



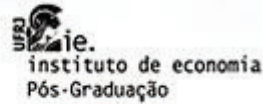
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias
e Desenvolvimento

CAIO VICTOR MACHADO FRANÇA DO NASCIMENTO

ANÁLISE DOS DIRECIONADORES DE VALOR DE FÁRMACOS
DESENVOLVIDOS POR INSTITUIÇÕES ACADÊMICAS BRASILEIRAS

Rio de Janeiro

2018



Análise dos direcionadores de valor de fármacos desenvolvidos por instituições acadêmicas brasileiras

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito ao doutoramento em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, na Área de Concentração de Inovação, Propriedade Intelectual e Desenvolvimento.

Aluno: Caio Victor Machado França do Nascimento

Orientadora: Prof. Dra. Cláudia Inês Chamas

Rio de Janeiro

2018

CAIO VICTOR MACHADO FRANÇA DO NASCIMENTO

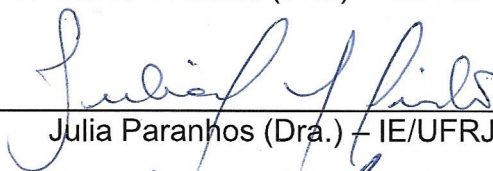
Análise dos direcionadores de valor de fármacos desenvolvidos por instituições
acadêmicas brasileiras

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de
Economia da Universidade Federal do Rio de
Janeiro como requisito ao doutoramento em
Políticas Públicas, Estratégias e
Desenvolvimento, na Área de Concentração de
Inovação, Propriedade Intelectual e
Desenvolvimento.

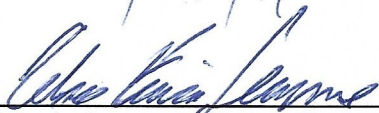
Aprovada em: ___/___/___



Cláudia Inês Chamas (Dra.) – CDTS/Fiocruz



Julia Paranhos (Dra.) – IE/UFRJ



Celso Funcia Lemme (Dr.) – Coppead/UFRJ



Roberto Silveira Reis (Dr.) – CDTS/Fiocruz



Pedro Lins Palmeira-Filho (Dr.) – Oben Consultoria

Rio de Janeiro

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

N244 Nascimento, Caio Victor Machado França do
Análise dos direcionadores de valor de fármacos desenvolvidos por instituições acadêmicas brasileiras / Caio Victor Machado França do Nascimento. – 2018.
199 p. ; 31 cm.

Orientador: Cláudia Inês Chamas.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2018.

Bibliografia: f. 126 – 150.

1. Inovação farmacêutica. 2. Direcionadores de valor. 3. Candidatos a fármaco. I. Chamas, Cláudia Inês, orient. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Economia. III. Título.

CDD 344.04

Dedico este trabalho às minhas mães, Glória, Cláudia e Luíza (*in memoriam*), que me permitiram construir uma base sólida sobre a qual pavimento meu caminho; e ao meu padrinho e referencial maior, Manoel Ricardo, a quem reputo grande parte da inspiração e da força para concluir mais este capítulo da minha formação pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, professora Cláudia Chamas, pela atenção, pelo direcionamento e incentivo, desde o momento em que me recebeu, ainda recém-mestre, para uma conversa informal, até o final desta trajetória. Um agradecimento também especial ao professor Celso Lemme, que gentilmente aceitou apoiar a construção desta tese e contribuiu magistralmente para o melhor enquadramento do trabalho. De Cláudia e Celso recebi o que acredito ser a “essência da crítica construtiva” – comentários e sugestões impecáveis tecnicamente e sempre acompanhados de boas doses de gentileza e incentivo.

Ainda no âmbito acadêmico, agradeço especialmente à professora Júlia Paranhos por ter sido a ponte de conhecimento que me permitiu unir meu treinamento de base, nas ciências biomédicas, e os novos conhecimentos em Economia Industrial e da Inovação. Obrigado também por generosamente me propiciar a oportunidade de colaborar em seus projetos e como tutor de sua disciplina.

No ambiente profissional, agradeço ao meu chefe e amigo, Luís Caroli, pelo apoio, pelas conversas, grandes ideias, pela compreensão e por oferecer gentilmente uma sala com ar-condicionado, café, água e biscoitos, como subsídio ao meu melhor desempenho na escrita da tese.

Agradeço às minhas mães Glória e Cláudia (madrinha), pelo apoio, carinho e incentivo constantes. À minha avó Luiza, que, com toda sua simplicidade, mostrou com exemplos, carinho e bênçãos a diferença entre ensino e educação. Ao meu padrinho, Manoel Ricardo, por ser, desde quando minha memória alcança, minha maior referência pessoal e profissional. Aos meus primos Luiz Felipe, Raphael e Camilla, pelo companheirismo incondicional, pelas boas conversas (tanto as inteligentes quanto as estúpidas) e por também serem referências importantes ao longo do caminho.

Por fim, agradeço às pessoas que estiveram comigo em grande parte desta jornada, contribuíram de maneira ímpar, mas, infelizmente, não estarão presentes na linha de chegada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diferentes perspectivas sobre o valor gerado pelo desenvolvimento de um novo medicamento. Fonte: adaptado de Brown e Allport (2010).....	6
Figura 2: Fluxo de atividades para descoberta de novos candidatos a fármaco. Fonte: adaptado de Nwaka e Ridley (2003).	19
Figura 3: Atividades e testes realizados nas fases pré-clínica e clínica do desenvolvimento de novos medicamentos. Fonte: adaptado de Nwaka e Ridley (2003).....	21
Figura 4: Taxa de sucesso por etapa da P&D de NEMs. Fonte: adaptado de Bunnage (2011).....	28
Figura 5: Relação genérica entre risco e valor de projetos de P&D conforme o tempo de desenvolvimento da tecnologia. Fonte: adaptado de Stevens (2016).	33
Figura 6: Métodos quantitativos de valoração de ativos intangíveis classificados em ordem crescente de complexidade. Fonte: modificado de Pitkethly (1997).	35
Figura 7: Fatores de natureza tecnológica, comercial e legal, depreendidos de documentos patentários, que determinam o potencial de valor de patentes farmacêuticas a priori. Fonte: modificado de Ni e colaboradores (2015).	45
Figura 8: Percurso da geração de valor a partir de direcionadores de valor secundários (e.g. ativos intangíveis e, dentro destes, patentes). Fonte: Elaboração própria a partir de Wendee (2011).	49
Figura 9: Aspectos técnicos que são determinantes para o sucesso (registro e comercialização) de NEMs. Segundo Cook e colaboradores, os 5 <i>R</i> 's: <i>right target</i> (alvo farmacológico), <i>right tissue</i> (tecido alvo), <i>right safety</i> (perfil de segurança), <i>right patients</i> (população alvo), <i>right commercial potential</i> (mercado alvo). Fonte: elaboração própria a partir de Cook e colaboradores (2014) e Ganshaw e colaboradores (2012); grifos próprios.....	54
Figura 10: Benefícios derivados da interação entre instituições acadêmicas e empresas farmacêuticas. Fonte: modificado de Lessl e Douglas (2010). Grifo próprio.	59

Figura 11: Amplitude da interação entre indústria farmacêutica e instituições acadêmicas conforme o potencial inovador do objeto da relação. Fonte: adaptado de Lessl e Douglas (2010).....	60
Figura 12: Esquema representativo do processo de filtragem das tecnologias analisadas. Fonte: elaboração própria.	82
Figura 13: Fluxo de propostas recebidas entre setembro de 2012, quando a companhia iniciou sua operação, e dezembro de 2016. Fonte: elaboração própria.	87
Figura 14: Propostas recebidas e analisadas pela Biozeus segundo a classe da instituição proponente. Fonte: elaboração própria.	88
Figura 15: Número de instituições quanto ao tipo da entidade. Fonte: elaboração própria.	89
Figura 16: Propostas recebidas e analisadas pela Biozeus segundo a natureza jurídica da instituição proponente. Fonte: elaboração própria.	91
Figura 17: Distribuição das instituições proponentes e dos projetos acessados pela Biozeus por unidade da Federação. Fonte: elaboração própria.	93
Figura 18: Enquadramento dos projetos recebidos pela Biozeus no escopo de atuação da companhia – candidatos a fármaco para uso humano. Fonte: elaboração própria.	95
Figura 19: Classificação das propostas não enquadradas no escopo de atuação da Biozeus Biopharmaceutical S.A. quanto ao objeto central da tecnologia. Fonte: elaboração própria.	96
Figura 20: Classificação das áreas terapêuticas visadas, segundo a transmissibilidade da doença alvo. Fonte: elaboração própria.	97
Figura 21: Números de projetos nas 10 áreas terapêuticas mais indicadas dentre as 26 compreendidas pelas propostas tratando de novos fármacos para uso humano, analisadas pelas Biozeus. Fonte: elaboração própria.	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Direcionadores de valor secundários pertinentes ao estágio de desenvolvimento de candidatos a fármaco concebidos em instituições acadêmicas	81
Tabela 2: ICTs que deram origem às tecnologias listadas na amostra analisada	90
Tabela 3: Lista das 10 ICTs com maior número de tecnologias na amostra analisada.....	94
Tabela 4: Enquadramento dos candidatos a fármaco amostrados frente aos direcionadores de valor pertinentes ao estágio acadêmico de desenvolvimento tecnológico	100
Tabela 5: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “ <i>necessidade médica</i> ”	101
Tabela 6: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “ <i>proteção intelectual</i> ”	103
Tabela 7: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “ <i>mecanismo de ação</i> ”	104
Tabela 8: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “ <i>diferencial competitivo</i> ”	105
Tabela 9: Deficiências em direcionadores de valor de candidatos a fármaco concebidos nas ICTs da amostra	106
Tabela 10: Perfil dos determinantes de valor de candidatos a fármaco que atraíram o interesse da Biozeus e foram eventualmente licenciados.....	107
Tabela 11: Projetos selecionados para integrar o portfólio da Biozeus e alinhamento aos direcionadores de valor selecionados.	108

LISTA DE ABREVIATURAS

BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPF	Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
FCD	Fluxo de Caixa Descontado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FTA	<i>Free Trade Area</i>
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
ICT	Instituição de Ciência e Tecnologia
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
IFPA	Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
INCT- INOFAR	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Fármacos
INPA	Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LN BIO	Laboratório Nacional de Biociências
MOA	<i>Mode of action</i>
NEM	Nova Entidade Molecular
NIT	Núcleo de Inovação Tecnológica
OMC	Organização Mundial do Comércio
OR	Opções Reais
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i>
PD	Farmacodinâmica
PK	Farmacocinética
PUC-RJ	Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
PUC-RS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RENORBIO	Rede Nordeste de Biotecnologia
TPP	<i>Trans-Pacific Partnership</i>
TRIPS	<i>Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
UCB	Universidade Católica de Brasília
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UEM	Universidade Estadual de Maringá
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UEZO	Centro Universitário Estadual da Zona Oeste
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFGD	Universidade Federal da Grande Dourados
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFMS	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos
UFSJ	Universidade Federal de São João del-Rei
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UFV	Universidade Federal de Viçosa

UnB	Universidade de Brasília
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UNIFAL	Universidade Federal de Alfenas
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UNIVASF	Universidade Federal do Vale do São Francisco
USP	Universidade de São Paulo
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>
VPL	Valor Presente Líquido

RESUMO

Nascimento, C.V.M.F. **Análise dos direcionadores de valor de fármacos desenvolvidos por instituições acadêmicas brasileiras.** Tese de Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento (PPED), área de concentração: Inovação, Propriedade Intelectual e Desenvolvimento (IPID). Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, 2018

O desenvolvimento de medicamentos inovadores é um processo longo, intensivo em recursos e permeado por incertezas. Devido à base científica, a comunidade acadêmica tem participação ímpar no ecossistema de inovação farmacêutica. No Brasil, academia e indústria são historicamente distantes. A literatura indica poucos casos de licenciamento de candidatos a fármaco de instituições acadêmicas brasileiras. Porém, as justificativas do afastamento apontam para aspectos operacionais de parte a parte, desconsiderando o alinhamento entre os atributos de candidatos concebidos em instituições acadêmicas brasileiras e as especificidades da geração de valor na indústria. Para analisar se novas substâncias bioativas concebidas pela comunidade acadêmica brasileira compreendem os aspectos técnicos imprescindíveis à inovação farmacêutica, o estudo foi construído sobre dois pilares. De um lado, a lista de tecnologias acessadas pela empresa Biozeus Biopharmaceutical, contendo mais de 500 projetos nas áreas de ciências da vida desenvolvidos em instituições acadêmicas brasileiras. De outro, o conceito de direcionadores de valor – elementos da atividade empresarial capazes de gerar valor à corporativa. Após uma filtragem, cerca de 300 candidatos a fármaco foram analisados quanto ao alinhamento com 4 direcionadores de valor identificados a partir de revisão da literatura, quais sejam: (1) “necessidade médica”, (2) “proteção patentária”, (3) “alvo farmacológico e modo de ação” e (4) “diferencial competitivo”. Em conjunto, os resultados permitem: (1) confirmar o engajamento de grupos de pesquisa brasileiros na descoberta de candidatos a fármaco; (2) identificar candidatos potencialmente inovadores em diversas áreas terapêuticas, majoritariamente representadas por doenças crônicas. No entanto, mais da metade dos candidatos não atenderia necessidades médicas, enfrentava limitações importantes quanto à proteção patentária, não possuía um modo de ação descrito e/ou não se diferenciava de medicamentos já disponíveis ou em fases mais maduras do desenvolvimento. O estudo acrescenta um ponto de vista inédito à literatura no que tange ao licenciamento de candidatos a fármaco no Brasil. Foram detectadas deficiências em elementos imprescindíveis à construção e apropriação do valor no processo de inovação farmacêutica. A consideração dos direcionadores de valor apontados na concepção de novos fármacos pode favorecer a transformação da excelência científica brasileira em medicamentos inovadores.

ABSTRACT

The development of new drugs is an uncertain, time and resource-intensive endeavor. As a science-based process, the academic community plays a singular role in the pharmaceutical innovation environment. In Brazil, industry and academia are historically distant. The literature shows few cases of pharma companies in-licensing drug candidates from the Brazilian academic institutions. The reports thus far focus on the operational idiosyncrasies of industry and academia. However, previous analyses disregard a potential lack of alignment between the features of the drug candidates conceived by Brazilian academic groups and the specificities of the value creation in the pharmaceutical innovation process. This thesis investigated if the new bioactive substances discovered in Brazilian academic institutions embody the technical features deemed essential for pharmaceutical innovation. On the one hand, a list of technologies identified by the company Biozeus Biopharmaceutical, containing more than 500 life sciences projects from Brazilian academic institutions. On the other, the concept of value drivers – aspects of the corporate activity that favor the shareholder value creation. The characteristics of almost 300 drug candidates identified in the technology databank were compared with four value drivers selected from the review of the literature, namely: (1) “unmet medical need”; (2) “patent protection”; (3) “pharmacological target and mechanism of action (MOA)”; (4) “competitive edge”. Taken together, the results (1) confirm the engagement of Brazilian research groups in drug discovery and development endeavors and (2) reveal potentially innovative drug candidates in several therapeutic areas, mainly represented by chronic diseases. However, more than half of the candidates didn’t have technical features to meet a medical need, had limited scope for patent protection, little or no information about the drug target and the underlying MOA and/or was also undifferentiated from marketed or upcoming competitors. This thesis adds an unprecedented viewpoint to the literature regarding the industry in-licensing of drug candidates devised by Brazilian academia. The results show that the drug candidates generally do not embody the features needed for value creation and appropriation in the pharmaceutical innovation chain. Considering the value drivers in the design of new drug candidates might favor the translation of the Brazilian scientific knowledge into innovative drugs.

SUMÁRIO

Capítulo I – Introdução	1
1.1 Justificativa	9
1.2 Objetivo	11
Capítulo II – Inovação em fármacos e medicamentos	12
Capítulo III – Inovação em fármacos e medicamentos como uma série de apostas	24
3.1 Estimando o valor da aposta – métodos de valoração de ativos intangíveis	32
3.2 Determinantes do valor da aposta.....	45
3.3 Estratégias de mitigação e compartilhamento de riscos da aposta – contribuições da academia	55
Capítulo IV – Cenário de inovação no setor farmacêutico brasileiro: um breve histórico	61
4.1 Interação academia-indústria farmacêutica no Brasil: uma breve contextualização	71
Capítulo V – Hipótese e Metodologia	74
5.1 Hipótese	74
5.2 Metodologia.....	74
5.2.1 Caracterização da amostra	74
5.2.2 Análise dos dados	80
Capítulo VI – Resultados	86
6.1 Diversidade da Amostra	86
6.2 Distribuição geográfica das ICTs geradoras das tecnologias mapeadas ...	92
6.3 Enquadramento das tecnologias mapeadas no escopo da análise	94
6.4 Classificação dos candidatos a fármaco quanto à aplicação terapêutica...	96
6.5 Classificação dos candidatos a fármaco segundo os direcionadores de valor selecionados	99

6.6 Perfil dos direcionadores de valor dos candidatos a fármaco licenciados	106
Capítulo VII – Discussão e conclusões	109
7.1 Recomendações	124
Referências	126
Anexo I	151

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

O presente trabalho analisa características técnicas de candidatos a fármacos¹, elaborados por instituições acadêmicas brasileiras, no que tange aos direcionadores de valor comercial destas tecnologias. Neste contexto, candidatos a fármaco são novas substâncias capazes de produzir um ou mais efeitos biológicos em um sistema vivo e, por isso, são potencialmente úteis ao tratamento de doenças. Espera-se da tese um exame das características técnicas e dos aspectos de propriedade intelectual pertinentes a substâncias bioativas potencialmente inovadoras concebidas por ICTs acadêmicas brasileiras à luz dos direcionadores de valor relevantes ao setor farmacêutico.

O estudo tem como pilares centrais, em primeiro lugar, um banco de dados de novas substâncias desenvolvidas por universidades, institutos de pesquisa e laboratórios oficiais (órgãos da administração pública voltados essencialmente à produção de insumos para o abastecimento do sistema de saúde) em atividade no Brasil. Em segundo, o conceito de direcionadores de valor (*Value Drivers*) guiando a investigação do alinhamento entre as propriedades das referidas tecnologias e as especificidades necessárias à geração de retorno financeiro sobre investimentos em inovação em medicamentos.

Em qualquer segmento industrial, o processo de inovação visa à solução de problemas práticos que, no setor farmacêutico, podem ter diversos objetos. Medicamentos são produtos complexos, que abarcam conhecimentos de diversas disciplinas e, por vezes, comportam várias tecnologias. Contudo, apenas o processo de elaboração de novos fármacos é objeto deste estudo. As demais tecnologias incorporadas em medicamentos² serão mencionadas, mas não farão parte da análise.

A construção de um novo fármaco segue essencialmente três estratégias: (1) uma nova substância totalmente nova, porém com um modo de ação conhecido; (2) uma substância nova resultante do melhoramento de outra

¹ Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), fármacos são substâncias principais da formulação do medicamento, responsáveis pelo efeito terapêutico.

² Ingredientes sem atividade terapêutica que compõem as formulações dos medicamentos finalizados.

já conhecida (comercializada ou não); (3) substância e modo de ação totalmente inéditos. Em todos os casos, o percurso até a adoção por médicos e pacientes é inerentemente longo e acompanhado por níveis de custo e risco proporcionais às estratégias acima. O desenvolvimento destes candidatos a fármaco³, deve cumprir obrigatoriamente várias etapas sequenciais e interdependentes entre si, passando por diversos testes antes da adoção na prática clínica.

Dado que as etapas de desenvolvimento são interdependentes, o sucesso em um estágio anterior influencia a chance de êxito em fases seguintes. Portanto, à medida que um candidato a fármaco se aproxima da aprovação regulatória e posterior comercialização, a percepção do risco é diluída e a de valor cresce. Nestes moldes, as fases mais incipientes, dedicadas ao entendimento fundamental de doenças e à descoberta de novas substâncias ativas, estão tão distantes do mercado que o risco é tido como máximo e a atribuição de valor é pouco acurada (STEVENS, 2016). Contudo, é justamente o conhecimento de base que tem o maior potencial de impactar significativa e positivamente a prática clínica. A indústria farmacêutica, cada vez mais avessa aos riscos associados às etapas da “descoberta” (*early discovery*), tem buscado formas eficientes de mitigá-los. Nesta empreitada, a esfera industrial encontra na academia parcerias valiosas para explorar a fronteira do conhecimento enquanto compartilha os riscos da busca por novos candidatos a fármaco (HURYN, 2013; NUSSBAUMER; KLEBL, 2015; LIPTON; NORDSTEDT, 2016).

Iniciativas acadêmicas voltadas à descoberta e ao desenvolvimento de novos fármacos tornaram-se mais numerosas e especializadas em todo o mundo. Universidades e institutos de pesquisa inseridos em grandes programas apoiados por recursos tanto governamentais quanto privados têm impulsionado a participação da academia na cadeia de inovação do setor farmacêutico global (RATNER, 2011; WELLENREUTHER et al., 2012; DAHLIN; INGLESE; WALTERS, 2015; ELLINGER; GRIBBON, 2016). Instituições brasileiras buscam, de maneira ainda tímida, acompanhar esse movimento e

³ Os termos “substância bioativa”, “composto” e “molécula” serão encontrados ao longo do texto denotando o mesmo que “candidato a fármaco”.

integrar essa rede que compõe a primeira linha da complexa equação que tem como resultado final novos medicamentos disponibilizados ao grande público (BUSS, 2005; PALMEIRA FILHO; ANTUNES; BOMTEMPO, 2012; PINTO; BARREIRO, 2013).

Pesquisas em nível acadêmico são historicamente reconhecidas por expandir o horizonte de conhecimento. Porém, a aplicação prática para a solução de problemas (por exemplo, um novo medicamento capaz de atender uma demanda clínica) era tradicionalmente realizada em ambiente industrial. A união destes dois campos – pesquisa de base e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos – em instituições acadêmicas parece ser uma louvável tendência em escala global. Contudo, do ponto de vista técnico, candidatos a fármaco concebidos em universidades e institutos de pesquisa são tecnologias, geralmente, imaturas. Por exemplo, estima-se que 75% dos novos compostos elaborados por grupos acadêmicos carecem de evidências em sistemas experimentais representativos dos efeitos esperados em pacientes, as chamadas provas de conceito (JENSEN; THURSBY, 1998; SILBER, 2010).

O movimento generalizado da comunidade acadêmica em direção ao desenvolvimento tecnológico vem contribuindo para o estreitamento dos laços entre universidades, institutos de pesquisa e companhias do setor farmacêutico. A interação entre as duas esferas tem se dado através de diversos modelos, como, por exemplo, prestação de serviço para solução de problemas pontuais, cooperação para desenvolvimento tecnológico e/ou o licenciamento de tecnologias. No que tange à transferência de tecnologias envolvendo candidatos a fármaco de instituições acadêmicas para o pipeline da indústria farmacêutica via licenciamento, algumas barreiras ainda são importantes. Por exemplo, em grande parcela dos casos, entre 50 e 60%, resultados gerados na academia são irreprodutíveis em outros contextos (FREEDMAN; COCKBURN; SIMCOE, 2015).

No Brasil, a interação entre a indústria farmacêutica e a comunidade acadêmica ainda é incipiente e, por isso, os potenciais benefícios deste tipo de relação permanecem pouco explorados (STAL; FUJINO, 2005; PARANHOS, 2012). As razões para tal distanciamento são variadas e serão discutidas

oportunamente, mas, grosso modo, observam-se essencialmente os mesmos fatores de desalinhamento descritos em outros contextos, a despeito das peculiaridades do cenário brasileiro. Por exemplo, as formas de buscar e lidar com o conhecimento tendem a ser diametralmente opostas. Ao passo em que a academia visa, de modo geral, à ampla difusão de seus achados, empresas tendem a buscar formas de apropriação e exploração comercial do conhecimento produzido. Ademais, outros fatores como o grau de incerteza dos projetos, carência de comunicação entre as partes, instabilidade das universidades e excesso de burocracia, particularmente em instituições acadêmicas públicas, são apontados como obstáculos centrais à interface academia-empresa (SEGATTO-MENDES; SBRAGIA, 2002; NOVELLI; SEGATTO, 2012).

Um agravante da questão academia-empresa é a fragilidade estrutural dos escritórios de transferência de tecnologia, ou Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs), das instituições acadêmicas (CASTRO; SOUZA, 2012; PARANHOS; CATALDO; ANDRADE, 2017). De modo geral, e não apenas no Brasil, são limitados em recursos e em experiência, por isso, têm dificuldade em gerenciar uma grande variedade de tecnologias e torná-las atrativas para potenciais parceiros comerciais (NUSSBAUMER; KLEBL, 2015). Iniciativas anteriores tentaram estabelecer melhores práticas para seleção e gestão de tecnologias no âmbito dos NITs de instituições brasileiras (GAMA et al., 2014; TOLEDO, 2015). Contudo é extremamente complexo estabelecer padrões que atendam às especificações de todas as áreas tecnológicas que são geralmente abordadas nos NITs da maioria das instituições científicas e tecnológicas (ICTs) acadêmicas.

Neste trabalho discute-se de que maneira novas substâncias bioativas descobertas ou elaboradas por ICTs acadêmicas brasileiras podem ser avaliadas quanto ao seu potencial de valor. Para tanto, é necessário compreender as especificidades do desenvolvimento de fármacos e do processo de inovação no setor farmacêutico e de que maneira o valor é construído neste percurso. Vale, também, delimitar o sentido de valor que é abordado ao longo da discussão. Segundo Brown e Allport (2010, p. 198), um medicamento inovador gera valor para, ao menos, quatro agentes distintos, são

eles: (1) as companhias farmacêuticas, (2) a comunidade médica, (3) os pacientes e (4) as entidades pagadoras (públicas ou privadas) (figura 1). Contudo, o valor percebido pelos agentes externos à empresa tende a impactar positivamente no valor realizado pelo ente corporativo, pois, quanto melhor a experiência de médicos, pacientes e pagadores com um novo medicamento, maior tende a ser a adoção deste.

