas convencionais, a MP pode também prejudicar a inovação da indústria de biossimilares a longo prazo, principalmente considerando que a partir da bioprospecção, novos biofármacos poderiam ser selecionados e, possivelmente, transformados em biomedicamentos?

TEXTO DE APOIO: ARGUMENTOS CONTRA: Embora existam, atualmente, diversas estratégias e metodologias disponíveis para que se possa sintetizar e descobrir novos fármacos, a química de produtos biológicos é privilegiada porque, ao longo da evolução, moléculas foram construídas por meio da seleção natural para serem capazes de induzir respostas específicas. Esse é o caso do veneno de uma jararaca, por exemplo, em que se podem isolar princípios ativos relacionados ao controle da pressão arterial, a fim de se produzir um anti-hipertensivo, ou de um bactericida, isolado de uma planta, que evoluiu justamente como defesa contra microorganismos de seu ambiente. A própria penicilina, primeiro antibiótico, foi descoberta por Alexander Fleming, na Inglaterra, proveniente de fungos. Princípios

ativos de fármacos famosos e largamente utilizados hoje, responsáveis por mercados milionários, como sildenafil, azidovudina, ascaridol e estatinas, foram desenvolvidos e inspirados por meio de compostos naturais. O anti-inflamatório de uso tópico Acheflan, lançado pelo Laboratório Aché em 2004, foi uma inovação brasileira obtida do *Cordia verbenácea*, um arbusto nativo da Mata Atlântica (BARREIRO, 2009). Levantamentos não exaustivos indicam dezenas de produtos naturais brasileiros, já conhecidos, que têm algum uso econômico em potencial (BARREIRO, 2009; FONTANA et al., 2000), e a pesquisa apenas se inicia: o desenvolvimento de novas tecnologias e métodos de seleção de princípios ativos em coleções de moléculas naturais deve ainda tornar a bioprospecção cada vez mais eficiente e competitiva, quando comparada a processos puramente sintéticos de criação de drogas (PATERSON; ANDERSON, 2005). Fonte:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2011000100013

ARGUMENTOS A FAVOR: Pioneira em contratos de bioprospecção: no início dos anos 1990, o Instituto Nacional de Biodiversidade (INBio) da Costa Rica negociou um acordo com a multinacional farmacêutica Merck que previa o pagamento pelo acesso a material coletado na Costa Rica, participação nos lucros e transferência de tecnologia. Grande parte dos recursos foi direcionada para a manutenção de áreas protegidas. Além disso, as universidades locais também foram integradas como parceiros estratégicos na execução de projetos de conservação. Desde então, o INBio fechou acordos semelhantes com mais de 20 companhias. Apesar desses acordos terem recebido muitas críticas, principalmente relativas à transparência e ao preço pago pelas companhias para acessar os recursos, a Costa Rica demonstrou a viabilidade de fundos para conservação pública provenientes da bioprospecção

comercial (BISHOP et al., 2008, TAMAYO; GUEVARA; GAMEZ, 2004). Fonte: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2011000100013

· () Sim, pois ainda que a indústria de biossimilares esteja neste primeiro momento focada na reprodução e adaptação de processos de produção de biomedicamentos inovadores, uma vez estabelecida, a tendência dessa indústria intensiva em ciência é inovar para crescer e sobreviver no competitivo mercado biofarmacêutico. Neste momento, os rígidos critérios estabelecidos pela MP certamente prejudicarão as indústrias, que, mesmo sendo genuinamente brasileiras, não conseguem ter acesso ao patrimônio genético brasileiro em tempo hábil para desenvolver novos produtos sem perder mercado, favorecendo as indústrias multinacionais que tem caminho livre no mercado brasileiro para suas inovações.

· () Não, pois a indústria de biossimilares ainda terá que trilhar um longo caminho para chegar ao ponto de se tornar inovadora levando em consideração toda a complexidade e alto nível de pesquisa e desenvolvimento que são necessários para criar um biofármaco totalmente novo. Ainda, a tendência a médio-longo prazo é que a legislação a respeito do acesso a recursos genéticos e conhecimento associado seja desburocratizada, devido à grande pressão dos setores envolvidos, pela maior educação da empresas quanto à importância da inovação para a competitividade, sendo ainda possível seguir exemplos bem sucedidos como o caso da Costa Rica (citada no texto de apoio acima).

· () Outro:

4.3 Terceira Etapa

O questionário foi enviado por e-mail e, em raros casos, foi respondido por telefone, a pedido do próprio especialista. Optou-se em fazer o questionário de

forma anônima para que os especialistas pudessem dar a sua própria opinião de forma livre, sem a necessidade de concordarem com a opinião da instituição que representam.

Foi dado o prazo de um mês para o recebimento das respostas. As respostas foram transcritas e transformadas em gráficos para facilitar a compreensão da opinião dos especialistas. De forma a haver equilíbrio na quantidade de respostas ao questionário, foram selecionados especialistas de quatro segmentos diferentes:

- Academia: UFRJ, UFSC e UFF.
- Governo: INPI, Ministério da Saúde, FIOCRUZ e ANVISA.
- Empresas de biotecnologia: Hygeia Biotecnologia, Orygen Biotecnologia, Bionovis Brasil, Biolab Farmacêutica e Cristália.
- Financiadoras: BNDES

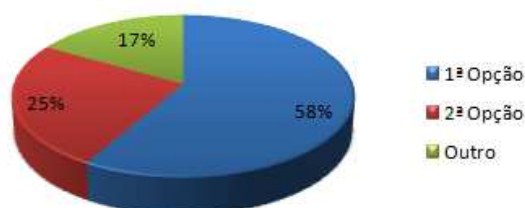
4.4 Quarta Etapa

Questão 1 –

Ao abordar a possibilidade da nascente indústria de medicamentos biossimilares vir a se tornar uma produtora de medicamentos apenas para abastecimento interno, assim como a atual indústria de genéricos, que não alcançou um patamar de desenvolvimento suficiente para competir internacionalmente, a maioria dos especialistas (58%) acredita que a necessidade de investimentos em alta tecnologia que a indústria de biológicos requer se transformará em conhecimento para as novas gerações, trazendo desenvolvimento tecnológico para o Brasil, que poderá alcançar um alto nível de inovação a mais longo prazo.

