

BALANÇO DA ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO DA BIOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA NO BRASIL: 2009-2019

Beatriz Meirelles

Vitor Paiva Pimentel

Adriana Inhudes

*Carla Reis**

Palavras-chave: Política industrial. Indústria farmacêutica. Saúde. Políticas públicas. Biotecnologia. Parcerias para o desenvolvimento produtivo. BNDES. Inovação.

* Respectivamente, economistas e gerente setorial do Departamento do Complexo Industrial e Serviços de Saúde da Área de Gestão Pública e Socioambiental do BNDES.

PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY INDUSTRIAL DEVELOPMENT: AN ASSESSMENT OF BRAZIL'S STRATEGY FROM 2009 TO 2019

Beatriz Meirelles

Vitor Paiva Pimentel

Adriana Inhudes

*Carla Reis**

Keywords: Industrial policy. Pharmaceutical industry. Health. Public policies. Biotechnology production development partnerships. BNDES. Innovation.

* Respectively, economists and sectoral manager of the Health Industrial Complex and Health Services Department of the Public and Socioenvironmental Management Division of BNDES.

Resumo

A biotecnologia farmacêutica abriu oportunidade para o tratamento de doenças raras e complexas, e tornou-se estratégica para as políticas de inovação em diversos países, incluindo o Brasil. A vocação científica brasileira para a biologia molecular e genômica suscitou uma série de políticas públicas para internalizar a capacidade produtiva específica, a fim de avançar no desenvolvimento de produtos inovadores. A incorporação gradativa desses medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) reforçou a necessidade de difundir o uso de biossimilares e internalizar sua produção, de modo a garantir uma oferta estável a preços competitivos. O BNDES contribuiu para a formulação e condução dessas políticas, por meio do financiamento de plantas produtivas e de desenvolvimento de produtos, além da participação em colegiados e da publicação de uma série de artigos desde 2009. Este trabalho busca analisar sua evolução, com foco nos eixos: compras públicas, financiamento e regulação.

Abstract

Pharmaceutical biotechnology has created opportunities for the treatment of rare and complex diseases, and has become strategic for innovation policies worldwide, including Brazil. The Brazilian scientific vocation for molecular biology and genomics gave rise to several public policies to internalize specific productive capacity and advance the development of innovative products. The gradual incorporation of those drugs in the Unified Health System (SUS) reinforced the need to spread the use of biosimilars and internalize their production; thus, guaranteeing a stable offer at competitive prices. BNDES contributed to the formulation and application of these policies by financing productive plants and product development; BNDES also participated in collegiate bodies and published articles since 2009. This study aims to analyze the Bank's evolution, focusing on the following axes: public procurement, financing, and regulation.

Introdução

A incidência de doenças raras e complexas, como os diferentes tipos de câncer, diabetes, doenças autoimunes, entre outras, aumentou nas últimas décadas em decorrência das mudanças demográficas. Ao mesmo tempo, a aplicação da tecnologia do DNA¹ recombinante no desenvolvimento e na produção de medicamentos transformou a indústria farmacêutica, permitindo a identificação mais precisa de alvos terapêuticos, a redução de efeitos colaterais e o tratamento de doenças antes não atendidas pela indústria. Além de seu potencial transformador na saúde, o desenvolvimento de biofármacos é intensivo em ciência básica e tecnologia, com aplicações transversais para diferentes setores da economia e efeitos dinâmicos sobre o progresso técnico (EVENS; KAITIN, 2015). Essas características tornaram a biotecnologia farmacêutica estratégica para as políticas de inovação em diversos países (REIS; LANDIM; PIERONI, 2011).

O Brasil tem tradição acadêmica nas áreas científicas consideradas o “núcleo duro” da biotecnologia moderna – biologia molecular e genômica –, mas restrita à pesquisa básica, sem efetiva geração de inovações de produto. Embora o país tenha histórico relevante na produção de biológicos tradicionais, notadamente vacinas, praticamente não produzia medicamentos biotecnológicos até o fim da década de 2000. A ausência de um tecido produtivo em biotecnologia farmacêutica seria o primeiro obstáculo para a tradução das competências científicas em desenvolvimento de produtos inovadores. Esse diagnóstico colocou a

¹ *Deoxyribonucleic acid*, ou, em português, ácido desoxirribonucleico.

internalização de capacidade produtiva de biofármacos no centro das discussões sobre política de inovação no fim da última década (REIS; PIERONI; SOUZA, 2010).

A maior complexidade do desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos, no entanto, aumenta o custo de P&D em relação ao investimento necessário para desenvolver um medicamento sintético. Assim, os biotecnológicos são significativamente mais caros (EMERTON, 2013), com impacto sobre o valor das importações de produtos farmacêuticos. A incorporação gradativa desses medicamentos na assistência farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS) reforçou a importância de internalizar capacidade produtiva, de modo a garantir uma oferta adequada e estável desses produtos. Além da produção de biotecnológicos no país, o incentivo à difusão de biossimilares – imitações depois da expiração de patentes – contribuiria para a redução dos preços e a ampliação do acesso (REIS; PIERONI; SOUZA, 2010).

A partir de 2008, foram instituídas as instâncias de coordenação que possibilitariam o arranjo de políticas públicas de fomento à biotecnologia para saúde implementadas na última década, envolvendo instituições como Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio (Mdic), Ministério da Saúde (MS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (Inmetro), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) e Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). O BNDES participou de forma ativa da formulação e implementação

dessas políticas, contribuindo na elaboração de diagnósticos, articulação e direcionamento estratégico por meio da participação em colegiados e da publicação de uma série de artigos desde 2009 (REIS *et al.*, 2009; REIS; PIERONI; SOUZA, 2010; REIS; LANDIM; PIERONI, 2011; PIMENTEL *et al.*, 2013).

O objetivo deste trabalho é analisar a evolução das políticas voltadas à internalização da biotecnologia farmacêutica no Brasil na última década, com foco nos eixos: compras públicas, financiamento e regulação. O recorte escolhido foi a incorporação de competências na indústria farmacêutica brasileira, com formação de tecido produtivo específico, que pode ser compreendida como o objetivo inicial das políticas analisadas. Para tal, busca-se identificar eventuais insuficiências no desenho ou dificuldades na condução das políticas, bem como o cenário atual da biotecnologia farmacêutica brasileira quanto à estratégia das empresas e laboratórios públicos brasileiros para internalizar competências tecnológicas e capacidade produtiva, à concorrência no mercado de medicamentos biológicos, aos preços pagos pelo SUS e ao valor das importações. O trabalho foi conduzido por meio de revisão de literatura nacional e internacional e consulta a fontes de dados primárias, além de contar com entrevistas livres presenciais com atores-chave do ecossistema brasileiro: integrantes de empresas privadas, laboratórios públicos, universidades e da administração pública federal.

O artigo está organizado em cinco seções, incluindo esta introdução. A próxima seção contextualiza a relevância do objeto de análise, com o panorama internacional de ascensão da biotecnologia na indústria farmacêutica. Na terceira seção, apresenta-se o diagnóstico brasileiro no fim da década de 2000 e o contexto de formulação e condução das

políticas públicas, com destaque para três eixos – compras públicas, financiamento e regulação. A quarta seção apresenta o cenário atual da biotecnologia farmacêutica no Brasil em duas dimensões – estratégia de internalização de competências tecnológicas e de capacidade produtiva pelo lado da indústria e impacto sobre preços de aquisição de biofármacos pelo MS. A conclusão busca sintetizar o balanço das políticas e indicar possíveis correções de rumos.

A biotecnologia farmacêutica no mundo

A descoberta da técnica do DNA recombinante pode ser considerada o marco fundador da biotecnologia moderna, permitindo criar células capazes de produzir novas proteínas ou proteínas já encontradas na natureza, em larga escala. Esse novo campo científico desenvolveu aplicações transversais, com impacto em setores como a agropecuária, a indústria de alimentos e a indústria da saúde. O registro da primeira insulina humana recombinante em 1982 pelo Food and Drug Administration (FDA)² –, medicamento até então extraído de animais, inaugurou a aplicação da biotecnologia na indústria farmacêutica (EVENS, 2016). Desde então, a aplicação da biotecnologia na saúde avançou também para o desenvolvimento de vacinas, reagentes para diagnóstico, materiais médicos e odontológicos, além de novos campos terapêuticos: a terapia celular e a terapia gênica.

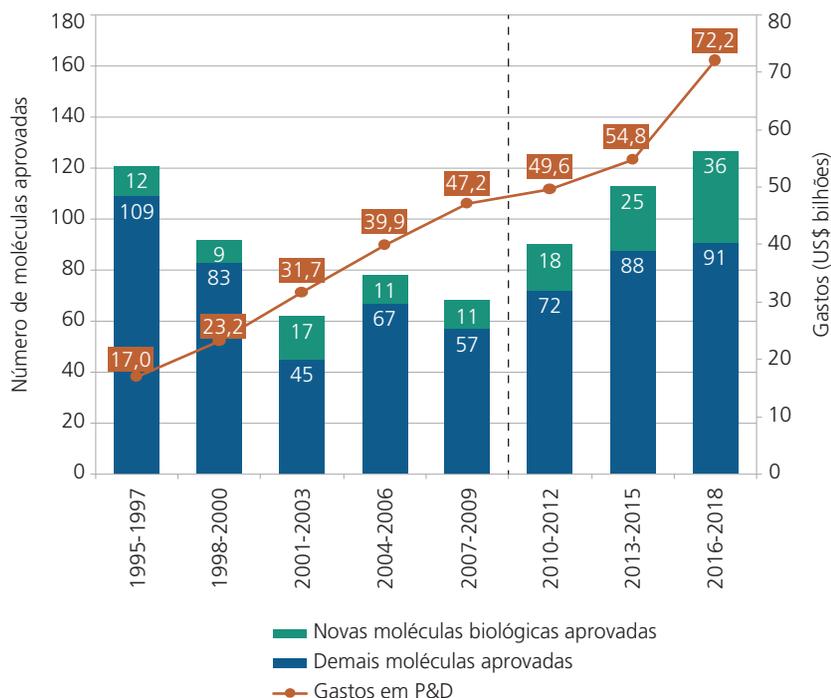
2 O FDA é a agência do governo dos Estados Unidos da América (EUA) responsável pela regulação e pelo registro de medicamentos e vacinas, entre outros produtos.

Entre os anos 1970 e 1980, pequenas empresas de biotecnologia eram formadas como *spinoffs* de universidades ou centros de pesquisa, organizadas em torno de um cientista ou grupo de cientistas cujos estudos tivessem potencial de mercado. Inicialmente concentradas nos *clusters* de inovação americanos e focadas em pesquisa e desenvolvimento (P&D) de produtos inovadores para a saúde, essas empresas de base tecnológica (EBT) se distanciavam do modelo das grandes multinacionais do setor farmacêutico. Ainda que a inovação seja o principal fator de competitividade nesse mercado,³ o modelo de negócio tradicional era marcado pela produção industrial em larga escala e grandes esforços de *marketing*. O foco em doenças raras e complexas, em pequenos nichos de mercado, também se distanciava do modelo tradicional do setor, baseado na busca por medicamentos voltados a doenças crônicas e de alta incidência, ou seja, com grandes volumes de venda.

Nas décadas de 1990 e 2000, o modelo tradicional de P&D da indústria farmacêutica parecia se esgotar. Apesar do gasto crescente com P&D, o ritmo de lançamento de novas moléculas diminuía, enquanto aumentava o número de patentes expiradas, impulsionando o mercado de medicamentos genéricos. Nesse contexto, a biotecnologia revelou-se estratégica para o desenvolvimento de inovações radicais, tornando-se um caminho para competir globalmente na indústria farmacêutica (MITIDIARI *et al.*, 2016). A participação de moléculas biotecnológicas no total de novas moléculas aprovadas pelo FDA cresceu de 10% no triênio 1995-1997 para 16% em 2007-2009, chegando a 28% em 2016-2018 (Gráfico 1). Estima-se que, hoje, cerca de 40% dos medicamentos em desenvolvimento no mundo possam ser classificados como biofármacos (WALSH, 2018).

³ De acordo com a EFPIA (2019), o gasto em P&D das empresas farmacêuticas representava 15% de seu faturamento em 2018, sendo o setor mais intensivo em P&D entre os setores industriais e de serviços listados.

Gráfico 1 | Número de moléculas aprovadas pelo FDA e gastos em P&D na indústria farmacêutica



Fonte: Elaboração própria, com base em FDA (2019); Mullard (2019); e PhRMA (2019).

A participação dos biotecnológicos no valor das vendas do mercado farmacêutico também cresceu. Entre 2008 e 2018, o número de medicamentos biotecnológicos entre os dez medicamentos com maior faturamento aumentou de três para sete (PHARMACOMPASS, 2019; GABI, 2019). Na lista dos trinta medicamentos mais vendidos em 2018, 17 biofármacos já podiam ser considerados *blockbusters*,⁴ mesmo atuando em nichos terapêuticos, o que revela seu alto preço em comparação aos medicamentos sintéticos. A difusão dos biofármacos vem

4 Medicamentos com faturamento individual superior a US\$ 1 bilhão.

impulsionando a indústria farmacêutica, com faturamento estimado em US\$ 276 bilhões, mais de 20% do mercado farmacêutico total. Terapias para o câncer, doenças autoimunes e diabetes representam mais de 60% desse mercado.

Tabela 1 | Medicamentos mais vendidos no mundo em 2018 (US\$ bilhões)

	Medicamento	Principal princípio ativo	Principal indicação terapêutica	Fabricante	Receita 2018
1	Humira (b)	Adalimumabe	Doenças autoimunes	AbbVie	20,5
2	Eliquis	Apixabana	Doenças cardiovasculares	BMS	9,9
3	Revlimid	Lenalidomida	Oncologia	Celgene	9,7
4	Opdivo (b)	Nivolumabe	Oncologia	BMS	7,6
5	Enbrel (b)	Etanercepte	Imunologia	Amgen	7,5
6	Keytruda (b)	Pembrolizumabe	Oncologia	Merck	7,2
7	Herceptin (b)	Trastuzumabe	Oncologia	Roche	7,1
8	Avastin (b)	Bevacizumabe	Oncologia	Roche	6,9
9	Mabthera/Rituxan (b)	Rituximabe	Oncologia	Roche	6,8
10	Xarelto	Rivaroxabana	Doenças cardiovasculares	Bayer	6,6

Fonte: Elaboração própria, com base em PharmaCompass. Disponível em: <https://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/top-drugs-and-pharmaceutical-companies-of-2018-by-revenues>. Acesso em: 8 abr. 2020.

Nota: (b) – biológicos.