Dado que o valor percebido pelo ente corporativo resulta do que é capturado pelos demais agentes, é a perspectiva da empresa que guia as análises e conclusões desta tese. Adicionalmente, assume-se que os aspectos que influenciam custos, tempo e riscos associados ao processo de inovação impactam diretamente a geração de valor pela corporação. De modo indireto, fatores que compõem os atributos subjacentes ao valor para os demais agentes também podem provocar variações no valor criado pela companhia. De maneira complementar e do ponto de vista financeiro, valor pode ser definido pelo montante a ser recebido por um potencial vendedor ao transferir direitos de propriedade para um potencial comprador (BLYTH; FRISKEY; RAPPAPORT, 1986; BROWN; ALLPORT, 2010; POTTER, 2007, p. 805). O processo de geração de valor ao longo do desenvolvimento de um novo fármaco até o mercado pode ser interpretado como uma sequência de apostas. Sob tal aspecto, o retorno sobre o investimento tende a ser, grosso modo, realizado somente no final da série de eventos e, geralmente, se nenhum dos desfechos for desfavorável (CASSIMON et al., 2004).

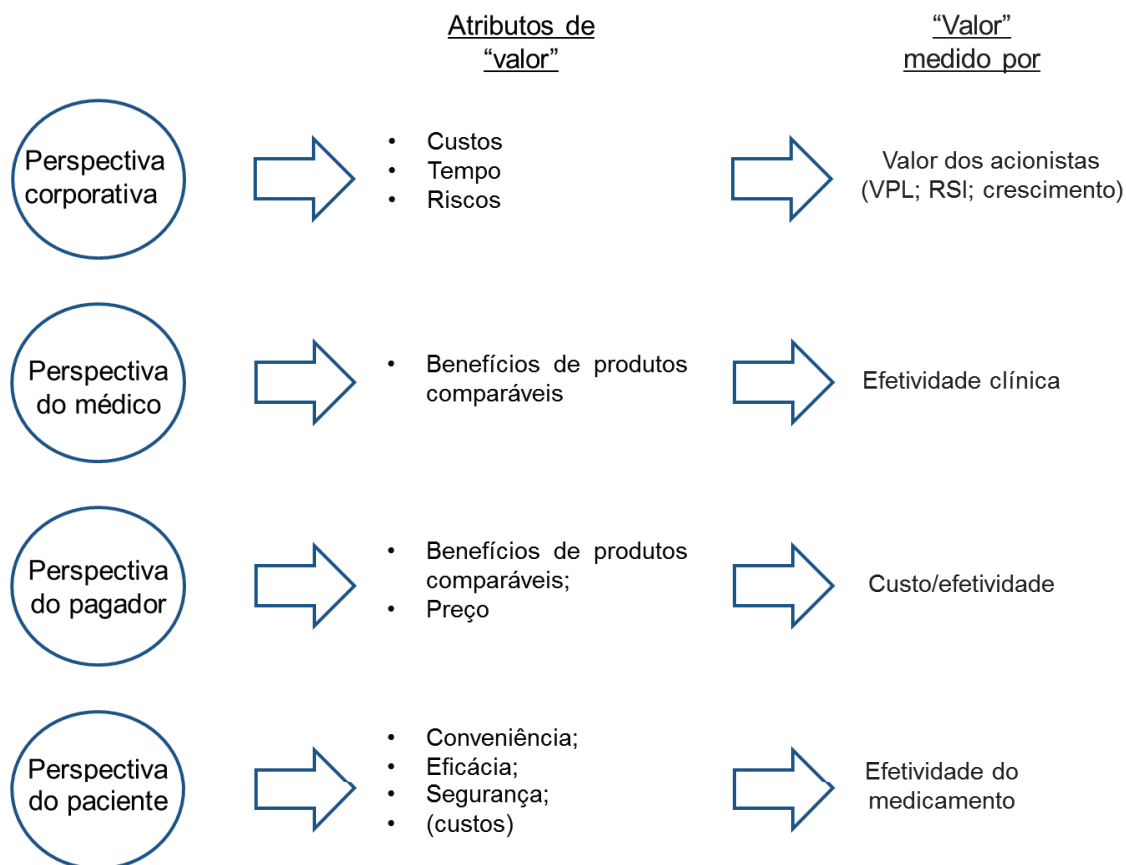


Figura 1: Diferentes perspectivas sobre o valor gerado pelo desenvolvimento de um novo medicamento. Fonte: adaptado de Brown e Allport (2010).

No entanto, sob a perspectiva corporativa, há um componente de valor que precede a chegada do novo medicamento ao mercado e que cresce à medida que se avança no sentido da comercialização. Isto é facilmente percebido conforme os riscos associados ao processo de inovação são reduzidos à medida que as etapas do desenvolvimento são vencidas. Contudo, candidatos a fármaco em estágio de desenvolvimento acadêmico estão tão distantes do mercado que quantificar o potencial de valor é uma tarefa difícil, com pouco ou nenhum poder preditivo (DISSEL et al., 2005; VILLIGER; BOGDAN, 2006). Contudo, o processo de inovação no segmento farmacêutico é delimitado por elementos potencialmente identificáveis precocemente, no estágio de concepção, ainda na bancada. De modo geral, tais elementos refletem (1) uma demanda clínica, (2) a perspectiva de apropriação e exploração comercial dos resultados de pesquisa e (3) o grau de diferenciação do novo fármaco frente às opções terapêuticas disponíveis. O esforço de

desenvolver um novo medicamento parece plausível apenas na presença destes elementos, pois, estes são necessários à realização do valor futuro.

Tais elementos podem ser analisados sob a ótica conceitual dos direcionadores de valor (do inglês, *value drivers*). O conceito, desenvolvido no campo da gestão financeira e estratégica de companhias, enquadra qualquer variável que influencie o valor de uma empresa (WENDEE, 2011). Ou seja, direcionadores de valor são elementos da prática empresarial, de caráter contábil, econômico ou técnico, que impactam positivamente o retorno aos investidores. Por definição, direcionadores de valor possuem uma relação causal com a geração de valor e, por isso, funcionam como indicadores do processo de criação de valor (RAPPAPORT, 1987; MARR, 2005, 2007). Portanto, se por um lado, é difícil estimar o valor de candidatos a fármaco ainda em estágio de desenvolvimento acadêmico, por outro, é possível utilizar um conceitual teórico para reconhecer e garantir que os elementos que dão base ao valor estejam presentes desde a concepção de novas substâncias.

Levando em conta (1) o crescente interesse e envolvimento de grupos acadêmicos brasileiros em atividades de descoberta e desenvolvimento de novas substâncias bioativas e (2) a potencial importância desses programas para iniciativas que visam à inovação em fármacos e medicamentos no Brasil, é necessário compreender precocemente se há alinhamento entre o que se desenvolve na academia e o que é perseguido pela indústria para atender às necessidades do mercado (NI et al., 2015). Além disso, é preciso observar, na elaboração do projeto, se o conceito tecnológico reflete as especificidades do processo de inovação no setor farmacêutico. Um aspecto chave nesta fase de concepção é a perspectiva de proteção intelectual dos novos candidatos, particularmente na forma de patentes. Isto porque a adequada proteção e apropriação do conhecimento gerado em ambiente acadêmico impactam diretamente na perspectiva de valor de um novo composto (GAMA et al., 2014; GUNS; JOOSSENS, 2016).

A patenteabilidade de novas substâncias bioativas concebidas em ambiente acadêmico já é um aspecto observado na árvore de decisões de algumas ICTs. Contudo, os dados apresentados adiante revelam que, em

geral, os novos compostos no portfólio daquelas instituições são amparados por escopos de proteção patentária insuficientes. Em paralelo, as tecnologias que são objetos dos eventuais títulos de propriedade não apresentam elementos capazes de preencher uma demanda clínica. Há de se considerar que o empenho das ICTs brasileiras em contribuir para o processo de inovação em fármacos requer, quase que invariavelmente, a transferência da tecnologia para uma empresa privada capaz de dar seguimento ao desenvolvimento do candidato. Para que haja mais casos em que essa interação é bem sucedida, é preciso compreender o que a indústria busca e de que modo a geração de valor neste ambiente ocorre (HALLAM; LEFFEL; CHINEA, 2011).

Para tanto, faz-se necessário contextualizar o processo de inovação no setor farmacêutico, de que modo este segmento se encontra no Brasil e sua inserção em um Sistema Nacional de Inovação que envolve ICTs, empresas e agentes de fomento sob a coordenação do Estado. Contudo, não é intenção do presente estudo criticar ou debater as forças e fraquezas das políticas e programas que serão citados. A análise mencionará, ainda, elementos derivados de estudos no campo da relação entre academia e empresas, mas as peculiaridades operacionais desta interface não são objeto central deste trabalho.

Além deste capítulo introdutório, o presente trabalho compreende outros 4, que descrevem: (1) o processo de inovação em fármacos e medicamentos e suas especificidades, (2) a relação sistêmica entre empresas inovadoras, Estado e academia no que tange ao segmento farmacêutico, (3) os objetivos, metodologia e resultados alcançados, e, por fim, (4) uma discussão dos achados à luz da literatura relevante, acompanhada de recomendações e conclusões.

1.1 JUSTIFICATIVA

A concepção de novos medicamentos é resultado de uma equação extensa que envolve diversas etapas e múltiplas competências. Por conta das diferentes fases que separam um conceito inédito do mercado, este processo é marcado por um perfil de alto risco, que se reflete em altas taxas de insucesso no processo de inovação do setor farmacêutico (KAITIN, 2010; BUNNAGE, 2011; SCANNELL et al., 2012). Neste cenário, a comunidade acadêmica tem, ao menos, duas contribuições imprescindíveis à sustentabilidade do avanço tecnológico no setor farmacêutico: (1) o conhecimento gerado em ambiente acadêmico é uma das principais fontes de inspiração ao processo de inovação no setor e essa importância cresce proporcionalmente à radicalidade das atividades de P&D conduzidas pelas empresas; (2) compartilhar ou atenuar o risco inerente às fases mais embrionárias do desenvolvimento, visto que a finalidade da atividade acadêmica é produzir conhecimento e não lucro, como ocorre nas empresas.

No Brasil, o setor farmacêutico se desenvolveu em torno de um movimento fortemente sustentado pela cópia de produtos originais (medicamentos genéricos) e inovações marginalmente incrementais, como será aprofundado mais adiante. Desde o início dos anos 2000, com a retomada das políticas de incentivo à indústria, o segmento farmacêutico tem sido alvo de ações que visam ao fortalecimento das empresas nacionais majoritariamente através do apoio a atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) (HASENCLEVER; PARANHOS, 2008; GUENNIF; RAMANI, 2010; PALMEIRA FILHO; ANTUNES; BOMTEMPO, 2012).

Contudo, indicadores tecnológicos, essencialmente baseados em publicações científicas e depósitos de patentes, indicam que há um descolamento evidente entre a produção de conhecimento acadêmico e a pobre atividade tecnológica nas áreas pertinentes ao setor farmacêutico. Um exemplo disso é a posição de destaque do Brasil entre os países com maior número de publicações científicas, contribuindo com 2% a 3% de todos os artigos publicados em periódicos científicos no mundo. Publicações nas áreas de medicina, farmacologia e toxicologia, por exemplo, respondem por

aproximadamente 20% dos mais de 250 mil artigos produzidos no Brasil entre 2011 e 2016. Contudo, o número de pedidos de patente depositados por brasileiros no Escritório de Marcas e Patentes norte americano (USPTO), regularmente utilizado como indicador quantitativo de inventividade, é inferior a mil (CRUZ; CHAIMOVICH, 2010; TORRES-FREIRE; GOLGHER; CALLIL, 2014; CROSS; THOMSON; SINCLAIR, 2017).

Este trabalho foi motivado, em grande medida, pela experiência do autor como analista de projetos em uma empresa que tem como objeto central o desenvolvimento de novos fármacos a partir de tecnologias geradas em instituições acadêmicas brasileiras. Em pouco mais de 3 anos nesta posição, foi possível examinar quase duas centenas de propostas de projeto e interagir com diversos grupos de pesquisa. Desta amostra de tecnologias, apenas uma foi licenciada pela companhia, refletindo um alto grau de desalinhamento entre as propriedades técnicas dos conceitos tecnológicos apresentados e as especificidades dos projetos de inovação empreitados no segmento farmacêutico.

Também com base na experiência prática, o autor verificou um número relevante de casos em que o não estabelecimento de relação entre ICT e a empresa não pode ser explicado pelos fatores comumente apontados na literatura. Portanto, ainda que questões como burocracia e morosidade, por parte da academia, e interesse em cooperação, por parte das empresas, não fossem empecilhos, tecnologias originadas em ICTs brasileiras carecem de elementos de valor imprescindíveis ao desenvolvimento de novos fármacos. Por isso, apresenta-se uma visão complementar que evidencia mais um aspecto chave para a melhor cooperação entre ICTs e empresas no tocante à inovação em fármacos e medicamentos.

Há, sem dúvida alguma, interesse e esforço de grande parte da comunidade acadêmica no sentido de observar as demandas apresentadas pela parte privada. No entanto, a indústria também tem de comunicar melhor suas necessidades (LESSL; DOUGLAS, 2010). Neste sentido, o presente estudo faz uso do conceito de direcionadores de valor para analisar uma série de tecnologias e discutir que aspectos podem ser aprimorados a fim de permitir

que o conhecimento da comunidade acadêmica brasileira alcance o mercado e o grande público. Este trabalho se soma a esforços anteriores que buscaram estabelecer boas práticas na gestão de tecnologias em ambiente acadêmico no Brasil (SILVA; RUSSO, 2014; TOLEDO, 2015). Porém, apresenta, de maneira inédita, a visão de uma empresa do setor farmacêutico que recebeu e analisou mais de 600 candidatos a fármacos oriundos de ICTs de diferentes naturezas (públicas, privadas ou sem fins lucrativos), distribuídas pelas 5 regiões do país.

As conclusões deste estudo pretendem contribuir para enriquecer as melhores práticas de avaliação, seleção e gestão de novos candidatos a fármaco desenvolvidos em ICTs acadêmicas brasileiras. Além disso, visam a auxiliar o direcionamento e a priorização de investimento de recursos entre as diversas tecnologias desenvolvidas em ambiente acadêmico.

1.2 OBJETIVO

Esta tese pretende determinar os direcionadores de valor pertinentes ao processo de inovação em fármacos e investigar a presença destes nas tecnologias envolvendo novas substâncias bioativas concebidas em ICTs acadêmicas brasileiras. Inicialmente, pretende-se determinar, a partir da revisão da literatura acerca do processo de inovação no setor farmacêutico, os direcionadores de valor relevantes à avaliação de candidatos a fármaco em estágio inicial de desenvolvimento. Em seguida, caracterizar os candidatos a fármaco elaborados por grupos acadêmicos brasileiros quanto à presença dos direcionadores de valor revelados na etapa anterior, utilizando o banco de dados de tecnologias mapeadas pela empresa Biozeus Biopharmaceutical S.A. Vale ressaltar que realizar um estudo de caso sobre a empresa não está inserido no objeto deste trabalho.

CAPÍTULO II – INOVAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

Inovação é o termo que descreve, de maneira genérica, o processo de solução prática de um problema a partir de uma ideia. Comumente, invenção e inovação são tomadas como sinônimos, porém, apesar de intimamente relacionadas, não denotam as mesmas coisas. A primeira é um elemento da segunda, contudo, há um intervalo temporal e uma conjunção de fatores até que uma invenção se transforme em uma inovação. Geralmente, inventos podem ser realizados em diferentes ambientes, mas a concretização de uma inovação é usualmente trabalho de uma empresa, que reúne competências e recursos para inovar a partir de um invento (FAGERBERG, 2005, p. 4).

A literatura é repleta de tentativas de definir formalmente o significado de inovação. Segundo o Manual de Oslo (2005), inovação é o processo de implantação de um produto (bem ou serviço) novo ou significativamente melhorado, ou novos processos, métodos comerciais, novas práticas negociais, organizações do espaço de trabalho ou de relações com entidades externas aos limites físicos do inovador. Nas palavras de Kim (2005, p. 30), inovação é a atividade pioneira, baseada principalmente nas competências internas de uma empresa de desenvolver e introduzir um novo produto no mercado. Segundo Dosi (1982), a inovação tende a ser um processo contínuo de resolução de problemas que segue uma trajetória definida por um paradigma tecnológico. O dito paradigma é definido por um conjunto de problemas técnicos baseados em determinados princípios das ciências naturais, que por sua vez delimitam o universo de soluções possíveis. Ainda na perspectiva de Dosi, uma determinada trajetória tecnológica pode ser interrompida pela apresentação de um novo paradigma, cujas soluções são baseadas em outros princípios ou campos das ciências naturais. É neste contexto que surge a distinção conceitual entre inovações incrementais (trajetória contínua) e radicais (ruptura de uma trajetória existente).

A noção de radicalidade é bastante relevante à interpretação das estratégias de inovação no setor farmacêutico. A distinção entre inovações incrementais e radicais pode ser expressa de modo mais genérico como o grau de distanciamento das práticas existentes. Portanto, a radicalidade de um

projeto de inovação resulta de uma combinação entre novidade e diferenciação. Assim, uma tecnologia pode ser significativamente ou marginalmente distinta de produtos ou processos já conhecidos, disponíveis no mercado ou não. Neste contexto, inovações radicais tendem a ser novas para o mundo, ao passo que as incrementais, apesar de poderem ser inéditas em nível global, têm mais chances de assim serem para um setor industrial e/ou comercial, uma firma ou, apenas para uma filial (SCHILLING, 2013, p. 46).

O setor farmacêutico lida com produtos de alta complexidade tecnológica. Medicamentos compreendem um ou mais fármacos, combinados a componentes de formulação – excipientes – sem atividade biológica, que determinam a forma farmacêutica (e.g. comprimidos e cápsulas, pomadas e cremes, sprays e aerossóis) e a respectiva via de administração (e.g. oral, subcutânea, intravenosa, oftálmica, etc.). Os problemas técnicos relevantes à inovação no setor farmacêutico são multidisciplinares, derivados essencialmente da biologia e da química. No entanto, o processo de construção de soluções é norteado pelo propósito central de um medicamento: tratar uma doença. Portanto, as atividades de inovação na indústria farmacêutica visam à geração de produtos com maior capacidade de prevenir, controlar ou eliminar uma determinada doença ou sintoma, com maior eficácia, segurança e/ou conveniência para pacientes e médicos, em comparação às abordagens terapêuticas já disponíveis (SCHMID; SMITH, 2004; NIGHTINGALE; MAHDI, 2006, p. 77).

Doenças são manifestações macroscópicas derivadas de alterações anormais da fisiologia⁴. Em geral, podem ser causados por uma série fatores extrínsecos (e.g. patógenos), intrínsecos (erros genéticos), ou uma combinação de ambos (e.g. agentes exógenos que alteram o comportamento fisiológico ou favorecem manifestações em indivíduos susceptíveis, como em alergias). Consequentemente, há uma diversidade de princípios que podem ser aplicados para tratar doenças e elaborar medicamentos. Os principais são (1) prevenir ou erradicar a atividade de um patógeno, (2) reestabelecer a fisiologia utilizando

⁴ A definição de doença de Nightingale e Mahdi (2006) é razoavelmente simplificada em relação à literatura, mas cumpre o propósito deste trabalho. Uma classificação mais formal pode ser encontrada em Temple e colaboradores (2001): “doença é um estado que coloca indivíduos em maior risco de desenvolver consequências adversas”.

um agente exógeno ou (3) reparar um gene defeituoso. As duas primeiras estratégias podem ser concretizadas com as clássicas moléculas de baixo peso molecular (pequenas moléculas) e/ou com abordagens complexas que fazem uso de macromoléculas (*i.e.* ácidos nucleicos e proteínas), organismos ou partes destes (*e.g.* vacinas). Mais recentemente, novas abordagens também baseadas em macromoléculas ou sistemas destas permitem adicionar um gene ou editar o genoma de uma célula, organismo ou até mesmo de um paciente. A operação dentro destes paradigmas tecnológicos determina, entre outros aspectos, as capacidades e estratégias de inovação praticadas pelas companhias no setor (DOSI, 1982; NIGHTINGALE; MAHDI, 2006, p. 77).

Segundo Haakonsson (2009), a indústria farmacêutica global é composta por empresas cujas estratégias produtivas e comerciais podem ser agrupadas em três segmentos. O primeiro compreende agentes engajados no desenvolvimento de comercialização de produtos inovadores, que suprem necessidades médicas pouco ou não atendidas. Outros dois grupos compreendem produtores de medicamentos genéricos com penetração em mercados centrais e aqueles com produtos direcionados apenas a mercados menores. De acordo com esta perspectiva, apenas as companhias do primeiro segmento fundamentam suas estratégias de diferenciação comercial na busca por novos fármacos e/ou medicamentos, sejam eles fruto de inovação radical ou incremental.

A parcela do setor que opera visando essencialmente à criação produtos inovadores é composta por dois tipos básicos de empresas, com competências tecnológicas e estratégias competitivas distintas. Por um lado, há companhias que perseguem uma posição de pioneirismo, que geram a maioria absoluta dos novos fármacos. Em geral, alcançam o mercado antes dos concorrentes e desfrutam de vantagens competitivas, particularmente, no que tange à precificação. De outro lado, o segundo grupo opera produtos com diferenciais técnicos incrementais em relação aos pioneiros. Neste caso, as empresas seguem estratégias que beiram a cópia e se beneficiam de menores custos no curso da inovação para aplicar preços mais competitivos (ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001; DOSI; MAZZUCATO, 2006, p. 7).

As estratégias de inovação adotadas por empresas farmacêuticas são influenciadas por aspectos comuns a outros setores produtivos. Por exemplo, como propunha Schumpeter (1943), o pioneirismo na exploração de novos produtos, processos e modelos de negócios, bem como a criação de mercados garante ao inovador um monopólio comercial temporário cujos resultados impulsionam a busca contínua pela diferenciação (SCHUMPETER, 1942). Porter (1979, 2008) discute os aspectos mercadológicos que influenciam a estruturação de estratégias empresariais. Nesse contexto, inovações podem constituir uma barreira à atividade de novos concorrentes ao mesmo tempo em que propicia um posicionamento privilegiado frente a outros agentes de mercado, prevenindo ou adiando a disputa com cópias e similares. De modo geral, esse ecossistema é também sensível a intervenções governamentais, particularmente, aquelas que visam garantir abastecimento, acesso amplo e qualidade dos produtos do setor (ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001; LICHTENBERG, 2006, p. 61).

Apesar de guardar características comuns a outros segmentos industriais, o processo de inovação no setor farmacêutico responde de modo particular à interação sinérgica de aspectos mercadológicos, mas, particularmente, pelo lado da demanda. Por um lado, o progresso técnico interno e externo às empresas garante o suporte necessário ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Restrições quanto aos insumos de produção podem induzir o surgimento de adaptações ou reformulações de processos e produtos. Em contrapartida, o norte perseguido pelas companhias é essencialmente guiado pelas lacunas reveladas pela prática clínica. Tais hiatos, adiante chamados “necessidades médicas”, são preenchidos com medicamentos inovadores, que por vezes apresentam falhas funcionais que requerem rodadas adicionais de aprimoramento. Assim, retroalimentam o processo de inovação ao induzir a busca por melhoramentos incrementais (ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001; COCCIA, 2012; GELIJNS; ROSENBERG, 1994).

A origem a partir de grandes companhias do setor químico garantiu à indústria farmacêutica nascente acesso a uma ampla estrutura operacional. Naquele contexto, as companhias organizavam-se verticalmente, integrando todas as competências desde a fabricação de matérias-primas até a

distribuição e venda de medicamentos, passando pela P&D de novos produtos (ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001; COCKBURN, 2004; DOSI; MAZZUCATO, 2006). Contudo, nos últimos 30 anos, a indústria farmacêutica global passa por uma reorganização que tende a uma estrutura aberta, em rede. Nesta configuração mais recente, uma grande empresa coordena um conjunto de parceiros e prestadores de serviço responsáveis por conduzir processos de menor valor estratégico para a operação da companhia, enquanto as capacitações e atividades mais distintivas são retidas intramuros (KAITIN, 2010; KHANNA, 2012; SCHUHMACHER et al., 2013).

Ao menos dois fatores de caráter tecnológico foram determinantes para abertura da cadeia de P&D e inovação da indústria farmacêutica. De um lado, o processo de industrialização da P&D permitiu que grandes multinacionais do setor tornassem suas operações mais enxutas, retendo capacidades de maior valor na cadeia de inovação e terceirizando etapas menos estratégicas. O movimento caracterizou-se pelo surgimento de tecnologias que alteraram tamanho, escala, velocidade, escopo e acurácia de testes necessários ao desenvolvimento de novos medicamentos. A experimentação científica tornou-se, então, uma atividade automatizada que garante ganhos de escala e escopo à medida que múltiplos testes são realizados em favor de ensaios individualizados ou em pequeno número (NIGHTINGALE; MAHDI, 2006).