Por outro lado, 22% dos especialistas são menos otimistas e acreditam que de forma similar à que ocorreu com os genéricos, as indústrias de biossimilares se

limitarão a produzir somente aquilo que interessa ao Ministério da Saúde, através de acordos de transferência de tecnologia.

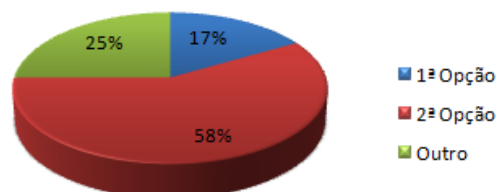


Ainda, 22% dos especialistas não optaram por nenhuma das opções fornecidas por não terem competência técnica para responder, ou por não concordarem. Desta forma, outros pontos de vista sobre o assunto da questão 1 foram abordados, tais como o fato de que os investimentos requeridos para o desenvolvimento, produção e comercialização dos biossimilares são significativamente superiores aos requeridos para genéricos. Outro ponto importante é que o mercado para a maioria dos biossimilares estará restrito às compras públicas (Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais), ao contrário dos genéricos, que são vendidos no varejo. Ou seja, a oportunidade dos biossimilares requer um investimento significativamente maior, traz um risco tecnológico igualmente superior e com menos oportunidades de venda de seus produtos. Por todos estes pontos apresentados, o número de empresas com capacidade para investir em biossimilares será, com certeza, bastante inferior ao de empresas que investiram e investem em genéricos.

Questão 2

A partir da análise do caso específico do conglomerado Orygen, que perdeu dois dos seus quatro parceiros em 2013, Libbs e Cristalia, que decidiram atuar de forma independente, contrariando a tendência observada de concentração e

formação de alianças estratégicas no setor, a maioria dos especialistas (58%) acredita que tal fragmentação do conglomerado poderá se tornar uma grande barreira à entrada de empresas novas no campo dos biossimilares.

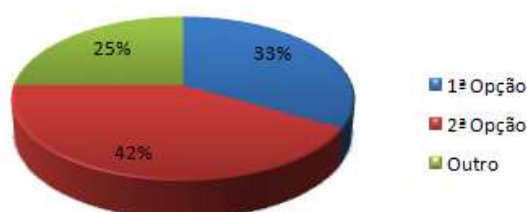


Apenas 17% acreditam que a separação ocorrida será benéfica para o aumento da competitividade do setor de biossimilares, levando a uma redução de preços e estimulando a inovação. Na opção “outros”, 25% dos especialistas não optaram por nenhuma das opções fornecidas, porque concordam com ambas, já que o aumento do número de players e, conseqüentemente, da competição, poderá provocar uma redução dos preços. Por outro lado, os investimentos requeridos são muito altos, e as empresas que estão agrupadas em consórcios poderão levar vantagens, pois terão mais fôlego para investir.

Há quem acredite que a Libbs e Cristália já possuem competência interna para produção de biossimilares, enquanto que a Eurofarma e Biolab terão ainda que se desenvolver e que a separação do conglomerado não aumentará a concorrência, pois as empresas buscam atuar em nichos de mercado para justamente evitar a concorrência, inclusive com as estrangeiras. Desta forma, a preocupação principal do governo seria prover biossimilares ao SUS, reduzindo os custos de aquisição e aliviando a balança comercial, enquanto que as empresas desejam aproveitar a oportunidade de mercado com a política do governo.

Questão 3

Analisando o interesse de diversas empresas internacionais, tais como Roche, Pfizer, Biocad, Sandoz na produção local de biossimilares, aproveitando os incentivos do governo brasileiro, as respostas foram bem divididas, mas a maioria dos especialistas (42%) acredita que a produção de biossimilares não pode ser comparada à produção de genéricos, que muito é mais simples e barata de ser realizada. Sendo um mercado de alta tecnologia e que exige constantes investimentos em pesquisa e inovação, as empresas estrangeiras terão muitas vantagens frente às indústrias brasileiras e inevitavelmente dominarão o mercado.



Por outro lado, 33% dos especialistas acreditam que com as PDPs e a transferência de tecnologia associada, além do investimento do Ministério da Saúde e BNDES, as indústrias brasileiras conseguirão dominar o mercado interno. Na opção “outros”, 25% dos especialistas se dividiram entre as duas opções de resposta, mas incluíram comentários relevantes, resumidos a seguir:

1ª opção: Sim. As empresas nacionais poderão competir em igualdade de condições com as empresas multinacionais. Do ponto de vista regulatório e tecnológico, uma vez registrados pela ANVISA, os produtos produzidos no Brasil apresentarão qualidade, segurança e eficácia similares às apresentadas pelos produtos “inovadores”. Por outro lado, no que diz respeito ao custo de produção, empresas que possuem escala maior e comercializam seus produtos em todo o mundo poderão levar vantagens na batalha por preços, pois terão mais margem

para trabalhar. Além disso, as empresas detentoras dos produtos inovadores já dominam a tecnologia, pois já atuam neste setor há décadas. Porém nada impede que empresas brasileiras alcancem o status de desenvolvimento tecnológico das multinacionais, sendo apenas uma questão de investimento e estratégia. Selecionar um parceiro tecnológico que já tenha experiência na área e que transfira para o Brasil todo o seu know-how de produção é uma forma interessante de mitigar o risco, pois se torna possível atingir padrões de qualidade europeus e americanos com mais rapidez.

Diferentemente do modelo usado na indústria de genéricos, a presença de inovações de modo mais precoce na vida das empresas de biossimilares irá permitir o acesso a novos mercados estrangeiros. Assim, será possível obter o retorno desejado e necessário para o investimento realizado.

2ª opção: Não. Não é possível que as empresas estrangeiras dominem o mercado nacional, uma vez que as PDPs definem o poder de compra público em favor dos players nacionais. Assim, caberá às empresas estrangeiras o papel de parceiro tecnológico, podendo, contudo, participar (ou não) minoritariamente do capital dessas empresas.