Inicialmente, as grandes farmacêuticas buscaram acessar competências em biotecnologia por meio de parcerias com as EBTs para licenciamento ou codesenvolvimento de novos produtos. Empresas como Roche, Eli Lilly e Johnson & Johnson lideraram esse movimento. Poucas empresas de base biotecnológica conseguiram crescer organicamente, abrindo capital e se consolidando como grandes farmacêuticas, como foi o caso de Amgen e Genentech (EVENS; KAITIN, 2015). O amadurecimento do mercado ao longo dos anos 2000, no entanto, levou a um movimento de fusões e aquisições de EBTs, que incluiu a aquisição da Genentech pela Roche em 2009.

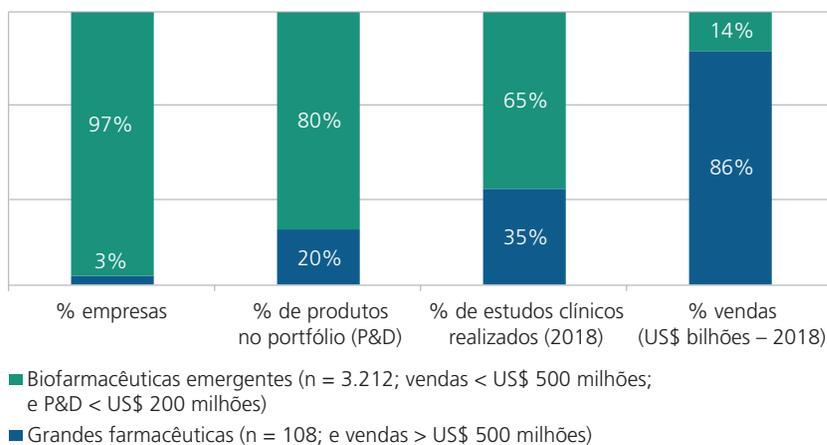
A restrição de capital de risco depois da crise financeira de 2008 levou a mudanças nos modelos de negócio. Para crescer, muitas EBTs buscaram incorporar atividades comerciais, resultando em um híbrido entre o modelo focado em P&D e a estrutura hierarquizada e orientada a mercado da indústria tradicional (EVENS; KAITIN, 2015). Já as empresas industriais buscaram flexibilizar sua estrutura, por meio da terceirização de etapas de produção e desenvolvimento, e ampliar seu portfólio com a criação de seus próprios fundos de *venture capital*, voltados à prospecção de novas moléculas e monitoramento de mercado. Criou-se, dessa forma, um cenário com grandes farmacêuticas diversificadas e mais flexíveis, biofarmacêuticas emergentes e prestadoras de serviços tecnológicos especializados. As *contract research organizations* (CRO) prestam serviços como testes de caracterização e de estabilidade de produtos e gestão de ensaios clínicos, enquanto as *contract manufacturing organizations* (CMO) atuam na produção de lotes-piloto ou produção industrial para terceiros.

Nessa nova conformação de mercado, ganhou corpo uma camada de empresas médias-grandes com participação crescente em pesquisa, desenvolvimento e registro de novas moléculas. O relatório *Emerging biopharma's contribution to innovation: assessing the impact* (IQVIA INSTITUTE, 2019), do Instituto IQVIA, analisa a *performance* de um conjunto de 3.212 empresas com estratégias variadas, desde inovação radical a desenvolvimento de genéricos, formulações e biossimilares, com receita de vendas de até US\$ 500 milhões ou gastos em P&D inferiores a US\$ 200 milhões. O estudo destaca o aumento da importância desse grupo de empresas em atividades de P&D, incluindo as fases finais da pesquisa clínica,⁵ em relação às chamadas *big pharma*s.

5 A análise confronta o desempenho desse conjunto de empresas com o das chamadas *big pharma*s – grupo de 25 empresas que faturam mais do que US\$ 10 bilhões – e com empresas intermediárias – 83 empresas com faturamento entre US\$ 500 milhões e US\$ 10 bilhões.

Apesar da tímida participação (14%) no faturamento mundial do setor, as empresas emergentes já respondem por 80% da atividade atual de P&D em número de projetos no portfólio (Gráfico 2). Sua participação nos ensaios clínicos em andamento passou de 40% no início da década de 2010 para 65% em 2018 e, das 59 novas substâncias lançadas no mercado americano naquele ano, 64% foram originadas por essas empresas (IQVIA INSTITUTE, 2019).

Gráfico 2 | Participação global das empresas biofarmacêuticas, por porte, no portfólio de desenvolvimento de projetos e nas vendas de medicamentos, 2018



Fonte: Elaboração própria, com base em IQVIA Institute (2019).

O número de medicamentos lançados pelas biofarmacêuticas emergentes aumentou como resultado da internalização de atividades de comercialização e *marketing*. Entretanto, contando com estruturas comerciais menos abrangentes, os produtos lançados por essas empresas demoram mais para alcançar o mercado e têm, geralmente, menor rentabilidade. Elas apostam primordialmente em produtos de nicho, voltados a doenças raras, em que o tamanho das amostras para ensaios clínicos pode ser menor e o esforço comercial mais focado, reduzindo

os custos de P&D e *marketing* – importantes barreiras à entrada na indústria farmacêutica (IQVIA INSTITUTE, 2019).

Conforme cresce o número de inovações, cresce também o número de patentes de medicamentos biológicos expiradas ou a expirar, renovando continuamente as oportunidades para o desenvolvimento de produtos concorrentes. A introdução de imitações dos produtos biotecnológicos tem o potencial de reduzir os preços de mercado, de forma análoga ao efeito da introdução dos medicamentos genéricos no mercado de medicamentos sintéticos. Nesse sentido, diversos países têm adotado políticas públicas ativas para disseminar biossimilares.⁶ A França, por exemplo, estabeleceu como meta que os biossimilares representem 80% do consumo de biológicos nos mercados relevantes até 2022 (SHINA, 2019). Entre os sete biofármacos mais vendidos no mundo, cinco já têm biossimilares registrados na União Europeia (UE) e/ou nos Estados Unidos da América (EUA). Apenas nivolumabe e pembrolizumabe ainda não têm biossimilares registrados.

O desenvolvimento de um biossimilar, contudo, é mais arriscado e complexo que o de um medicamento genérico, de síntese química. Pequenas mudanças no processo produtivo podem alterar a estrutura molecular, com eventuais impactos sobre a eficácia e a segurança do produto final. Por isso, as agências reguladoras exigem ensaios clínicos mais completos, muito próximos dos que são demandados para registro de um medicamento novo. Essa conduta regulatória mais rigorosa faz com que o custo de desenvolvimento de um biossimilar supere em até cem vezes o de um genérico, com prazos médios até três vezes mais longos.⁷

6 As agências reguladoras adotam termos diferentes para denominar esses medicamentos concorrentes. Para simplificação, usaremos o termo “biossimilar” para denominar medicamentos biológicos desenvolvidos com a mesma molécula de um medicamento de referência.

7 O investimento necessário para desenvolver um biossimilar é estimado entre US\$ 100 e US\$ 200 milhões, com prazo variando entre cinco e dez anos (FTC, 2009; AGBOGBO *et al.*, 2019; PFIZER BIOSIMILARS, 2019).

Embora o desenvolvimento dos biossimilares seja mais custoso, seu efeito sobre os preços de mercado permanece relevante. Estudo da consultoria Quintiles/IMS (2017), encomendado pela Comissão Europeia, mostrou redução de preços em seis classes de produtos.⁸ A Tabela 2 apresenta duas comparações: (i) a diferença entre o preço do biossimilar e o preço do medicamento de referência antes da entrada do biossimilar e; (ii) a redução do preço médio (ponderado pelo consumo) do mercado relevante⁹ depois da introdução do biossimilar. As reduções de preço mais significativas, superiores a 30%, ocorrem nas classes de produtos mais tradicionais, cujos mercados de biossimilares são mais antigos.

Tabela 2 | Variação de preço entre o ano de 2016 e o ano anterior à entrada do biossimilar no mercado

Classe de produto	Preço do biossimilar/ preço do originador (%)	Preço médio do mercado/preço do originador (%)	Ano de registro do primeiro biossimilar
Eritropoietina (EPO)	-31	-33	2008
Filgrastima (G-CSF)	-37	-36	2008
Hormônio do crescimento	-21	-15	2006
Anti-TNF	-13	-13	2013
Fertilidade	-6	-5	2014
Insulinas	-7	-3	2015

Fonte: Elaboração própria, com base em Quintiles/IMS (2017).

O estudo revelou também que as reduções de preço variaram entre países e são expressivas até em mercados em que biossimilares não tenham alcançado *market share* relevante. Isso se explica pelo comportamento das empresas detentoras do produto original, que buscam

⁸ Eritropoietina (EPO), filgrastima (G-CSF), hormônio do crescimento humano, anti-TNF, fertilidade e insulinas.

⁹ Mercado relevante é um conceito oriundo da defesa da concorrência, um espaço em que seja possível a substituição do produto por outro (CADE, 2016).

sustentar sua participação de mercado reduzindo o preço. É possível afirmar, portanto, que, mesmo que os medicamentos de referência sejam os mais consumidos, os biossimilares têm papel fundamental na redução de preços, ampliando o acesso a terapias importantes, com relevante efeito sobre as quantidades consumidas, além de contribuir para viabilizar a incorporação dos tratamentos nos sistemas públicos de saúde (QUINTILES/IMS, 2017).

Apesar do avanço na regulação e dos incentivos para comercialização de biossimilares, eles ainda representam menos de 2% das vendas globais de biológicos, equivalentes a US\$ 5,95 bilhões em 2018. Mesmo na Europa, um mercado mais maduro para esses produtos, a participação só chega a 4,6%. No entanto, estimativas apontam que o mercado global de biossimilares deve quadruplicar entre 2018 e 2023, chegando a US\$ 23,63 bilhões em 2023 (GABI, 2019).

Diagnóstico e políticas públicas para internalização da biotecnologia farmacêutica no Brasil

No início da década de 2010, o BNDES buscou, por meio de participação em colegiados e da publicação de uma série de artigos, contribuir para a elaboração de diagnósticos visando a formulação de políticas públicas voltadas à biotecnologia para a saúde (REIS *et al.*, 2009; REIS; PIERONI; SOUZA, 2010; REIS; LANDIM; PIERONI, 2011; PIMENTEL *et al.*, 2013).

O diagnóstico à época identificou vocação científica nas áreas consideradas o “núcleo duro” da biotecnologia moderna. Entre 1988 e 2008,

o número de publicações brasileiras na área de biotecnologia de base molecular e genômica cresceu a uma taxa de 27% ao ano, acima da taxa média mundial de 15% ao ano. No ano 2000, o Brasil era o quinto¹⁰ país do mundo com mais projetos de sequenciamento de genoma, que proporcionavam uma ampla base de dados para o desenvolvimento de pesquisa básica e aplicações. Embora sua participação tenha diminuído nos anos seguintes, em 2008 ainda era responsável por 58% dos projetos de genoma entre os países dos Brics (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) (PIMENTEL *et al.*, 2013).

No entanto, a vocação brasileira em pesquisa básica não se traduzia em inovações de produto. A ausência de um tecido produtivo em biotecnologia farmacêutica seria o primeiro obstáculo para a tradução das competências científicas em desenvolvimento de produtos inovadores. O desenvolvimento do ecossistema de inovação – universidades, institutos de ciência e tecnologia (ICT) e EBTs – dependia da consolidação da demanda por serviços técnicos especializados. Esse diagnóstico colocou a internalização de capacidade produtiva de biofármacos no centro das discussões sobre política de inovação no fim da última década (REIS; PIERONI; SOUZA, 2010).

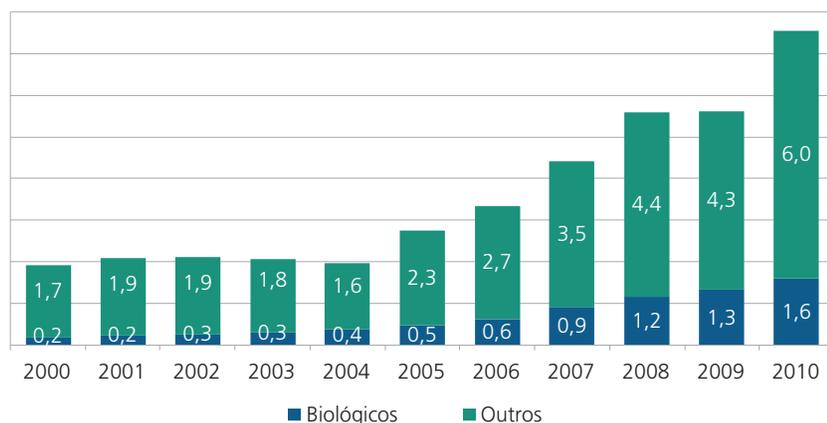
Na década de 2000, os medicamentos genéricos e similares haviam promovido rápida expansão da indústria brasileira, de forma que, entre 2003 e 2010, seu *market share* aumentou de 32% para 50% e seu faturamento, de cerca de R\$ 6 bilhões para R\$ 18 bilhões por ano. Ao fim do período, quatro empresas de origem brasileira já figuravam entre as dez maiores do mercado nacional (REIS; LANDIM; PIERONI, 2011). Por outro lado, o crescimento não se refletiu em adensamento produtivo, com importação de 90% dos insumos farmacêuticos (MITIDIARI *et al.*, 2015).

10 Atrás apenas de EUA, Reino Unido, Alemanha e Japão.

A produção de biofármacos, nesse período, era praticamente inexistente, embora o país tivesse alguma tradição na produção de biológicos tradicionais, com destaque para as vacinas.

A despeito da ampliação do acesso da população a medicamentos em geral, promovida pelos genéricos, um conjunto de medicamentos de alto custo e grande relevância, com destaque para os biotecnológicos, impactava de forma crescente o orçamento do SUS. Entre 2003 e 2010, a participação dos biológicos no valor das aquisições de medicamentos pelo MS, incluindo soros, vacinas, fatores de coagulação e produtos do componente especializado, cresceu de 15% para 41% (REZENDE, 2013), com peso crescente nas importações da indústria farmacêutica. No ano 2000, a importação de medicamentos biotecnológicos representava 9% de US\$ 1,9 bilhão de importações de produtos farmacêuticos. Em 2010, já representava 21% de US\$ 7,6 bilhões de importações desses produtos (Gráfico 3).

Gráfico 3 | Importações da indústria farmacêutica, 2000-2010 (US\$ bilhões)



Fonte: Elaboração própria, com tabulação especial obtida com o Grupo Farma Brasil.