Prestadores de serviços de P&D (*Contract Research Organizations*, CROs) orbitam no em torno de grandes companhias farmacêuticas, favorecendo a redução de custos operacionais internos. Porém, ao mesmo tempo em que houve uma comoditização de algumas atividades, CROs cada vez mais especializadas em determinados modelos experimentais ou etapas do desenvolvimento permitem a terceirização de passos que envolvem maior complexidade (CLARK; NEWTON, 2004; NIGHTINGALE, 2000). Esse ambiente nutriu a ascensão de companhias de biotecnologia que se estruturaram paralelamente ao amadurecimento da tecnologia de DNA recombinante e suas vertentes. Por conta da disponibilidade de serviços externos cobrindo virtualmente todos os passos de desenvolvimento, grupos detendo apenas a posse sobre tecnologias ainda conceituais (patentes) podem avançar minimamente ao longo do desenvolvimento formal sem a necessidade

de manter internamente uma infraestrutura para experimentação (NIGHTINGALE; MAHDI, 2006).

Paralelamente à industrialização da P&D, a evolução das plataformas biotecnológicas como rota de obtenção de medicamentos inovadores vem contribuindo ativamente para o rearranjo estrutural da indústria farmacêutica. A importância da biotecnologia para o setor farmacêutico é crescente. Entre 1995 e 2014, mais de 200 biofármacos⁵ foram aprovados pelas agências sanitárias dos Estados Unidos e da Europa, sendo alguns dos produtos medicamentos biológicos não novos ou biossimilares⁶ (WALSH, 2014). Esse crescimento foi fortemente conduzido por empresas de base exclusivamente biotecnológica que detêm direitos de exploração e conhecimentos fundamentais sobre a tecnologia, mas se apoiaram em CROs para desenvolver minimamente seus candidatos antes de formar parcerias com grandes empresas farmacêuticas, que geralmente se encarregam de levar o produto a mercado. De modo geral, pouquíssimas empresas de biotecnologia possuem escalas de produção e comercialização adequadas para prosperar no mercado internacional de medicamentos. Portanto, em maioria, integram a vasta rede de colaboradores e desenvolvedores coordenada por gigantes do setor farmacêutico, sendo, por vezes, incorporadas à estrutura principal da empresa através de processos de fusão e aquisição (NIGHTINGALE; MARTIN, 2004).

A evolução da estrutura da indústria farmacêutica e dos agentes envolvidos contribuiu para o amadurecimento do conjunto de atividades necessárias ao desenvolvimento de um novo medicamento. Didaticamente, o processo pode ser dividido em três grandes etapas sequenciais e eliminatórias, ou seja, a reprovação em um nível impede o avanço para o seguinte. São elas descoberta, desenvolvimento pré-clínico e clínico, o qual, por fim, é composto de ao menos 3 fases. Cada um dos estágios da P&D possui objetivos claros, contudo, os passos a serem cumpridos têm graus de subjetividade variados, que tendem a decrescer na medida em que os projetos avançam em direção ao mercado. Isso ocorre porque quanto maior imaturidade de um novo

⁵ Fármacos obtidos através de rotas de produção baseadas na tecnologia do DNA recombinante.

⁶ Cópias de produtos originais com patentes expiradas. Também são conhecidos como biossimilares.

candidato, maior o grau de incerteza associado à sua funcionalidade (NWAKA; RIDLEY, 2003; KAITIN, 2010).

Os passos são ordenados de forma que os riscos sejam minimizados tão cedo quanto possível. Para tanto, os candidatos a fármaco, ou novas entidades moleculares (NEMs), são avaliados em sistemas-teste de complexidade crescente, privilegiando a validade interna em etapas iniciais de maneira que a relação causal entre a intervenção e o fenômeno observado seja confirmada ou refutada com clareza. Conforme os candidatos avançam no processo, passam por análises cuja validade externa é crescente, até alcançar os ensaios clínicos em populações de pacientes geneticamente diversificadas, buscando determinar a extensão da aplicabilidade do futuro medicamento (SMITH; MORRATO, 2014).

Tipicamente, a fase de descoberta compreende atividades com alto grau de incerteza, cujos objetivos são identificar e validar novos alvos, elaborar e selecionar NEMs. A subjetividade fica por conta dos testes em modelos computacionais, bioquímicos, celulares e animais, cujos valores preditivos são, muitas vezes, pouco conhecidos. Por isso, é necessário um conjunto de atividades para “validar” um novo alvo. Isto é, confirmar com alto grau de confiabilidade que há uma relação de causalidade entre a modulação do alvo (bloqueio ou ativação) e um determinado efeito biológico. A partir daí, torna-se possível investigar o potencial que NEMs têm de atuar sobre o alvo desejado e produzir o resultado esperado. Para tanto, milhares de compostos são avaliados em sistemas de triagem de alto rendimento (*High-throughput screening*) de base bioquímica ou celular. Em seguida, testes iniciais com animais auxiliam na seleção dos poucos candidatos que seguirão adiante no curso do desenvolvimento (figura 2). Buscando minimizar os riscos, é necessário tentar prever, tão cedo quanto possível, em que medida os modelos experimentais refletem a fisiopatologia observada em humanos (NWAKA; RIDLEY, 2003; GASHAW et al., 2012).

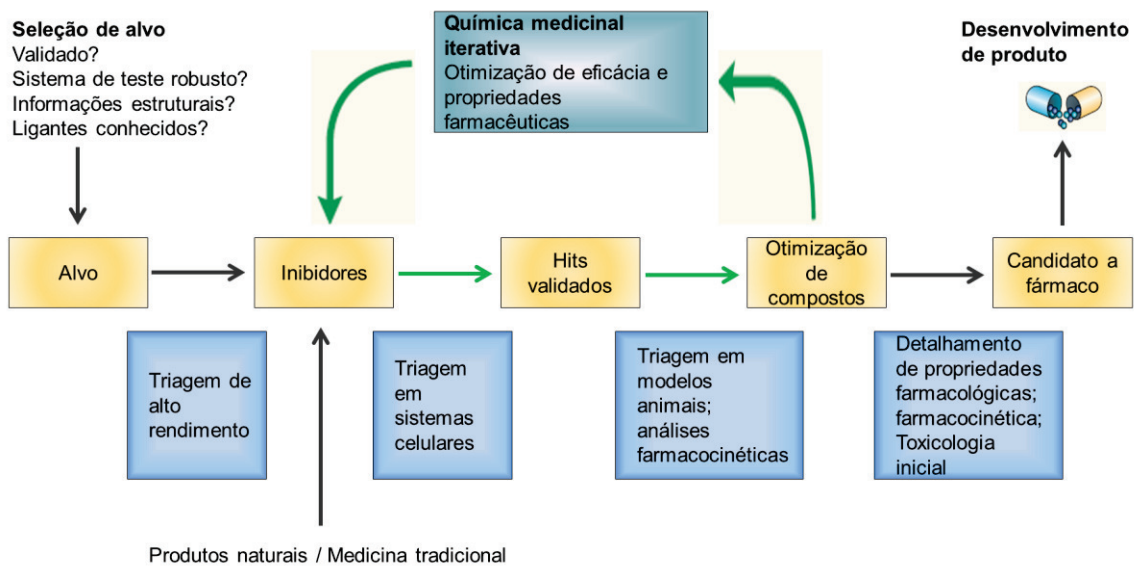


Figura 2: Fluxo de atividades para descoberta de novos candidatos a fármaco. Fonte: adaptado de Nwaka e Ridley (2003).

As características funcionais determinadas na etapa anterior fundamentam o desenvolvimento propriamente dito (Figura 3). Seguindo o racional da mitigação de riscos, estudos pré-clínicos têm por objetivo fornecer evidências de que as propriedades farmacológicas e farmacêuticas dos candidatos são adequadas à aplicação terapêutica em humanos. A determinação desses fatores com a maior acurácia possível é importante, pois, cerca de 30% dos candidatos falha em cumprir parâmetros de eficácia, enquanto propriedades biofarmacêuticas, como biodisponibilidade ou aspectos físico-químicos, determinam a descontinuação de 39% dos compostos (Nwaka; Ridley, 2003).

Testes pré-clínicos de eficácia, chamados “Provas de Conceito” são geralmente realizados em modelos animais e contextos experimentais que refletem em maior grau a doença que se pretende tratar no futuro. Nestes sistemas, busca-se caracterizar os perfis de farmacocinética⁷ e farmacodinâmica⁸ de forma que sejam determinados aspectos como via de

⁷ Farmacocinética corresponde a um conjunto de medidas e interpretações de alterações temporais nas concentrações de um fármaco em uma ou mais regiões do organismo em relação à dose administrada. De forma simplificada, pode-se definir como "o que o organismo faz com o fármaco" (RANG et al., 2012, p. 123).

⁸ Farmacodinâmica é um conjunto de medidas e interpretações dos eventos consequentes da interação do fármaco com o seu receptor e outros sítios primários de ação. Em termos

administração preferencial, posologia e doses de trabalho. Ainda nesse estágio são abordadas questões de segurança em termos de propriedades mutagênicas, determinadas sobre sistemas celulares, e outros potenciais efeitos tóxicos do candidato. Toxicologia reprodutiva, cardiovascular e do sistema nervoso central bem como carcinogenicidade podem ser determinadas ainda na fase pré-clínica, mas são usualmente realizadas paralelamente aos testes da etapa clínica. Aproximadamente 21% dos candidatos é descontinuado por efeitos adversos proibitivos ao uso clínico. Testes internacionalmente padronizados reduzem a subjetividade dos ensaios toxicológicos, facilitando a condução e interpretação destes. O pacote de requisitos necessários à liberação de testes em humanos fica completo com a produção dos candidatos e suas respectivas formulações sob os padrões de qualidade das Boas Práticas de Fabricação (NWAKA; RIDLEY, 2003).

Na transição para os ensaios clínicos, a tendência é de que apenas um dos candidatos testados até então seja eleito para seguir adiante. A partir daí são enfrentadas três novas fases de estudos, agora em humanos, também sequenciais e eliminatórias. Num primeiro momento, parâmetros de farmacocinética e segurança são confirmados em voluntários saudáveis (fase 1). Em seguida, os testes da fase 2, já com pacientes doentes, visam a comprovar todo o perfil de atividade farmacológica que foi visto de forma promissora ainda no estágio de descoberta. Novamente, buscando partir de configurações mais homogêneas para as mais heterogêneas, tais estudos, também chamados de Provas de Conceito, são planejados para avaliar a eficácia do candidato em um pequeno grupo de indivíduos, nos quais a doença alvo se expressa de forma bastante semelhante. Por fim, o desenvolvimento clínico alcança a fase 3, em que um grande número de pacientes, com quadros clínicos mais diversos, recebe o novo tratamento por período de tempo mais longo. Daí em diante, o processo segue para aprovação das agências sanitárias, que devem autorizar a comercialização do novo medicamento (NWAKA; RIDLEY, 2003).

simplificados, pode ser definida como "o que o fármaco faz com o organismo" (RANG et al., 2012, p. 123).

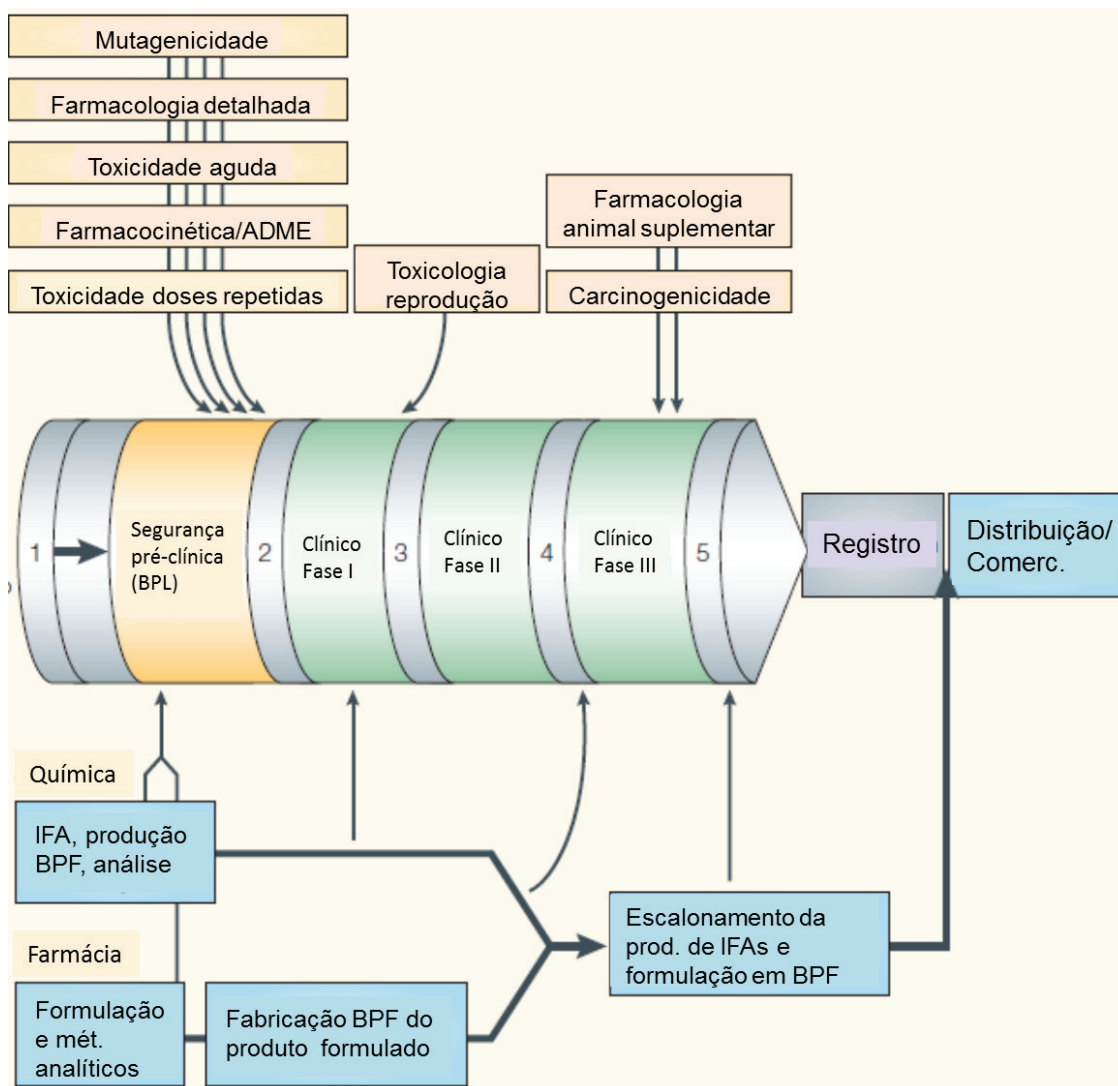


Figura 3: Atividades e testes realizados nas fases pré-clínica e clínica do desenvolvimento de novos medicamentos. Fonte: adaptado de Nwaka e Ridley (2003).

Novos medicamentos podem ser classificados sob, ao menos, dois aspectos distintos. A Classe Farmacológica⁹ diz respeito ao mecanismo de ação (MOA, do inglês *Mechanism of Action*), ou seja, às estruturas moleculares (alvo farmacológico) e populações celulares com as quais o fármaco interage para produzir seu efeito terapêutico. De modo complementar, a Classe

⁹ Segundo o FDA ([s.d.]), classe farmacológica agrupa substâncias ativas que compartilham uma ou mais das seguintes propriedades cientificamente documentadas: mecanismo de ação, efeito fisiológico e estrutura química. Por exemplo, os fármacos Exenatide (Byetta®/Bydureon®, AstraZeneca) e Liraglutide (Victoza®/Saxenda®, Novo Nordisk) são medicamentos biológicos análogos ao hormônio *Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1) e exercem seus efeitos biológicos através do receptor de GLP-1 (GLP-1R). Apesar de possuírem outras propriedades distintas entre si, são estruturalmente semelhantes e compartilham o mesmo mecanismo de ação, por isso, integram a classe farmacológica dos “análogos de GLP-1”.

Terapêutica¹⁰ reflete a doença tratável por um determinado princípio ativo. Vale mencionar que alguns mecanismos são pertinentes à terapia de mais de um distúrbio e, portanto, fármacos em uma dada classe farmacológica podem estar inseridos em mais de uma classe terapêutica.

Tipicamente, um medicamento pioneiro em uma classe farmacológica é dito *First-in-class*. Produtos da mesma classe lançados posteriormente são popularmente conhecidos por *me-better* ou *me-too*, quando há, ou não, clara diferenciação no perfil clínico, respectivamente. Essa distinção quanto à ordem de chegada ao mercado, isto é, o cenário de concorrência, tem implicações práticas no valor comercial de medicamentos. Por exemplo, Schulze e Ringel (2013) comparam medicamentos aprovados pela agência sanitária norte americana (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) entre 1990 e 2010 quanto à data de lançamento, vantagem terapêutica e sucesso comercial. Os autores concluíram que medicamentos *first-in-class* têm desempenho comercial superior aos produtos da mesma classe farmacológica introduzidos posteriormente, ainda que os competidores tardios fossem clinicamente superiores (*Best-in-class*).

Booth e Zemmel (2003) alegam que eficácia superior não representa um fator de diferenciação crucial ao sucesso comercial. No entanto, afirmam que aspectos como maior número de indicações terapêuticas, segurança elevada e/ou conveniência para o paciente têm maior impacto nas vendas do que o lançamento pioneiro. Em análise mais recente, Kesselhein e Avorn (2013) apresentam uma visão ligeiramente distinta. Segundo estes, ordem de chegada ao mercado também não é o principal fator determinante do sucesso comercial. Contudo, revelam que um perfil eficácia extraordinário é determinante para que médicos especialistas reputeem medicamentos como transformadores. De modo complementar às visões anteriores, Lichtenberg (2006) evidencia o impacto mercadológico de novos medicamentos conforme o grau distintivo frente às terapias disponíveis na época do lançamento. Produtos revisados e aprovados pelo FDA sob o rótulo de “prioritários” expandem o tamanho do mercado em

¹⁰ Por exemplo, antagonistas β -adrenérgicos, inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina e antagonistas do receptor II da Angiotensina são classes farmacológicas aplicáveis ao tratamento da hipertensão arterial, por isso, são ditos “anti-hipertensivos” (BRUNTON; LAZO; PARKER, [s.d.]).

uma determinada área terapêutica, ou seja, aumentam as vendas totais. Essa observação faz sentido intuitivamente, pois, fármacos revisados pelo FDA com prioridade tendem a representar um real e significativo avanço à prática clínica corrente. Por outro lado, novos produtos revisados sob o rótulo “padrão”, os quais tendem a ser inovações incrementais, disputam o mercado existente com produtos antigos e contribuem marginalmente para o crescimento das vendas.

A despeito da controvérsia, o desempenho comercial de novos medicamentos é determinado, em alguma medida, pelo panorama de competição em termos de classes terapêutica e farmacológica, mas também por vantagens técnicas marcantes percebidas especialmente pela comunidade médica. Portanto, o cenário competitivo é um aspecto preponderante no potencial de retorno sobre os esforços em P&D e, conseqüentemente, influencia as estratégias de inovação adotadas no setor. Dito isso, é necessário destacar outros dois fatores estrategicamente relevantes ao processo de P&D em fármacos e medicamentos – custos e riscos. Ambos os aspectos são diretamente proporcionais ao longo trajeto que uma NEM, seja de natureza química ou biológica, precisa percorrer para ser incorporado em um medicamento (BOOTH; ZEMEL, 2003; PAUL et al., 2010; SCHULZE; RINGEL, 2013; KESSELHEIN; AVORN, 2013).

CAPÍTULO III – INOVAÇÃO EM FÁRMACOS COMO UMA SÉRIE DE APOSTAS

As fases do desenvolvimento de um medicamento podem ser interpretadas como uma sucessão de apostas cujo valor é construído a cada etapa vencida. Neste contexto, o valor esperado da aposta é máximo na última etapa da série, em que o registro sanitário é requerido (CASSIMON et al., 2004). Os elementos de uma aposta regular podem ser identificados durante as transições entre as fases da P&D farmacêutica, são eles: (1) a decisão de realizar um investimento (2) em um projeto ou atividade cujo desfecho desejado pode não se confirmar, mas (3) o retorno (ou valor) esperado compensa o risco associado às possibilidades desfavoráveis.

Uma vez tomada a decisão de iniciar um determinado projeto ou programa, o aporte de recursos segue as etapas regulares da P&D e a continuidade do investimento depende do atingimento de resultados definidos a priori. A estrutura genérica da P&D farmacêutica está organizada em estágios cujas complexidades e custos são escalonados, e os desfechos de uma fase anterior predizem, em alguma medida, os eventos das seguintes. Pontos de checagem entre etapas permitem avaliar a aposta na fase seguinte à luz das evidências técnico-científicas colecionadas até então. Sob o prisma corporativo, esta configuração favorece a criação de valor em dois níveis. Primeiro, permite a identificação e interrupção precoce de projetos cujo desempenho é insatisfatório ou cujas características técnicas são proibitivas ao desenvolvimento, prevenindo a execução ou o revés em atividades mais intensivas em recursos. Segundo, favorece a seleção de projetos com maior chance de sucesso global, dado o êxito na(s) etapa(s) anterior(es) (DUNSON, 2010, p. 7; GHOSH; TROUTT, 2012; SCHMID; SMITH, 2004).

O montante de recursos necessário a cada uma das fases do desenvolvimento de uma NEM varia razoavelmente entre tecnologias (e.g. pequenas moléculas ou biológicos), indicações terapêuticas e, certamente, com as capacitações individuais de cada empresa. Em média, as atividades de descoberta e pré-clínicas consomem perto de 30% do gasto total por candidato, ao passo que as três fases clínicas e o processo de registro

sanitário respondem pelo restante. Neste cenário, vale ressaltar o custo elevado para a otimização técnica de candidatos (posteriormente às atividades de descoberta) e para execução dos testes clínicos de fase 2 e 3. Isto traz, na prática, maior peso os pontos de checagem que precedem tais etapas (*i.e.* descoberta e fase I), pois, se conduzidos com o rigor apropriado, permitem evitar apostas de montantes expressivos em substâncias com menos chances de sucesso (PAUL et al., 2010).

A despeito das manobras de gestão de projetos que visam favorecer a seleção de candidatos com maior chance de sucesso, o custo total para desenvolvimento de NEMs cresceu quase 14% ao ano nas últimas 6 décadas (MUNOS, 2009; SCANNELL et al., 2012). De forma ilustrativa, até os anos 2000, as companhias gastavam, em média, U\$ 802 milhões para trazer um novo remédio ao mercado. Treze anos depois, as cifras alcançaram a expressiva marca dos US\$ 2,6 a US\$ 2,8 bilhões (DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016; DIMASI; HANSEN; GRABOWSKI, 2003). Contudo, modelos de P&D alternativos, como o do Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), contrariam as estimativas recentes e garantem suporte para a crítica aos números mais aceitos (LIGHT; WARBURTON, 2011; MAXMEN, 2016). Debater a qualidade de estimativas como as de DiMasi e colaboradores (2003 e 2016) não é objeto desta análise. Não obstante, a literatura indica que há, de fato, um incremento significativo nos custos da P&D farmacêutica e aponta o aumento no número de projetos descontinuados como parte significativa do problema (KOLA; LANDIS, 2004; KAITIN, 2010; KHANNA, 2012; RINGEL et al., 2013; SCHUHMACHER et al., 2013).

O componente de risco em projetos de inovação é o que distingue este tipo de aposta de uma loteria comum. Por conta da impossibilidade de prever acuradamente o custo e o desempenho de um novo produto, e a reação dos usuários a este, o processo inovação é um esforço inerentemente incerto (MAZZUCATO, 2013). Envolve ciclos de aprendizado tanto através de experimentação (por tentativa e erro) quanto de compreensão teórica sobre os aspectos subjacentes ao artefato e seu segmento (PAVITT, 2005, p. 88). Formalmente, o conceito de risco pode ser definido como o conjunto de incertezas baseadas em probabilidades quantitativamente bem fundamentadas

(HARPUM; DUNSON, 2010, p. 137). Contudo, processos de inovação não são definidos por um conjunto limitado de eventos passíveis de identificação e com probabilidades calculadas a priori. Em teoria, não é possível determinar as chances de sucesso de um projeto de inovação através do cálculo de probabilidades (KNIGHT, 1921 *Apud* MAZZUCATO, 2013). Portanto, estimar o fator pelo qual o retorno esperado de projetos (apostas) de inovação deve ser ponderado é extremamente complexo.

De modo geral, há dois grandes grupos de incertezas inerentemente associadas a projetos de inovação. Primeiro, as de ordem tecnológica dizem respeito à confirmação da funcionalidade de uma determinada nova tecnologia. No caso de um candidato a fármaco, incertezas tecnológicas são subjacentes à hipótese genérica do projeto – “a nova substância A pode ser usada para tratar a condição B”. Segundo, incertezas de ordem mercadológica dizem respeito à adoção da nova tecnologia no momento em que é apresentada ao mercado (UTTERBACK; ABERNATHY, 1975; DOSI, 1982; CHESBROUGH, 2004). Na realidade do setor farmacêutico, isso representa a adoção do novo medicamento pela comunidade de médicos e pacientes, considerando não apenas as características técnicas do novo produto, mas também os competidores já existentes.

Com o amadurecimento da estrutura da P&D na indústria farmacêutica e consequente registro de grande número de informações sobre os projetos conduzidos, tornou-se possível estimar, a posteriori, as taxas de sucesso para cada etapa do desenvolvimento de uma NEM. Por exemplo, Bunnage (2011), determinou as taxas de sucesso médias para projetos de P&D utilizando dados de 14 grandes empresas do setor farmacêutico, coletados entre 2005 e 2009 (Figura 4). Em esforço equivalente, Paul e colaboradores (2010) encontraram padrão semelhante, evidenciando um índice de insucesso maior na fase de avaliação de eficácia terapêutica em comparação às demais etapas. Assim, a transição entre as fases 2 e 3 dos testes clínicos tende a registrar o maior número de projetos abandonados ao longo dos testes clínicos.