Questão 4

Sobre um dos gargalos para o desenvolvimento da indústria brasileira de biossimilares, que é a demora no exame de pedidos de patente de medicamentos biológicos, os especialistas também ficaram divididos, mas a maioria (42%) acredita que o backlog de patentes é um dos principais responsáveis pelo baixo desenvolvimento da indústria brasileira de biomedicamentos/biossimilares.

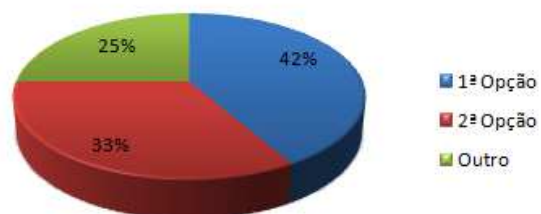
Por outro lado, 33% dos especialistas acreditam que o atraso no exame não afeta diretamente a indústria de biomedicamentos, pois o governo, através das

PDPs, realiza contratos de transferência de tecnologia, permitindo que aos poucos as empresas recebam o know-how para a sua produção independente.

Na opção “outros”, 25% dos especialistas se dividiram entre as duas opções de resposta, mas incluíram comentários relevantes, resumidos a seguir:

1ª opção: O atraso do exame faz com que o governo tenha que procurar outras estratégias, como a realização de PDPs e contratos de licenciamento com as indústrias detentoras das patentes de interesse. Se os exames dos pedidos de patente da área farmacêutica (que inclui a área de biotecnologia) fossem otimizados e priorizados ao invés de serem incluídas mais etapas de exame (como a necessidade da prévia anuência da ANVISA), certamente diversos medicamentos já estariam em domínio público e poderiam ser produzidos sem qualquer necessidade de pagamento de royalties e realização de contratos de licenciamento.

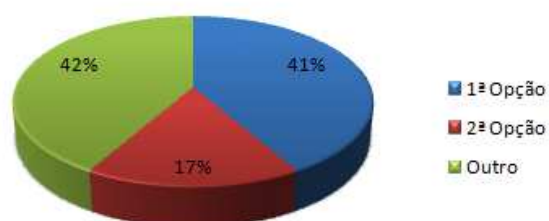
Ainda, foi mencionado o caso Avastin® (bevacizumab), tal como citado no texto de apoio, que é o mais conhecido, porém não é o único em tal situação. Diversos outros produtos, como o Lucentis® (ranibizumab) e o Humira® (adalimumab) também tiveram um prazo de vigência mais extenso. Para todos estes casos, as patentes na Europa e EUA expirarão bem antes das patentes no Brasil, impedindo que empresas brasileiras comercializem versões biossimilares destes produtos, o que aumentaria a competição e, conseqüentemente, provocaria uma redução nos preços, tendo um impacto direto nos gastos do Ministério da Saúde e no acesso ao medicamento.



2ª opção: Mesmo com a concessão de patentes em tempo hábil a indústria brasileira não estaria preparada para a produção de biossimilares. Ou seja, sem contratos de transferência de tecnologia ficaria praticamente impossível iniciar-se a produção nacional destes produtos. Portanto, os atrasos do INPI não irão influenciar a produção de biossimilares. No entanto, o prazo de validade da patente influencia no pagamento de royalties. Ou seja, se uma transferência de tecnologia é realizada em 2015 e a patente termina em 2018, os royalties devem custar menos do que se esta patente terminasse em 2023.

Questão 5

Sobre a regulamentação de acesso e repartição de benefícios no Brasil (MP 2.186-16/2001) já afetar a inovação das indústrias farmacêuticas convencionais e possivelmente prejudicar a inovação da indústria de biossimilares a longo prazo, principalmente considerando que a partir da bioprospecção, novos biofármacos poderiam ser selecionados e, possivelmente, transformados em biomedicamentos, a maioria dos especialistas (41%) concordou e apenas 17) discordaram.



No entanto, diversos especialistas apresentaram suas respostas em “outros” (42%), discordando das opções de resposta e apresentando outros pontos de vista, conforme a seguir:

Considerando que os biossimilares não estão diretamente relacionados à bioprospecção de produtos no meio ambiente, sendo cópias de produtos como anticorpos monoclonais recombinantes que são desenvolvidos e produzidos por técnicas de biologia molecular, cultivo celular e purificação. Ou seja, são macromoléculas produzidas ou “engenheiradas” pelo homem e que não são encontradas na natureza.

Desta forma, o desenvolvimento de biossimilares é apenas a ferramenta que alavancará o setor, pois investimentos significativos em pesquisa e desenvolvimento estão previstos, sendo possível que as indústrias brasileiras desenvolvam seus próprios biofármacos inovadores. A prospecção de biofármacos inovadores pode ser realizada através da formação de parcerias com a Academia, Institutos de Pesquisa, empresas de base tecnológica ou outras empresas que já tenham realizado a validação da molécula e de seu alvo, assim como, idealmente, tenham também um pedido de patente do produto. As grandes empresas do setor tendem, cada vez mais, a buscar por parcerias no exterior, mas também no Brasil, mesmo estando cientes das dificuldades e burocracia que podem permear esse processo no País.

CAPITULO 5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos com o questionário aos especialistas, foi possível concluir que a indústria de biossimilares no Brasil possui muitos desafios e gargalos burocráticos a serem enfrentados, a começar pela própria estrutura do medicamento biológico produzido a partir de seres vivos, com uma produção

altamente complexa e específica. Para o Brasil, a expiração de patentes de diversos medicamentos biológicos pode ser a chave para a entrada neste novo paradigma tecnológico, que visa diminuir progressivamente a dependência de importações, além de fortalecer e tornar competitiva a indústria farmacêutica nacional.