Por essa razão, a internalização da produção de medicamentos biotecnológicos no Brasil tornou-se, também, tema recorrente na discussão de

políticas públicas para a saúde, visando reduzir a vulnerabilidade do SUS e garantir uma oferta adequada e estável desses produtos. Além disso, havia oportunidade de *catch up* tecnológico, considerando o horizonte de expiração de patentes. Outros países em desenvolvimento já contavam com políticas industriais ativas voltadas à biotecnologia, mas não contavam com um mercado interno expressivo. A assistência farmacéutica no sistema público de saúde colocava o mercado interno brasileiro entre os oito maiores do mundo, vantagem comparativa relevante em relação a países asiáticos voltados principalmente à exportação.

Um conjunto de empresas farmacéuticas brasileiras havia avançado na incorporação de competências em atividades de P&D por meio do desenvolvimento de genéricos, com algumas experiências bem-sucedidas em inovações incrementais. Essas empresas começavam a perceber que a pressão competitiva no mercado de genéricos e similares tenderia, com o tempo, a reduzir suas margens de lucro. O caminho para a manutenção de margens elevadas passava pela diferenciação de produtos, via inovação e biotecnologia (GOMES *et al.*, 2014). O diagnóstico da época identificava as seguintes diretrizes estratégicas para a internalização da biotecnologia farmacéutica no Brasil: (i) a produção de biossimilares constituiria uma oportunidade para entrada no mercado, iniciando a construção de competências em biotecnologia no tecido empresarial brasileiro; (ii) era necessária a participação de empresas maduras com capacidade comercial e de investimento; (iii) o apoio a EBTs, prestadoras de serviços e instituições de pesquisa deveria estar associado à integração com a indústria (REIS; PIERONI; SOUZA, 2010).

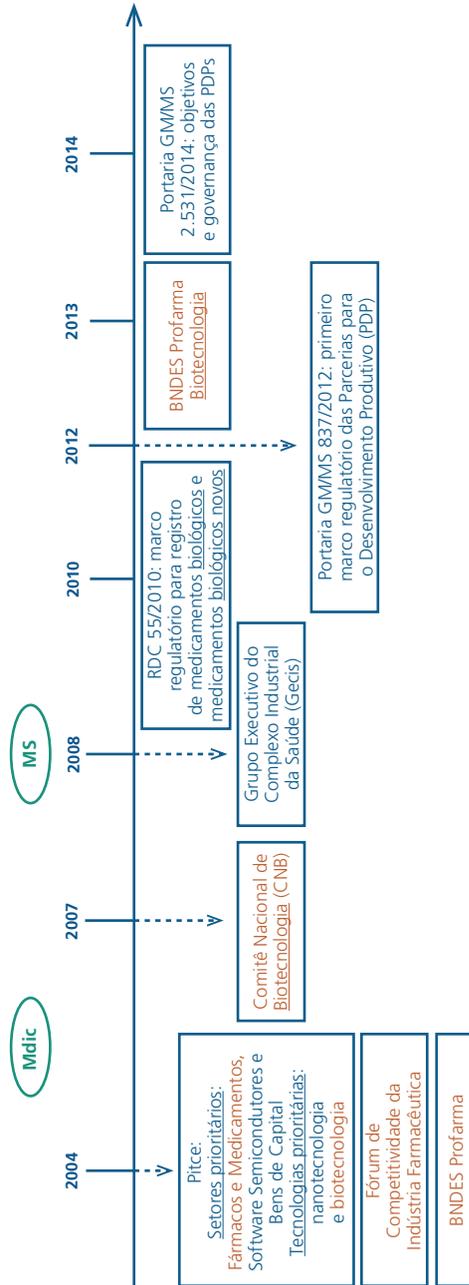
Elementos importantes das políticas públicas à época foram a articulação e a coordenação. Em 2004, foi instituído o Fórum de Competitividade da Indústria Farmacéutica, vinculado à Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (Pitce). O fórum funcionou como um importante

espaço de debates entre o setor público e o setor privado. Em 2008, o MS assumiu a coordenação dos comitês ligados à indústria da saúde, antes conduzidos pelo Mdic e foi, então, instituído o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (Gecis), reunindo diversas organizações públicas relacionadas ao tema, incluindo o BNDES. A política industrial para a cadeia farmacêutica foi inserida em um contexto mais amplo de políticas para a saúde, sob o conceito de complexo econômico e industrial da saúde (Ceis).

A consolidação do conceito de Ceis e a centralização de compras de produtos estratégicos pelo MS serviram de base para uma série de políticas voltadas ao desenvolvimento da cadeia produtiva da saúde e mobilizou, no Brasil, um instrumento amplamente difundido em países desenvolvidos e em desenvolvimento: o uso do poder de compra público para estimular a produção local de medicamentos considerados estratégicos (REIS; PIERONI; SOUZA, 2010; PIMENTEL, 2018). A previsibilidade de demanda por esses produtos reduziria o risco da aposta na nova rota tecnológica. Além do poder de compra público, era necessário estruturar políticas que dessem sustentação ao fortalecimento da biotecnologia farmacêutica no Brasil: a construção de um arcabouço regulatório para registro de biossimilares que viabilizasse iniciativas produtivas, protegendo a população de produtos de baixa qualidade; a estruturação de um sistema de proteção intelectual que desse segurança jurídica e previsibilidade; e a mobilização de recursos de crédito para viabilizar os investimentos necessários.

A Figura 1 apresenta a linha do tempo das principais políticas públicas direcionadas ao Ceis e suas ênfases em biotecnologia, abordadas nesta seção.

Figura 1 | Linha do tempo da política industrial que contemplava a biotecnologia para a saúde, 2004-2014



Fonte: Elaboração própria.

A seguir, as políticas serão analisadas em três eixos: compras públicas, regulação e financiamento.

Compras públicas

A partir de 2008, iniciou-se a estruturação do uso do poder de compra do SUS, centralizado no MS, como instrumento de fomento à produção local de medicamentos considerados estratégicos. A Portaria GM/MS 978/2008 (BRASIL, 2008), publicou a primeira lista de produtos estratégicos, definidos como

aqueles necessários às ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo Ministério da Saúde e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos são relevantes para o Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS).

A lista serviria não apenas de orientação para compras públicas, mas como referência para políticas públicas conduzidas por outras organizações, como as agências reguladoras, agências de fomento e bancos de desenvolvimento. Sua primeira versão incluía sessenta medicamentos, dos quais sete biotecnológicos especificados, além da menção genérica a “novas biomoléculas e fármacos, por rota biotecnológica, para doenças virais, negligenciadas e neoplasias” e “outros anticorpos monoclonais”, sem especificá-los. Em 2017, ano da última atualização, a lista (BRASIL, 2017b) já contava com 160 medicamentos, dos quais quarenta biotecnológicos. A participação dos biotecnológicos na lista de medicamentos estratégicos aumentou de 15% em 2008 para 25% em 2017.

Entre 2012 e 2015, o Plano Nacional de Saúde teve como diretriz a instituição dos marcos normativos para estruturar a política de compras

públicas voltada ao Ceis. Em 2012, a Lei 8.666/1993 (BRASIL, 1993) foi flexibilizada para incluir possibilidade de dispensa de licitação para produtos cujo local de fabrico seja um laboratório oficial, durante um processo de transferência de tecnologia. A Portaria 837/2012 (BRASIL, 2012) e a Portaria 2.531/2014 (BRASIL, 2014), por sua vez, instituíram os objetivos e a estrutura de governança¹¹ das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), que consistem em termos de compromisso de compra de produtos estratégicos assinados entre o MS e laboratórios públicos, tendo como contrapartida um projeto de absorção de tecnologia.

Para garantir que a transferência seja efetiva, é necessário identificar e internalizar o componente tecnológico crítico, definido como

insumo, produto ou processo da cadeia produtiva das indústrias de produtos em saúde, de uso preventivo, terapêutico e diagnóstico, cuja produção seja importante para o domínio do núcleo tecnológico pelo País no âmbito do CEIS.¹²

No caso dos medicamentos biotecnológicos, esse componente é o banco de células mestre (BCM) – o conjunto criopreservado de células modificadas que pode ser multiplicado para produção em larga escala do princípio ativo de interesse, ou biofármaco. A transferência para o laboratório público pode ser realizada por uma empresa privada de controle nacional que desenvolveu o biossimilar, muitas vezes em parceria com EBTs ou universidades, ou por empresas multinacionais detentoras da tecnologia do biossimilar ou originadora do medicamento de referência.

Embora os produtos acabados devam ser fornecidos obrigatoriamente por laboratórios públicos, os laboratórios oficiais costumam internalizar

¹¹ O Comitê Técnico de Avaliação (CTA) e o Comitê Deliberativo (CD), com representantes de MS, Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), Anvisa, BNDES e Finep.

¹² Art. 2º, Inciso XI, da Portaria 2.531/2014 (BRASIL, 2014).

apenas a infraestrutura de formulação, envase e embalagens, enquanto uma empresa privada realiza os investimentos fabris para produzir o princípio ativo em território nacional. Além de produzir o insumo farmacêutico ativo (IFA) para o laboratório oficial, essas empresas também investem nas etapas finais da cadeia de produção visando fornecer os medicamentos acabados ao mercado privado. Ainda que a etapa produtiva mais relevante – a produção do IFA ou biofármaco – possa ficar sob responsabilidade de empresas privadas, o laboratório público é obrigado pelo regulamento a receber o BCM e a internalizar o *know-how* de todo o processo de produção. Dessa forma, pode contratar uma CMO para produzir o IFA quando for mais vantajoso ou quando não for possível comprá-lo, contando com pessoal capacitado para acompanhar a produção terceirizada.

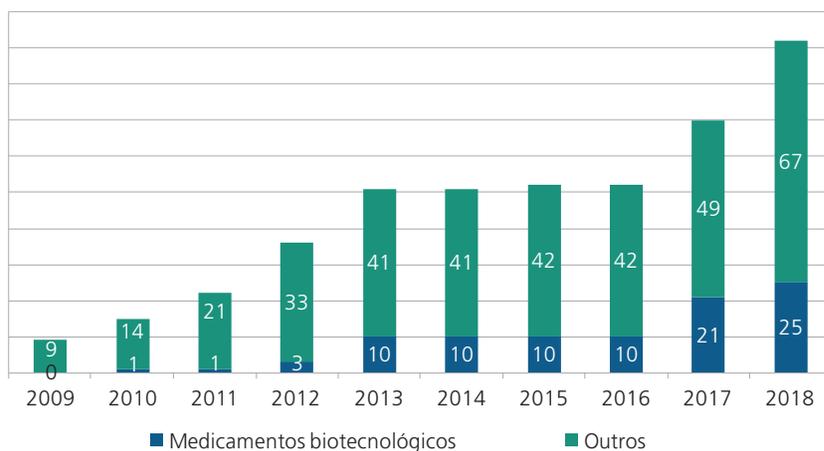
A transferência de tecnologia de um biofármaco, no âmbito das PDPs, deve durar até dez anos, com obrigação de redução anual dos preços até o fim do período. O processo acontece em engenharia reversa, começando na embalagem e avançando para o envase, a formulação e a produção do IFA, até a transferência do BCM. No início da transferência, o laboratório licencia o registro, importa o medicamento e revende ao MS. Em um segundo momento, internaliza as últimas etapas de produção enquanto importa o IFA, até que, na última etapa, o medicamento é produzido com IFA nacional.

Das 92 PDPs vigentes em 2019, 25 são de biológicos e referem-se a 13 medicamentos estratégicos para o SUS.¹³ Dez desses termos de compromisso foram firmados até 2013, depois adequados à Portaria 2.531/2014 (BRASIL, 2014). Depois de três anos sem

¹³ É possível haver mais de uma PDP por produto, para estimular a concorrência e reduzir o risco do SUS, com participações fixas nas compras do MS durante o período de transferência de tecnologia.

novas PDPs, houve 15 novas contratações, de forma que a participação dos biossimilares no total de PDPs aumentou de 5% em 2011 para 27% em 2018 (Gráfico 4).

Gráfico 4 | Número de PDPs vigentes acumuladas, 2009-2018



Fonte: Elaboração própria, com base em informações do MS (<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/parcerias-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>). Acesso em: 20 dez. 2019.

Em 2017, foi editada uma série de portarias (BRASIL, 2017a; 2017c; 2017d) que redistribuíram os projetos de PDPs de biológicos contratados em 2013, alegando-se a necessidade de otimizar o uso das capacidades instaladas nos laboratórios públicos, em escala e escopo.¹⁴ A redistribuição das PDPs de biológicos gerou instabilidade e insegurança jurídica sobre a política, pois as portarias explicitamente prescindiram da avaliação das estruturas de governança formais, deixando um vácuo sobre o rito a ser observado no caso de ajustes posteriores desses projetos. Além disso, o Acórdão 1.710/2017 (BRASIL, 2017e), do Tribunal de Contas da União,

¹⁴ Portarias 542/2017, 1.991/2017 e 1.992/2017.

questionou algumas dessas decisões, levando o MS a suspender PDPs em que houve mudança dos laboratórios públicos responsáveis, por meio das portarias de redistribuição. Em dezembro de 2019, havia dez PDPs de medicamentos biotecnológicos suspensas (Tabela 3).

Criou-se, dessa forma, um impasse ainda não solucionado sobre um grupo relevante de PDPs de biológicos. As suspensões decorrentes das portarias de redistribuição, ao postergar indefinidamente a entrada em mercados em rápida expansão, podem inviabilizar algumas PDPs. A incerteza sobre as decisões de investimento tem sido apontada pelos atores como o principal problema da política de PDPs. Sugerem que a insegurança jurídica poderia ser mitigada caso o marco regulatório, hoje dado por portaria do MS, avançasse para formas legais mais estáveis, como portaria interministerial ou lei.

Das 25 PDPs de medicamentos biotecnológicos vigentes até dezembro de 2019, apenas três haviam iniciado fornecimento para o MS (Fase III), referentes aos produtos betainterferona 1A, etanercepte e infliximabe, todas do consórcio Bio-Manguinhos/Bionovis, obtidas a partir da transferência de tecnologia das multinacionais Merck e Janssen. Dois outros biossimilares objeto de PDP obtiveram registro na Anvisa pelas empresas privadas e aguardam registros dos laboratórios oficiais para iniciar o fornecimento ao MS: a somatropina, do consórcio Bio-Manguinhos/Cristália, desenvolvida pela farmacêutica brasileira em parceria com a Universidade Federal do Amazonas (Ufam); e o rituximabe de Butantan/Libbs, desenvolvido em parceria com a argentina Mabxience. Outras duas PDPs chegaram a iniciar fornecimento, mas foram suspensas (Tabela 3).