Há interpretações variadas para o abismo da fase 2, mas possivelmente, ou provavelmente, o fenômeno reflete um baixo grau de representatividade dos

modelos de eficácia utilizados para prever o potencial terapêutico, ainda nas etapas pré-clínicas. Este fenômeno fica ainda mais evidente em áreas terapêuticas cujos modelos pré-clínicos para teste de atividade farmacológica têm pouco poder preditivo acerca dos desfechos esperados nas fases clínicas. Desordens do sistema nervoso central e alguns tipos de câncer são exemplos claros desse problema e, por isso, a produtividade da P&D nessas áreas tende a ser ainda mais baixa do que a média do setor. (DIMASI; GRABOWSKI, 2007; DIMASI; GRABOWSKI; VERNON, 2004; PANGALOS; SCHECHTER; HURKO, 2007; RINGEL et al., 2013).

As chances de sucesso global, ou seja, de que uma NEM alcance o mercado, variam também com o grau de subjetividade associada ao respectivo estágio de desenvolvimento e com o quão radical é a inovação apresentada. Grosso modo, projetos com base em alvos farmacológicos bem estabelecidos podem ter taxas de sucesso de 30% a 40% superiores àqueles envolvendo novos alvos (MA; ZEMMEL, 2002; BAKER; GILL, 2005). Em outras palavras, NEMs com potencial *first-in-class* tendem a abarcar um nível de incerteza superior àquelas cujas funcionalidades (e.g. farmacológicas) já são parcialmente conhecidas (potencial de posicionamento como *me-better* ou *me-too*). Via de regra, grandes companhias farmacêuticas constituem seu portfólio considerando os diferentes níveis de incerteza, conduzindo entre 10 e 20 programas em testes clínicos de fase 1, para garantir que ao menos uma NEM seja lançada por ano (DIMASI et al., 2010; PAUL et al., 2010; BUNNAGE, 2011; DIMASI; GRABOWSKI; HANSEN, 2016).

Indústria farmacêutica global 2005 – 2009

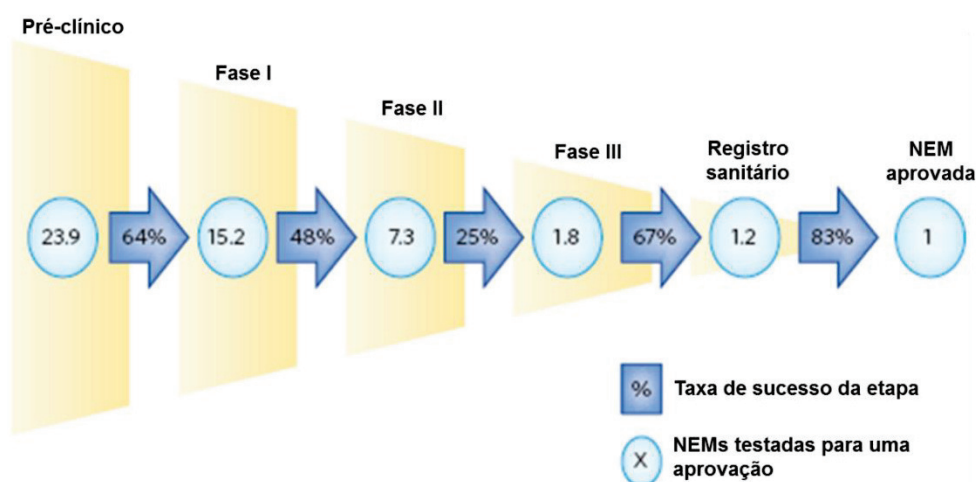


Figura 4: Taxa de sucesso por etapa da P&D de NEMs. Fonte: adaptado de Bunnage (2011).

Empreendimentos que envolvem incertezas tão expressivas quanto as encontradas no processo de inovação em medicamentos pressupõem perspectivas de retorno capazes de remunerar adequadamente o investimento na aposta. A relevância da expectativa de recompensa fica evidente quando as estimativas do custo total da P&D incorporam o retorno esperado pelos investidores. Por exemplo, Paul e colaboradores (2010) estimaram que a inserção das expectativas dos acionistas¹¹ praticamente dobra o custo para desenvolvimento de uma NEM (*out-of-pocket*). No entanto, a geração de receitas capazes de premiar o esforço inputado em um novo produto depende da capacidade da empresa para reter a inovação e impedir que outros a explorem, ainda que sejam tecnicamente capazes de reproduzi-las (LEVIN et al., 1987).

No setor farmacêutico, a vantagem competitiva advinda do conhecimento gerado pelos programas de P&D e as receitas provenientes desta são essencialmente asseguradas por instrumentos de proteção intelectual. Particularmente neste setor, patentes são a ferramenta mais

¹¹ Sob a perspectiva corporativa, a criação de valor deriva da aplicação do capital aportado por investidores em atividades que gerem retorno suficiente para cobrir o custo do capital investido (a taxa que os investidores esperam remunerar seus recursos) (KOLLER; GOEDHART; WESSELS, 2010, p. 4).

eficiente. Patentes são títulos de propriedade temporária, concedidos pelo Estado a um inventor (pessoa física ou jurídica), garantindo ao detentor o direito de impedir terceiros de produzir, usar, colocar a venda, vender ou importar a tecnologia consubstanciada em sua patente sem o seu consentimento. Como contrapartida, o inventor divulga a tecnologia detalhadamente, de maneira que ela possa ser reproduzida após a expiração do período de proteção (INPI, [s.d.]). Sob este prisma, patentes funcionam como instrumentos de política pública que facilitam a apropriação privada de conhecimento e permitem a criação de monopólios de mercado artificiais como recompensa (ou incentivo) a um esforço de inovação (LEVIN et al., 1987).

As condições de apropriação de conhecimento, a extensão da propriedade intelectual e o sistema que garante os direitos ao proprietário determinam a perspectiva de valor de inovações tecnológicas e, portanto, o incentivo ao esforço de inovar (LEVIN et al., 1987; TEECE, 1988). Patentes são utilizadas com propósitos estratégicos para, por exemplo, impedir a entrada de novos competidores no segmento, bloquear as inovações de competidores existentes e como objeto de negociação em disputas judiciais envolvendo tecnologias. Servem também para sinalizar aos mercados financeiros sobre prováveis receitas vindouras (MARENGO et al., 2012; COCKBURN; LONG, 2015). As análises de Mansfield (1986) revelaram que companhias farmacêuticas inovadoras fundamentam a apropriação eficiente de seus esforços em P&D na proteção por patentes. Essa percepção foi reforçada por trabalhos posteriores, subsidiando, inclusive, o uso do número de patentes de empresas no setor como indicador de capacitação tecnológica (COCKBURN; GRILICHES, 1987; LEVIN et al., 1987; PATEL; PAVITT, 1997; SCHOENECKER; SWANSON, 2002).

Contudo, há na literatura grande discussão sobre o efeito do patenteamento sobre a sustentabilidade da inovação no setor. Alguns autores afirmam que patentes não seriam necessárias para estimular as empresas a promoverem esforços de inovação e que acabam por prejudicar o processo (DOSI; MARENGO; PASQUALI, 2006; GOLD et al., 2010; CIMOLI; DOSI; STIGLITZ, 2015). Por outro lado, existe o argumento de que sem o monopólio comercial temporário garantido pela posse de patentes as empresas do setor

não veriam forma de recuperar seus investimentos e não se sentiriam compelidas a inovar (DIMASI; GRABOWSKI, 2007; GRABOWSKI; DIMASI; LONG, 2015). Apesar do debate, a margem de lucro no setor farmacêutico é significativamente superior à de outros setores econômicos particularmente por conta da proteção por patentes (CHEN; CHANG, 2010).

Em grande parte dos setores industriais, a apropriação indevida de esforços em inovação pode ser prevenida ou bloqueada através de mecanismos de proteção intelectual perenes como, por exemplo, desenho industrial, segredo industrial e direitos autorais. Ao contrário, o objeto de inovação no setor farmacêutico não goza de proteção pelos mesmos instrumentos. Fármacos e medicamentos não cumprem os requisitos formais à proteção por desenho industrial ou direito autoral. Em paralelo, a engenharia reversa a partir do produto finalizado é significativamente mais simples e menos custosa quando comparada ao desenvolvimento de um produto original (MANSFIELD; SCHWARTZ; WAGNER, 1981; GRABOWSKI; DIMASI; LONG, 2015). Por isso, o bloqueio à cópia não é eficientemente alcançado através de mecanismos de proteção como o segredo industrial (LEVIN et al., 1987).

A fim de dificultar ao máximo a reprodução indevida de medicamentos inovadores, diversas características singulares desses produtos podem ser objeto de proteção patentária. Além de patentes tendo o fármaco, estruturas análogas e suas propriedades farmacêuticas como objeto, usos, formulações e métodos de tratamento também são patenteáveis, com algumas variações por jurisdição. No sentido de harmonizar as práticas de proteção intelectual em nível internacional, o Acordo de Direitos de Propriedade Intelectual Relativos ao Comércio (TRIPS, sigla em inglês) propiciou o estabelecimento de padrões mínimos para a proteção intelectual entre os países da Organização Mundial do Comércio (OMC). O acordo TRIPS foi estabelecido em 1994 com o pressuposto de que os países da OMC deveriam oferecer nível de proteção intelectual semelhante a fim de facilitar o comércio entre as partes envolvidas. Patentes, particularmente de fármacos e medicamentos, são objetos preponderantes nas regulamentações de TRIPS (WEISSMAN, 1996; KYLE; MCGAHAN, 2011).

Posteriormente a TRIPS, acordos de livre comércio bilaterais e regionais, como a Área de Livre Comércio das Américas (do inglês, *FTAA*) e o Tratado Trans-Pacífico (do inglês, *TPP*), introduziram medidas *TRIPS-plus*, as quais excedem as provisões de TRIPS ou eliminam as flexibilidades previstas no tratado. Disposições desta natureza favorecem a posição de dominância de países desenvolvidos e, conseqüentemente, de suas empresas. Nos capítulos relativos a propriedade intelectual de tais acordos, é possível encontrar cláusulas que: (1) favorecem o número e a extensão da cobertura de patentes, tanto em termos de matéria protegida quanto de tempo de exclusividade; (2) garantem proteção exclusiva a dados de testes clínicos e registro sanitário de novos medicamentos; (3) dificultam a entrada de genéricos; (4) intensificam punições por violação de patentes (SELL, 2007; BAKER, 2016).

Há uma vasta discussão na literatura sobre como TRIPS e acordos com disposições *TRIPS-plus* impactaram negativamente a capacidade de inovação e acesso a medicamentos em países em desenvolvimento. Grandes empresas farmacêuticas tiveram forte influência no movimento que culminou com o estabelecimento de TRIPS (WEISSMAN, 1996) e de áreas de livre comércio (SELL, 2007; BAKER, 2016; RODRIK, 2018). Análises posteriores indicam que, apesar da importância que patentes tem para o investimento em inovação farmacêutica em países desenvolvidos, sistemas de proteção intelectual muito restritivos tem efeito prejudicial ao progresso do setor em países em desenvolvimento (COHEN; ILLINGWORTH, 2003; KYLE; MCGAHAN, 2011).

Contudo, aprofundar neste debate não é objeto do presente trabalho. Cabe aqui apenas a constatação de que a harmonização de aspectos de propriedade intelectual propiciados por TRIPS e medidas *TRIPS-plus* impactaram significativamente no comportamento do setor. Favoreceram a expansão internacional de empresas farmacêuticas e a exploração de outros mercados sob a segurança institucional de um amplo conjunto de regras para a proteção intelectual (HAAKONSSON, 2009).

O impacto efetivo sobre o componente de retorno sobre a aposta em inovação deriva do maior valor atribuído pelo mercado ao portfólio de patentes e de projetos de P&D quando a companhia opera sob sistemas de proteção

intelectual eficientes (LEVIN et al., 1987). Contudo, determinar o valor esperado de novos candidatos a fármaco em estágios iniciais da P&D (por exemplo, na fase de descoberta), por vezes antes do depósito de patentes, é uma tarefa complexa. Ainda assim, é uma empreitada necessária à tomada de decisão sobre a aposta em novos projetos de desenvolvimento de NEMs.

3.1 ESTIMANDO O VALOR DA APOSTA – MÉTODOS DE VALORAÇÃO DE ATIVOS INTANGÍVEIS

Em essência, o valor esperado de uma aposta é dado pelo retorno ponderado pela chance de sucesso. No entanto, estimar as chances de sucesso de “apostas” em novos candidatos a fármaco é uma tarefa de altíssima complexidade, dificultando toda a estimativa do valor esperado. Adicionalmente, nas fases mais precoces do desenvolvimento, poucas informações quantitativas estão disponíveis e, por isso, estimar o valor do ativo é um exercício essencialmente qualitativo cujos resultados refletem pressuposições acerca dos atributos funcionais da tecnologia (STEVENS, 2016, p. 33).

Com o progresso do projeto, mais informações técnicas e mercadológicas se tornam disponíveis, tornando a valoração mais quantitativa e acurada. Em contrapartida, se o produto em questão tem como alvo um mercado existente e bem definido (geralmente *me toos* ou *me betters*), então deve ser mais simples prever seu potencial comercial. Por outro lado, se o candidato é absolutamente novo e pode inaugurar um novo mercado ou nicho (*first-in-class*), então, estimar o desempenho comercial, ainda durante o desenvolvimento, tende a ser mais difícil (DUNSON, 2010, p. 12; STEVENS, 2016, p. 33).

Sob a visão da P&D farmacêutica como uma sucessão de apostas, o potencial retorno gerado por um candidato a fármaco, ou seja, o seu valor esperado, reflete uma conjunção de variáveis, ponderadas por diferentes componentes de risco. À medida que uma NEM avança com sucesso pelas etapas da P&D, o risco do projeto, ao menos sob o aspecto tecnológico, tende a reduzir. Com isso, o valor esperado tende a aumentar (figura 5). Contudo, o

candidato em desenvolvimento ainda não é um medicamento, ou seja, um produto tangível, já comercializado. É, na prática, um conjunto de informações, na forma de dossiês técnicos, patentes e estudos mercadológicos, cujo valor para a companhia reflete o potencial de gerar receitas no futuro (MARR; MOUSTAGHFIR, 2005). Quanto mais codificadas são as informações, mais evidentes são as bases econômicas do valor (TEECE, 1998). Sob a ótica corporativa, o valor do portfólio de P&D pode ser apreciado sob a lógica conceitual e instrumental dos ativos intangíveis.

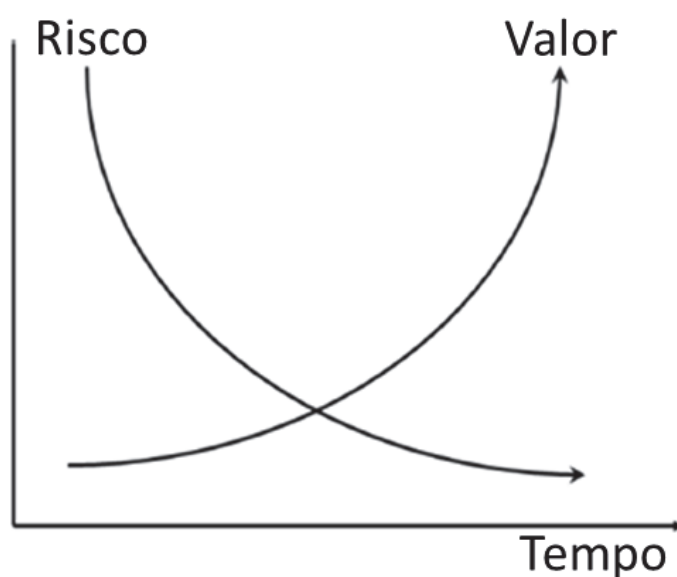


Figura 5: Relação genérica entre risco e valor de projetos de P&D conforme o tempo de desenvolvimento da tecnologia. Fonte: adaptado de Stevens (2016).

Por definição, ativos intangíveis não podem ser descritos pelas métricas e referências universalmente utilizadas para delimitar os atributos de bens tangíveis, ou seja, aqueles representados fisicamente no plano material. Contudo, ativos intangíveis devem ser passíveis de especificação de maneira razoavelmente direta e estar associados a um conjunto de direitos de propriedade, essencialmente, privada. Adicionalmente, para que ativos intangíveis retenham valor, sob a perspectiva econômica, alguns elementos devem estar presentes. Em essência, o ativo em questão deve gerar algum benefício econômico mensurável ao seu proprietário, seja na forma de um aumento de receitas ou de decréscimo dos custos (REILLY; SCHWEIHS, 1998,

p. 9). Ainda segundo Reilly e Shweihls (1998, p. 5), a classificação de um ativo como intangível depende da ocorrência de uma série de atributos, quais sejam:

1. Estar sujeito à identificação específica e descrição reconhecível;
2. Estar sujeito à existência legal e ser passível de proteção;
3. Estar sujeito ao direito de propriedade privada e, portanto, passível de transferência legal;
4. Ser representado por alguma evidência tangível, como, por exemplo, um contrato, uma licença, um documento de registro, um conjunto de declarações financeiras, entre outros;
5. Resultar de um evento identificável, em um tempo específico;
6. Estar sujeito à destruição ou término em um determinado tempo ou como resultado de um evento identificável.

Há uma vasta literatura sobre metodologias para estimar o valor financeiro (valoração) de ativos intangíveis disponível aos praticantes da área. Manuais como os organizados por Reilly e Shweihls (1998) e Koller e colaboradores (2010) abordam as melhores práticas de valoração de modo genérico. No entanto, podem ser complementados para a apreciação específica de ativos biofarmacêuticos, por exemplo, com os elementos disponibilizados por Bogdan e Villiger (2007). Diversos artigos complementam o corpo de conhecimento dos manuais, apresentando aplicações e derivações da teoria em casos concretos. Por isso, este capítulo apresenta uma revisão não exaustiva da literatura, focando, principalmente, nas limitações no que tange à valoração de candidatos a fármaco em estágio precoce de desenvolvimento, particularmente aqueles ainda em fase de descoberta.

Grosso modo, métodos de valoração podem ser classificados em dois grandes grupos segundo o uso, ou não, de elementos do mercado alvo para apreciação de um ativo intangível. Metodologias que têm por base aspectos mercadológicos compreendem abordagens direcionadas pelos custos (envolvidos com o desenvolvimento da tecnologia), pelo mercado (padrões da indústria) ou pela (perspectiva de) renda (NI et al., 2015; REILLY; SCHWEIHS, 1998; STEVENS, 2016, p. 34). As metodologias são, em geral, essencialmente

quantitativas, sustentadas por uma combinação de técnicas de avaliação financeira (DISSEL et al., 2005).

Pitkethly (1997) revisa os métodos de valoração que fazem uso de aspectos mercadológicos e propõe uma ordenação didática das metodologias disponíveis. A figura 6 organiza as referidas métricas em ordem crescente de refinamento técnico e, conseqüentemente, complexidade. Abordagens pelos custos consideram o recursos necessários para desenvolver a tecnologia, ao passo que abordagens pelo mercado buscam comparar o ativo sob análise a tecnologias semelhantes existentes no mercado. Abordagens de valoração pela renda estimam os fluxos de caixa gerados pelo ativo no futuro. É possível refinar a modelagem para incorporar o impacto que o tempo para desenvolvimento e comercialização exerce sobre o valor (fluxo de caixa descontado – FCD). Pode-se, ainda, ponderar o fluxos de caixa estimados pela chance de que ocorram (FCD ajustados pelo risco), considerar os diversos cenários possíveis em um projeto de P&D (FCD associado a análise por árvore de decisões) e, por fim, capturar o valor associado a diversos cenários com riscos variáveis entre cada um deles (opções reais).

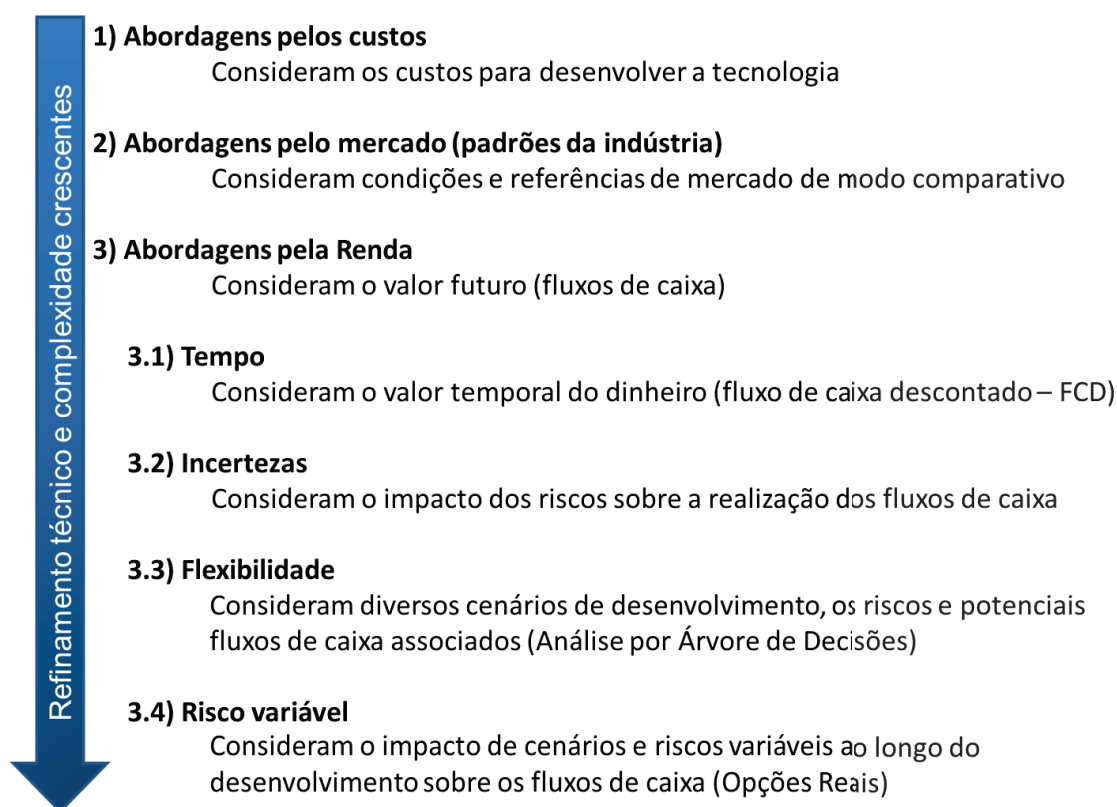


Figura 6: Métodos quantitativos de valoração de ativos intangíveis

classificados em ordem crescente de complexidade. Fonte: modificado de Pitkethly (1997).

Abordagens de valoração com base nos custos podem considerar duas óticas distintas. Por um lado, é possível associar o valor de uma tecnologia ao montante investido até o momento da negociação. Contudo, esta perspectiva subestima em grande medida o potencial comercial do produto futuro. Em contrapartida, é possível associar o valor ao benefício futuro de deter a propriedade sobre o ativo. Sob essa ótica, calcula-se o volume de recursos necessários para reproduzir o objeto em questão ou para desenvolver um produto substituto àquele que é alvo da análise. Contudo, essa abordagem também falha em captar o desempenho comercial por vir, além de ser altamente subjetiva. Por isso, métodos de valoração com base em custos de desenvolvimento são pouco aderentes à apreciação de novas tecnologias e, especialmente, candidatos a fármacos (PITKETHLY, 1997; POTTER, 2007, p. 806).

Em outra frente, abordagens pelo mercado têm por objetivo estimar o valor de ativos através da comparação direta com os preços de objetos semelhantes já comercializados no mercado. Corresponde a uma metodologia direta, que utiliza padrões da indústria ou segmento alvo para determinar o preço de um ativo intangível. Contudo, a aplicação tende a ser limitada a casos em que mercados já estabelecidos contam com um produto similar disponível para servir como referência. Por exemplo, o método de *benchmarking* dificilmente será apropriado à valoração de tecnologias com potencial de integrar medicamentos *first-in-class* (RAZGAITIS, 2007, p. 820–821; NI et al., 2015). No entanto, é possível incluir padrões de mercado em abordagens pela receita, formando metodologias híbridas que possibilitam resultados mais acurados (POTTER, 2007, p. 807).

Metodologias que permitem a projeção de receitas futuras são, talvez, as principais estratégias para estimar o valor de uma tecnologia em desenvolvimento. O método de FCD é o padrão usualmente empregado para determinar o valor presente de uma tecnologia ainda imatura com base no potencial de gerar receitas no futuro. Essa metodologia é regida por duas

premissas centrais: primeiro, a de que uma unidade de dinheiro tem mais valor no presente do que no futuro, pois, o detentor desta tem Liberdade para investir o recurso para obter rendimentos ao longo do tempo. A segunda base, agora para a interpretação dos resultados, pressupõe que se as receitas futuras superarem o investimento necessário para desenvolver, neste caso, um medicamento, então o projeto é viável (RAPPAPORT, 1981; VILLIGER; BOGDAN, 2006).