Em relação às políticas públicas voltadas para a biotecnologia, é visível que apesar do seu empenho em estimular a indústria brasileira, o governo obteve baixo sucesso em reverter o quadro de vulnerabilidade caracterizado pela restrição orçamentária do SUS, déficit comercial e indústria nacional focada na produção de medicamentos genéricos com baixo investimento em inovação. A análise dos dados estatísticos para os setores farmacêutico e de biotecnologia indica que, com exceção dos genéricos, houve poucas mudanças no mercado de biomedicamentos entre 2000 e 2011 no Brasil.

Uso do poder de compra do estado, programas de financiamento a empresas inovadoras como o PROFARMA, maior regulação do setor pela ANVISA, PDPs entre laboratórios públicos e privados estiveram entre os principais mecanismos adotados pelo governo para tentar fomentar a produção industrial do setor farmacêutico, aumentar a competitividade da indústria nacional, reduzir a dependência externa e os crescentes gastos do governo com a aquisição de medicamentos de alto custo.

O alto custo para a compra de biomedicamentos para SUS pelo Ministério da Saúde ainda não foi resolvido. Mesmo com o seu orçamento ampliado, os gastos do governo com a aquisição de medicamentos triplicou entre 2003 e 2011, principalmente entre os medicamentos de alto custo e de alta complexidade. Por outro lado, há sinais de que o governo está conseguindo aumentar a eficiência dos gastos em saúde como, por exemplo, nas economias proporcionadas pelas compras centralizadas e na maior racionalização dos gastos com medicamentos.

No entanto, apesar da forte expansão do mercado brasileiro na última década, o país continua com o desafio de qualificar tecnologicamente seu parque industrial, dado que o país ainda não produz quantidade relevante de medicamentos de alta complexidade, de biológicos ou de fármacos. Isto é, durante o período 2001-2011 a capacidade do parque industrial nacional não se alterou e ainda é focada essencialmente em medicamentos genéricos e básicos.

Uma das medidas de maior importância para alavancar a indústria de biomedicamentos e biossimilares foram as parcerias de desenvolvimento produtivo (PDPs), que apesar de serem ainda incertos os seus resultados, estima-se que no curto prazo as PDPs reduzirão as importações de insumos e medicamentos em USD 700 milhões por ano.

Neste sentido, o arcabouço regulatório e as políticas públicas adotadas nos últimos anos tiveram grande importância, no entanto, apenas a regulação não foi capaz de atender todas as vulnerabilidades explicitadas no diagnóstico feito pelo governo para o CIS, uma vez que ao analisar os resultados práticos obtidos até o momento, observa-se que o cenário pouco evoluiu e que a maioria dos desafios e gargalos regulatórios identificados pelo governo persistem, o que já prejudica a indústria de biossimilares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI). **Biotecnologia: Iniciativa Nacional de Inovação - Panorama da Biotecnologia no Mundo e no Brasil**. Brasil, 2010. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/Paginas/pesquisa_abdi.aspx?e=biotecnologia> Acesso em 02. Jan. 2014.

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI)^a. **Logística reversa para o setor de medicamentos**. Brasil, 2013. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Estudo/Log%C3%ADstica%20Reversa%20de%20Medicamentos.pdf>> Acesso em 31. Mar. 2014.

Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI)^b. **Relatório de acompanhamento setorial: Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios e oportunidades**. Brasil, Maio de 2013. Disponível em: <www.abdi.com.br/Estudo/relatorio_biofarmaceutica.pdf> Acesso em 05. Jan. 2014.

ASHEIM, B.; GERTLER, M. The geography of innovation: regional innovation systems. In: FARGBERG, J. MOWERY, D.; NELSON, R. **The Oxford handbook of innovation**. New York: Oxford University Press, p. 291-317, 2005.

Associação Brasileira das indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA). O real significado da propriedade intelectual, **Revista Facto**, n.38, p.4-5, Out-Dez de 2013. Disponível em: <<http://www.abifina.org.br/facto.asp?edicao=N%BA%2038>>. Acesso em 21.Abr.2014.

AVIDOR, Y.; MABJEESH, N.; MATZKIN, H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. **Southern Medical Journal**, v. 96, n.12 p.1174-86, 2003.

AZEVEDO, C. M. A. A regulamentação do acesso aos recursos genéticos e aos conhecimentos tradicionais associados no Brasil. **Biota Neotropica**. v.5, n.1, Campinas, 2005. Disponível em: <<http://www.biotaneotropica.org.br/v5n1/pt/fullpaper?bn00105012005+pt>>. Acesso em: 10. Mar. 2014.

BAKER, T., The Big Sell: Biologics In Emerging Markets. **Pharmexec**, 2012. Disponível em: <<http://www.pharmexec.com/pharmexec/article/articleDetail.jsp?id=788390>>. Acesso em: 17 Jan. 2013.

BARBOSA D. B. **Valor Político e Social da Patente de Invenção**, 2000. Disponível em: <http://denisbarbosa.addr.com/paginas/home/pi_econpi.html>. Acesso em: 03.Abr.2014.

BASSO A. M. M., de SÁ M. F. G. ; PELEGRINI P. B. Biopharmaceutical and Biosimilar products in Brazil: From Political to Biotechnological Overview. **Journal of Bioequivalence & Bioavailability** v.5, n.1, 2013.

BECK A. Biosimilar, biobetter and the next generation therapeutic antibodies. **mAbs**, v.3, n.2, p.107-110; Março/Abril, 2011.

BERKOWITZ S.A. et al. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. **Nature Reviews Drug Discovery** v.11, n.7, p.527-540, 2012.

BRASIL, Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT) (2002). "**Diretrizes do Fundo Setorial de Biotecnologia**".

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos, Departamento de assistência farmacêutica e insumos estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Brasília, Editora do Ministério da Saúde, p.37-65, 144-49, 2010.

BRAY F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. **The Lancet Oncology**, 2012. Disponível em: <<http://www.natap.org/2012/HIV/PIIS1470204512702115.pdf>>. Acesso em 12 Set. 2013.

BREKKE O. H. & SANDLIE I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. **Nature Reviews Drug Discovery** n.2, p.52-62, 2003.

BUNNAGE M. E. Getting pharmaceutical R & D back on target. **Nature Chemical Biology** n.7, p. 335 – 339, 2011.