Tabela 3 | PDPs de medicamentos biotecnológicos

Produto	Instituição pública	Empresa detentora ou desenvolvedora da tecnologia	IFA	% compras SUS	Status
Insulina (NPH e regular)	Funed	Gerais/Biommm	Biommm	50	Fase III/suspensa
	Bahiafarma	Indar	Bahiafarma	50	Fase II/suspensa
Somatropina	Bio-Manguinhos	Cristália/Ufam	Cristália	70	Fase II
Betainterferona 1A	Bio-Manguinhos	Fresenius/Merck	Bionovis	100	Fase III
Etanercepte	Tecpar	Alteogen/Cristália	Cristália	20	Fase II/suspensa
	Butantan	Libbs/Mabxience	Libbs	20	Fase II
	Bio-Manguinhos	Samsung	Bionovis	60	Fase III
Adalimumabe	Bio-Manguinhos	Fresenius/Merck	Bionovis	40	Fase II
	Tecpar	Pfizer	Orygen	30	Fase II/suspensa
	Butantan	Libbs/Mabxience	Libbs	10	Fase II/suspensa
	Butantan	Amgen	Libbs	20	Fase II
Bevacizumabe	Butantan	Libbs/Mabxience	Libbs	25	Fase II
	Bio-Manguinhos	Fresenius/Merck	Bionovis	25	Fase II
	Tecpar	Pfizer	Orygen	50	Fase II/suspensa
Certolizumabe	Bio-Manguinhos	A definir	Bionovis	100	Fase II
Golimumabe	Bio-Manguinhos	Janssen	Bionovis	100	Fase II
Infliximabe	Bio-Manguinhos	Janssen	Bionovis	50	Fase III
	Tecpar	Pfizer	Orygen	50	Fase II/suspensa
Palivizumabe	Butantan	Libbs/Univ. Utrecht	Libbs	100	Fase II
Rituximabe	Butantan	Libbs/Mabxience	Libbs	30	Fase II
	Bio-Manguinhos	Sandoz	Bionovis	50	Fase II
	Tecpar	Pfizer	Orygen	20	Fase II/suspensa
Tocilizumabe	Bio-Manguinhos	A definir	Bionovis	100	Fase I
Trastuzumabe	Bio-Manguinhos	Samsung	Bionovis	40	Fase II
	Tecpar	Roche	Axis	40	Fase III/suspensa
	Butantan	Biocon	Libbs	20	Fase II/suspensa

Fonte: Elaboração própria, com base em informações do MS <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/parcerias-para-o-desenvolvimento-produtivo-pdp>. Acesso em: 20 dez. 2019.

Nota: Fase I – apresentação do projeto ao CTA e ao CD; Fase II – estabelecimento do termo de compromisso entre o MS e o laboratório oficial e entre este e os parceiros privados, bem como realização de ajustes solicitados pelo CTA; Fase III – período de fornecimento do medicamento e da transferência de tecnologia; Fase IV – conclusão da internalização da produção, com a transferência do BCM.

A despeito da força do instrumento das PDPs para mobilizar os investimentos necessários à instalação de base produtiva de biológicos no país, há uma série de aspectos que merecem atenção e que podem ser aprimorados. Um dos mais importantes é a fragilidade do próprio compromisso de compra, que nem sempre se confirma.

O preço de referência constante no projeto executivo de PDP deve ser o praticado na última aquisição pelo MS e há, nos contratos, obrigação de redução real anual ao longo de todo o período de transferência. O MS também tem autonomia para negociar a cada compra, partindo do preço de referência e levando em conta variações no índice de inflação, na taxa de câmbio, na produtividade, entre outros fatores exógenos. Apesar da obrigação de redução de preço e de autonomia para negociar, o MS eventualmente recorre a licitações em detrimento das compras via PDPs e, em algumas ocasiões, oferece a oportunidade de compra ao laboratório público pelo preço conseguido no pregão, muitas vezes com margem comprimida. Dessa forma, não apenas o instrumento é fragilizado, como é aberta a oportunidade, para empresas interessadas em inviabilizar a política pública, de praticarem preços predatórios.¹⁵

Desconsideram-se não apenas as externalidades tecnológicas e de segurança sanitária, mas a perspectiva de redução do preço do medicamento ao longo do período de fornecimento via PDP e, no médio prazo, com a ampliação da concorrência. Em meio a diferentes visões, uma mediação possível seria separar o preço do produto e o preço da tecnologia. Embora conceitualmente interessante, há uma lacuna metodológica quanto à forma de valoração, sendo essa uma literatura ainda embrionária (GAMBARDELLA, 2013). Tendo em vista a assimetria de informação

¹⁵ Conforme definido pelo Conselho Administrativo de Defesa Econômica (CADE, 2016), consistem na prática deliberada de preços abaixo do custo, visando eliminar concorrentes para, posteriormente, explorar o poder de mercado angariado com a prática predatória.

característica desse mercado, a valoração envolveria um conjunto de premissas subjetivas e de difícil aplicação em casos concretos (PARK; PARK, 2004). Além da dificuldade de separar o preço do produto e o preço da tecnologia, nem sempre o preço do medicamento praticado na PDP é maior que o praticado no mercado. Enquanto há a obrigação de redução anual dos preços correntes praticados na PDP, o preço de mercado pode flutuar em função de fatores exógenos. A vantagem para a empresa transferidora da tecnologia seria a previsibilidade de receita.

Há, também, questões relacionadas às escalas produtivas. O projeto executivo não discrimina preços de referência para lotes de diferentes tamanhos, quando na prática o tamanho do lote influencia diretamente seu custo de produção. Além disso, o planejamento de compras do MS ocorre com periodicidade anual, algumas vezes menor que anual, dificultando as decisões sobre a produção e o planejamento financeiro das instituições envolvidas. Os laboratórios oficiais também apontam a necessidade de maior previsibilidade, pois praticam subsídios cruzados e, por isso, precisam planejar as decisões sobre todo o portfólio, em um horizonte de tempo estendido. Na visão do setor produtivo, a definição de lotes mínimos ao longo da vigência da parceria e a previsibilidade de compras seriam avanços importantes para o fortalecimento da política.

Por fim, os critérios de seleção também poderiam ser aprimorados. A lista de produtos estratégicos poderia ser mais focada e precisa, com detalhamento de apresentações, quantidades e justificativas para as escolhas (PIMENTEL, 2018). A seleção dos projetos de PDP, por sua vez, deveria permitir um olhar sobre o portfólio de projetos de cada laboratório público, de modo a considerar as experiências prévias das instituições, bem como economias de escopo associadas às plataformas de produção. A ausência desse critério pode levar a ajustes discricionários e posteriores, tornando mais complexo o acompanhamento da execução

da política. Esses instrumentos poderiam observar também escalas mínimas eficientes das plantas de produção instaladas em instituições do mesmo arranjo ou de arranjos concorrentes.

O debate sobre o desenho da política de PDPs está aberto, no contexto de revisão do marco regulatório, que deve ocorrer ao longo de 2020.

Regulação

Do ponto de vista regulatório, o principal avanço da década, que permitiu que surgissem os primeiros projetos voltados à produção de biossimilares mais complexos no país, foi a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa 55/2010 (ANVISA, 2010b). Até então, a norma brasileira para registro de produtos biológicos, a RDC da Anvisa 80/2002 (ANVISA, 2002), definia um rito para registro que tratava todos os produtos como inovadores, submetendo-os à necessidade de realização de testes clínicos e não clínicos completos.

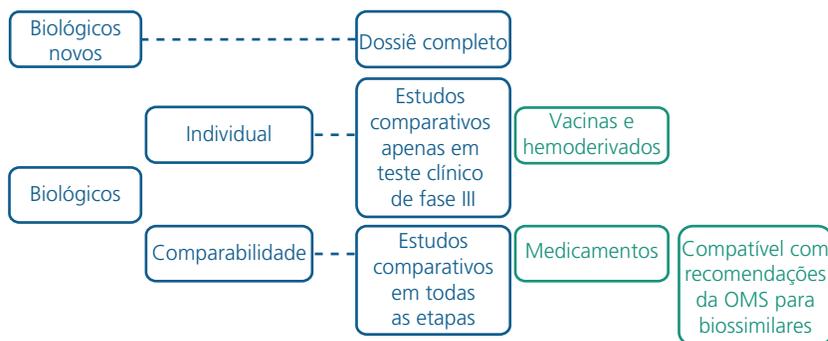
A RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b) definiu dois possíveis caminhos regulatórios para o registro de um “produto biológico não novo”: a via da comparabilidade e a via do desenvolvimento individual. Na primeira, análoga à norma europeia para biossimilares, são exigidos testes comparativos com um medicamento de referência (“produto comparador”) desde o início do desenvolvimento até os ensaios clínicos de fases I e III, envolvendo avaliações de farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia, segurança e imunogenicidade, depois de uma extensa fase *in vitro* (O’CALLAGHAN *et al.*, 2019).

A norma brasileira adotou os termos “produto biológico” e “produto biológico novo”, a fim de evitar as implicações do termo “biossimilar”. As agências reguladoras adotam termos diferentes para denominar esses medicamentos concorrentes, conforme sua opção por deixar implícita (ou não) a possibilidade de substituição automática

e extrapolação de indicações, como ocorre com os medicamentos genéricos.¹⁶ Diferentemente dos genéricos, que são denominados somente pelo princípio ativo, as cópias de medicamentos biotecnológicos devem ser registradas no Brasil pelo nome do princípio ativo associado a uma marca própria.

Embora a Anvisa não adote o termo “biossimilar”, o modelo de registro da via de comparabilidade é compatível com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotadas também pela European Medicines Agency (EMA), para registro de biossimilares. A via individual, por sua vez, tem sido utilizada para registro de vacinas e hemoderivados, em função de especificidades tecnológicas daqueles produtos. Nessa via, os estudos comparativos são exigidos apenas na última fase dos ensaios clínicos, a Fase III (Figura 2).

Figura 2 | Fluxo para registro de medicamentos biológicos no Brasil (RDC 55/2010)



Fonte: Elaboração própria.

As escolhas da Anvisa quanto às nomenclaturas expressas na RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b) estão inseridas em um debate mais

¹⁶ O termo “biossimilar” é usado pela European Medicines Agency (EMA), enquanto a americana FDA usa termo mais amplo, “*follow-on biologics*”.

amplo sobre a bioequivalência. Até o momento, os principais reguladores do mundo definiram a bioequivalência como a não inferioridade em resultados clínicos entre um paciente utilizando o produto de referência e um paciente utilizando o medicamento bioequivalente. Entretanto, duas indefinições quanto ao próprio conceito de bioequivalência afetam diretamente a dinâmica de mercado e estão no centro do debate regulatório atual: intercambialidade e extrapolação de indicações clínicas. As duas questões convergem para o debate sobre nomenclatura, tema central para o conceito de bioequivalência.

A intercambialidade envolve a possibilidade de substituição, durante o tratamento, do produto de referência pelo bioequivalente (ou *vice-versa*) ou entre bioequivalentes de fabricantes diferentes. Há dois tipos de substituição abordados na literatura: troca simples (*switch*) – única troca durante o tratamento –; e intercambialidade plena – diversas alternâncias de diferentes versões do medicamento ao longo de um mesmo tratamento (O'CALLAGHAN *et al.*, 2019). Nos EUA, apenas os bioequivalentes que apresentam estudos clínicos específicos para demonstrar a segurança e a eficácia da substituição recebem qualificação “intercambiável”, conforme legislação de 2009. Entretanto, na ausência de guias específicos definidos pela agência reguladora federal detalhando que tipos de ensaios seriam necessários para demonstrá-la, alguns estados dos EUA têm autorizado unilateralmente a intercambialidade (SHINA, 2019).

Na UE, por sua vez, a EMA não regula a intercambialidade, deixando o tema a cargo dos Estados-membros, de modo que a questão é tratada de forma diversa pelos países desse bloco. A Anvisa seguiu o mesmo caminho e não normatizou recomendação para a intercambialidade entre biológicos novos e cópias na RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b). Apenas em 2017, por meio da Nota de Esclarecimento nº 3 da Gerência de Avaliação

de Produtos Biológicos da Anvisa (ANVISA, 2017a), estabeleceu-se que a intercambialidade deve ser definida pelos médicos e pelo MS. A nota recomenda, apenas, evitar múltiplas trocas, a fim de preservar a rastreabilidade nos sistemas de farmacovigilância.

Um segundo debate importante diz respeito à possibilidade de prescrição do biossimilar para todas as indicações do medicamento de referência, já que os ensaios clínicos de não inferioridade envolvem pacientes com uma doença específica. A exigência de provas clínicas para cada indicação, contudo, amplia o investimento e o tempo necessário para desenvolver um biossimilar, reduzindo o impacto sobre a concorrência e sobre os preços (SCHIESTL; ZABRANSKY; SÖRGEL, 2017). O registro por comparabilidade da RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b) segue as orientações da OMS quanto aos requisitos para viabilizar a extrapolação de indicações.

A intercambialidade e a extrapolação de indicações estão ligadas à nomenclatura. A OMS propôs para os biológicos uma sistemática de nomenclatura diferente da utilizada nos produtos sintéticos, adicionando um código de quatro letras para diferenciar o medicamento de referência de seus biossimilares, procedimento seguido pelos EUA (DOLINAR, 2013). Contudo, um levantamento realizado em 2014 com mais de quatrocentos médicos de países europeus identificou que a maior parte deles acredita que apenas medicamentos com nomes iguais implicam estrutura química idêntica (53%) e indicações terapêuticas idênticas (61%) (DOLINAR; REILLY, 2014). Por esse motivo, a associação internacional de medicamentos genéricos e biossimilares (IGBM Association) sustenta que os biológicos sigam sistemática de nomenclatura idêntica à dos genéricos, com o compartilhamento do nome químico, permitindo que cada fabricante mantenha um nome comercial (SHINA, 2019). A Anvisa e a EMA seguiram essa linha, registrando as cópias pelo nome do princípio ativo, porém associado a uma marca.

A despeito dos avanços científicos e da maior estabilidade regulatória dos últimos anos, persistem dúvidas sobre a segurança e a eficácia dos biossimilares. Há entre pacientes oncológicos, por exemplo, a percepção de que o preço (mais elevado) seria um indicador de segurança e qualidade (HARVEY *et al.*, 2019), e diversas associações médicas vêm se posicionando de forma contrária à extrapolação de indicações (SCHIESTL; ZABRANSKY; SÖRGEL, 2017). Empresas desenvolvedoras de biossimilares em todo o mundo têm conduzido ensaios para demonstrar clinicamente a segurança e a eficácia de trocas simples e de múltiplas trocas, com resultados favoráveis até o momento (BLAUVELT *et al.*, 2018; GRIFFITHS *et al.*, 2017).

A comunicação e a educação de pacientes quanto à segurança e eficácia de biossimilares também têm sido aspectos centrais para sua difusão (SHINA, 2019). É digno de nota que os medicamentos genéricos, em sua gênese nas décadas de 1980 e 1990, tiveram que enfrentar a mesma resistência por meio de campanhas de conscientização de médicos e pacientes (DUKES, 2003). Nesse sentido, diversos países e organizações de saúde têm empreendido campanhas visando a promoção do uso de biossimilares com pacientes e a classe médica (EMAINFO, 2018; AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2019b). Além das campanhas governamentais, compradores institucionais têm incentivado o uso de biossimilares e restringido o acesso aos medicamentos de referência (DAVIO, 2018; AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2019a).