Metodologias de FCD comparam os potenciais retornos futuros de um determinado investimento e estimam o valor esperado considerando uma taxa de remuneração requerida pelo investidor ao abrir mão do recurso no presente em favor de um ganho futuro. Portanto, o resultado de uma análise por FCD é um número, monetário, que denota o valor presente líquido (VPL) para o dado investimento. Além da influência do tempo sobre o valor, modelos de FCD podem incorporar aspectos de incertezas, resultando no “VPL ajustado pelo risco” ou “VPL esperado”. Refinamentos adicionais, como a associação do FCD com análises por árvore de decisão, podem estimar também o impacto de diferentes cenários ao longo do projeto sobre o VPL esperado (VILLIGER; BOGDAN, 2006; POTTER, 2007, p. 806; NI et al., 2015).

Empresas do setor farmacêutico parecem preconizar a valoração de seus ativos através de modelos de FCD. Isso tende a ser particularmente mais observado para projetos considerados incipientes (etapas pré-clínica e clínica fase 1) (HARTMANN; HASSAN, 2006). Entretanto, o método de FCD tem limitações que podem adquirir maior importância dependendo do propósito da análise. Por exemplo, quando aplicado à valoração de candidatos a fármaco em estágios iniciais do desenvolvimento, o método de FCD geralmente retorna valores negativos, ainda que o segmento da tecnologia seja lucrativo (BOGDAN; VILLIGER, 2007, p. 7).

Ademais, as premissas utilizadas em modelos de FCD são números fixos, portanto, incapazes de captar de que forma o valor do projeto varia com a atenuação do risco à medida que o desenvolvimento avança. Em contrapartida, o amadurecimento do projeto revela características do ativo que podem impactar seu valor de mercado (e.g. efeitos adversos graves ou benefícios

inesperados¹², que podem restringir ou ampliar a aplicação do futuro medicamento). Desta forma, um novo processo de valoração teria de ser realizado na transição entre as fases do desenvolvimento (SHOCKLEY et al., 2002; VILLIGER; BOGDAN, 2005).

Métodos de valoração baseados em Opções Reais (OR) são apresentados como uma alternativa capaz de suprir as deficiências dos modelos de FCD. Permitem estimar o valor da tecnologia no ponto em que esta alcança o mercado e então ponderar pelas probabilidades de sucesso ao longo do percurso de desenvolvimento (POTTER, 2007, p. 809). A técnica de OR surgiu a partir do conceito utilizado em investimentos financeiros, em que uma opção corresponde ao direito de comprar ou vender um ativo por um preço fixo até uma determinada data. A elegância de protocolos de OR está em incorporar a dimensão do abandono rápido de um projeto de P&D, tão logo seja diagnosticado algum aspecto de inviabilidade. Esta flexibilidade de reagir rapidamente à dinâmica de desenvolvimento adiciona valor ao evitar perdas, porém, não é percebida por outros métodos de valoração. (PERLITZ; PESKE; SCHRANK, 1999; KELLOGG; CHARNES, 2000; SHOCKLEY et al., 2002; SCHWARTZ, 2004; HARTMANN; HASSAN, 2006; VILLIGER; BOGDAN, 2006; RODRIGUES et al., 2013).

No contexto da valoração de candidatos a fármacos, cada etapa de desenvolvimento pode ser vista como uma opção, que é adquirida quando da decisão pela realização de uma fase anterior. Por exemplo, o registro sanitário de um novo medicamento é uma opção que será realizada apenas se as projeções comerciais superarem os custos para estabelecer a estrutura de vendas necessária. Assim, a realização da fase 3 dos testes clínicos corresponde ao preço a ser pago para obter a opção de solicitar a autorização das agências regulatórias no futuro. Por conseguinte, os custos com ensaios clínicos de fase 2 correspondem ao investimento necessário para garantir a

¹² O medicamento Victoza® (liraglutida, Novo Nordisk), originalmente aprovado para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, reduziu o risco cardiovascular dos pacientes envolvidos no teste clínico de acrônimo LEADER. Surpreendentemente, os efeitos benéficos não parecem ser associados à classe farmacológica dos agonistas do receptor de GLP-1, mas, sim, exclusiva do liraglutida (MARSO et al., 2016). Com a aprovação recente para o tratamento de obesidade (sob o nome comercial Saxenda®), o liraglutida vai abandonando o título de medicamento antidiabético para assumir a posição de produto para tratamento de complicações cardiovasculares das síndromes metabólicas.

opção sobre a opção de aplicar para registro sanitário. Uma análise sobre essa dinâmica que envolve “opção sobre opção” é chamada de “opções compostas” (CASSIMON et al., 2004; VILLIGER; BOGDAN, 2005).

Diversos autores relatam a subavaliação resultante do uso de métodos de FCD para estimar o valor de tecnologias incipientes. Cassimon (2004) e colaboradores consideram que o desenvolvimento de um medicamento, da fase de P&D até o registro sanitário, pode ser visto como um processo composto por seis opções compostas (Descoberta → Pré-clínico → Clínico fase 1 → Clínico fase 2 → Clínico fase 3 → Aprovação comercial). Desta forma, derivam um modelo genérico capaz de estimar o valor de novos candidatos a fármaco em desenvolvimento considerando 6 opções compostas. Em outra frente, Rodrigues e colaboradores (2013) comparam o valor de um candidato a fármaco em estágio inicial de desenvolvimento quando estimado por modelos de OR ou FCD. Os autores relataram que a projeção do valor seguindo o método clássico foi 13% inferior àquele calculado por OR.

Apesar do refinamento técnico que permite captar o valor de tecnologias em desenvolvimento de forma mais acurada, a valoração por OR é um processo laborioso. Metodologias baseadas em OR encontram ao menos duas limitações dignas de nota. Segundo Steffens e Douglas (2007), o desenvolvimento de novas tecnologias é permeado pelos riscos tecnológico e comercial, além de um terceiro componente que é específico às empresas, participando proeminentemente da composição dos cenários para análise. No entanto, o impacto deste último aspecto sobre a estimativa de valor não é captado pelas técnicas de OR em geral. Em paralelo, o aprofundamento dos cálculos resulta em um elevado grau de complexidade do ponto de vista prático, bastante observado por praticantes da área (GHOSH; TROUTT, 2012).

A literatura mostra comparações entre os resultados alcançados pelas várias metodologias baseadas em aspectos mercadológicos, porém, não parece conhecer relatos de comparações entre o potencial de valor estimado ao longo do desenvolvimento e o realizado após comercialização de um dado produto ou tecnologia. Ainda que haja metodologias com diversos níveis de refinamentos, capazes de considerar as possíveis contribuições de diversas

variáveis (tempo, risco e cenários) para o potencial valor do objeto de um projeto de P&D, o ganho de acurácia parece ser essencialmente teórico. A maneira exata (quantitativa) com que a inclusão de várias dimensões em modelos de valoração está correlacionada ao valor realizado após o lançamento comercial ainda parece desconhecida. Isto, portanto, reforça que o resultado de um processo de valoração é necessário, porém, em nenhuma medida é suficiente, à tomada de decisão em programas de P&D e inovação.

Em outra frente, métodos independentes de padrões de mercado são centrados na análise de indicadores patentários cuja correlação com o potencial de valor foi pré-estabelecida estatisticamente. Alguns autores consideram que este tipo de abordagem uma alternativa eficiente e de baixo custo para valoração de tecnologias ainda em fases precoces do desenvolvimento. A essência do valor de uma patente está enraizada em dois aspectos. Por um lado, quão extensa é propriedade – o escopo de proteção que exclui a atividade de terceiros – e, por outro, quão difícil é contornar a proteção conferida pela patente (*invent around*).

Particularmente no caso de medicamentos, é possível proteger diferentes dimensões do produto final através de patentes, a saber: (1) produto (estrutura química de candidatos a fármaco), (2) processo de produção, (3) usos (terapêuticos) e (4) formulações. Vale lembrar que em algumas jurisdições, o Estado também concede proteção a métodos de tratamento. No caso específico de patentes farmacêuticas, aquelas cobrindo a estrutura molecular de NEMs têm maior perspectiva de valor, pois, todos os demais aspectos passíveis de proteção derivam de, ou incluem, um fármaco. Portanto, a proteção sobre produto(s) abarca o maior escopo de proteção possível para um medicamento (HALL; JAFFE; TRAJTENBERG, 2005; STEVENS, 2016).

Estabelecer e validar indicadores patentários, parte imprescindível à metodologia de valoração que não utilizam padrões mercadológicos, requer a análise de um sem número de patentes e negócios as envolvendo. Por isso, há um volume considerável de trabalhos investigando a correlação entre diversas informações patentárias e o valor decorrente da posse destas. Como revisado por Hall e colaboradores (2005), trabalhos envolvendo a validação de

informações patentárias como indicadores de valor remetem às décadas de 1960, 80 e 90. De modo geral, os indicadores mais bem estabelecidos estão relacionados a informações bibliográficas, processuais e/ou pertinentes à estratégia de patenteamento praticada pelos depositantes. É possível encontrar na literatura uma série de indicadores, sendo alguns bastante consagrados, como, por exemplo o número de citações recebidas, o tamanho da família de patentes e o número de oposições sofridas (HARHOFF; SCHERER; VOPEL, 2003; REITZIG, 2004).

A correlação entre o número de citações recebidas por uma patente e seu valor ou os impactos gerados no valor daquele que a possui encontra suporte, por exemplo, nas análises de Trajtenberg (1990), Harhoff e colaboradores (1999), Hall e colaboradores (2000) e Lanjouw e Schankerman (2001). A hipótese de que patentes de maior valor econômico tendem a ser mais citadas nasce da suposição que invenções citadas em patentes subsequentes devem ser importantes precursores que melhor definem o estado da arte (HARHOFF et al., 1999).

Hall e colaboradores (2005) examinaram o impacto de citações a patentes no valor de mercado da empresa detentora da propriedade intelectual. Demonstraram que, no contexto analisado, cada citação recebida representava um acréscimo de 3% no valor da empresa. Corrigindo o efeito por setor industrial, os autores encontraram uma correlação até 50% superior entre citações recebidas e o valor de patentes farmacêuticas. Chen e Chang (2010) confirmaram que o número de citações recebidas por patentes prediz o valor de companhias farmacêuticas. Em uma análise entre o valor de mercado de medicamentos comercializados nos Estados Unidos e as respectivas famílias de patentes, Guo e colaboradores (2013) também encontraram forte correlação positiva entre citações recebidas e valor.

O tamanho da família de patentes foi proposto como indicador de valor por Putnam (*apud* Reitzig, 2004). É definido pelo número de jurisdições em que a patente foi depositada pelo(s) inventor(es). O suporte teórico para este indicador está na assunção de que patentes aplicadas em maior número de jurisdições tendem a permitir a exploração exclusiva em maior número de

mercados e, com isso, gerar maior retorno para o seu detentor. Segundo Putnam, o valor adicional de possuir uma patente concedida a mais na família cresce de maneira aproximadamente logarítmica.

Os trabalhos de Lanjouw e colaboradores (1998), Harhoff e colaboradores (2003) e Reitzig 2004 confirmam o conceito proposto por Putnam utilizando outros conjuntos de dados. Novamente, o indicador é capaz de prever o valor de patentes do setor farmacêutico com poder extraordinário em comparação a outros segmentos industriais. Segundo Harhoff e colaboradores (2003), o coeficiente de correlação entre o tamanho da família de patentes farmacêuticas e o valor destas é até 2 vezes superior a outros segmentos. Em outro contexto, Reitzig confirma a validade do indicador com expressivo nível de significância estatística (5 %). Com isso, acrescentando a validade do uso do indicador em contextos variados.

Mais recentemente, depósitos de patente internacionalizados pelo mecanismo do Tratado de Cooperação de Patentes (*Patent Cooperation Treaty*, PCT) também foram sugeridos como indicador do potencial valor de patentes. O depósito via PCT permite a expansão do pedido de proteção patentária para outras jurisdições signatárias do tratado (atualmente, 152 jurisdições, incluindo o Brasil) de modo simplificado. A premissa teórica para a correlação entre valor e internacionalização de patentes via PCT segue o mesmo princípio subjacente ao indicador “tamanho da família”, portanto, exploração exclusiva em maior número de jurisdições. Tecnologias cobertas por um depósito PCT estão associadas a uma chance até 82% maior de enfrentarem uma oposição litigiosa – outro aspecto correlacionado o valor de patentes (REITZIG, 2004).

Patentes em áreas tecnológicas densamente povoadas tendem a maior probabilidade de enfrentar uma oposição, a qual é correlacionada ao potencial de valor de uma dada patente. A chance de ocorrência de uma oposição é determinada pelos lucros do opositor em caso de sucesso no processo de oposição. Uma patente que resiste a um processo de oposição ou de anulação litigiosa tende a ter valor entre 11 e 43 vezes superior ao de patentes que nunca foram desafiadas (HARHOFF et al., 2003).

A partir de outra abordagem, Guo e colaboradores (2013) buscaram relacionar indicadores patentários usuais ao desempenho comercial de medicamentos disponíveis no mercado norte americano. O trabalho considerou uma série de parâmetros, incluindo o número de reivindicações, de citações feitas na patente e de vezes que a patente foi citada, tamanho da família e do portfólio, rota de obtenção dos compostos (biotecnológica ou síntese química), número de alvos farmacológicos, entre outros fatores associados ao mercado alvo. Dentre os achados, destaca-se a ratificação da capacidade preditiva do indicador “citações recebidas” e a correlação positiva entre tamanho da família de patentes e valor de mercado das companhias.

Em contraste à correlação entre citações recebidas por uma patente e seu valor econômico, fazer referência a outras publicações, patentárias ou científicas, parece ter impacto controverso sobre o valor. Harhoff e colaboradores (2003) e Reitzig (2004) encontram correlação positiva entre o número de patentes citadas e o valor da patente sob análise, contudo, Guo e colaboradores (2013) observam o oposto. Tal discrepância pode ser explicada pela distância temporal entre as análises e, obviamente, pela diferença dos dados utilizados por cada grupo. No entanto, é interessante notar que Harhoff e seus co-autores (2003) observaram que, no caso de patentes farmacêuticas, citações à literatura não patentária estão positivamente correlacionadas ao valor.

De modo complementar, informações presentes em outras seções do texto de patentes também podem ser utilizadas para prever o potencial de valor da tecnologia subjacente. Estes indicadores de terceira geração, ou seja, todos aqueles derivados do relatório descritivo e do quadro reivindicatório estão disponíveis tão precocemente quanto o momento do depósito da patente. Ademais, podem servir de guia para elaboração do texto da patente, de modo a maximizar o potencial de valor da tecnologia na medida do possível (e plausível). Dentre estes indicadores, destacam-se “número de palavras descrevendo o problema técnico”, “número de reivindicações independentes” e “número de reivindicações dependentes” (LANJOUW; PAKES; PUTNAM, 1998; LANJOUW; SCHANKERMAN, 2001; REITZIG, 2004; GUO et al., 2013). Segundo Reitzig (2004), estes três indicadores estão diretamente

correlacionados ao passo inventivo e à profundidade do escopo de proteção, por isso, ao valor da patente.

O extenso rol de indicadores para valoração de patentes não é totalmente capazes de capturar aspectos preponderantes no potencial de valor de novos candidatos a fármaco, particularmente, nas fases mais iniciais do desenvolvimento. Indicadores como citações recebidas, tamanho da família e oposições legais, podem ser inadequados, ou até implausíveis, para valorar candidatos a fármaco ainda em estágio acadêmico de desenvolvimento. Isto porque estes indicadores são mensuráveis, geralmente, após anos do depósito da patente e, por isso, raramente estão disponíveis no momento do contato com uma empresa potencialmente interessada na tecnologia. Tais metodologias negligenciam aspectos tecnológicos e comerciais relevantes à perspectiva de valor. Aspectos estes já identificáveis tão precocemente quanto o momento do depósito de uma patente (Ni et al., 2015).

Alguns indicadores relativos aos atributos técnicos das NEMs e também ao mercado alvo podem ser verificados bastante precocemente. Seguindo a linha dos indicadores de terceira geração propostos por Reitzig (2004), os trabalhos de Hu e colaboradores (2008), Guo e colaboradores (2013) e Ni e colaboradores (2015) acrescentam ao corpo de indicadores de valor já discutido, uma série de fatores tecnológicos e comerciais que podem ser comumente depreendidos do relatório descritivo de patentes farmacêuticas. Em um cenário ideal, tais direcionadores do valor do candidato a fármaco conduzem a concepção da tecnologia e dos respectivos direitos de proteção intelectual (figura 7).

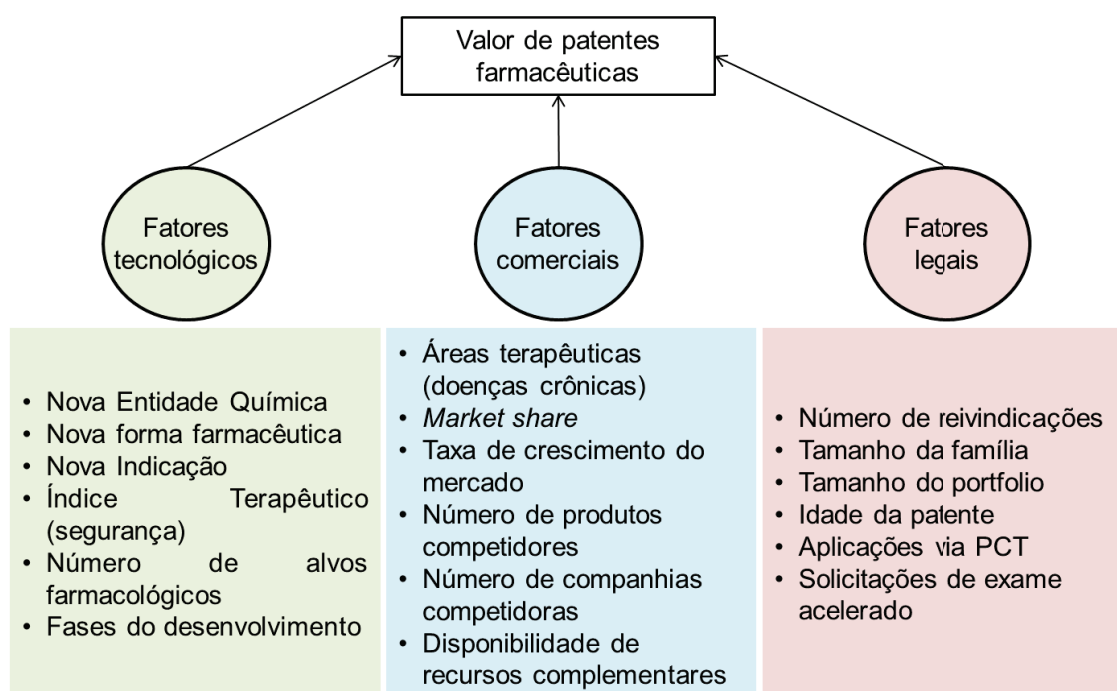


Figura 7: Fatores de natureza tecnológica, comercial e legal, depreendidos de documentos patentários, que determinam o potencial de valor de patentes farmacêuticas a priori. Fonte: modificado de Ni e colaboradores (2015).

3.2 DETERMINANTES DO VALOR DA APOSTA

Estimar as chances de sucesso de apostas em desenvolvimento de NEMs é um exercício sobremaneira subjetivo. Os artifícios mais empregados assumem que a probabilidade de sucesso de um projeto reflete, em boa medida, as taxas de sucesso de empreitadas passadas. Apesar desta limitação, é possível garantir que novos candidatos a fármaco, sejam eles concebidos em ambiente acadêmico ou industrial, contenham os elementos primordiais à geração de valor para o agente empresarial.

Sob a ótica corporativa, as atividades da companhia têm como objetivo maior a criação de valor, que é formalmente definida como a variação positiva do estoque de valor ocasionada pelo desempenho da empresa. Neste contexto, o estoque de valor corresponde à soma dos valores presentes de fluxos de caixa esperados para o futuro, tal qual pode ser calculado utilizando-se modelos baseados em FCD. De modo simplificado, empresas criam valor ao

investir seus recursos para gerar receitas com taxas de retorno que remunerem satisfatoriamente o investidor (ou seja, excedam o custo do capital). Pode-se dizer, então, que qualquer ação que não traga incremento aos fluxos de caixa não criam valor (KOLLER; GOEDHART; WESSELS, 2010, p. 17).

Há uma gama de ferramentas disponíveis à gestão estratégica empresarial que permitem avaliar o desempenho financeiro da companhia e o impacto das estratégias adotadas. Fazer uma revisão acerca dos métodos disponíveis não é objeto desta tese, mas, sim, utilizar o conceito dos direcionadores de valor para apresentar de que maneira características técnicas e patentárias subjacentes a novos candidatos a fármaco estão associadas à criação de valor na esfera corporativa. Em última instância, é pertinente demonstrar, de modo objetivo, quais os referidos aspectos são mais prevalentes na literatura acerca da gestão estratégica da P&D no setor farmacêutico.

Métodos de avaliação do potencial de criação de valor das estratégias adotadas por corporações têm grande importância por possibilitarem estimar, a priori, o desempenho esperado das práticas adotadas (RAPPAPORT, 1987). Neste contexto, a abordagem focada no valor do acionista (*shareholder value approach*) consiste em avaliar de que maneira o desempenho previsto para um determinado período de tempo no futuro impactará no valor da companhia no presente, como refletido, por exemplo, no valor das ações de empresas de capital aberto. A abordagem de valor para o acionista foi proposta por Rappaport (1981, 1983) como alternativa a indicadores contábeis de desempenho corporativo, os quais são incapazes de prever com acurácia a criação de valor. Particularmente, porque métricas contábeis não refletem, a priori, aspectos dinâmicos da atividade empresarial, como, por exemplo, os diferentes níveis de risco associados aos investimentos/projetos no portfolio e possíveis impactos do cenário macroeconômico na operação da companhia.

A metodologia de Rappaport (1981) consiste em estimar o valor econômico presente de estratégias corporativas com base no cálculo dos fluxos de caixa vindouros. Nada mais é, portanto, do que a aplicação de modelos de FCD para a valoração de estratégias corporativas como um todo e

não apenas para verificar a viabilidade de projetos individuais. O resultado final deriva de um conjunto de aspectos que são capazes de modular o comportamento dos fluxos de caixa (*i.e.* aumentando as receitas) – são os direcionadores do valor (*Value Drivers*).

Direcionadores de valor podem ser definidos como qualquer variável capaz de influenciar o valor de uma empresa (KAZLAUSKIENĖ; CHRISTAUSKAS, 2015). A premissa por trás dos direcionadores de valor é que há aspectos fundamentais que conferem o valor de um dado investimento (aposta) ou ativo (WENDEE, 2011, p. 158). Há, portanto, uma relação causal que torna os determinantes de valor indicadores da criação de valor no futuro e, por isso, direcionadores de valor são variáveis utilizadas em modelos de valoração. Podem influenciar o valor de uma empresa de maneira direta, portanto primários, ou indireta, por isso, secundários. Ainda assim, as contribuições de ambas as classes para o valor da companhia podem ser percebidos e estimados através do modelo de FCD (MARR; SCHIUMA; NEELY, 2004; WENDEE, 2011, p. 150–151).

É interessante notar que os direcionadores primários tendem a alternar pouco ou nada entre empresas e segmentos, pois, são essencialmente variáveis contábeis da operação financeira das companhias. São subdivididos em 2 grupos, que refletem os direcionadores associados aos fluxos de caixa da empresa e aqueles relativos ao custo de capital pertinente ao financiamento das atividades da corporação. Em paralelo, os direcionadores de valor secundários estão relacionados indiretamente com a criação de valor, ou seja, tendem a modular um ou mais dos direcionadores primários, seja em favor do potencial de receitas, seja propiciando a redução do custo de capital. Entre os direcionadores secundários estão ativos do capital intelectual, como estratégias competitivas, patentes, marcas e direitos autorais (HALL, 2016; WENDEE, 2011, p. 150–151). Diferente dos direcionadores primários, os secundários têm um forte componente de distinção entre companhias, mesmo aquelas em um mesmo segmento, por isso, são importantes fontes de diferenciação competitiva (HALL, 1993; MARR, 2005).

O papel de recursos intelectuais, ou intangíveis, como direcionadores de valor centrais para as empresas foi inicialmente proposto por Hall (1992). Recursos intangíveis podem ser divididos em competências (não codificados e impassíveis de apropriação legal; incorporados nos funcionários ou na cultura da companhia, seus fornecedores, distribuidores e/ou clientes) e ativos. Como já discutido, ativos intangíveis são aqueles passíveis de apropriação legal, podendo ser, por exemplo, marcas comerciais, direitos autorais, desenhos industriais, segredos, contratos e patentes. Neste sentido, as empresas analisam estrategicamente seus ativos intangíveis de maneira a compreender que aspectos individuais estão associados a vantagens competitivas, de que modo estes ativos interagem entre si reforçando a diferenciação e, na margem, favorecem a criação de valor de maneira contínua e sustentável (figura 8) (PETERAF, 1993; MARR, 2005).