CALIARI T. & RUIZ, R., **Brazilian pharmaceutical industry and generic drugs: the political intentions and the unexpected changes**. Summer Conference of the Imperial College London Business School, 2010. Disponível em: <<http://www2.druid.dk/conferences/viewpaper.php?id=500870&cf=43>>. Acesso em: 08 Nov. 2013.

CANHOS, V. P. & MANFIO, G. P. **Recursos Microbiológicos para Biotecnologia**, 2001. Disponível em: <https://www.faecpr.edu.br/site/documentos/recursos_microbiologicos_biotecnologia.pdf>. Acesso em: 05. Abr. 2014.

CAPANEMA, L. **Apoio do BNDES à Inovação no Complexo Industrial da Saúde**. INOVA Rio 2009, FIRJAN, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://www.firjan.org.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?fileId=2C908CE9245DCA3601245ED855651392>>. Acesso em: 14. Jan. 2014.

CAPANEMA, L. & PALMEIRA FILHO, P. L. Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimentos. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, 2007, p. 165-206. Disponível em:

<http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/liv_perspectivas/06.pdf> Acesso em: 10 Mar. 2013.

CAPANEMA, L. A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 23, p. 193-216, 2006. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set2306.pdf> Acesso em: 10 Mar. 2013.

CAPANEMA, L.; PALMEIRA FILHO P. L.; PIERONI J.P. **Apoio do BNDES ao complexo industrial da saúde: a experiência do PROFARMA e seus desdobramentos**, 2008. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set2701.pdf>. Acesso em: 14. Jan. 2014.

CASAS, C. N. P. R. **O complexo industrial da saúde na área farmacêutica: uma discussão sobre inovação e acesso no Brasil**, 2009. 236 f. Tese de doutorado em Ciências na área de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

Cegedim. **Emerging Markets Today and Tomorrow: Insights on Healthcare, Pharmaceuticals and Future Trends in the BRIC Landscape**, 2012. Disponível em: <http://crm.cegedim.com/Docs_Whitepaper/Industry/Emerging-Markets-Whitepaper-2012.pdf> Acesso em 01 Nov. 2013.

CGEE. **Consulta Marco Regulatório em Biotecnologia no Brasil - Relatório Final**. Brasília, Maio de 2006. Disponível em: <www.redetec.org.br/publicue/media/tr04_marco_regulatorio.pdf>. Acesso em: 05. Mar. 2014.

CHANCE R. E. e FRANK B. H. Research, development, production and safety of biosynthetic human insulin, **Diabetes Care**, v.16, supplement 3, p. 133-142, 1993. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/16/Supplement_3/133.full.pdf>. Acesso em: 9 Jun. 2013.

CHANDLER A.D. Commercializing High-Technology Industries. **Business History Review**, v.79, n.3, p. 595-604, 2005.

COHEN, S.N. et al. Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids In Vitro. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Estados Unidos, Vol. 70, No. 11, pp. 3240-3244, 1973.

CORNES P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. **Target Oncology**, v.7, (Supl 1), p.S57-S67, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11523-011-0196-3>>. Acesso em: 31 Out. 2013.

COSTA A.C. & YARAK A. Governo prepara frente bilionária de investimentos em biogênicos. **Revista Veja, Economia**, 30 Abr. 2012. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/economia/governo-prepara-frente-bilionaria-de-investimentos-em-biogenericos>> Acesso em 8 Nov. 2013.\

CROMMELIN D.J. et al. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. **International Journal of Pharmaceuticals** v. 266 (1-2) p.3-16, 2003.

DE NEGRI, J. A.; **Lei de Inovação: Avanços e Desafios**. Apresentação Inova Unicamp, Campinas, São Paulo, 2008.
DELOITTE. M&A Industry advantage Series. **Aquisitions versus product development: An emerging trend in life sciences**. 2009.

DÖRNER T et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases** v.72 (3), p.322-328, 2013. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/779633>>. Acesso em 9 Maio 2013.

DOS SANTOS B.A.; FAZION C. B.; DE MEROE G. P. S. Inovação: um estudo sobre a evolução do conceito de Schumpeter. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, **Caderno de Administração**, v. 5, n. 1, 2011. Disponível em: <<http://revistas.pucsp.br/index.php/caadm/article/view/9014>>. Acesso em: 21 Nov. 2013.

DOSI, G. Technological paradigms and technological trajectories: a suggested interpretation of the determinants and directions of technical change. **Research Policy**, 11, p. 147-162, 1982.

DREWS J. Drug discovery: a historical perspective. **Science**, v. 287, pp.1960-1964, 2000.

DUTFIELD, G. Intellectual Property Rights and Development. UNCTAD/ICTSD: Genebra, 2003. Disponível em: <<http://www.iprsonline.org/unctadictsd/docs/PolDiscPapJune03.pdf>>. Acesso em: 26 Mar. 2014.

EVALUATE PHARMA. **World preview 2016: Beyond the Patent Cliff**. Estados Unidos, 2011.

FAO (Food and Agriculture Organization). **Statement on Biotechnology**. Roma: 2000. Disponível em: <http://www.fao.org/biotech/fao-statement-on-biotechnology/en/> Acesso em 9 Jun. 2013.

FARDELONE, L. C., BRANCHI, B. A. O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil. **Revista da FAE**, Curitiba, v.9, n.2, p.29-38, jul./dez., 2006. Disponível em: <http://www.fae.edu/publicacoes/fae_v9_n2/03_lucido_bruna.pdf> Acesso em 10 Jan. 2013

FARI M.G., KRALOVÁNSZKY U.P., The founding father of biotechnology: Károly (Karl) Ereky. **International Journal of Horticultural Science**, Budapeste, v. 12 n.1, p.9–12, 2006. Disponível em: <http://www.agroinform.com/files/aktualis/pdf_agroinform_20070215112311_02Fari.pdf> Acesso em: 22 Mai. 2013.

FREEMAN, C; PEREZ, C. Structural crises of adjustment business, cycles and investment behavior. In: DOSI, G. et al, **Technical Change and Economic Theory**, London, Pinter Publishers. 1988.