Conforme crescem as aquisições de biossimilares pelo MS, torna-se mais importante o trabalho de comunicação com médicos e população em geral, de modo a qualificar o debate em torno da biossimilaridade no Brasil. Em 2018 e 2019, o MS adquiriu um biossimilar por PDP – o etanercepte.¹⁷

¹⁷ Os outros dois, betainterferona A e infliximabe, são tecnologias transferidas pelos originadores.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia, via Comissão de Artrite Reumatoide, emitiu nota em 2018 aprovando o uso do medicamento biossimilar do etanercepte, que entrou no mercado brasileiro em 2016, desde que a substituição não seja compulsória, mas deliberada pelo médico e o paciente. A nota estende, ainda, essa recomendação a qualquer medicação imunobiológica. Empresas brasileiras também têm investido em cursos de formação para médicos no tema da biossimilaridade, com visitas às plantas de produção.

No entanto, o MS enfrenta dificuldade para atender à recomendação da Anvisa de evitar múltiplas trocas. Como as prescrições e compras públicas de medicamentos baseiam-se na Denominação Comum Brasileira (DCB), acabam não fazendo distinção entre biossimilares e entre estes e os medicamentos comparadores. Uma medida positiva seria a estruturação de um sistema unificado para registro das informações clínicas, para dar suporte às exigências de rastreabilidade e farmacovigilância. Anvisa e FDA estão estudando a experiência pioneira do norte da Europa nesse sentido.

A intercambialidade plena é fundamental para a difusão do uso de biossimilares e para que seu efeito sobre a concorrência se materialize nos preços dos medicamentos biológicos. Além disso, é condição necessária para a viabilidade econômica dos investimentos em capacidade produtiva já realizados. Além das dificuldades associadas à intercambialidade, as empresas têm apontado outra importante barreira à entrada: a falta de isonomia entre regras para concessão de registros novos e para renovação de registros, em especial aqueles anteriores à RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b). Medicamentos que entraram antes no mercado não precisam se adequar às novas normas, muitas vezes mais rígidas que as anteriores. As empresas também têm indicado a necessidade de convergir as regras de pós-registro com a norma internacional, mudança que já está em consulta pública pela Anvisa.

Por fim, em relação à atuação da Anvisa, cabe destacar a importância da instalação de câmaras setoriais e da câmara técnica de biotecnologia, bem como dos comitês técnicos regulatórios (CTR) para monitoramento das etapas de desenvolvimento e produção de medicamentos biológicos, nos laboratórios oficiais e nas empresas. Essa aproximação com o setor produtivo tem sido fundamental para viabilizar os processos de transferência de tecnologia das PDPs, que envolvem diversas etapas regulatórias, com alterações no registro sanitário, conforme se avança na internalização da produção.

Entre 2010 e 2017, a Anvisa publicou, ainda, uma série de normas aperfeiçoando o arcabouço regulatório associado às compras públicas com transferência de tecnologia (ANVISA, 2010a; 2011; 2012; 2014; 2017b). Essas normas definiram os procedimentos para acompanhar as etapas da transferência, instituíram o registro de produtos em processo de desenvolvimento ou transferência de tecnologia, simplificaram o procedimento de solicitação de registro de medicamentos vinculados a uma petição matriz, desvincularam os registros simplificados para os medicamentos das PDPs e, por fim, enquadraram os medicamentos objeto das PDPs como prioritários, reduzindo os prazos de tramitação.

Além da regulação sanitária, há outros aspectos regulatórios relacionados à difusão de biossimilares: a regulação de preços e da propriedade intelectual. A responsabilidade pela regulação de preços no mercado farmacêutico brasileiro é da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed), com secretariado executivo da Anvisa. O mecanismo regulatório adotado é o estabelecimento do preço máximo de entrada no mercado (*price cap regulation*). No caso dos medicamentos genéricos, o preço máximo é dado pelo preço-teto do medicamento de referência com desconto de 35%. A regulação de preços de medicamentos biotecnológicos seguiria o mesmo processo, com estabelecimento de preço-teto

e desconto para biossimilares. O percentual a ser aplicado, no entanto, tem sido objeto de debate.

As empresas com estratégias em biossimilares defendem um desconto menor, tendo em vista o maior custo associado ao desenvolvimento dos biossimilares. Além disso, como não contam com a garantia de intercambialidade, a comercialização é intensiva em *marketing*, com custos mais elevados. O mecanismo de regulação de preços deveria, segundo esses atores, levar em conta essas especificidades. Há também relatos de distorções provocadas pelo modelo de remuneração de prestadores de saúde privados por operadoras de planos de saúde, que geraria viés favorável a medicamentos mais caros. Muitos prestadores de saúde são remunerados pelos “preços de lista”, sobre os quais aplicam uma margem percentual de lucro. Nesse caso, seria desejável a revisão dos modelos de remuneração pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

A política de propriedade intelectual, por sua vez, tem prejudicado a difusão da biotecnologia, tendo em vista a extensão do período de monopólio pela combinação entre o extenso *backlog* do INPI e o art. 40 da Lei 9.279/1996, Lei de Propriedade Industrial (BRASIL, 1996). O *backlog* pode ser compreendido como o conjunto de solicitações de patentes ainda sem análise pelo instituto – que cresceu 39% entre 2008 e 2016, atingindo a marca de 244 mil patentes pendentes. Em função do *backlog*, o tempo médio de espera na fila de concessão de patentes é de 12 anos para medicamentos sintéticos e de 13 anos para medicamentos biológicos (INPI, 2018). Segundo o INPI, o fenômeno do *backlog* estaria associado à reduzida capacidade operacional do órgão que, embora tenha um volume de receitas relevante com sua atividade, não possui autonomia administrativa para contratação de pessoal e gestão de orçamento próprio (ABREU, 2017).

Por sua vez, o art. 40 da Lei de Propriedade Industrial determina que o prazo de vigência da proteção é de vinte anos a partir do depósito da solicitação da patente, ou de dez anos a partir da concessão, o que for maior. Portanto, quando o prazo médio de concessão supera dez anos, o prazo de vigência da patente é estendido. Ainda, a sobreposição de direitos de propriedade intelectual sobre produto, processo, formas e aplicações pode tornar incerto o horizonte de tempo da proteção. Além da insegurança jurídica e da falta de previsibilidade quanto à data viável de entrada no mercado brasileiro, interpretações recentes da lei têm limitado a produção de biossimilares para exportação. Segundo essas interpretações, não é permitido produzir medicamentos ainda protegidos no Brasil para exportar para países em que a patente já tenha expirado.

Financiamento: o papel do BNDES

Além dos instrumentos regulatórios e da política de compras públicas, a internalização de capacidade produtiva de biofármacos no Brasil demandava recursos financeiros para investimentos com alto risco tecnológico e longo tempo de maturação. Desde 2004, o BNDES já contava com um programa de financiamento destinado à cadeia farmacêutica, o Programa de Apoio ao Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (Profarma). Ao longo da década de 2000, o Banco consolidou o apoio à indústria farmacêutica, financiando novas fábricas, atualizadas quanto às regras sanitárias. A partir de 2007-2008, a ênfase passou à incorporação de competências para inovação e ao aumento dos gastos em P&D. Nesse período, a biotecnologia ascendia no mundo com crescente importância para a saúde pública. Sua inclusão mais explícita como rota tecnológica estratégica para o SUS levou o BNDES a encarar o tema como prioritário em sua atuação.

Até o início da década de 2010, no entanto, havia pouca mobilização da indústria local para entrar na nova rota tecnológica. As iniciativas

na área de biotecnologia estavam concentradas em projetos de P&D de ICTs e laboratórios públicos, de modo que a atuação do BNDES se concentrou, a princípio, no apoio não reembolsável, por meio de seu Fundo Tecnológico (BNDES Funtec). Até 2010, a carteira contratada de projetos de fundo tecnológico já montava R\$ 113 milhões, correspondendo a 75% de todo o apoio na área de biotecnologia para saúde (REIS; PIERONI; SOUZA, 2010). Contudo, o modelo de desenvolvimento da biotecnologia no mundo contava com grandes empresas que demandavam produtos e serviços especializados da cadeia de P&D. Sem as farmacêuticas atuando, não haveria densidade para formar uma cadeia produtiva e de inovação que sustentasse ICTs e pequenas EBTs.

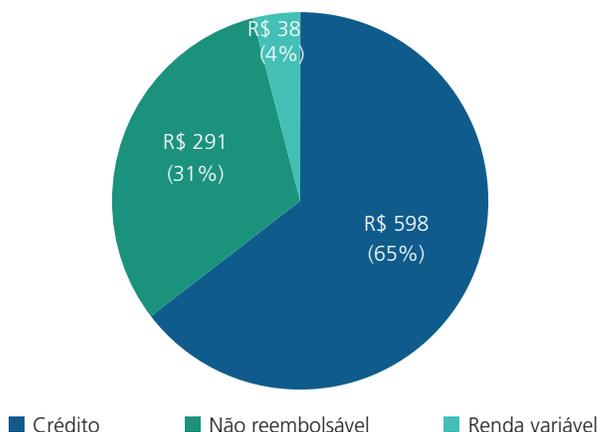
A partir de 2010, com o avanço das políticas de regulação e compras públicas, o setor privado começou a se movimentar, visando aproveitar as oportunidades da nova rota tecnológica. Começaram a ser anunciados planos de investimento na biotecnologia pelas empresas farmacêuticas brasileiras, tanto individuais, quanto por meio de *joint ventures*. Embora o financiamento reembolsável a plantas produtivas de biotecnologia já fosse possível no âmbito do Profarma, o tema ganhou um subprograma específico em 2013. O objetivo era a concessão de crédito de longo prazo à instalação, ampliação ou modernização de capacidade produtiva ou aos planos de P&D de biotecnologia farmacéutica. O programa atribuiu condições idênticas às do apoio à inovação – então as melhores disponíveis no BNDES – aos projetos de instalação de fábricas de medicamentos biotecnológicos. Entre 2013 e 2016, foram contratados financiamentos para apoio aos principais projetos fabris das empresas brasileiras associados às PDPs de biológicos.¹⁸ O financiamento às plantas produtivas de biotecnologia também contou com a parceria de outras agências de fomento e bancos, como Finep e Banco de Desenvolvimento de Minas Gerais (BDMG). Como

18 A saber, Biommm, Libbs, Orygen e Bionovis.

resultado, a participação da biotecnologia farmacêutica nos desembolsos do BNDES para a indústria da saúde cresceu, passando de 4% em 2007 para 22% em 2018, chegando a R\$ 927 milhões acumulados no período.

Entre 2007 e 2018, o crédito de longo prazo representou 65% dos R\$ 927 milhões desembolsados para a indústria de biotecnologia, enquanto os recursos não reembolsáveis representaram 31%. O BNDES utilizou também instrumentos de renda variável da BNDESPAR, tanto na forma de participação acionária direta em empresas, como Biommm e Recepta, quanto via fundos, que representaram apenas 4% dos desembolsos no período (Gráfico 5). Cabe destacar que, embora R\$ 598 milhões tenham sido desembolsados no âmbito do Profarma, a carteira de crédito contratada chegou a R\$ 879 milhões em 2018. As dificuldades e incertezas associadas aos contratos de PDPs, inclusive com as reestruturações e suspensões de termos de compromisso, levaram a adiamentos e revisões dos projetos, frustrando um terço (32%) dos desembolsos em linhas de crédito inicialmente programados.

Gráfico 5 | Desembolsos do BNDES para a indústria de biotecnologia para a saúde acumulados de 2007 a 2018 (R\$ milhões)

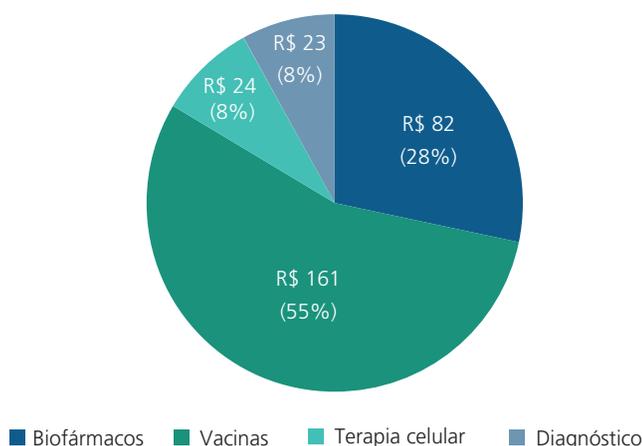


Fonte: Elaboração própria.

Nota: Total de desembolsos = R\$ 927 milhões.

Em 2018, a carteira do BNDES Funtec direcionada à biotecnologia chegou a R\$ 338 milhões, incluindo projetos e infraestrutura de P&D para desenvolvimento de biofármacos, vacinas, kits para diagnóstico e terapia celular, com R\$ 291 milhões já desembolsados. Destacam-se o apoio à rede de centros de terapia celular com quatro centros apoiados pelo BNDES para o fornecimento de células-tronco para pesquisas, o apoio à planta-piloto de insulina e ao Centro Henrique Penna – Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnóstico, os dois últimos na Fiocruz, além do apoio ao desenvolvimento de vacinas contra dengue, tuberculose e rotavírus pelo Instituto Butantan. Na composição da carteira contratada do BNDES Funtec, o apoio a vacinas foi o mais relevante, com 55% dos desembolsos, ou R\$ 161 milhões, enquanto o segundo tipo de projeto mais apoiado em biotecnologia foi o desenvolvimento de biofármacos, com R\$ 82 milhões, correspondendo a 28% dos desembolsos do BNDES Funtec (Gráfico 6).

Gráfico 6 | Desembolsos do BNDES Funtec para a indústria de biotecnologia para a saúde acumulados de 2007 a 2018 (R\$ milhões)



Fonte: Elaboração própria.

Nota: Total de desembolsos = R\$ 291 milhões.

Os instrumentos do BNDES, de forma geral, foram atualizados para se adequar às necessidades das políticas públicas. Além do braço financeiro, o Banco participou dos principais colegiados para articulação, como o Fórum de Competitividade da Indústria Farmacêutica, vinculado à Pitce, e o Comitê Nacional de Biotecnologia. Participou, ainda, do Gecis e do Comitê Técnico de Avaliação (CTA) das PDPs. A associação entre financiamento de longo prazo, conhecimento da cadeia produtiva e articulação com as políticas públicas foi fundamental para alinhar o desenvolvimento da indústria às necessidades do SUS.