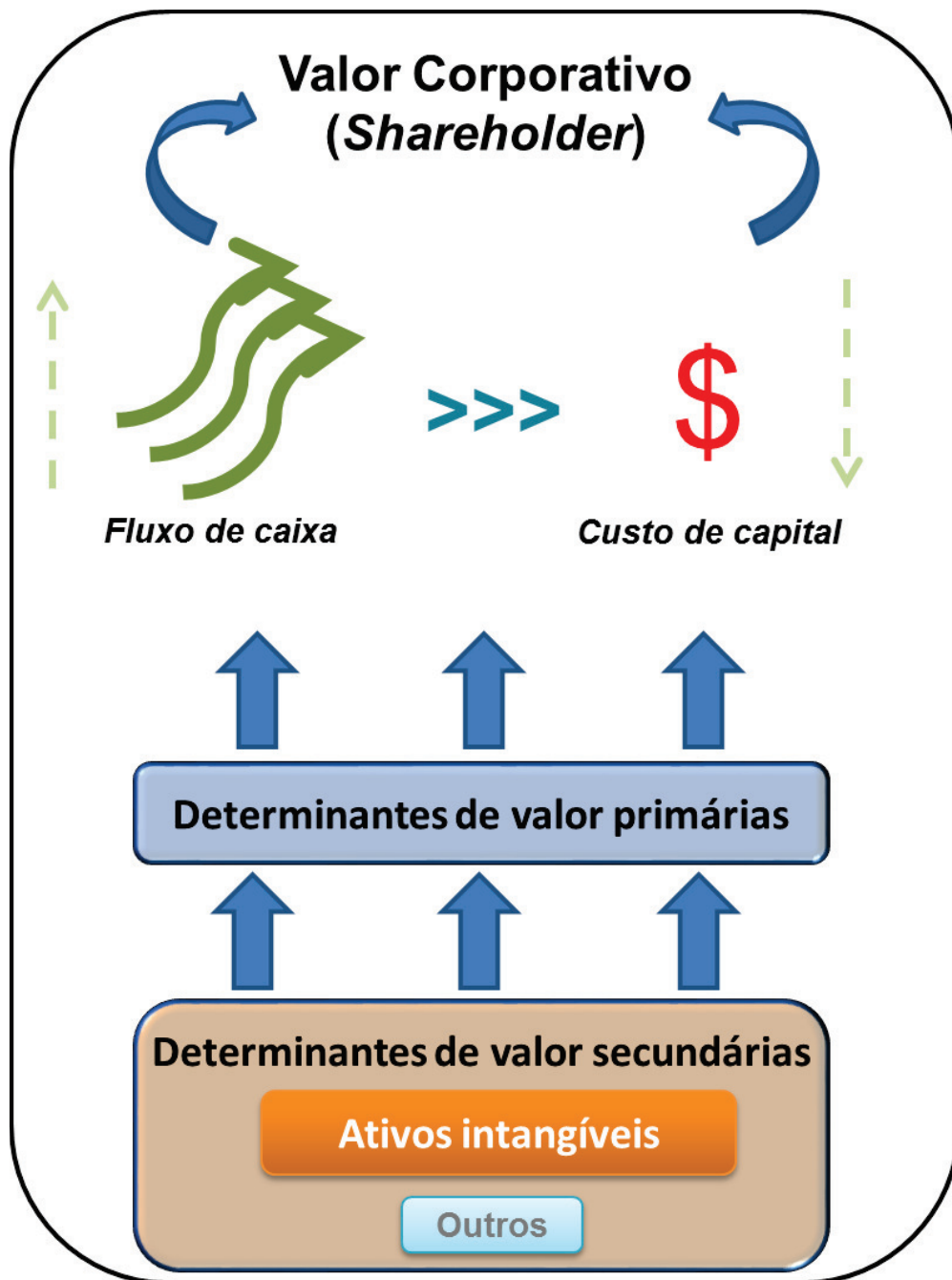


Figura 8: Percurso da geração de valor a partir de direcionadores de valor secundários (e.g. ativos intangíveis e, dentro destes, patentes). Fonte: Elaboração própria a partir de Wendee (2011).

A apropriação do conhecimento na forma de patentes é imprescindível à sustentabilidade do processo de inovação que compõe as estratégias competitivas de companhias do setor farmacêutico. Portanto, sob a perspectiva corporativa, o valor de novos candidatos a fármaco depende inicialmente da possibilidade de sua proteção através de uma ou mais patentes. Em paralelo,

Nelsen (2007, p. 796) aponta aspectos mercadológicos que influenciam o valor de tecnologias em geral e, no que tange a novos fármacos, os pontos mais pertinentes são: (1) a(s) necessidade(s) que a tecnologia satisfaz; (2) se a necessidade em questão já é atendida em alguma medida ou não; (3) o tamanho do mercado; (4) se o mercado é bem estabelecido ou ainda imaturo. Razgaitis (2007, p. 813) complementa indicando que a forma de comercialização, os custos de desenvolvimento e os riscos envolvidos, o tempo necessário até que a tecnologia gere retornos e a extensão destes também influenciam o potencial de valor.

Um novo composto muito atrativo do ponto de vista científico pode não ser um candidato promissor sob a perspectiva comercial e, conseqüentemente, corporativa. Um novo mecanismo de ação que não se traduz em uma vantagem competitiva pode ser interessante, mas, ainda assim, ser incapaz de se traduzir em um medicamento lucrativo (DUNSON, 2010, p. 12). Tanto agências sanitárias que controlam o registro e comercialização de novos medicamentos quanto entidades pagadoras (governamentais ou não) vem fazendo pressão crescente para garantir que produtos em desenvolvimento tenham um real valor adicionado frente ao padrão ouro já disponível, ou seja, proporcionem ganhos claros aos pacientes (BROWN; ALLPORT, 2010). Em reflexo, companhias farmacêuticas inovadoras têm espelhado os elevados padrões regulatórios nos aspectos de valor que direcionam os processos de elaboração e seleção de novos projetos. Os critérios subjacentes a investimentos em novos programas de P&D visam à redução dos riscos de insucesso, do tempo para alcançar o mercado e à exploração de mercados economicamente relevantes (LINNA, 2010, p. 38). Assim, favorecendo as chances de geração de fluxos de caixa positivos, com o maior volume e no menor tempo possível.

Ao nível de projetos e programas de P&D, os direcionadores de valor para novos candidatos a fármacos envolvem um cenário de proteção intelectual favorável, racional pré-clínico robusto, perfil de segurança desejável e viabilidade comercial (LINNA, 2010). O trabalho de Cook e seus colaboradores (2014), em conjunto com Gashaw e outros (2012), demonstram e reforçam os aspectos que determinam o valor de NEMs. Em uma revisão longitudinal dos

projetos envolvendo candidatos a fármaco de uma grande empresa farmacêutica (AstraZeneca), Cook *et al* analisaram 142 projetos, desenvolvidos ao longo de 5 anos, buscando identificar os principais elementos associadas ao abandono do projeto ou à conclusão exitosa.

Na prática, os cinco direcionadores técnicos necessários ao sucesso (registro sanitário e comercialização) do desenvolvimento de medicamentos inovadores (os 5 R's de Cook e colaboradores) são uma reflexão do próprio curso da inovação em fármacos e medicamentos. A base de valor é construída com vistas a um mercado alvo, contudo, os aspectos técnico-científicos que permeiam o desenvolvimento delimitam a concretização dos demais fatores que determinam o sucesso, particularmente, no que tange à redução de riscos (figura 9). Em conjunto, os 5 R's de Cook e colaboradores configuram direcionadores de valor por refletirem características funcionais que têm potencial de gerar retornos significativos frente ao investimento na aposta e/ou reduzir o risco de que tais receitas não se realizem.

A base técnica do valor está na escolha de um alvo farmacológico capaz de interferir de maneira efetiva no quadro clínico que se pretende tratar (*right target*). Além disso, a modulação do alvo deve estar associada a biomarcadores preditivos da relevância terapêutica, ou seja, indicadores funcionais da interação entre a NEM e o alvo farmacológico capazes de antecipar a significância do efeito desejado no contexto da doença. Desta forma, é possível associar a modulação do alvo aos efeitos esperados em pacientes e mitigar o risco de atividade biológica insuficiente para controlar ou erradicar a doença de interesse (GASHAW *et al.*, 2012; COOK *et al.*, 2014).

Sob a perspectiva da segurança, é desejável que a expressão do alvo farmacológico derive da ocorrência da doença que se pretende tratar ou esteja restrita a um ou poucos órgãos, de modo a minimizar o risco de efeitos adversos decorrentes da modulação generalizada do alvo. É importante também que a magnitude da interação entre novos compostos e o alvo possa ser avaliada em ensaios reducionistas, que permitam a triagem de grande número de moléculas com baixo custo e tempo reduzido. Assim permitindo a diversificação dos esforços em candidatos com atividade biológica relevante,

porém, perfis químicos distintos, de modo a aumentar as chances de sucesso do projeto. A escolha do alvo farmacológico é um exercício complexo que influencia diretamente o perfil de risco do projeto e, ao mesmo tempo, a janela de indicações terapêuticas possíveis, portanto, a amplitude da exploração comercial (GASHAW et al., 2012; COOK et al., 2014).

A probabilidade de sucesso aumenta com a demonstração de que a NEM alcança o sítio de ação (tecido/órgão) em quantidade suficiente para interagir com o alvo farmacológico e produzir o efeito biológico desejado (*right tissue*). Reúne propriedades farmacocinéticas (PK), farmacodinâmicas (PD) e de que maneira esses atributos – PK/PD – interagem para promover a atividade farmacológica. É possível coletar alguns desses dados em fases bastante precoces do desenvolvimento, particularmente no que tange à determinação de marcadores bem correlacionados ao efeito esperado.

O perfil de segurança de NEMs, ou seja, a relação entre efeitos desejados e indesejados (índice terapêutico), influencia o valor do candidato por pelo menos uma razão óbvia: reduzir o risco de abandono do projeto ou até mesmo de retirada do mercado por conta de eventos adversos graves em pacientes. Atividades indesejadas de um fármaco podem surgir da própria interação com o alvo farmacológico, com alvos secundários, ou de outras características da substância. Alguns dos riscos podem ser previstos a partir de modelos usados ainda em estágio pré-clínico, especialmente os eventos que podem ser depreendidos a partir do mecanismo de ação (COOK et al., 2014).

Em paralelo, um índice terapêutico favorável pode significar uma vantagem competitiva direta em relação a medicamentos já disponíveis no mercado, cujo uso é associado a efeitos adversos importantes. Neste sentido, um exemplo clássico é o de medicamentos opioides, derivados da morfina; altamente efetivos no tratamento de dor extrema, contudo, o uso é associado à indução de dependência e, não raro, à morte do paciente (VOWLES et al., 2015). Portanto, segurança (*right safety*) é essencialmente um quesito de mitigação de risco, mas também pode ser um aspecto central de diferenciação frente a competidores existentes.

Ainda no quesito risco, porém, já nas fases clínicas do desenvolvimento, Cook e colaboradores (2014) enfatizam a importância da escolha da população de pacientes (*right population*) adequada para os testes do novo fármaco. A identificação e seleção dos voluntários potencialmente mais responsivos ao mecanismo de ação da NEM favorece as chances de demonstrar benefícios clínicos. No topo da pirâmide de valor, a área terapêutica de interesse e as condições mercadológicas a ela associadas representam de maneira mais evidente o potencial gerador de receitas do projeto em questão.

A seleção e mapeamento do mercado alvo adequado (*right commercial potential*) passam pela construir um *Target Product Profile*¹³ capaz de guiar o desenvolvimento de um produto verdadeiramente diferenciado, que atenda a uma necessidade médica concreta e permita explorar uma oportunidade de mercado bem definida. Neste sentido, são fatores importantes para o potencial de valor de uma NEM os aspectos epidemiológicos (*i.e.* incidência e prevalência), morbidade e/ou mortalidade significativas, mecanismo de desenvolvimento da doença (*i.e.* comunicante ou não comunicante), se a expressão da doença é crônica ou aguda, e se faltam abordagens terapêuticas eficazes em curar ou controlar os sintomas e a progressão do quadro (NELSEN, 2007, p. 796; BROWN; ALLPORT, 2010; GUO et al., 2013; COOK et al., 2014; NI et al., 2015).

¹³ Ferramenta de planejamento utilizada no desenvolvimento de novos medicamentos. Contém uma descrição geral do objetivo do projeto e dos atributos técnicos a serem alcançados (*e.g.* alvo farmacológico e mecanismo de ação, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas desejadas, posologia, via de administração, perfil de segurança, população alvo).

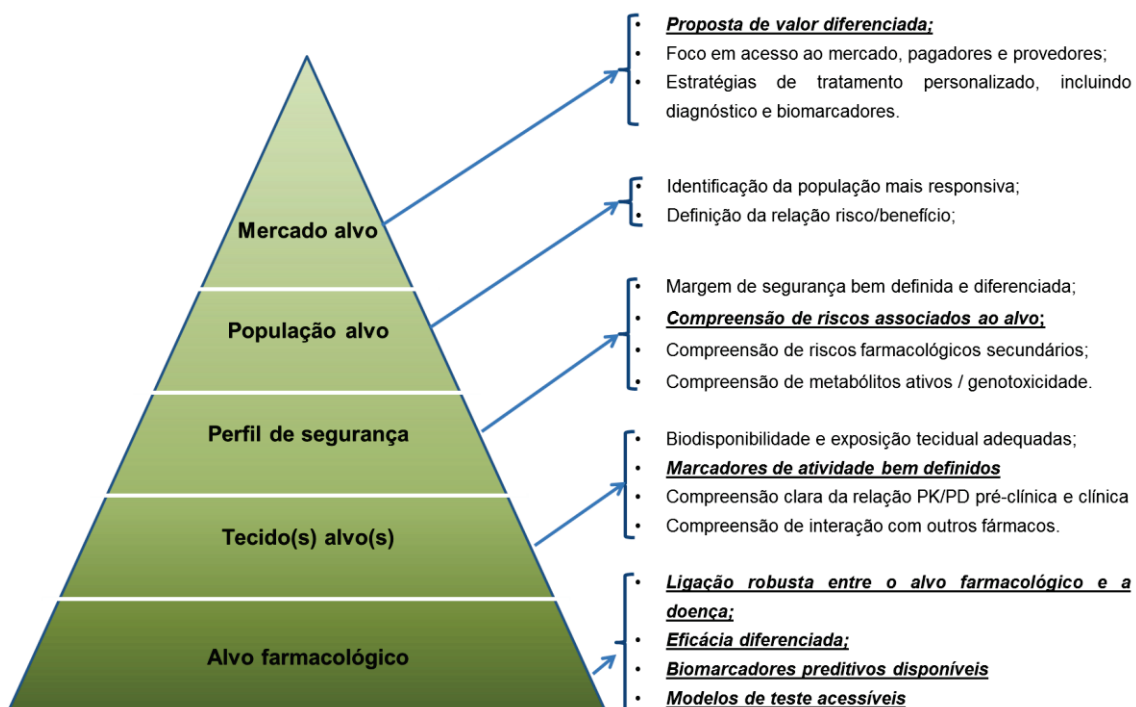


Figura 9: Aspectos técnicos que são determinantes para o sucesso (registro e comercialização) de NEMs. Segundo Cook e colaboradores, os 5 *R*'s: *right target* (alvo farmacológico), *right tissue* (tecido alvo), *right safety* (perfil de segurança), *right patients* (população alvo), *right commercial potential* (mercado alvo). Fonte: elaboração própria a partir de Cook e colaboradores (2014) e Ganshaw e colaboradores (2012); grifos próprios.

Vale ressaltar, novamente, que no desenvolvimento de novos candidatos a fármaco, seja em ambiente acadêmico ou corporativo, a proposta de valor(es) deve ser o mais clara possível na concepção do projeto. Direcionadores de valor de novos fármacos, como aqueles identificados por Cook e colaboradores (2014), e outros direcionadores comuns a ativos intangíveis devem ser utilizados para estabelecer o problema terapêutico objeto do esforço de inovação e para delinear as estratégias técnico-científicas que subsidiarão a construção das propriedades envolvidas nos 5 *R*'s. No contexto desta tese, são dignos de nota aqueles direcionadores que são passíveis de reconhecimento em estágios de desenvolvimento compatíveis com o trabalho realizado em laboratórios acadêmicos (destacados na figura 9).

3.1 ESTRATÉGIAS DE MITIGAÇÃO E COMPARTILHAMENTO DE RISCOS DA APOSTA – CONTRIBUIÇÕES DA ACADEMIA

De modo geral, a indústria farmacêutica experimenta um longo período de decréscimo das taxas de sucesso nos esforços de P&D, impactando fortemente na percepção de risco acerca dos investimentos em inovação no setor. A inserção crescente da comunidade acadêmica na cadeia de inovação farmacêutica, especialmente através de modelos que permitem compartilhar riscos e benefícios entre as partes, é vista como parte da solução para o problema (LESSL; DOUGLAS, 2010; HURYN, 2013; LOREGIAN; PALÙ, 2013; LIPTON; NORDSTEDT, 2016). O grau de abertura da P&D parece estar positivamente correlacionado à taxa de inovação e ao sucesso comercial de empresas farmacêuticas (SCHUHMACHER; GASSMANN; HINDER, 2016)

Nos últimos 60 anos, o número de medicamentos aprovados por bilhão de dólares investido reduziu à metade a cada nove anos (MUNOS, 2009). Pode haver várias razões por trás da queda na taxa de inovação no setor farmacêutico, medida em função de NEMs que alcançam o mercado. Scannel e colaboradores (2012) sugerem uma série de argumentos para explicar o fenômeno. Alguns dos fatores envolvidos seriam o aumento das exigências regulatórias para obtenção de registro sanitário, a crescente complexidade do processo de desenvolvimento e o grande espaço de tempo até que o conhecimento científico de ponta seja transformado em produtos inovadores. Não obstante às discussões presentes na literatura, a redução na produtividade da P&D farmacêutica acompanha o histórico aumento da complexidade do processo de desenvolvimento de medicamentos.

A produtividade da P&D pode ser interpretada como a relação entre o valor criado por um novo medicamento (sob as perspectivas do paciente, do médico, dos pagadores e, conseqüentemente, da empresa) e os investimentos (de recursos e tempo) necessários ao desenvolvimento daquele produto. Esta definição pode ser refinada para considerar o impacto de outras duas dimensões. Por um lado, a eficiência da P&D identifica o número de novos

produtos lançados por unidade monetária investida. Por outro, a efetividade representa o impacto (valor) gerado por um medicamento inovador na prática clínica. Neste contexto, as companhias farmacêuticas buscam balancear eficiência e efetividade em um ponto ótimo considerando as capacidades internas e as perspectivas dos investidores. Ou seja, visam ao equilíbrio entre efetividade e eficiência – a faixa em que a geração de valor é máxima em relação ao número de medicamentos desenvolvidos por unidade monetária investida (eficiência) (PAUL et al., 2010).

As estratégias para gestão portfólios de P&D são traçadas com base na relação entre investimento, riscos e valor esperado, tendo em vista os modelos de negócios das companhias e as respectivas propostas de geração de valor. As trajetórias entre a concepção de projetos até o registro e comercialização de um novo medicamento são delimitadas, de um lado, pelo conhecimento científico e, de outro, pelas capacitações de cada empresa (PETERAF, 1993; BIERLY; CHAKRABARTI, 1996; BENNETT, 2010; TEECE, 2010). De modo geral, a capacidade inovativa da indústria farmacêutica é delimitada pela habilidade das empresas em traduzir o conhecimento de diversas subáreas da biologia, da química e da física em novos, fármacos, medicamentos e/ou métodos terapêuticos (DOSI; MAZZUCATO, 2006, p. 2; PAUL et al., 2010).

A construção de portfólios de projetos de P&D no setor farmacêutico compreende duas dimensões: (1) balanceamento do risco global, constituindo um portfólio de apostas com diferentes graus de ineditismo (maior ou menor nível de incerteza) e perspectivas de retorno; (2) condução simultânea de um número determinado de projetos de maneira a favorecer a manutenção de uma taxa de aprovação de novos medicamentos. Uma companhia com foco exclusivo em desenvolver NEMs contra novos alvos precisa conduzir até 4 vezes mais projetos simultâneos do que aquelas que trabalham sobre alvos validados (BAKER; GILL, 2005). Em contrapartida, medicamentos *first-in-class* tem mais chance de auferir maior dominância de mercado e, conseqüentemente, retornos mais expressivos (LICHTENBERG, 2006; SCHULZE; RINGEL, 2013).

Em companhias de menor porte, por exemplo, *spin-offs* acadêmicas de biotecnologia, é comum notar a especialização em uma das partes do processo de P&D visando à redução do tempo para desenvolvimento do projeto. Algumas empresas focam na descoberta de alvos farmacológicos e novas moléculas para modulação destes; outras empresas direcionam esforços à construção de plataformas tecnológicas com amplo espectro de aplicações, capazes de gerar uma gama de novos candidatos ao tratamento de diferentes doenças. Este tipo de estratégia contribui para a redução do risco em dois níveis: (1) propicia maior aprendizado e domínio técnico/tecnológico, por isso, capacidade de antever e evitar problemas; (2) o produto gerado é um conjunto de informações técnicas e não um novo medicamento completo, por isso, o número de etapas é menor e a comercialização (licenciamento) do ativo é mais rápida (por volta de 4 a 5 anos, comparado aos 10 a 12 anos para lançamento de um novo medicamento) (SCHMID; SMITH, 2004). Em paralelo, o risco total do projeto passa a ser compartilhado entre as empresas envolvidas no negócio.

No extremo oposto, empresas de grande porte tendem a incorporar diferentes abordagens de mitigação de risco na elaboração de seus programas P&D. Por exemplo, (1) maximizar o potencial comercial de medicamentos existentes através da aprovação do uso para várias indicações terapêuticas; (2) aumentar a eficácia de fármacos contra doenças multifatoriais através da combinação de duas ou mais classes farmacológicas; (3) aprimorar propriedades de fármacos conhecidos (e.g. farmacocinética, perfil de segurança); (4) investir em tecnologias preditivas para aumentar a acurácia do processo de seleção de projetos. Em sinergismo com atores de menor porte e grupos de desenvolvimento acadêmico, grandes companhias do setor licenciam compostos validados, tecnologias ou conceitos tecnológicos de fontes externas visando à redução do tempo até a comercialização (SCHMID; SMITH, 2004). Empresas farmacêuticas que constroem parte significativa do seu portfolio de P&D adquirindo projetos de fontes externas tendem a gerar maiores receitas e, conseqüentemente, têm mais chance de criar valor para os acionistas (SCHUHMACHER et al., 2013).

O processo de P&D no setor farmacêutico é dinâmico, intensivo em conhecimento e multidisciplinar, tendo como pilar central o conhecimento gerado pela prática científica tanto em ambiente acadêmico quanto corporativo (PAVITT, 1984; BELL; PAVITT, 1997; PATEL; PAVITT, 1997; ACHILLADELIS; ANTONAKIS, 2001). Contudo, no passado, a inovação em medicamentos resultava majoritariamente da P&D conduzida internamente às empresas, ao passo que a academia restringia-se à pesquisa acerca de mecanismos biológicos fundamentais e suas implicações fisiopatológicas. A crescente participação acadêmica nesse cenário subsidiou o movimento de transição da inovação farmacêutica para um modelo que explora o entendimento científico a fim de desenvolver fármacos que atendam necessidades médicas em detrimento de um processo de descoberta aleatória, que buscava aplicar terapêuticamente compostos com atividades biológicas descobertas casualmente e, não, planejadas racionalmente (COHEN, 2005; NIGHTINGALE; MAHDI, 2006, p. 80). Atualmente, instituições acadêmicas contribuem de forma central na cadeia de descobrimento de novos fármacos e na pesquisa aplicada ao desenvolvimento tecnológico (*pesquisa translacional*).

A interdependência entre a inovação em fármacos e a fundamentação biológica por trás da descoberta de novos alvos terapêuticos agrega à P&D um componente de risco incomensurável. Incertezas associadas à pesquisa dita básica são pouco alinhadas ao modelo do ente industrial privado, que busca operar em um ambiente de incertezas estimáveis em alguma medida. A crescente inserção formal da comunidade acadêmica na cadeia de P&D farmacêutica expande o papel central que a academia sempre desempenhou no processo de inovação do setor. Empresas veem na academia um importante parceiro para partilhar as incertezas associadas à incipiência da geração de conhecimento básico – atividade fim da academia. Números crescentes de parcerias entre centros de pesquisa administrados por universidades e grandes empresas farmacêuticas exemplificam o caso (NUSSBAUMER; KLEBL, 2015).

No entanto, a interação entre academia e indústria farmacêutica tende a ser ótima quando ambas as partes estão plenamente alinhadas quanto aos papéis e perspectivas (LOREGIAN; PALÙ, 2013; LIPTON; NORDSTEDT,

2016). Capacitações e objetivos são complementares entre si, por isso, ambas as partes podem se beneficiar significativamente da interação (figura 10). Universidades e institutos de pesquisa podem acessar conhecimento, infraestrutura e recursos financeiros especializados na descoberta e desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Essa experiência permite à comunidade acadêmica avançar descobertas em direção à clínica e, quando pertinente, direcionar seus esforços para áreas de conhecimento pouco maduras no lado industrial. Em contrapartida, as empresas acessam um corpo multidisciplinar de pesquisadores, propiciando contato com pesquisa de fronteira, ideias com alto potencial inovador, pessoal altamente qualificado e, especialmente, compartilhamento de riscos e flexibilidade para condução de projetos mais incipientes (COHEN, 2005; LESSL; DOUGLAS, 2010; HURYN, 2013).