FURTADO J., URIAS E. **A Evolução da Indústria Farmacêutica no Brasil: elementos para uma caracterização dos movimentos recentes, com ênfase nas políticas de inovação**. São Paulo, 2009. Disponível em: <<http://idl-bnc.idrc.ca/dspace/bitstream/10625/45331/1/131797.pdf>>. Acesso em: 20. Nov. 2013.

GADELHA, Carlos. **[Opinião sobre os resultados das PDPs na política industrial e tecnológica]**. Facto AFIBINA, N° 37, Ano VII, p.16-19, 2013. Entrevista concedida a ABIFINA em 26 de Novembro de 2013. Disponível em: <<http://www.abifina.org.br/factoNoticia.asp?cod=499>>. Acesso em: 28 Nov. 2013.

GARBOGGINI F. F. **Autoridades Depositárias de Material Biológico para Fins de Patente**. Nota Técnica, Centro de Gestão e Estudos Estratégicos (CGEE), Campinas, SP, 2005. Disponível em: <http://nute.ufsc.br/bibliotecas/upload/autoridades_deposit%C3%A1rias_de_material_biol%C3%B3gico_para_fins_de_patente.pdf>. Acesso em: 25. Mar. 2014.

GLICK J. L. Biotech: A Model of Creative Acquisition. In: Genetic Engineering & Biotechnology News v. 32, n. 21, 2012. Disponível em: <<http://www.genengnews.com/gen-articles/biotech-a-model-of-creative-acquisition/4617/>> Acesso em: 28 Out. 2013

GODINHO, M. M. "Inovação: Conceitos e Perspectivas Fundamentais", in Rodrigues, M. J.; Neves, A. & Godinho, M. M., **Para uma Política de Inovação em Portugal**, Lisboa, p.29-51, 2003.

GOLDSMITH D.; KUHLMANN M.; COVIC A. Through the looking glass: the protein science of biosimilars. **Clinical and Experimental Nephrology**. v.11, n.3, p.191-195, 2007.

GOLEC J. H. & VERNON J.A. Financial risk in the biotechnology industry. **National Bureau of Economic Research**, working paper No. 13604, Cambridge, 2007. Disponível em: <<http://www.nber.org/papers/w13604.pdf>> Acesso em 25 Mai. 2013

GOMES, E.B.P; HASENCLEVER, L.; PARANHOS J. **Plataformas de biotecnologia e desenvolvimento de clusters para superação da imitação: estudo de caso da**

indústria farmacêutica brasileira. In: I Seminário sobre políticas públicas e aspectos das mudanças institucionais no Brasil e em Goiás, Outubro, 2012.

GONZÁLEZ A.J.V. **A indústria farmacêutica brasileira na década de 90: mudanças na pesquisa & desenvolvimento, na produção de fármacos e de medicamentos**, 1999. 121 f. Dissertação de mestrado – Universidade de Campinas, Campinas, SP, 1999.

Guide to biotechnology, Biotechnology Industry Organization, 2008. Disponível em: <<http://www.bio.org/sites/default/files/BiotechGuide2008.pdf>>. Acesso em 18 Jul. 2013.

HULSE, J.H., **Biotechnologies: past history, present state and future prospects. Trends in Food Science & Technology** v.15, p.3–18, 2004.

IMS Institute for Healthcare Informatics. **The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016**, 2012. Disponível em: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf> Acesso em 18 Jul. 2013.

INSTITUTO DANNEMANN SIEMSEN DE ESTUDOS DE PROPRIEDADE INTELECTUAL (IDS) **Comentários à Lei da Propriedade Industrial**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Renovar, 2005. 548 p.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI) **Balanco e perspectivas: INPI em transformação**, 2010. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/images/stories/downloads/pdf/INPI_Relatorio_Comunicacao.pdf>. Acesso em: 05. Jun 2013.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI) **Desafios e perspectivas para 2015**, Agosto de 2011. Disponível em: <<http://www.vdibrasil.com.br/upload/noticias/00002802.pdf>>. Acesso em: 05. Jun. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI) **Estudo Comparativo dos Critérios de Patenteabilidade para Invenções Biotecnológicas em Diferentes Países**. Grupo de Trabalho Especial em Biotecnologia, 2007.

INTERFARMA. **Doenças raras: Contribuições para uma política nacional**, São Paulo, Março de 2013. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/14-Doencas%20Raras%20-%20site.pdf>> Acesso em: 23. Maio. 2013.

INTERFARMA^a. **Interdoc III: Balanco das Políticas Industriais para o Setor Farmacêutico**. São Paulo, Junho de 2012. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/23-interdociiisite.pdf>>. Acesso em: 24. Mar. 2014.

INTERFARMA^b. **Interdoc Volume V: Inventário das PPPs na cadeia farmacêutica**. São Paulo, Agosto de 2012. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/21-interdoc-v-26-07-2012.pdf>>. Acesso em: 24. Mar. 2014.

INTERFARMA^c. **Guia 2013**. São Paulo, Agosto de 2013. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/33-guia-interfarma-2013-site.pdf>>. Acesso em: 28. Mar. 2014.

KIM, L. **Imitation to innovation**, Boston, Harvard Business School Press, 1997.

KÖHLER G, MILSTEIN C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. **Nature** v.256, p.495-497, 1975.

KOZLOWSKI, S. Protein Therapeutics and the Regulation of Quality: A Brief History. **BioPharm International** v. 20, n.10, 2007.

KUBY J., CAMERON J. TODD C., MITCHELL J. **Kuby Immunology**. 5^a Edição. W. H. Freeman, 2006.

LANDAU R. & ROSENBERG N. The Positive Sum Strategy: Harnessing technology for economic growth. **National Academy Press**, Universidade de Stanford, Washington, 1986.

LEDERBERG J. Infectious History. **Science Magazine** v.288, n.5464, p.287-293, 2000. Disponível em: <<http://ftp.columbia.edu/itc/hs/pubhealth/p8475/readings/lederberg.pdf>> Acesso em: 9 Jun. 2013.