Cenário atual da biotecnologia farmacêutica no Brasil

Estratégia de internalização de competências tecnológicas e de capacidade produtiva

O diagnóstico do início da década identificava duas visões estratégicas predominantes para internalizar a tecnologia pelas farmacêuticas. A primeira, baseada em contratos de transferência, permitiria a entrada mais célere em um mercado que crescia em alta velocidade, mas trazia riscos associados à aquisição de tecnologias desatualizadas e ineficientes ou à transferência parcial da tecnologia, mantendo a empresa dependente de matéria-prima ou consultoria. A segunda, centrada na contratação de equipes científicas para desenvolvimento de medicamentos em parcerias com instituições de pesquisa e universidades, envolvia maior risco tecnológico, mas traria oportunidades associadas ao acúmulo de competências para inovar e, conseqüentemente, rentabilidade maior e mais duradoura.

No entanto, a distinção entre perfis de empresas não se mostrou tão rígida. Há empresas que optaram pelos dois modelos, a depender da característica do mercado e da complexidade de cada produto do portfólio. A decisão de trocar o codesenvolvimento pela transferência de tecnologia ocorreu em medicamentos específicos, quando a velocidade de entrada no mercado era muito relevante, ou quando o desenvolvimento se mostrou muito complexo. Outras empresas adotaram modelos híbridos – desenvolveram a tecnologia do processo de produção, mas estabeleceram parcerias para transferência do BCM. Em geral, investem simultaneamente na transferência de tecnologia e no desenvolvimento de biossimilares e de biofármacos inovadores, com maior ênfase em transferência no início, enquanto os investimentos mais arriscados e demorados não maturam.

Empresas que deram maior ênfase ao desenvolvimento são, em geral, pioneiras em biotecnologia e/ou com tradição de tratar insumos como estratégicos. Para esses atores, as competências acumuladas exclusivamente por transferência de tecnologia não levam diretamente à capacidade de inovar. São empresas que costumam, também, manter programas de capacitação da mão de obra e/ou mentoria de testes clínicos *in-house*. No entanto, empresas que deram maior ênfase ao modelo de transferência de tecnologia também mantêm atividades de P&D, equipes científicas próprias e parcerias para desenvolvimento de produtos. Nesses casos, a transferência contribuiu para o acúmulo de competências em desenvolvimento de processo, em função, por exemplo, da necessidade de adaptação de escalas de produção. Houve, ainda, a necessidade de se adequar aos padrões exigidos pelas empresas transferidoras, muitas vezes sobrepostos aos exigidos pela Anvisa. Parcerias com empresas originadoras foram priorizadas, a fim de reduzir o risco regulatório.

Os laboratórios oficiais, pela própria construção das políticas públicas, tiveram seu papel mais limitado às etapas finais da cadeia de produção, além da previsão de incorporação do BCM ao fim do processo. Restrições orçamentárias, de acesso a recursos financeiros e humanos e de flexibilidade na gestão de investimentos têm sido um obstáculo para a construção de plantas industriais. Se, de um lado, a internalização de toda a cadeia de produção no laboratório oficial poderia gerar medicamentos a preços de custo para o SUS, de outro, é mais difícil que esses laboratórios alcancem uma escala de produção eficiente sem acessar os mercados privados. Essa seria também uma razão para fomentar a produção de IFAs em farmacêuticas privadas em território nacional.

Além do crescimento das receitas com a produção nas etapas finais da cadeia, o valor adicionado para os laboratórios oficiais seria o acúmulo de competências para inovar. Contudo, os laboratórios com experiência na rota da biotecnologia, com o desenvolvimento e produção de vacinas, questionam a capacidade de acumular competências sem produzir. Segundo esses atores, o acúmulo dependeria também da previsão de contrapartidas de P&D pelas empresas transferidoras e de uma intensa política de treinamento da mão de obra. As restrições orçamentárias, contudo, têm levado os laboratórios públicos a contratar um contingente de funcionários terceirizados – hoje em quantidade maior que os efetivos –, que não podem receber treinamento, segundo interpretação do marco legal vigente pelos órgãos de controle.

Por fim, a insegurança jurídica na condução das políticas públicas levou a ajustes nas estratégias empresariais, de modo a dar viabilidade econômica aos investimentos realizados. O portfólio inicial de algumas empresas já era diversificado, combinando produtos voltados ao mercado

público e ao mercado privado, em plataformas flexíveis e escaláveis. O compromisso de compra pública foi fundamental para assumir o risco de entrada na rota tecnológica, mas aquelas que combinaram o *mix* de mercados estão mais preparadas para lidar com o período de instabilidade da demanda pública. Outras empresas licenciaram medicamentos para comercializar e antecipar receitas ou vislumbram prestar serviços. Houve, ainda, aquelas que adiaram os investimentos fabris mais pesados, redirecionando sua atividade para a prospecção de oportunidades de P&D de vacinas e produtos inovadores.

Até o momento, quatro plantas produtivas de medicamentos biotecnológicos foram certificadas pela Anvisa, das quais duas são de anticorpos monoclonais. Outras três plantas estão em construção, com previsão de certificação nos próximos dois anos: uma planta industrial de insulina da Biommm, uma planta industrial de anticorpos monoclonais da Bionovis e uma planta-piloto de anticorpos monoclonais do Instituto Butantan. Há, ainda, diversas plantas de etapas finais da cadeia produtiva (formulação até embalagem) de injetáveis estéreis.

Quadro 1 | Plantas de medicamentos biotecnológicos com Certificados de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)

Instituição	Biofármacos produzidos	Primeira certificação
Cristália	Trastuzumabe, etanercepte e somatropina	2014
Eurofarma	Filgrastim	2014
Libbs	Rituximabe	2016
Bio-Manguinhos/ Fiocruz	Alfaipoetina	2019

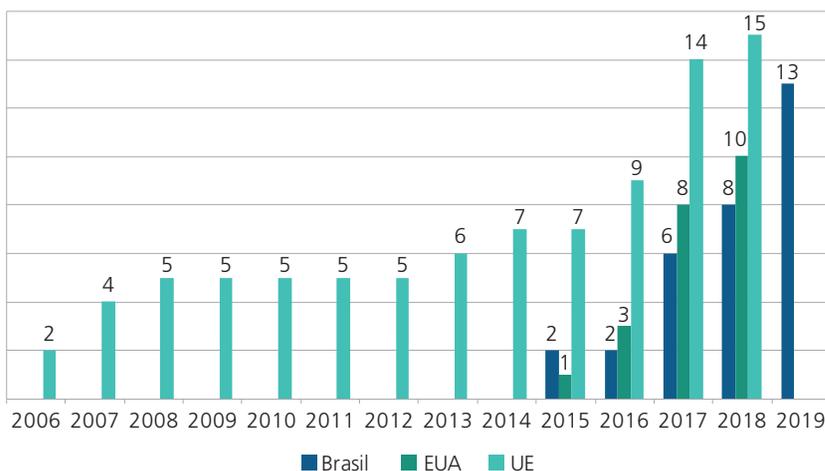
Fonte: Elaboração própria, com base em informações de Anvisa (2019).

Na medida em que o objetivo inicial da estratégia de inserção brasileira na rota biotecnológica era o fortalecimento de um tecido produtivo capaz de consolidar a demanda por serviços técnicos especializados, a certificação de quatro plantas de biofármacos, além da construção de outras três, é um resultado relevante. No entanto, como as certificações e registros são recentes e ainda há plantas em construção, é cedo para uma avaliação quantitativa e mais robusta do impacto sobre o ecossistema de inovação. É possível, contudo, fazer inferências com base nas entrevistas. Observou-se, no universo de empresas entrevistadas, que predominaram parcerias com EBTs estrangeiras no desenvolvimento de biofármacos. Embora a interação entre empresas, universidades e ICTs brasileiras tenha avançado, a relação entre o sistema de ciência e tecnologia (C&T) e a indústria ainda é um desafio.

Ampliação da concorrência e efeito sobre preços

A maior parte dos projetos de PDP ainda não entrou na fase de transferência de tecnologia com fornecimento ao MS (Fase III). Mais ainda, o período de transferência de tecnologia de produção pode chegar a dez anos, no caso dos biofármacos. Porém, o cenário de ampliação da concorrência, com queda dos preços dos biofármacos adquiridos pelo SUS e do valor das importações, permite algumas inferências sobre os efeitos iniciais dessas políticas. Depois da publicação da RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b), foram necessários ainda cinco anos para que o primeiro biossimilar fosse registrado no Brasil, do anticorpo monoclonal infliximabe. Quatro anos depois, em 2019, já havia 25 registros de biossimilares de 13 substâncias diferentes. A título de comparação, até 2018, a UE tinha concedido 48 registros de 15 substâncias, e os EUA, 13 de 10 (Gráfico 7).

Gráfico 7 | Número acumulado de medicamentos com biossimilares registrados no Brasil, na UE e nos EUA



Fonte: Elaboração própria, com base em Walsh (2018) e Anvisa (2019).

Notas: 1. Dados da UE e dos EUA até jul. 2018 e do Brasil até out. 2019. 2. Apenas medicamentos registrados por comparabilidade sob a RDC 55/2010; não inclui registros anteriores à RDC 55/2010, tampouco biofármacos originais, seja pelo originador, por licenciamento, seja por instituições que internalizaram a tecnologia do originador.

Dos 25 registros por comparabilidade na RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b), nove são de instituições brasileiras,¹⁹ sendo cinco associados a PDPs. Há, ainda, outros três biofármacos associados a PDPs, mas registrados como biológicos novos, resultado de transferência das empresas originadoras.

No total, há 22 registros de medicamentos biotecnológicos por instituições brasileiras, entre registros por comparabilidade e de biológicos novos sob a RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b) e registros antigos, anteriores à nova regulação. Ressalta-se que praticamente todos os registros de anticorpos monoclonais submetidos por instituições brasileiras são resultado de PDPs, sugerindo que a política pública foi determinante

¹⁹ Além dos oito biotecnológicos (fabricados por DNA recombinante) destacados no Quadro 2, há um biológico por extração registrado por comparabilidade, a enoxaparina sódica do Cristália.

para essas empresas incluírem biofármacos complexos em seus portfólios. A exceção é o nimotuzumabe da Eurofarma, um licenciamento de importado, sem perspectiva de produção própria (Quadro 2).

Quadro 2 | Medicamentos biotecnológicos (DNA recombinante) injetáveis registrados no Brasil por instituições brasileiras (até nov. 2019)

Princípio ativo	Via de registro	Instituição	PDP
Alfaepoetina	Novo*	Fiocruz	Não
	Novo	Blau	Não
Alfainterferona 2B	Novo	Fiocruz	Não
Alfataliglicerase	Novo	Fiocruz	Não
Betainterferona 1A	Novo	Fiocruz	Sim
Etanercepte	Comparabilidade	Fiocruz	Sim
Filgrastim	Comparabilidade	Eurofarma	Sim**
	Novo	Blau	Não
Infliximabe	Novo	Fiocruz	Sim
Insulina glargina	Comparabilidade	Biommm	Não
Insulina humana inalável	Novo	Biommm	Não
Insulina NPH	Novo	Fiocruz	Não
Insulina humana regular	Comparabilidade	EMS	Não
	Novo	Fiocruz	Não
	Novo	IVB	Não
Insulina isofana	Comparabilidade	EMS	Não
Nimotuzumabe	Novo	Eurofarma	Não
Rituximabe	Comparabilidade	Libbs	Sim
Somatropina	Comparabilidade	Cristália	Sim
	Novo	Aché	Não
Trastuzumabe	Novo	Tecpar	Sim
	Comparabilidade	Libbs	Sim

Fonte: Elaboração própria, com base em informações da Anvisa, disponíveis no site e em tabulações especiais: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 30 nov. 2019.

* “Novo” inclui registros anteriores à RDC 55/2010, licenciamento e transferência de originadores.

** A Eurofarma firmou PDP em parceria com Bio-Manguinhos em 2013, extinta em 2018.

Os preços médios pagos pelo SUS por medicamentos biotecnológicos, expressos em dólar ou em reais, caíram entre os triênios 2014-2016 e 2017-2019. A queda se deu em quase todos os medicamentos de maior peso nas compras públicas centralizadas. Houve crescimento dos preços expressos em reais de apenas dois medicamentos, ambos com apenas um registro no Brasil – galsulfase e idursulfase. Os anticorpos monoclonais eculizumabe, palivizumabe e golimumabe também têm apenas um registro, embora seus preços tenham caído. A queda expressiva no preço do eculizumabe é explicada pela regulação da Cmed, que estabeleceu o preço-teto apenas em 2018. Nos casos do palivizumabe e do golimumabe, a redução de preços parece ser explicada pelos efeitos sugeridos em Quintiles/IMS (2017) e apresentados na primeira seção: pela ampliação da concorrência nos mercados relevantes e por reação das empresas originadoras à concorrência iminente. O preço em real da apresentação de 440 mg do trastuzumabe, por sua vez, permaneceu praticamente constante (Tabela 4).

Tabela 4 | Variação dos valores unitários médios de aquisição de medicamentos biotecnológicos com maior peso nas compras dos SUS (= 84%) entre os triênios 2014-2016 e 2017-2019 (preços correntes e conversão pela taxa de câmbio média do mês da aquisição)

Medicamento	Apresentação	Principais indicações	Variação (US\$)	Variação (R\$)
Adalimumabe	40 mg/ml – sol. injetável	Artrite reumatoide	-17%	-3%
Eculizumabe	10 mg/ml – sol. injetável	Síndrome hemolítico-urêmica	-40%	-35%
Etanercepte	25 mg – pó líofilo	Artrite reumatoide	-33%	-20%
	50 mg – sol. injetável		-34%	-22%
Trastuzumabe	440 mg – pó líofilo	Câncer de mama	-28%	2%
	150 mg – pó líofilo		-19%	-4%

(Continua)

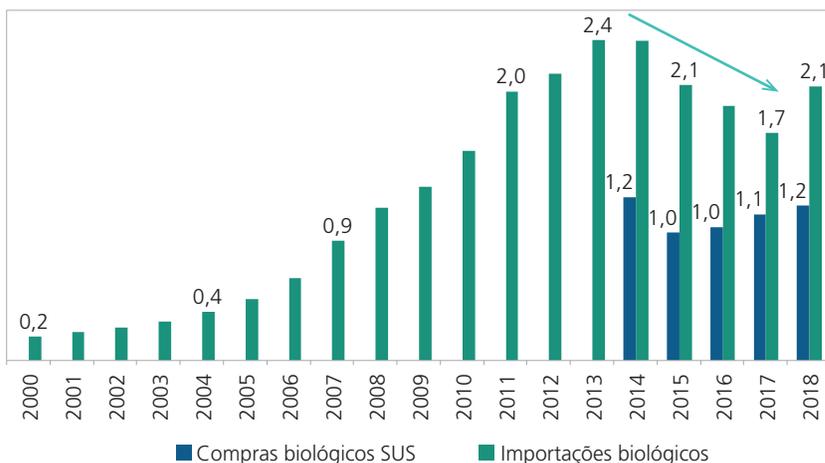
(Continuação)

Medicamento	Apresentação	Principais indicações	Varição (US\$)	Varição (R\$)
Infliximabe	100 mg – pó líofilo	Doença de Chron	-24%	-11%
Galsulfase	1 mg/ml – concentrado para perfusão injetável	Mucopolissacaridose VI	-3%	20%
Palivizumabe	50 mg – pó líofilo	Doença respiratória VSR	-28%	-14%
	100 mg/ml – sol. injetável		-16%	-6%
Betainterferona 1A	30 mcg – pó líofilo	Esclerose múltipla	-35%	-18%
	22 mcg – sol. injetável		-37%	-12%
	44 mcg – sol. injetável		-50%	-12%
Idursulfase	2 mg/ml – sol. para infusão venosa	Síndrome de Hunter (mucopolissacaridose III)	-5%	12%
Golimumabe	50 mg/ml – sol. injetável	Artrite reumatoide	-27%	-11%
Rituximabe	10 mg/ml – sol. injetável	Artrite reumatoide	-17%	-2%

Fonte: Elaboração própria, com base em dados do Painel de Compras do Governo Federal (<https://www.comprasgovernamentais.gov.br/>) e de Ipeadata (<http://www.ipeadata.gov.br/Default.aspx>). Acesso em: 30 nov. 2019.