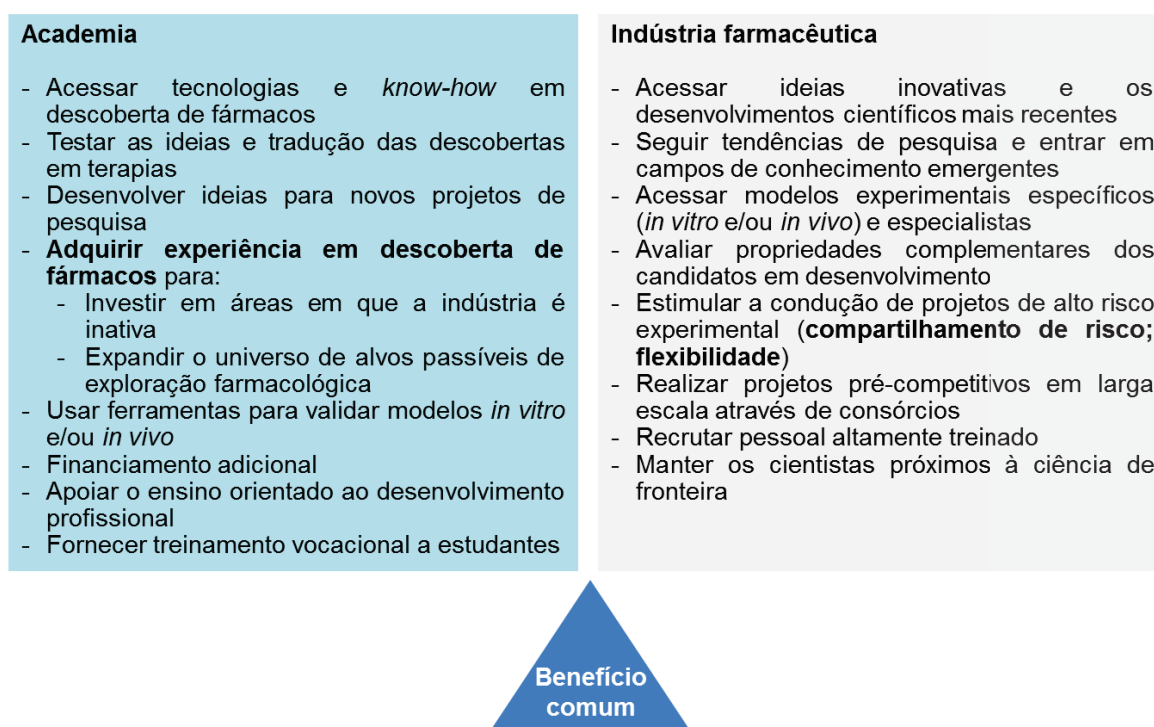


Figura 10: Benefícios derivados da interação entre instituições acadêmicas e empresas farmacêuticas. Fonte: modificado de Lessl e Douglas (2010). Grifo próprio.

As tendências mais recentes mostram o crescimento de parcerias estratégicas entre academia e empresas farmacêuticas, apesar de colaborações para projetos pontuais ainda serem instrumentos para abordar

problemas específicos. Há uma correlação entre o nível de aproximação da indústria e o potencial inovador do objeto da interação. Dado que a radicalidade dos projetos tende a ser proporcional às incertezas envolvidas, novos modelos de compartilhamento de riscos e benefícios entre academia e indústria preveem parcerias de longo prazo para lidar com questões de maior impacto na P&D farmacêutica (figura 11). Conseqüentemente, o objetivo deixa de ser a transferência de conhecimento apenas no sentido academia–indústria, mas, sim, promover trocas bidirecionais de modo constante (LESSL; DOUGLAS, 2010).

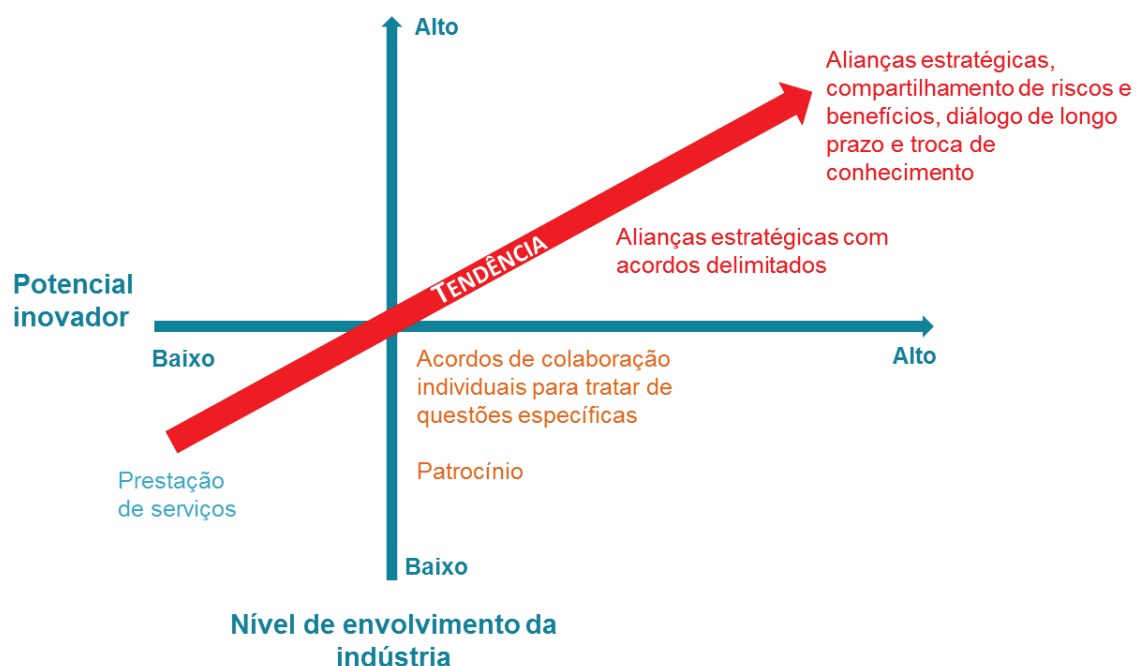


Figura 11: Amplitude da interação entre indústria farmacêutica e instituições acadêmicas conforme o potencial inovador do objeto da relação. Fonte: adaptado de Lessl e Douglas (2010)

CAPÍTULO IV – CENÁRIO BRASILEIRO DE INOVAÇÃO FARMACÊUTICA: UM BREVE HISTÓRICO

A trajetória da indústria farmacêutica brasileira contemporânea foi limitada por dois eventos ocorridos na década de 1990. A adequação às recomendações do Consenso de Washington, promulgado em 1990, resultou em liberalização econômica indiscriminada, redução dos mecanismos de substituição de importações, desregulação de mercados e câmbio flexível. Como consequência, houve crescimento vertiginoso de importações, particularmente de medicamentos e insumos farmacêuticos. A indústria farmacêutica nacional, ainda imatura, não foi capaz de sustentar a competição com produtos de grandes empresas multinacionais (HASENCLEVER; PARANHOS, 2008; GUENNIF; RAMANI, 2010).

Posteriormente, em 1996, o Brasil tornou-se signatário de TRIPS, porém, abriu mão do período transicional de 10 anos e implementou as normas mínimas do acordo de maneira imediata. Com isso, a nova Lei Brasileira da Propriedade Industrial (Lei Nº 9.279 de 1996) expandiu a lista de matérias patenteáveis, garantindo proteção a produtos e processos, incluindo os farmacêuticos, por 20 anos. Ademais, a criação do mecanismo *Pipeline* foi além dos mínimos de TRIPS e assegurou o patenteamento automático de medicamentos desenvolvidos antes de 1997, desde que já protegidos por patente em outra jurisdição. Assim, a adequação da legislação brasileira após a adesão ao TRIPS desfavoreceu a indústria nacional e abalou ainda mais o potencial inovador das empresas brasileiras, em especial, as farmacêuticas (GUENNIF; RAMANI, 2010; HASENCLEVER; PARANHOS, 2013; GOMES et al., 2014).

Atualmente, o setor passa por um importante período de transformação, refletido na expansão do mercado e reforço da estrutura oligopolista, envolvendo particularmente o segmento de medicamentos genéricos (PALMEIRA FILHO; CAPANEMA, 2010; QUENTAL et al., 2008). Desde 2004, observa-se um crescimento robusto, a taxas próximas de 9% ao ano em termos de unidades vendidas e 10% ao ano no que concerne ao valor real do mercado (GOMES et al., 2014). Segundo dados da *IMS Health* divulgados pelo Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo

(Sindusfarma), o volume de vendas, apenas em farmácias, praticamente triplicou nos últimos 10 anos. Em 2013, foram consumidas aproximadamente 3 bilhões de unidades, resultando em uma receita total próxima de 60 bilhões de reais¹⁴. Atualmente, o Brasil ocupa a 6ª posição no ranking global de mercados farmacêuticos — a frente de outros países emergentes relevantes, como Índia e Rússia. Projeções indicam que, até 2016, o mercado brasileiro poderá avançar até duas posições, alcançando a 4ª colocação (Interfarma 2014).

Esta trajetória de progresso está intimamente associada ao sucesso comercial dos medicamentos genéricos. A produção de medicamentos genéricos no Brasil passou a ser normatizada a partir da lei Lei 9.787/99 ou “Lei dos genéricos”, que tem por objetivo garantir à população acesso indiscriminado a medicamentos de baixo custo e com qualidade certificada. A partir desse instrumento, as aquisições realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) passaram a priorizar os genéricos e as prescrições e compras no âmbito do SUS devem ser feitas com base no princípio ativo. Em paralelo, diversos incentivos foram direcionados à produção de medicamentos genéricos, contribuindo para a sustentação da “política de genéricos” e permitindo um aumento da capacidade produtiva da indústria farmacêutica brasileira (QUENTAL et al., 2008).

Nos últimos dez anos, a participação dos genéricos no mercado brasileiro passou de 9% para 27% das unidades comercializadas e de 8% para 24% em termos de valor das vendas de medicamentos no país (SINDUSFARMA, 2014). Em consonância ao cenário internacional, estima-se que o segmento continuará sendo o propulsor central do mercado farmacêutico brasileiro, alcançando aproximadamente 40% dos medicamentos comercializados já nos próximos anos (GOMES et al., 2014). A demanda crescente, atendida essencialmente por empresas nacionais, sustentou o crescimento experimentado pelas farmacêuticas brasileiras (QUENTAL et al., 2008). Ao final de 2013, cinco empresas de capital nacional compunham o ranking das dez maiores farmacêuticas e detinham mais de 50% do mercado brasileiro (VARGAS et al., 2012).

¹⁴ Segundo a Sindusfarma, esta cifra corresponde aos valores de fábrica com impostos e sem descontos.

A expansão do mercado brasileiro de medicamentos, promovida particularmente pela comercialização de genéricos, propiciou o crescimento das empresas atuantes no setor, especialmente, através de fusões e aquisições. Com isso, parece haver uma tendência à redução do número de empresas no cenário nacional. Em 2008, o cenário era composto por 495 empresas produtoras de fármacos e medicamentos, entre atores nacionais e multinacionais. Três anos depois, este número reduziu para 458 empresas. Todavia, o crescimento do mercado se reflete na evolução da receita líquida de vendas registrada nas pesquisas. Entre 2008 e 2011, houve um avanço nominal de 29% no faturamento líquido total da indústria (TIGRE; NASCIMENTO; COSTA, 2016).

Por um lado, empresas multinacionais buscaram se inserir no segmento de genéricos para explorar o mercado nacional, caso da francesa Sanofi Aventis que adquiriu a brasileira *Medley*, maior produtora de genéricos do país na época. Por outro, a incorporação de competidores fez parte da estratégia de crescimento de algumas empresas nacionais. Neste sentido, merece destaque a compra da Biosintética pela Aché, em 2005, e a compra das empresas Farmasa, Neo Química e Mantecorp pelo grupo Hypermarchas. Sob este aspecto, há um reforço persistente da estrutura oligopolista característica do setor, que se reflete na detenção de mais de 75% do mercado de genéricos por apenas quatro empresas. Um perfil de concentração superior ao observado para o segmento de medicamentos de referência (PALMEIRA FILHO; ANTUNES; BOMTEMPO, 2012; GOMES et al., 2014).

Contrapondo a indústria farmacêutica de ponta, não se pode afirmar que a inovação em fármacos e medicamentos no cenário brasileiro seja conduzida pela evolução do conhecimento científico. Como discutido, o setor farmacêutico nacional contemporâneo se desenvolveu essencialmente a partir da cópia de produtos originalmente inovadores. A comercialização de genéricos representa importante inovação para o mercado interno, todavia, distante da realidade da cadeia de inovação baseada em ciência e intensiva em pesquisa. Alguns autores relatam a estagnação da indústria farmacêutica brasileira em termos do seu potencial inovador (GADELHA; QUENTAL; FIALHO, 2003; VIEIRA; OHAYON, 2008; HASENCLEVER; PARANHOS, 2013).

Argumenta-se que política de genéricos foi bem sucedida em promover o aumento da capacidade produtiva da indústria nacional, porém, gerou um ambiente de acomodação entre as empresas do segmento. Num primeiro momento, as companhias farmacêuticas brasileiras aproveitaram a franca expansão do mercado, incrementando particularmente suas capacidades produtivas. Contudo, já era possível prever um aumento na pressão competitiva imposta essencialmente por grandes multinacionais produtoras de genéricos. Ainda assim, as companhias nacionais mantiveram-se em uma zona de conforto, recorrendo apenas a abordagens intensivas em escala e redução de custos de produção. Portanto, refratárias à adoção de estratégias fundamentadas em inovação tecnológica, ao menos até o final da primeira década dos anos 2000 (QUENTAL et al., 2008).

A despeito do crescimento de outrora, as margens de lucro no segmento de genéricos tendem a ser impactadas pela concorrência baseada em preços, subsidiando a expectativa de que as empresas do setor empreitarão o caminho da inovação (NETO; PIERONI; SOUZA, 2009; PALMEIRA FILHO; ANTUNES; BOMTEMPO, 2012). Essa tendência é observada desde o início dos anos 2000, quando o volume de recursos investido em inovação começou a crescer significativamente. Contudo, os esforços em inovação, ou seja, o percentual da receita líquida de vendas (RLV) investido em atividades inovadoras, manteve-se praticamente estável, variando de 4,9% para 4,8%. No entanto, a taxa de inovação do setor farmacêutico nacional acompanhou um movimento de contração da indústria nacional como um todo, caindo de 64% em 2008 para 54% em 2011. No mesmo período, houve, ainda, um decréscimo sustentado no número de empresas da indústria farmacêutica que investiram em inovação. (PARANHOS, 2012, p. 88–90; TIGRE; NASCIMENTO; COSTA, 2016).

O Brasil se insere no contexto global da indústria farmacêutica como um mercado altamente dinâmico, particularmente por conta da venda de medicamentos genéricos. Contudo, a comoditização desses produtos e a ampliação das operações de grandes multinacionais no segmento brasileiro pressionam sensivelmente a formação de preços e deve afetar as margens da indústria. Neste novo cenário, as empresas brasileiras que se desenvolveram com apoio do mercado de genéricos se vêm premidas a seguir estratégias

competitivas que passam pela inovação em maior ou menor medida. Por um lado, a disputa com base em preços seleciona inicialmente vantagens de escala que reflitam reduções de custo de produção. Por outro, o caminho da inovação se apresenta como forma mais perene de diferenciação e vantagem competitiva (GOMES et al., 2014).

Medicamentos genéricos são obrigatoriamente cópias idênticas dos produtos de referência, por isso, seu desenvolvimento depende de capacitação para desconstruir e reproduzir um molde – processo conhecido como engenharia reversa. Apesar deste tipo de competência constituir base para iniciativas inovadoras, não implica numa transição passiva da cópia à originalidade. Então, a despeito da relativa maturidade na produção de genéricos, o preparo da indústria farmacêutica brasileira para desenvolver fármacos inovadores é questionável, ao menos no que tange aos IFAs obtidos por síntese química (PINTO; BARREIRO, 2013).

Em contrapartida, a biotecnologia e a produção de biofármacos se apresentam como alternativa à realização do *catching up* tecnológico pela indústria nacional. Parte das maiores empresas de capital brasileiro buscam internalizar as competências necessárias para aproveitar a oportunidade. A porta de entrada no mercado será outra vez através da cópia, na figura dos biossimilares. As companhias nacionais de maior destaque no setor farmacêutico se engajaram na elaboração e comercialização de biossimilares desde a primeira década dos anos 2000 (PALMEIRA FILHO; ANTUNES; BOMTEMPO, 2012; SANTOS; PINHO, 2012; TIGRE; NASCIMENTO; COSTA, 2016). Diferentes dos genéricos tradicionais, a reprodução de medicamentos biológicos envolve complexidades que obrigam os entrantes a se engajar em processos produtivos mais intensivos em conhecimento e tecnologia. Por isso, representam um salto inovativo, ao menos em âmbito local. O primeiro resultado desse esforço, o Fiprima (Eurofarma Laboratórios S.A.), foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no final de 2015 (ANVISA, 2015).

O panorama atual do setor farmacêutico local e internacional parece conduzir as companhias brasileiras no sentido da intensificação das atividades

de P&D em busca de inovação. Mais recentemente, este movimento é direcionado às oportunidades inauguradas pela biotecnologia, contudo, alguns aspectos serão determinantes para a plena absorção de competências e construção de capacidades tecnológicas locais. Primeiro, a propensão do setor privado a assumir projetos de maior risco, inerentes à inovação tecnológica, especialmente em um novo paradigma produtivo. Em segundo, a disponibilidade de mão-de-obra capacitada, o que é um dos objetos fundamentais da atividade de universidades e institutos de pesquisa, ou seja, da academia. Por fim, o Estado brasileiro tem papel central na estruturação de um ambiente econômico e institucional favorável à tomada de risco e à interação entre os agentes envolvidos, particularmente, empresas e instituições acadêmicas (KIM, 1999; PARANHOS, 2012, p. 326; TIGRE; NASCIMENTO, 2015; TIGRE; NASCIMENTO; COSTA, 2016; VARGAS et al., 2012).

A indústria farmacêutica tem caráter estratégico para sistemas de saúde de forma geral. Apesar de gastos com medicamentos representarem, em média, apenas 10% do gasto total com saúde, inovações farmacêuticas contribuem acentuadamente para a redução do impacto das doenças na sociedade, o que se reflete em ganhos percebidos no PIB per capita anual. Novos medicamentos conferem outros benefícios além da redução de mortalidade, mas também decréscimo dos números de hospitalizações e procedimentos associados, dos dias e anos de trabalho perdidos em função de enfermidades, além da melhoria na qualidade de vida de forma geral (LICHTENBERG, 1998, 2006, p. 55–59).

Há uma associação clara entre saúde e desenvolvimento econômico, porém, ainda não existe consenso se e qual é o sentido da causalidade nessa interface. Grande parte das análises sobre o tema propõe que é a riqueza que contribui para a melhora de indicadores de saúde. Contudo, a percepção contrária é crescente, ou seja, alguns autores argumentam que saúde e longevidade são determinantes para o progresso nacional. Essa percepção é particularmente relevante para países em desenvolvimento, onde ações que visam a promover amplo acesso à saúde podem apoiar e impulsionar o crescimento socioeconômico (MORROW, 2002; HUSAIN, 2010; GADELHA; COSTA, 2012).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) garante à população acesso universal à assistência médica hospitalar e ambulatorial, incluindo um amplo rol de procedimentos e tratamentos. Através de seus programas de assistência farmacêutica, o SUS cumpre papel central para garantir o acesso a medicamentos. As três esferas executivas contribuem para a gestão dos programas, que está dividida entre os componentes Básico, Estratégico e Especializado. Particularmente, a União está envolvida na administração e financiamento de diversos itens dos três blocos, sendo integralmente responsável pelo componente Estratégico (AUREA et al., 2011). No total, os gastos já ultrapassam os R\$ 5 bilhões, sendo aproximadamente metade disto despendido com medicamentos maior valor agregado. Neste cenário, a contribuição de produtos biológicos para a conta final é digna de nota. Correspondendo a cerca de 2% do volume de insumos de alto valor agregado, biológicos responderam por 41% do total gasto neste nicho (NETO; PIERONI; SOUZA, 2009; VIEIRA; ZUCCHI, 2013).

A importação de fármacos e medicamentos, particularmente os inovadores, contribui expressivamente para o déficit da balança comercial brasileira. O saldo relativo a transações envolvendo tais produtos progrediu de um montante inferior a US\$ 1 bilhão nos anos 1990 para US\$ 3,2 bilhões, atingidos em 2015 (COSTA et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2003; SINDUSFARMA, 2015). Reverter este quadro negativo é prioritário, dado o papel estratégico que o setor farmacêutico cumpre nos programas de apoio ao desenvolvimento nacional. Contudo, a complexidade do cenário requer medidas que abordem a questão de forma sistêmica, integrando os atores relevantes para a promoção do crescimento e da capacitação da indústria farmacêutica brasileira (GADELHA, 2003).

Neste sentido, Gadelha (2003) introduz a ideia de Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS), que tem apoio no conceito de Sistema Nacional de Inovação (SNI) (FREEMAN, 1995; LUNDVALL, 2007), complementado pela lógica setorial dos sistemas de inovação (MALERBA, 2002). De um lado, o modelo de SNI foi inicialmente proposto como ferramenta para analisar e comparar o desenvolvimento tecnológico e competitividade entre países. Compreende o conjunto de fatores econômicos, sociais, políticos,

organizacionais e institucionais, em uma rede envolvendo entidades públicas e privadas, necessários à geração, adoção e difusão de inovações. A premissa central por trás do modelo sugere que a capacidade do SNI é superior à soma dos elementos individuais. Além disso, pressupõe que as características da relação entre os indivíduos do Sistema são únicas e se desenvolvem e operam com uma dinâmica particular de cada Sistema, por isso, estão associadas à diferenças competitivas entre nações.

Paralelamente, o caráter sistêmico permite focar nos atores do sistema nacional que são voltados à criação, produção e distribuição de um determinado conjunto de bens; em um setor industrial específico (MALERBA, 2002). Na prática, o CEIS corresponde ao ambiente econômico e institucional no qual operam agentes que se relacionam entre si negociando bens, serviços e/ou de conhecimentos e tecnologias associadas à área da saúde no Brasil, o que certamente inclui a indústria farmacêutica. O CEIS carrega em sua concepção a abordagem sistêmica não mais como uma ferramenta analítica, mas, sim, como um conjunto de preceitos que direcionaram a construção e seguem guiando a promoção do Sistema, tal qual sugere Lundvall (2007).

A fundamentação teórica do CEIS assume que a inovação tecnológica é a ponte que conecta o sistema de saúde e o desenvolvimento socioeconômico. Os setores produtivos envolvidos neste tripé aliam alto dinamismo industrial, elevado grau de inovação e de interesse social, portanto, alvos preponderantes para a concepção de políticas industriais e tecnológicas. A indústria farmacêutica é peça central na engrenagem “saúde-inovação-desenvolvimento” e, em reflexo, esteve contemplada intensivamente nas últimas políticas de desenvolvimento industrial e tecnológico que vigoraram recentemente no Brasil. A formulação dos instrumentos levou em conta o caráter estratégico do setor e seu potencial de contribuir para a elevação do Brasil ao status de país inovador (GADELHA; COSTA, 2012).

Ao longo da primeira década dos anos 2000 o Brasil retomou o caminho do desenvolvimento industrial de forma coordenada. Após longo período de negligência por parte do Estado, a Política industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), estabelecida em 2004, buscou revigorar a indústria

nacional. Além de privilegiar setores tradicionais, como os de bens de consumo, incorporou uma visão de longo prazo ao identificar as ditas áreas “portadoras de futuro”, que serviriam de norte para o desenvolvimento científico e tecnológico nacional. Em sua essência, a PITCE foi formulada para estimular a inovação baseada em desenvolvimento tecnológico, contudo, seu sucesso foi limitado por questões de fundo macroeconômico e fiscal que figuravam à época (SUZIGAN; FURTADO, 2006).

A despeito de quaisquer percalços, a PITCE trouxe em seu núcleo o principal instrumento legal de suporte à inovação e à evolução da interface entre empresas e ICTs. Com a promulgação da Lei nº 10.973/2004, conhecida como Lei de Inovação, estabeleceu-se um novo paradigma para a maior difusão do conhecimento gerado em instituições acadêmicas para o setor produtivo. A nova norma introduziu medidas de incentivo e facilitação à interação entre indústria e academia, com vistas à capacitação, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento industrial do país. De forma complementar, a Lei de Inovação trata ainda da repartição da propriedade intelectual fruto de relacionamento entre ICT e empresa bem como as condições para o licenciamento de tecnologias concebidas em ambiente público (MATIAS-PEREIRA; KRUGLIANSKAS, 2005; STAL; FUJINO, 2005; BASTOS, 2012).

Subsequentemente, a Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP), de 2007, ampliou o escopo de ação de sua antecessora, incluindo novos setores entre as áreas prioritárias. Em um cenário econômico mais favorável, a PDP foi estabelecida para apoiar a ampliação dos investimentos em P&D. Em 2011, o Plano Brasil Maior deu continuidade às ações iniciadas pelos instrumentos antecessores. As áreas do CEIS permaneceram com o *status* de estratégicas e portadoras de futuro. Porém, foram estabelecidas novas diretrizes para a intensificação de parcerias para o desenvolvimento produtivo na saúde e para o uso do poder de compra do Estado para incentivar a inovação no setor (ARAÚJO, 2012; GADELHA; COSTA, 2012).

Os instrumentos criados sob o escopo das políticas industriais e tecnológicas da última década impulsionaram (ou buscaram impulsionar) a

inovação no setor farmacêutico por dois caminhos. De um lado, o estabelecimento da Lei de Inovação e auxiliares forneceu as bases legais para a aproximação entre empresas e instituições acadêmicas públicas. Por outro, a criação de instrumentos de financiamento a atividades de P&D, tanto em ambiente acadêmico quanto privado, alavancou a condução de pesquisa para inovação na academia e favoreceu o compartilhamento dos riscos inerentes à P&D empresarial. O Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), a Finep e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) conduziram as iniciativas de fomento, com destaque para o apoio a projetos conjuntos entre universidades e empresas e à incorporação de mestres e doutores ao plantel empresarial (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2004; CAPANEMA, 2006; FREITAS; ANDRADE; LOPES, 2013; PARANHOS; NASCIMENTO; MERCADANTE, 2015).