MA J.K, DRAKE P. M, CHRISTOU P. The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. **Nature Reviews Genetic**, 4(10):794-805, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14526375>>. Acesso em 24. Mar. 2014.

MARQUES, C. S. E. **O impacto da inovação no desempenho econômico-financeiro das empresas industriais portuguesas**, 2004. 297 f. Dissertação (Doutorado em Gestão) - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 5^a REUNIÃO DO CONSELHO DE COMPETITIVIDADE DO COMPLEXO DA SAÚDE, 18 Jun. 2013. **Medicamentos Biotecnológicos para o SUS: 2^a geração das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jun/18/coletiva_medicamentos_1906_final.pdf>. Acesso em: 15 Nov. 2013.

MORAN N. Biotech innovators jump on biosimilars bandwagon. **Nature Biotechnology**, v.30, n.4, 2012. Disponível em: <<http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n4/full/nbt0412-297a.html>>. Acesso em: 30 Out. 2013.

MUELLER L. L & TAKETSUMA COSTA S. M. Should ANVISA be permitted to reject pharmaceutical patent applications in Brazil? Expert Opinion on Therapeutic Patents 24 (1): 1 - 4, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206261>>. Acesso em: 25 Jan 2014.

NAKAMURA R.M. Monoclonal antibodies: methods and clinical laboratory applications. **Clinical Physiology and Biochemistry** v.1, p.160-72,1983.

NIETO A.L.; LÚCIO D.R.; SEHN L.; da SILVA S.W.; RODRIGUES A.F. Marcas e patentes: ativos intangíveis fundamentais. Departamento de Ciências Contábeis, Universidade Estadual de Maringá (UEM), 2006. Disponível em: <http://www.dcc.uem.br/semana2006/anais2006/Anais_2006_arquivo_25.pdf> Acesso em: 20. Abr. 2014.

NIOSI J. **Innovation and development through imitation**. In: International Schumpeter Society, Brisbane, Australia, 2012. Disponível em: <<http://www.aomevents.com/media/files/ISS%202012/ISS%20SESSION%204/Niosi.pdf>>. Acesso em: 02 Jan. 2014.

OLIVEIRA P. S., Aspectos relevantes da política de desenvolvimento da biotecnologia. **Revista Eletrônica da Faculdade de Direito da PUC-SP**, v.3, 2010. Disponível em: <<http://revistas.pucsp.br/index.php/red/article/view/5535/3963>>. Acesso em 02. Mar. 2014.

PAGOLA C.F.B. **O papel das políticas públicas no regime de inovação de biotecnologia para saúde humana - Brasil 2002-2010**, 2012. 217 f. Tese de Doutorado - Instituto de Economia - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 2012.

PAIVA, L. B. **Inovação tecnológica em saúde e o complexo industrial produtivo no Brasil**. In: **Seminário Inovação Tecnológica em Saúde no SUS**, Instituto de Saúde, 2012, São Paulo. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/seminario-de-inovacao-material/dr_leonardo_paiva.pdf?attach=true. Acesso em: 01 Nov. 2013.

PALMEIRA FILHO & P.L.; PAN, S.S.K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**. Rio de Janeiro: n. 18, p. 3-22, set. 2003. Disponível em: <<http://www2.eptic.com.br/sgw/data/bib/artigos/e88b0099848b9ec167621ec72a57ee89.pdf>>. Acesso em: 20 Nov. 2013.

PALMEIRA FILHO P. L. **Complexo Industrial da Saúde no Brasil: Financiamento e Trajetória de Atuação do BNDES**. 7º ENIFarMed, São Paulo, Agosto de 2013. Disponível em: <http://www.ipd-farma.org.br/uploads/paginas/file/palestras/7_enifarmed/12h10-Pedro%20Palmeira-ENIFarMed_BNDES.pdf>. Acesso em: 03. Abr. 2014.

PAMMOLLI F., MAGAZZINI L., RICCABONI M. The productivity crisis in pharmaceutical R & D. **Nature Reviews Drug Discovery** v.10, p.428-438, 2011.

PEREZ, C. Cambio Técnico, Restructuration Competitiva y Reforma Institucional en los Países en Desarrollo. **El Trimestre Económico**, n.223, p.23-64, 1992.

PEREZ, C. The new Technologies: an integrated view. **Working Papers in Technology Governance and Economic Dynamics** no. 19, 2009. Versão inglesa da própria autora do original em espanhol.

PIERONI J.P. **BNDES: Atuação no Complexo Industrial da Saúde (CIS)**. Britcham: Políticas Públicas e Desenvolvimento Industrial do Setor de Saúde, São Paulo, 2012. Disponível em: <http://www.britcham.com.br/download/131112_Joao_Paulo_Pieroni_BNDES.pdf>. Acesso em: 15. Mar. 2014.

PIERONI J.P. **O papel do BNDES no desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde**. Workshop Firjan: O Complexo Industrial da Saúde: Oportunidades e Desafios, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <<http://www.firjan.org.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?fileId=2C908CEC442B6391014446B4ACFB79A3>>. Acesso em: 16. Mar. 2014.

PISANO, G. P. The governance of innovation: vertical integration and collaborative arrangements in the biotechnology industry, **Research Policy**, v.20, p. 237-249, 1991.

POLLACK, A. **Governor Vetoes Bill to Limit Use of Generic Drugs in California**. The New York Times, 12 Out. 2013. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2013/10/13/us/governor-vetoes-bill-to-limit-use-of-generic-drugs-in-california.html?_r=0> Acesso em 01 Nov. 2013.

PÓVOA L. M. C., MAZZOLENI R., CALIARI T. **Innovation in the Brazilian Pharmaceutical Industry post-TRIPS**, 2011. Disponível em: <<http://www.ungs.edu.ar/globelics/wp-content/uploads/2011/12/ID-197-Caliari-Mazzoleni-Caliari-Privatization-of-Knowledge-Intellectual-Property-Right.pdf>>. Acesso em 03 Nov. 2013.