A redução de preços pode explicar a queda do valor das importações de biofármacos a partir de 2014, depois de 14 anos de crescimento contínuo. No entanto, o valor de compras do SUS diminuiu apenas no primeiro ano, em magnitude menor que a redução das importações, e voltou a crescer nos anos seguintes (Gráfico 8). Esse comportamento sugere que a queda das importações foi resultado de redução do valor consumido no mercado privado, no qual o preço menor não necessariamente amplia o acesso na mesma proporção. No caso do SUS, ao contrário, a redução nos preços foi compensada pelo aumento do acesso em alguns medicamentos, mas principalmente na ampliação do rol de medicamentos adquiridos. Como a maior parte das certificações de plantas produtivas no país é recente, estima-se que o maior impacto da política sobre importações ainda esteja por vir.

Gráfico 8 | Importação e compras centralizadas do SUS de medicamentos biotecnológicos, 2000-2018 (US\$ bilhões)



Fonte: Elaboração própria, com base em tabulações especiais do Grupo Farma Brasil, em dados do Painel de Compras do Governo Federal (<https://www.comprasgovernamentais.gov.br/index.php/painel-de-compras-de-governo>) e de Ipeadata (<http://www.ipeadata.gov.br/Default.aspx>). Acesso em: 30 nov. 2019.

Conclusão

A ascensão da biotecnologia farmacêutica no tratamento de doenças raras e complexas impactou de forma significativa o orçamento e a vulnerabilidade do SUS. Especialmente a partir da década de 2010, foi formulada uma série de políticas públicas voltadas à internalização dessa base produtiva, visando a diminuição dos preços de biofármacos, a sustentabilidade do sistema público de saúde e o fomento à inovação tecnológica. Dado o horizonte de expiração de patentes, essas políticas acabaram sendo mais direcionadas à produção de biossimilares. Havia, ainda, a percepção de que a aposta de farmacêuticas maduras na nova rota tecnológica era condição para desenvolver o ecossistema

de inovação em biotecnologia. A formação de um tecido produtivo de medicamentos biossimilares consolidaria a demanda por serviços técnicos especializados e constituiria uma etapa necessária ao acúmulo de competências para inovar.

Ao longo desse período, foram postos em marcha diversos projetos envolvendo empresas privadas e laboratórios públicos, viabilizados, ao menos parcialmente, pela ação coordenada das políticas públicas. As políticas regulatórias e de financiamento estiveram diretamente associadas às compras públicas centralizadas no MS, por meio de PDPs – compromissos de compra associados a projetos de absorção de tecnologia de produção de produtos estratégicos para o SUS. O BNDES criou um subprograma específico, o BNDES Profarma Biotecnologia, e foi responsável, ao lado da Finep, pela maior parte do financiamento de plantas produtivas envolvidas em projetos de PDPs de biofármacos. Além do marco regulatório inicial para o registro de biossimilares, instituído pela RDC 55/2010 (ANVISA, 2010b), a Anvisa acompanhou os processos de transferência tecnológica em empresas e laboratórios públicos, simplificou as normas para registros intermediários e garantiu celeridade à análise de processos associados às PDPs.

O compromisso de compras públicas e a oferta de *funding* em volume e condições adequadas parecem ter sido fundamentais para mitigar o risco de mercado e viabilizar investimentos em capacidade produtiva – cresceu a participação de projetos de biofármacos no total de PDPs e da biotecnologia nos desembolsos do BNDES para a indústria da saúde. Como resultado, quatro plantas industriais de biofármacos foram certificadas nos últimos seis anos, além de outras três em construção com previsão de certificação nos próximos dois anos, e de diversas plantas de etapas finais da cadeia de produção de

injetáveis estéreis. Há 25 biossimilares registrados sob padrões internacionais, dos quais nove por instituições brasileiras. Cabe notar que praticamente todos os registros nacionais de anticorpos monoclonais são resultado de PDPs, sugerindo que a política pública foi determinante para as empresas incluírem esses biofármacos mais complexos em suas estratégias. Houve, ainda, redução expressiva nos preços de biofármacos adquiridos pelo SUS, tanto em dólar quanto em reais, e redução no valor das importações.

Na medida em que o principal objetivo das políticas era fortalecer o tecido produtivo na biotecnologia farmacéutica, a quantidade expressiva de plantas industriais certificadas é resultado relevante. No entanto, como as certificações e os registros são recentes, e a maior parte das transferências tecnológicas das PDPs de biológicos ainda não se completou, não é possível, no momento, uma avaliação mais robusta do impacto sobre o ecossistema de inovação. Apesar dos avanços na interação entre empresas, universidades e ICTs brasileiras, a relação entre o sistema de C&T e o setor produtivo ainda é um desafio. É possível afirmar, contudo, que houve ganhos de competência em controle de qualidade, na adequação a exigências regulatórias, em ensaios clínicos e farmacovigilância, no desenvolvimento de processos e, em alguns casos, no desenvolvimento de produtos biológicos. A qualificação da mão de obra também avançou, principalmente com iniciativas de capacitação interna às empresas. O atual cenário da indústria de medicamentos biológicos no Brasil é significativamente distinto do de dez anos atrás.

As estratégias adotadas pelas empresas variaram em função dos conhecimentos prévios, dos perfis de aversão ao risco e de propensão a inovar e dos tipos de acordos que foram realizados com empresas estrangeiras para aquisição de tecnologia. Algumas focaram acordos com empresas

originadoras e *big pharmas*, de modo a acelerar o processo de absorção produtiva. Nessas empresas, a incorporação de competências concentrou-se em processos e foi direcionada à redução do risco regulatório. Outras fizeram acordos com empresas emergentes ou universidades, com produtos ainda em desenvolvimento, o que permitiu o acúmulo de conhecimento associado a essas etapas. Houve ainda apostas em modelos híbridos, a partir da visão de composição de portfólio no longo prazo, com investimento simultâneo na transferência de tecnologia para acesso ao mercado de biossimilares e na prospecção de projetos de biofármacos inovadores. A diversidade de estratégias do setor privado para entrada na biotecnologia revela êxito das políticas públicas em apontar direções (rota tecnológica) sem limitar ou condicionar o comportamento empresarial (estratégia de entrada).

Os laboratórios oficiais, por sua vez, concentraram-se na absorção do *know-how* do processo produtivo e do componente estratégico, o BCM, havendo poucos casos em que se propuseram a internalizar a produção do IFA. Há, porém, dúvidas sobre a capacidade de manter e atualizar competências tecnológicas com pouco investimento em infraestrutura de produção. Embora o financiamento público não reembolsável às ICTs, com destaque para o BNDES Funtec e os fundos setoriais, tenha contribuído para a construção de algumas infraestruturas básicas e o fortalecimento de competências nos laboratórios públicos, restrições orçamentárias, de acesso a recursos financeiros e humanos, além de flexibilidade na gestão, continuam a ser obstáculos para a realização de investimentos nessas instituições.

Apesar dos bons resultados, foram identificadas fragilidades na condução das políticas, que demandam atenção e correção de rumos. No âmbito das compras públicas, é necessário aprimorar o processo de incorporação de medicamentos biotecnológicos na lista de produtos

estratégicos, chegando a uma lista mais enxuta, com foco e critérios explícitos. São desejáveis, também, mecanismos de seleção de PDPs que permitam levar em conta escalas mínimas eficientes na divisão do mercado de compras públicas e economias de escopo associadas à adequação dos portfólios dos laboratórios oficiais e das empresas às diferentes plataformas tecnológicas. A inobservância desses critérios serviu de justificativa para mudanças posteriores, nem sempre seguindo o rito e a estrutura de governança da política definidos inicialmente, o que gerou grande instabilidade. A insegurança jurídica foi apontada por todos os atores como o principal obstáculo para o desenvolvimento da biotecnologia no país.

Dificuldades de governança e a descontinuidade de decisões envolvendo as compras públicas geraram insegurança nas empresas privadas e nos laboratórios públicos, com adiamento ou revisão de investimentos. Empresas que já haviam investido precisaram diversificar o portfólio para ocupar capacidade produtiva ou antecipar receitas com o licenciamento de medicamentos importados. Aquelas cujos portfólios já eram diversificados, combinando produtos voltados aos mercados público e privado, em plataformas flexíveis e escaláveis, se mostraram mais preparadas para lidar com a instabilidade da demanda pública. A transição para um marco normativo mais estável das PDPs – portaria interministerial ou lei – contribuiria para reduzir a insegurança. É preciso, também, coordenar a interpretação das normas pelas organizações envolvidas e pelos órgãos de controle, especialmente quanto ao compromisso de compra, a fim de garantir alguma segurança jurídica aos contratos.

No campo regulatório e de compras públicas, o posicionamento claro do país quanto à intercambialidade é crítico para viabilizar os investimentos

já realizados e para que o efeito sobre preços se sustente. O debate sobre a intercambialidade persiste, tendo em vista a complexidade do desenvolvimento de medicamentos biotecnológicos. Diferentemente dos genéricos, até o momento a prerrogativa da decisão de substituição é dos médicos e do MS. A recomendação da Anvisa, em manifestação recente, sugere que se evitem múltiplas trocas para facilitar a rastreabilidade em condutas de farmacovigilância.

A estruturação de um sistema unificado para registro das informações clínicas nos sistemas público e privado traria maior segurança à intercambialidade. Campanhas de informação sobre biossimilaridade para médicos e pacientes também são importantes, nos moldes das campanhas realizadas para a difusão dos medicamentos genéricos. Empresas desenvolvedoras de biossimilares no Brasil e no mundo têm conduzido ensaios e campanhas de informação para demonstrar clinicamente a segurança e a eficácia de trocas simples e de múltiplas trocas, com resultados favoráveis.

A análise dos números do setor e as entrevistas com os principais atores sugerem que as políticas foram mais efetivas quando houve coordenação de iniciativas entre órgãos da administração federal e agências públicas, principalmente, no âmbito do Gecis. O avanço em direção a políticas mais direcionadas à inovação ainda é um desafio, especialmente à integração entre o setor produtivo e o sistema de C&T (universidades, ICTs e EBTs). A manutenção da visão sistêmica das políticas públicas e a interação contínua entre todas as organizações envolvidas são fundamentais para o avanço da capacitação produtiva voltada às necessidades do SUS. A reativação ou a reformulação de instâncias de coordenação entre políticas públicas seria um passo importante nessa direção.

Referências

- ABREU, J. C. *Prospecção tecnológica aplicada na otimização da concessão de patentes no Brasil: estudo de caso em patentes de medicamentos imunossuppressores*. 2017. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, 2017.
- AGBOGBO, F. K. *et al.* Current perspectives on biosimilars. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, [S.l.], n. 46, p. 1.297-1.311, 17 jul. 2019.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 80, de 18 de março de 2002*. Brasília, 2002. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_80_2002_COMP.pdf/f48cb5be-2114-445e-976d-0553b0cc0009. Acesso em: 15 abr. 2020.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 4 de novembro de 2010*. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento e procedimentos relacionados aos processos de registro e pós-registro no Brasil de medicamentos produzidos mediante parcerias público-público ou público-privado e transferência de tecnologia. Brasília, 2010a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_47_2010_COMP.pdf/c4b55d74-96b6-4188-8cf2-dd8cb0b5bbd6. Acesso em: 15 abr. 2020.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55, de 16 de dezembro de 2010*. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Brasília: Anvisa, 2010b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acesso em: 15 abr. 2020.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 2, de 2 de fevereiro de 2011*. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para acompanhamento, instrução e análise dos processos de registro e pós-registro, no Brasil, de medicamentos produzidos mediante parcerias público-público ou público-privado e transferência de tecnologia de interesse do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954201/RDC_02_2011_COMP.pdf/c25efe5b-8620-467b-9e6d-08ba04aa0444. Acesso em: 15 abr. 2020.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 50, de 13 de setembro de 2012. Dispõe sobre os procedimentos no âmbito da ANVISA para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias objetos de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo público-público ou público-privado de interesse do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3428466/RDC_50_2012_.pdf/f02c60ba-19f4-4e04-b629-e4ef12e4b5b4. Acesso em: 15 abr. 2020.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 29 de maio de 2014. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências. Brasília: Anvisa, 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3149215/%281%29RDC_31_2014_COMP.pdf/9416f002-27cf-440d-b9e4-70976bb46ddc. Acesso em: 15 abr. 2020.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO). *Nota de Esclarecimento nº 3, de 27 de junho de 2017.* Brasília: Anvisa, 2017a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017++Medicamentos+Biol%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c?version=1.0>. Acesso em: 15 abr. 2020.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução*

da Diretoria Colegiada (RDC) nº 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2017b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d44e64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094. Acesso em: 15 abr. 2020.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

Informações Analíticas. Brasília, 2019. Disponível em: <http://portalanalitico.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 30 nov. 2019.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. Department of Health. *Biosimilar uptake*

drivers. Australia, 2019a. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/general/biosimilars/biosimilar-uptake-drivers-q-and-a.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2019.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. Department of Health. *Biosimilar awareness*

initiative. Australia, 8 jun. 2019b. Disponível em: <https://www1.health.gov.au/>

internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-awareness-initiative. Acesso em: 7 nov. 2019.