PUCCA M. B., BERTOLINI T. B., BARBOSA J. E., GALINA S. V. R., PORTO G. S. Therapeutic monoclonal antibodies: scFv patents as a marker of a new class of potential biopharmaceuticals. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 47, n. 1, jan./mar., 2011.

RAGHAVAN G. Industrial biotechnology evolution and recent developments. **Publish Biotechnology Articles or Industry News**, 2013. Disponível em: <<http://www.biotecharticles.com/Biotech-Research-Article/Industrial-Biotechnology-Evolution-and-Recent-Developments-2927.html>> Acesso em: 8 Jun. 2013.

REIS, C.; PIERONI, J. P.; SOUZA, J. O. B. Biotecnologia para saúde no Brasil. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 32, p.193-230, 2010. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set32106.pdf> Acesso em 3 Jun. 2012

REZENDE K. S. **Estratégia para Incentivo da Produção de Fármacos no Brasil**. In: 6º Encontro Nacional de Inovação em Fármacos e Medicamentos (ENIFarMed), 2012, Brasília. Disponível em: <http://www.ipd-farma.org.br/uploads/paginas/file/palestras/6_ENIFarMed/Kellen%20Rezende.pdf>. Acesso em: 14 Nov. 2013.

RONDON R. & MARTINS D., **Brasil amplia produção de medicamentos biológicos**. Agência Saúde, Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/11454/162/brasil-amplia-producao-de-medicamentos-biologicos.html>>. Acesso em: 11 Nov. 2013.

ROQUE A.C.A., LOWE C.R., TAIPA M.A. Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules: Production and purification. **Biotechnology Progress** v.20, p.639-654, 2004.

SACCARO JUNIOR. N.L. A regulamentação de acesso a recursos genéticos e repartição de benefícios: disputas dentro e fora do Brasil. **Ambiente & Sociedade** v.14, n.1, São Paulo, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-753X2011000100013>. Acesso em: 12. Jan. 2014.

SALLES-FILHO, S.L. "Competitividade em Biotecnologia – Nota Técnica Setorial". IN: **Estudo da Competitividade da Indústria Brasileira**. Campinas, 1993.

SCARAMUZZO M. **País terá outra grande companhia além da BioBrasil**. Jornal Valor Econômico, São Paulo, 05 Mar. 2012. Disponível em: <http://www.clipe.com.br/noticias/n_mostra_noticia.php?c=00400&t=1&n=44756&v=Valor+Econ%EF%BF%BDmico>. Acesso em: 18 Nov. 2013

SCARAMUZZO M. **Projetos de biossimilares começam a sair do papel**. Valor Econômico, Empresas, São Paulo, 9 Ago. 2013. Disponível em: <<http://www.valor.com.br/empresas/3227390/projetos-de-biossimilares-comecam-sair-do-papel#ixzz2czFrWAdP>> Acesso em 9 Ago. 2013.

SCHUMPETER, J., **Capitalism, Socialism and Democracy**, Londres: Taylor & Francis e-Library, 2003. Disponível em: <<http://digamo.free.fr/capisoc.pdf>>. Acesso em: 12 Dez 2013.

SCHUMPETER, J.A. **Teoria do desenvolvimento econômico: uma investigação sobre lucros, capital, crédito, juro e o ciclo econômico**. São Paulo: Editora Nova Cultural, 1997.

SENIOR M. Biosimilars battle rages on, Amgen fights both sides. **Nature Biotechnology**, v.31, n.4, 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/nbt/journal/v31/n4/full/nbt0413-269.html>>. Acesso em: 20 Out. 2013.

SOARES M. **Um olhar da inventta: análise dos incentivos fiscais à inovação no Brasil**, 2011. Disponível em: <<http://inventta.net/radar-inovacao/artigos-estudos/incentivos-fiscais-analise-mcti-2010/>>. Acesso em: 01. Abr. 2014.

SUZIGAN, W.; VILLELA, A.V. **Industrial policy in Brazil**. Instituto de economia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, p.79-188, 1997.

TIGRE, P.B. Paradigmas Tecnológicos e Teorias Econômicas da Firma. **Revista Brasileira de Inovação**, v.4, n.1, 2005.

TOBIN A.M., KIRBY B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. **BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals And Gene Therapy**, v. 19, n.1, p.47-57, 2005.

TRIPS. Intellectual Property Rights and the TRIPS Agreement . Disponível em: <http://www.wto.int/english/tratop_e/trips_e/trips_e.htm>. Acessado em: 04. Abr. 2014.

VALIM C. E., **Genéricos 2.0**. Revista ISTOÉ Dinheiro, Negócios, Edição nº 800, 8 Fev. 2013. Disponível em: <http://www.istoedinheiro.com.br/noticias/111467_GENERICOS+20>. Acesso em 8 Nov. 2013.

VARGAS, M. A. et al. Reestruturação na indústria farmacêutica mundial e seus impactos na dinâmica produtiva e inovativa do setor farmacêutico brasileiro. XV Encontro Nacional de Economia Política, Maranhão, 2010.

VARGAS, M., GADELHA C.A.G., COSTA, L.S., MALDONADO J. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. **Revista de Saúde Pública** 46 (Supl): p.37-40, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v46s1/06.pdf>> Acesso em 21 Abr. 2013.

VIEIRA R.M. Teorias da firma e inovação: um enfoque neo-schumpeteriano. Unochapecó, **Cadernos de Economia**, vol. 14, n. 27, 2010. Disponível em: <http://bell.unochapeco.edu.br/revistas/index.php/rce/article/viewFile/1180/619> Acesso em: 10 Dez. 2013.

WALSH G. Biopharmaceutical benchmarks 2010. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 9, 2010. Disponível em: < <http://www.nature.com/nbt/journal/v28/n9/full/nbt0910-917.html>> Acesso em: 11. Nov. 2013.

WALSH G. Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature, **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 15, p.135–138, 2002.

WALSH G. Second-generation biopharmaceuticals. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v.823, p.1-12, 2004.

ZUCKER, L.G.; DARBY, M.R. Present at the revolution: transformation of technical identity for a large incumbent pharmaceutical firm after the biotechnological breakthrough, **Research Policy**, v.26, p.429-447, 1997.