BLAUVELT, A. *et al.* Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *British Journal of Dermatology*, [S.l.], v. 179, n. 3, p. 623-631, 2018.

BRASIL. Casa Civil da Presidência da República. *Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993*. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 1993.

BRASIL. Casa Civil da Presidência da República. *Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996*. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília: Diário Oficial da União, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 978, de 16 de maio de 2008*. Dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde, e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista. Brasília: Diário Oficial da União, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012*. Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Brasília: Diário Oficial da União, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria GM/MS nº 2.531, de 12 de novembro de 2014*. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Brasília: Diário Oficial da União, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 542, de 17 de fevereiro de 2017*. Define a redistribuição dos projetos para a produção de anticorpos monoclonais e etanercept. Brasília: Diário Oficial da União, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 704, de 8 de março de 2017*. Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos dos anexos a esta Portaria. Brasília: Diário Oficial da União, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 1.992, de 3 de agosto de 2017*. Define o resultado da análise técnica dos projetos para a produção de anticorpos monoclonais etanercepte para o ano de 2017. Brasília: Diário Oficial da União, seção 1, n. 149, p. 23, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria nº 1.993, de 3 de agosto de 2017*. Define o resultado da análise técnica dos projetos para a produção de insulinas para o ano de 2017. Brasília: Diário Oficial da União, seção 1, n. 149, p. 23, 2017d.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. *Acórdão nº 1.710/2017*. Relatório de auditoria. Fiscalização para avaliar a regularidade das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) firmadas pelo Ministério da Saúde, por laboratórios oficiais e por empresas privadas. Denúncia apensada julgada parcialmente procedente. Determinações e recomendações. Brasília, DF, 2017e. Disponível em: <https://contas.tcu.gov.br/pesquisaJurisprudencia/#/detalhamento/11/PDP/ANOACORDAO%253A2017/DTRELEVANCIA%2520desc%252C%2520NUMACORDAOINT%2520desc/false/7/false>. Acesso em: 8 abr. 2020.

CADE – CONSELHO ADMINISTRATIVO DE DEFESA ECONÔMICA. *Perguntas gerais sobre defesa da concorrência*. 2016. Disponível em: <http://www.cade.gov.br/servicos/perguntas-frequentes/perguntas-gerais-sobre-defesa-da-concorrencia>. Acesso em: 6 nov. 2019.

DAVIO, K. *New Zealand's pharmac proposes funding only biosimilar epoetin alfa*. [S.l.], 4 set. 2018. Disponível em: <https://www.centerforbiosimilars.com/news/new-zealands-pharmac-proposes-funding-only-biosimilar-epoetin-alfa>. Acesso em: 7 nov. 2019.

DOLINAR, R. O. WHO leadership in public safety on biosimilars to be commended. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, [S.l.], v. 2, n. 4, p. 167-167, 15 dez. 2013.

DOLINAR, R. O.; REILLY, M. S. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice – survey findings among European physicians. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 58-62, 15 jun. 2014.

DUKES, M. N. G. *Drugs and money: prices, affordability and cost containment*. [S.l.]: IOS Press, 2003.

EFPIA – EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS. *The Pharmaceutical Industry in Figures 2019*. Disponível

em: <https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf>. Acesso em: 12 set. 2019.

EMAINFO. *Biosimilar medicines in the EU*. European Medicines Agency, 13 set. 2018. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?list=PL7K5dNgKnawb3lQri7lIr5wbaWxP7ljQJ&v=YPIvVl4xwFg>. Acesso em: 7 nov. 2019.

EMERTON, D. A. Profitability in the biosimilars market: can you translate scientific excellence into a healthy commercial return? *BioProcess International*, [S.l.], v. 11, n. 6, p. 6-14, 2013. 102 p. Disponível em: https://biosimilarz.files.wordpress.com/2013/06/bpi_a_131106supar01_212417a.pdf. Acesso em: 8 abr. 2020.

EVENS, R. Pharma success in product development: does biotechnology change the paradigm in product development and attrition? *The AAPS Journal*, EUA, v. 18, n. 1, p. 281-285, jan. 2016.

EVENS, R.; KAITIN, K. The evolution of biotechnology and its impact on health care. *Health Affairs*, [S.l.], v. 34, n. 2, p. 210-219, 1º fev. 2015. Disponível em: <https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2014.1023>. Acesso em: 25 set. 2019.

FDA – U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *2018 New Drug Therapy Approvals*. Jan. 2019. Disponível em: https://www.fda.gov/files/drugs/published/New-Drug-Therapy-Approvals-2018_3.pdf. Acesso em: 13 nov. 2019.

FTC – FEDERAL TRADE COMMISSION. *Emerging health care issues: follow-on biologic drug competition*. Washington, D.C., 1º jun. 2009. Disponível em: <https://www.ftc.gov/reports/emerging-health-care-issues-follow-biologic-drug-competition-federal-trade-commission-report>. Acesso em: 3 out. 2019.

GABI – GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE. Patents expiry dates for biologicals: 2018 update. *Gabi Journal*, [S.l.], 15 fev. 2019. Disponível em: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html>. Acesso em: 12 set. 2019.

GADELHA, C. A. G. The health industrial complex and the need of a dynamic approach on health economics. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 521-535, 2003.

GADELHA, C. A. G.; COSTA, L. S.; MALDONADO, J. O complexo econômico-industrial da saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 46, p. 21-28, 18 dez. 2012.

GAMBARDELLA, A. The economic value of patented inventions: thoughts and some open questions. *International Journal of Industrial Organization*, [S.l.], v. 31, n. 5, p. 626-633, 1º set. 2013.

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

GRIFFITHS, C. E. M. *et al.* The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*, [S.l.], v. 176, n. 4, p. 928-938, 2017.

HARVEY, R. D. *et al.* How will the cost of biosimilars affect patients' willingness to receive them? *Journal of Clinical Oncology*, [S.l.], v. 37, n. 15_suppl, p. e18338-e18338, 20 maio 2019.

INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. *Relatório de Atividades INPI 2017*. Rio de Janeiro, 2018.

IQVIA INSTITUTE. *Emerging biopharma's contribution to innovation: assessing the impact*. Jun. 2019. Disponível em: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/emerging-biopharmas-contribution-to-innovation>. Acesso em: 12 set. 2019.

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

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

MULLARD, A. 2018 FDA drug approvals. *Nature Reviews*, [S.l.], v. 18, p. 85-89, fev. 2019.

O'CALLAGHAN, J. *et al.* Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, [S.l.], v. 75, n. 1, p. 1-11, 1º jan. 2019.

PARK, Y.; PARK, G. A new method for technology valuation in monetary value: procedure and application. *Technovation*, [S.l.], v. 24, n. 5, p. 387-394, 1º maio 2004.

PFIZER BIOSIMILARS. *Biosimilar development*. July, 2019. Disponível em: <https://www.pfizerbiosimilars.com/biosimilars-development>. Acesso em: 4 out. 2019.

PHARMACOMPASS. *Top drugs and pharmaceutical companies of 2018 by revenues*. 18 abr. 2019. Disponível em: <https://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/top-drugs-and-pharmaceutical-companies-of-2018-by-revenues>. Acesso em: 22 out. 2019.

PhRMA – PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA. *2019 PhRMA Annual Membership Survey*. 17 jul. 2019. Disponível em: <https://www.phrma.org/Report/2019-PhRMA-Annual-Membership-Survey>. Acesso em: 12 nov. 2019.

PIMENTEL, V. P. Parcerias para o desenvolvimento produtivo de medicamentos no Brasil sob a ótica das compras públicas para inovação: 2009-2017. Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

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

QUINTILES/IMS, Q. *The impact of biosimilar competition in Europe*. United Kingdom: Quintiles/IMS, maio 2017. Disponível em: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/23102/attachments/1/translations/en/renditions/native>. Acesso em: 5 set. 2019.

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

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

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.

REZENDE, K. Complexo Industrial da Saúde: os desafios da Indústria farmacêutica e de saúde no Brasil. *In: FORUM DE DEBATES BRASILIANAS.ORG*, 31º, 2013, Brasília, 2013. Disponível em: https://jornalggm.com.br/sites/default/files/documentos/kellenrezendeministeriosaude_0.pdf. Acesso em: out. 2019.

SCHIESTL, M.; ZABRANSKY, M.; SÖRGEL, F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, [S.l.], v. 11, p. 1.509-1.515, 16 maio 2017.

SHINA, S. Top developments in biosimilars during 2018. *GABI Journal*, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 32-39, 2019.

VARGAS, M. *et al.* Parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs-MS): contexto atual, impactos no sistema de saúde e perspectivas para a política industrial e tecnológica na área de saúde. *Saúde Amanhã*, dez. 2016. (TD nº 20).

WALSH, G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nature Biotechnology*, [S.l.], v. 36, p. 1.136-1.145, 6 dez. 2018.

Apêndice

Projetos em biotecnologia para a saúde apoiados pelo BNDES:

INSTITUTO BUTANTAN/2008 – Conclusão do desenvolvimento das vacinas para rotavírus, dengue e leishmaniose canina, além de apoio aos respectivos testes clínicos, com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=61189445000156&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=08201151

FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO DE PROJETOS, PESQUISAS E ESTUDOS TECNOLÓGICOS (COPPETEC)/2008 – Desenvolvimento de tecnologias inovadoras para a produção de três biofármacos recombinantes de utilização em hematologia/hemoterapia: os fatores de coagulação sanguínea VII e IX, e o fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=72060999000175&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=08201341

ASSOCIAÇÃO PARANAENSE DE CULTURA (APC)/2009 – Estruturação do Centro de Terapia Celular da PUC/PR para o desenvolvimento de tecnologias de cultivo e manipulação de células-tronco e disponibilização de células-tronco mesenquimais e progenitoras endoteliais para a Rede Nacional de Terapia Celular, com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=76659820000151&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=09205911

FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO (FUNDHERP)/2009 – Estruturação do Centro de Desenvolvimento de Tecnologia para Terapia Celular da Fundherp para o desenvolvimento de tecnologias de cultivo e manipulação de células-tronco e disponibilização de células-tronco mesenquimais para a Rede Nacional de Terapia Celular, com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=60255791000122&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=09207061

FUNDAÇÃO DE APOIO À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FUSP)/2010 – Estruturação do Núcleo de Terapia Celular e Molecular (Nucel) da USP para o desenvolvimento de tecnologias de cultivo e manipulação de células-tronco e disponibilização de células-tronco embrionárias e mesenquimais adultas para a Rede Nacional de Terapia Celular, com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=6831483000127&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=09210661

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)/2010 – Implantação de laboratório de apoio tecnológico à produção de insulina humana recombinante em Farmanguinhos/Fiocruz, no Rio de Janeiro/RJ, com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=02385669000174&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=09215421

FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO DE PROJETOS, PESQUISAS E ESTUDOS TECNOLÓGICOS – (COPPETEC)/FUNDAÇÃO DE APOIO À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (FUSP)/2011 – Estruturação do Laboratório Nacional de Células-Tronco Embrionárias (Lance) para o desenvolvimento de tecnologias de produção, manipulação e diferenciação de células-tronco humanas pluripotentes (embrionárias e induzidas) e disponibilização dessas células-tronco para a Rede Nacional de Terapia Celular, com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=72060999000175&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=10200511

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=6831483000127&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=10200521

BIOMM/2011 – Implantação de uma unidade industrial biofarmacêutica para desenvolvimento, produção e comercialização de insulina e outros biofármacos, em Nova Lima (MG).

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=04752991000110&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=13204161

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=04752991000110&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=13204171

CRISTÁLIA/2011 – Pesquisa e desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, incluindo medicamentos de base biotecnológica.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=44734671000151&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=11201731

EUROFARMA/2011 – Desenvolvimento de medicamentos inovadores, primeiros medicamentos genéricos similares e biossimilares e produção de medicamentos licenciados, ainda inéditos no país.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=61190096000192&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=11201721

FUNDAÇÃO ATAULPHO DE PAIVA/2011 – Conclusão da implantação de nova planta industrial para a produção da vacina BCG.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=33485939000142&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=10220991

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)/INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DO PARANÁ/2012 – Desenvolvimentos de kit multiteste utilizando a plataforma de microarranjos líquidos, no âmbito do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=02385669000174&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=11213281

INSTITUTO BUTANTAN/2012 – Desenvolvimento de vacinas BCG Recombinante – Pertussis, novas vacinas contra Pertussis e novo processo para vacina contra *Haemophilus influenzae b* com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=61189445000156&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=11203221

LIBBS/2013 – Construção da planta produtiva de biofármacos e condução de ensaios clínicos de medicamentos biotecnológicos e investimento social voltado para a comunidade.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=61230314000175&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=13212801

INSTITUTO BUTANTAN/INSTITUTO DE PESQUISAS TECNOLÓGICAS DO ESTADO DE SÃO PAULO/2013 – Desenvolvimento de produto e escalonamento de processo para obtenção de medicamento biotecnológico inovador para o tratamento do câncer e desordens hemostáticas (amblyomin-X), com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=61189445000156&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=13207111

MONTE TABOR CENTRO ÍTALO BRASILEIRO DE PROMOÇÃO SANITÁRIA/2013 – Desenvolvimento de protocolos terapêuticos baseados em terapias celulares para o tratamento de lesões raquimedulares de diversas origens.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=13926639000144&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=12214481

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)/2014 – Equipagem da Planta de Protótipos do Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnósticos (CIPBR), localizado no Rio de Janeiro (RJ), com recursos do Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=02385669000174&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=13214311

ORYGEN/2015 – Implantação de uma unidade industrial para desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos biológicos em São Carlos, SP, suporte às atividades de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos biológicos da empresa e investimento social voltado para a comunidade.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfcnpj=16530067000178&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=15208241

FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA (FFM) DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (HCFMUSP)/2015 – Realização de estudos clínicos de fases I e IIA referentes ao desenvolvimento de vacina para prevenção de febre reumática e doença reumática cardíaca, com recursos do BNDES Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=56577059000100&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=14211591

INSTITUTO BUTANTAN/2016 – Apoio ao desenvolvimento de vacina tetravalente contra a dengue – ensaio clínico Fase III e construção da planta de escalonamento, situada em São Paulo (SP), com recursos do BNDES Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=61189445000156&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=16207401

BIONOVIS/2016 – Implantação de uma unidade industrial para desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos biológicos, em Valinhos (SP), suporte às atividades de desenvolvimento de medicamentos biológicos e investimento social voltado para a comunidade.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=12320079000117&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=15208671

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)/2016 – Apoio ao plano da Fiocruz de enfrentamento da emergência de saúde pública nacional representada pelo vírus da zica, com recursos do BNDES Fundo Tecnológico – BNDES Funtec.

https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Galerias/Convivencia/Consuta_operacoes/consulta_unificada.html?cpfnpj=02385669000174&nome=&operacao=operacao_direta&contrato=16206961