O financiamento público à pesquisa biomédica tem impactos positivos sobre a taxa de lançamento de novos medicamentos, constituindo importante componente da dinâmica de inovação da indústria farmacêutica (TOOLE, 2012). No entanto, o padrão observado em países desenvolvidos ainda não parece ser a realidade brasileira. Apesar de publicações brasileiras na área da saúde representarem mais de 20% dos artigos de circulação internacional entre as grandes áreas de conhecimento do CNPq, esse conhecimento não é traduzido em novas tecnologias. Por um lado, instituições acadêmicas brasileiras estão crescentemente buscando a apropriação do conhecimento que geram de forma distorcida, depositando patentes de baixa qualidade. Paralelamente, as maiores empresas farmacêuticas nacionais também continuam a patentear pouco, fundamentalmente porque geram poucas inovações patenteáveis (BUSS, 2005; SANTOS; PINHO, 2012; GADELHA et al., 2013b; PARANHOS; HASENCLEVER, 2013).

4.1 INTERAÇÃO ACADEMIA-INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NO BRASIL: UMA BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO

Não obstante os esforços para construir um ecossistema favorável à inovação tecnológica no âmbito do CEIS, os agentes envolvidos não respondem como desejado. Como já visto, o desenvolvimento de novos medicamentos é uma equação solucionada pela indústria a partir do conhecimento gerado na academia. No cenário em que a inovação no setor permanece estagnada a despeito da pavimentação do sistema de inovação, é plausível cogitar que parte desse insucesso seja fruto da [pouca] interação entre academia e indústria farmacêutica no Brasil.

A relação entre instituições acadêmicas e empresas do setor farmacêutico brasileiro é marcada pelo desalinhamento entre as partes no que tange objetivos, perspectivas e dinâmica de trabalho. De um lado, uma comunidade acadêmica altamente competente declara-se ávida por novos desafios e parcerias, porém, é pouco afeita ao cumprimento de metas e prazos, imprescindíveis à dinâmica empresarial. Outros aspectos inerentes à cultura acadêmica, como a necessidade de constantes publicações científicas, questões de propriedade intelectual e, principalmente, as dificuldades de comunicação são barreiras igualmente relevantes à maior aproximação entre instituições acadêmicas e empresas (VILHA, 2013).

No outro extremo da relação estão particularmente as companhias farmacêuticas nacionais, majoritariamente desinteressadas em conduzir projetos de maior potencial inovador e, conseqüentemente, de maior risco. As tentativas de aproximação esbarram ainda em questões burocráticas, particulares das universidades e centros de pesquisa públicos. Por vezes, há também um desequilíbrio de expectativas de ambas as partes – no lado da empresa a esperança por comprometimento e, na face acadêmica, a falsa noção de que haverá retorno financeiro rápido e volumoso (PARANHOS, 2012, p. 300–304; PARANHOS; HASENCLEVER, 2013).

O histórico de casos concretos indica que a relação entre academia e empresas no Brasil é essencialmente relacionada à contratação de serviços

tecnológicos especializados (TESSARIN; SUZIGAN, 2011). Este cenário revela um potencial tecnológico represado em universidades e centros de pesquisa brasileiros. Essa visão impulsionou a criação da Biozeus Biopharmaceutical, formada pelo fundo de *venture capital* e *private equity* BBI Financeira. A Biozeus é uma empresa integralmente brasileira que segue o modelo da *biotech* virtual¹⁵, inédito no país, operando com o objetivo de conectar o conhecimento gerado pela comunidade acadêmica nacional à indústria farmacêutica global. Desde sua fundação, em 2012, a empresa vem desenvolvendo novos candidatos a fármaco idealizados por grupos de diferentes universidades brasileiras.

Como sugerido por Paranhos (2012, p. 326), o estreitamento das relações entre academia e indústria farmacêutica brasileiras depende de maior alinhamento das dinâmicas operacionais e dos objetivos das partes envolvidas. Contudo, há casos, ainda não reportados, que parecem indicar que os elementos apontados na literatura não são suficientes à realização do potencial. Instituições acadêmicas privadas não padecem das burocracias que engessam os agentes públicos; são capazes de realizar licenciamentos tecnológicos em dias ou semanas. Ainda assim, no que tange ao licenciamento de novos candidatos a fármaco, as instituições acadêmicas privadas padecem do mesmo grau de interação com o setor farmacêutico, tal como outros centros públicos.

O problema pode ser observado na prática através da experiência acumulada pela empresa Biozeus Biopharmaceutical ao longo de 6 anos de operação. Neste período, a companhia teve acesso a mais de seiscentos projetos apresentados por pesquisadores e NITs de ICTs de natureza pública ou privada, de todas as regiões do país. O baixo número de tecnologias que despertaram interesse da empresa e efetivamente foram licenciadas parece confirmar o desalinhamento entre a pesquisa acadêmica e demandas tecnológicas/necessidades médicas. Parte preponderante do problema parece

¹⁵ Empresas que dedicam sua estrutura interna à gestão de uma ou mais tecnologias, mas não contam com laboratórios próprios. Apoiam-se exclusivamente em parceiros externos para executar tarefas associadas ao desenvolvimento de seus ativos (BOOTH, 2006; CHAKMA et al., 2009).

associada à apropriação da pesquisa de forma ineficiente, refletida em patentes de pouca ou nenhuma relevância.

Em paralelo, diversos projetos de grande significância científica e acadêmica são pouco aderentes às lacunas existentes na prática clínica e, por isso, têm pouco ou nenhum potencial de diferenciação comercial. Por isso, o presente estudo apresenta elementos que sugerem que os novos candidatos a fármaco desenvolvidos em ambiente acadêmico no Brasil não apresentam os elementos de valor necessários ao processo de inovação no setor farmacêutico. Portanto, ainda que os aspectos burocráticos e operacionais não fossem uma barreira à interação entre ICTs e indústria farmacêutica, o número de tecnologias cruzando a ponte em direção ao desenvolvimento formal permaneceria baixo.

CAPÍTULO V – HIPÓTESE E METODOLOGIA DE PESQUISA

5.1 HIPÓTESE

O presente estudo investiga a hipótese de que a concepção de novos candidatos a fármaco pela comunidade acadêmica brasileira deixa de considerar os direcionadores de valor primordiais e imprescindíveis ao processo de inovação em fármacos e medicamentos em ambiente corporativo.

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O presente estudo representa uma análise original baseada em dados secundários, porém, inéditos, produzidos pela empresa Biozeus Biopharmaceutical S.A., ou apenas Biozeus, durante sua operação regular. No momento do estudo, o banco de dados era composto de exatas 631 (seiscentas e trinta e uma) tecnologias concebidas em ICTs brasileiras e acessadas pela companhia entre setembro de 2012 e julho de 2017. Cada tecnologia é descrita por um conjunto básico de informações, relatando: (1) a instituição originadora e sua localização geográfica; (2) o título da proposta; (3) a área terapêutica; (4) o(s) pesquisador(es) envolvido(s) na elaboração da tecnologia; (5) o analista responsável pela avaliação; (6) o parecer da análise.

Apesar de não se tratar de um estudo de caso sobre a empresa, cabe caracterizar o modelo operacional da companhia de modo a explicitar a dinâmica através da qual os projetos foram obtidos, a representatividade dos dados frente ao universo de interesse e a robustez e significância dos pareceres de análise. A Biozeus é uma *startup* brasileira fundada e financiada pelo fundo de investimentos FinHealth, que é dedicado exclusivamente a investir em empresas inovadoras nas áreas das ciências da vida. Importantes instituições governamentais brasileiras estão entre os investidores do Fundo FinHealth. Por isso, a Biozeus tem posição de destaque no cenário nacional e

sua atuação tem caráter estratégico para consolidação da cadeia brasileira de inovação em fármacos e medicamentos. Com um modelo operacional único no Brasil, a Biozeus tem por objeto o desenvolvimento de medicamentos inovadores para humanos, atuando nas fases de maior risco da P&D farmacêutica (etapa pré-clínica e início do estágio clínico do desenvolvimento).

O propósito central da empresa é interligar a comunidade acadêmica brasileira ao setor farmacêutico internacional, permitindo que o conhecimento produzido aqui beneficie pacientes em escala global. Objetivamente, a proposta da empresa é captar projetos em fase precoce de desenvolvimento (*i.e.* descoberta), licenciá-los com exclusividade, cumprir formalmente as etapas pré-clínica (testes de segurança e eficácia em animais), clínica de fase I e, eventualmente, fase II, quando se torna mais viável sublicenciar o projeto para uma empresa farmacêutica com capacidades produtiva e comercial.

O escopo de projetos perseguido pela Biozeus abrange aqueles com potencial de gerar um medicamento inovador, seja o candidato a fármaco obtido por rotas químicas, biológicas ou por extração a partir de elementos da biodiversidade. Ao mesmo tempo, é preciso que tais candidatos a fármacos atuem por um mecanismo específico que os permita constituir um medicamento aplicável ao tratamento de doenças com incidência global, porém, sem restrições quanto a áreas terapêuticas. Apesar do cumprimento dos requisitos anteriores, é absolutamente imprescindível à Biozeus que os projetos compreendam ativos passíveis de proteção patentária em nível internacional.

Em um primeiro momento, a prospecção de novos projetos ocorreu de forma ativa, através de contatos sistemáticos com NITs e apresentações institucionais realizadas para pesquisadores lotados nas ICTs. Subsequentemente, a obtenção de propostas de projetos adquiriu um importante componente passivo, que tomou forma na medida em que a Biozeus tornou-se reputada pelos NITs e pesquisadores. Desta forma, a empresa passou a contar também com a pró-atividade das ICTs e respectivos colaboradores para tomar conhecimento de candidatos promissores em desenvolvimento nos diversos centros acadêmicos no país.

Desde sua fundação, em 2012, a Biozeus já mapeou e avaliou projetos concebidos por grupos de pesquisa de ICTs públicas e privadas de todas as regiões do Brasil. Destas propostas, doze despertaram o interesse da companhia e nove foram incorporados o portfólio de desenvolvimento, incluindo NEMs nas áreas de oncologia, saúde masculina, dor crônica grave, doenças autoimunes e doenças metabólicas. Após a descontinuação de 6 empreitadas, o *pipeline* atual da Biozeus conta com 3 projetos voltados ao tratamento de Diabetes e Obesidade, Artrite Reumatoide e Disfunção sexual. Durante este percurso, a Biozeus segue próxima aos grupos de pesquisa que originaram as tecnologias, propiciando às contrapartes acadêmicas a oportunidade de interagir com a empresa e de publicar trabalhos utilizando os dados de ensaios que a Companhia contrata de outros prestadores de serviço.

O processo de análise de novos projetos é conduzido por um grupo de analistas com formação básica em ciências biomédicas ou farmacêuticas e treinamento acadêmico, em nível de mestrado e doutorado (concluído ou em andamento), em áreas afins ao desenvolvimento de medicamentos (e.g. farmacologia, bioquímica e imunologia). A equipe técnica conta ainda com a supervisão de um gerente de projetos, médico, também com doutorado, e um líder de desenvolvimento com mais de 30 anos de experiência em descoberta e desenvolvimento pré-clínico de novos fármacos, que, em sua carreira pregressa, esteve envolvido em projetos bem sucedidos, como, por exemplo, aquele que deu origem ao mesilato de imatinibe (Gleevec®, Novartis).

Inicialmente, verifica-se o enquadramento formal do projeto no objeto de trabalho da companhia. Tendo em vista que a Biozeus tem foco exclusivo em novos candidatos a fármaco para uso humano, tecnologias envolvendo usos alternativos de fármacos conhecidos, processos produtivos, extratos naturais, dispositivos médicos e kits ou reagentes para diagnóstico são registradas no banco de dados, porém, não seguem para a segunda etapa de apreciação. Em seguida, as propostas alinhadas ao objeto da empresa são designadas para exame por um analista que investiga aspectos relativos ao potencial mercadológico e ao mérito técnico-científico. Por fim, um relatório de análise é gerado e debatido entre toda a equipe, incluindo membros da alta gestão da

empresa, permitindo um processo decisório tecnicamente fundamentado, ágil e alinhado ao horizonte estratégico da companhia.

A dinâmica de análise segue uma rotina que busca identificar os potenciais aspectos de valor e os principais componentes de risco associados às tecnologias acessadas. O primeiro elemento investigado é o potencial comercial e a existência de demanda na prática clínica, isto é, uma necessidade médica. Em seguida, são observados demais quesitos pertinentes ao potencial de valor e possíveis estratégias de mitigação de riscos envolvidos no desenvolvimento do candidato apresentado, a saber: direitos de propriedade intelectual (existentes e possíveis), alvo farmacológico e mecanismo de ação, natureza do candidato (pequena molécula, biológico, produto natural) e método de obtenção, aspectos de segurança e competidores em desenvolvimento (para determinar possíveis diferenciais competitivos).

A identificação da necessidade médica é a etapa de maior subjetividade da avaliação de novos projetos. Passa pela apreciação da indicação terapêutica (*e.g.* doenças comunicantes ou não comunicantes; crônicas ou agudas), dados epidemiológicos (*i.e.* incidência e prevalência), impactos socioeconômicos (morbidade e mortalidade), percentual de casos diagnosticados, tratamentos disponíveis e respectivas relações de custo e risco/benefício para o paciente. Constatada a existência de demanda por novas abordagens terapêuticas, o passo lógico seguinte é avaliar se o conceito terapêutico incorporado no candidato sob análise tem o potencial de preencher a lacuna identificada na prática clínica. Ou seja, busca-se identificar o alvo farmacológico modulado pelo novo composto, o respectivo mecanismo de ação e o perfil de segurança. Em conjunto, estas três propriedades revelam não apenas o modo de atividade, mas também informam sobre a extensão de aplicações terapêuticas e dos potenciais riscos a serem enfrentados no curso do desenvolvimento. É importante frisar que a avaliação dos dados técnicos considera o rigor científico das hipóteses, o suporte de testes estatísticos e a reprodutibilidade (quando possível) dos resultados experimentais apresentados.

Em seguida, são observados os aspectos de proteção intelectual envolvendo a tecnologia, a saber: se há ou não pedidos de patente depositados. Em caso positivo, qual o escopo de proteção (*i.e.* produto, processo e/ou usos), quanto tempo resta até o término da eventual proteção (data de prioridade). Quando pertinente, observa-se também se o depósito foi internacionalizado via PCT e se há um relatório de exame preliminar emitido pela Autoridade Internacional responsável pela análise no âmbito do PCT. Em contrapartida, quando o candidato (ou família de moléculas) em questão ainda não está consubstanciado em um depósito patentário, o processo de análise é direcionado a investigar se a tecnologia foi divulgada na íntegra pelos próprios inventores (*e.g.* em artigos ou trabalhos apresentados em congressos) ou outros grupos. A ausência de patente(s) concedida(s) ou depositada(s) cobrindo a tecnologia analisada não é, em nenhuma medida, deletéria para o interesse no projeto, desde que a matéria, em todos os seus atributos, seja patenteável. Nestes casos, uma busca de anterioridade é realizada externamente à Biozeus para suportar, de maneira independente, a viabilidade de proteção patentária do projeto.

Por fim, é necessário avaliar o cenário competitivo atual e futuro. O desafio é analisar os candidatos em desenvolvimento no pipeline global e projetar, qualitativamente (*i.e.* quais são os alvos farmacológicos e mecanismos de ação preferenciais, eficácia pré-clínica, perfis de segurança, vias de administração e posologia), o cenário comercial em um horizonte temporal compatível com o desenvolvimento de um novo projeto entrante. Para tanto, são utilizadas ferramentas de inteligência de negócios que permitem observar a intensidade e a direção dos esforços de P&D na(s) área(s) terapêutica(s) de interesse. Sempre que possível, uma comparação entre as propriedades funcionais do candidato em análise (*e.g.* atributos farmacológicos, farmacêuticos e /ou toxicológicos) com o(s) medicamento(s) de escolha na prática clínica corrente e competidores em desenvolvimento permite maior sensibilidade sobre as potenciais vantagens competitivas.

É importante adicionar que a avaliação dos requisitos de viabilidade técnica/econômica é realizada com vistas à otimização do processo de análise. Neste sentido, o objetivo é identificar precocemente aspectos que, sozinhos ou

em conjunto, inviabilizem o desenvolvimento da nova substância e, por isso, nem todos os pontos de análise abordados. Portanto, o fato de um projeto ser denegado por não cumprir um dos requisitos não significa que aquele era o único ausente. Mostra apenas que a tecnologia ou conceito apresentou uma limitação suficiente para torna-lo inviável sob as vistas da Biozeus. Vale mencionar, ainda, que, durante o processo de análise, atributos funcionais dos candidatos a fármaco normalmente edescritos por variáveis contínuas passam a ser designados de maneira dicotômica no parecer de análise. É, com base nos referidos pareceres de análise que o presente estudo assume, dicotomicamente, a presença ou ausência dos direcionadores de valor selecionados para o estudo.

Todos os documentos utilizados para subsidiar o parecer da companhia sobre os projetos (sumários executivos descrevendo as tecnologias, pedidos de patente ou minutas ainda não depositadas, artigos científicos e formulários de análise contendo os pareceres completos dos analistas) também estiveram integralmente disponíveis. Contudo, o amadurecimento do processo de análise ao longo da operação da Biozeus impactou no rol de documentos reunidos para a análise de novos projetos. Por isso, nem todas as propostas consideradas neste trabalho acompanhavam um formulário de análise para suportar o parecer contido no banco de dados.

Por fim, vale ressaltar que todas as informações utilizadas para a realização do presente estudo são de propriedade da Biozeus e foram acessadas em regime de sigilo. Neste sentido, os resultados expostos adiante descrevem os candidatos a fármaco mapeados sem revelar detalhes que permitam identificar as tecnologias e os grupos de pesquisa onde foram concebidas.

5.2.2 ANÁLISE DOS DADOS

A apreciação dos dados frente à hipótese do trabalho seguiu o modelo de investigação qualitativa de Cook e colaboradores (2014). Os atributos técnico-científicos e mercadológicos subjacentes aos candidatos a fármaco concebidos pela comunidade acadêmica brasileira e apresentados à Biozeus foram confrontados com direcionadores de valor para investimentos em P&D farmacêutica. No final, os candidatos denegados pela companhia são comparados, no que tange à presença dos direcionadores de valor, àqueles que despertaram o interesse da empresa (a estruturação dos dados pode ser visualizada integralmente na tabela do anexo I). Para tanto, os direcionadores de valor secundários pertinentes ao grau de maturidade das tecnologias listadas no banco de dados da Biozeus foram identificados e selecionados a partir da revisão da literatura já apresentada. A tabela 1 lista os referidos direcionadores, seus atributos básicos e de que maneira interagem com a criação de valor para o acionista.

Tabela 1: Direcionadores de valor secundários pertinentes ao estágio de desenvolvimento de candidatos a fármaco concebidos em instituições acadêmicas

Direcionador de valor	Atributos básicos	Criação de valor	Fundamentação teórica
Necessidade médica	- Distribuição global; - Área terapêutica; - Terapia existente tecnicamente limitada; - Morb. / Mort.	↑ Fluxo de caixa.	- Nelsen (2007); - Brown e Allport (2010); - Guo <i>et al.</i> (2013); - Cook <i>et al.</i> (2014); - Ni <i>et al.</i> (2015).
Proteção patentária	- Escopo (produto); - Internacionalização; - Tempo de exclusividade.	↑ Fluxo de caixa; ↓ Risco (merc.).	- Reitzig (2004); - Hu <i>et al.</i> (2008) - Guo <i>et al.</i> (2013); - Cook <i>et al.</i> (2014); - Ni <i>et al.</i> (2015); - Stevens (2016).
Alvo farmacológico / mecanismo de ação	- Efic. diferenciada; - Biomarcadores e modelos; - Expressão diferencial.	↑ Fluxo de caixa; ↓ Risco (tec., merc. e reg.).	- Ganshaw <i>et al.</i> (2012); - Guo <i>et al.</i> (2013); - Kesselhein e Avorn (2013) - Cook <i>et al.</i> (2014); - Ni <i>et al.</i> (2015).
Diferencial competitivo (mercado atual e futuro)	- Proposta de valor; - Posicionamento; - Competidores (presente e futuro);	↑ Fluxo de caixa; ↓ Risco (merc.).	- Brown e Allport (2010); - Cook <i>et al.</i> (2014); - Ni <i>et al.</i> (2015).

Fonte: Elaboração própria com base na revisão da literatura.

As duas etapas posteriores envolveram a seleção e padronização das informações e posterior enquadramento segundo os direcionadores de valor assinalados na primeira fase. O trabalho considerou apenas as propostas adicionadas ao banco de dados entre setembro de 2012, início das operações da Biozeus, e dezembro de 2016, de modo que fosse possível trabalhar com maior número de anos completos¹⁶. Em seguida, as tecnologias foram

¹⁶ A análise dos dados se deu ao longo de 2017, por isso, as tecnologias mapeadas ao longo do referido ano foram excluídas do recorte temporal.

organizadas de acordo com as instituições de origem, que, posteriormente, foram classificadas de acordo com as respectivas naturezas jurídicas.

Na etapa seguinte, as tecnologias cadastradas no banco de dados foram filtradas de modo que apenas as propostas relacionadas a novos candidatos a fármacos fossem consideradas na sequência do trabalho. Neste sentido, foram removidas da análise projetos envolvendo biossimilares, diagnóstico (métodos e/ou reagentes), dispositivos médicos, excipientes, extratos e/ou composições farmacêuticas e métodos de obtenção destes, formulações, materiais, métodos de tratamento, modelos experimentais, processos de síntese e/ou obtenção. Outro nível de filtragem excluiu da análise todas as propostas submetidas à Biozeus por outras empresas, pois, a hipótese do presente estudo diz respeito apenas a candidatos a fármacos concebidos em ambiente acadêmico (fig. 12).

Metodologia de filtragem



Figura 12: Esquema representativo do processo de filtragem das tecnologias analisadas. Fonte: elaboração própria.

No passo subsequente, os pareceres de análise dispostos sucintamente no banco de dados foram confirmados com o conteúdo do relatório de análise completo. Quando o rastreamento do material de análise não foi possível, a tecnologia subjacente foi desconsiderada do presente estudo. Vale ressaltar que o possível viés de opinião por parte do analista responsável pelo parecer é atenuado com a apresentação da opinião seguida de debate com toda a equipe técnica e administrativa da Biozeus. Portanto, o parecer de análise reflete um

consenso entre as diferentes esferas da companhia. Dados que permitam rastrear os projetos, como, por exemplo, título das tecnologias apresentadas, nomes dos pesquisadores envolvidos e números de documentos de patente não serão expostos.

Após a filtragem, as tecnologias envolvendo candidatos a fármaco para uso em humanos, concebidas em instituições acadêmicas brasileiras, apreciadas pela Biozeus entre 2012 e 2016, tiveram seus pareceres de análise padronizados para refletir o alinhamento com os quatro direcionadores de valor selecionados previamente. Comentários acerca dos direcionadores de valor foram organizados na ordem “necessidade médica”, “proteção intelectual”, “mecanismo de ação (alvo farmacológico)” e “diferencial competitivo”, discriminando os elementos relevantes ao parecer entre parênteses.

Objetivamente, quanto ao primeiro quesito, foram utilizadas as terminologias (1) “necessidade médica identificada”, indicando, certamente, a observação de deficiências técnicas entre as opções terapêuticas disponíveis (*i.e.* eficácia limitada, efeitos adversos graves, posologia inconveniente para o paciente) e, conseqüentemente, demanda por alternativas aprimoradas; (2) “sem necessidade médica”, refletindo a capacidade dos tratamentos existentes de satisfazer as expectativas de médicos e pacientes; (3) “não atende necessidade médica”, denotando a incapacidade da tecnologia analisada de suprir uma demanda clínica existente; “necessidade médica geograficamente limitada”, revelando a ocorrência endêmica e, conseqüentemente, uma importante limitação mercadológica.

Questões relativas à propriedade intelectual foram assinaladas como (1) “proteção intelectual extensível”, para denotar a possibilidade clara de ampliar o portfólio de patentes e a extensão geográfica da proteção sobre o candidato; (2) “impassível de proteção patentária”, quando identificadas limitações claras frente aos requisitos de patenteabilidade (*i.e.* publicações prévias e/ou outros tipos de divulgação da tecnologia); (3) “patenteabilidade ameaçada”, quando observadas restrições importantes referentes os requisitos de novidade e inventividade (*i.e.* opiniões formais de Autoridades envolvidas na análise de patentes, produtos naturais e/ou divulgações disponíveis no estado da arte); (4)

“proteção intelectual limitada”, quando identificadas restrições significativas do escopo de proteção pretendido (usos e ou processos de obtenção), da extensão geográfica (aplicação não internacionalizada via PCT) e/ou do tempo de exclusividade restante (data de prioridade superior a três anos).

No tocante ao alvo farmacológico e mecanismo de ação, os novos candidatos foram classificados como (1) “MOA definido”, indicando que o grupo de pesquisa propunha uma nova substância cujo alvo farmacológico e/ou o modo de ação haviam sido descritos; (2) “sem MOA”, quando o alvo e o modo de ação da substância eram desconhecidos; (3) “MOA inadequado”, quando encontradas na literatura evidências do desalinhamento entre o modo de ação proposto e a fisiopatologia da doença, quando o alvo/mecanismo já havia sido explorado sem sucesso ou cuja modulação produzia eficácia limitada; (4) “MOA não validado” ou “MOA pouco elucidado” para denotar a pouca ou nenhuma evidência de que o alvo farmacológico e/ou mecanismo de ação propostos teriam função terapêutica na indicação preconizada.

Finalmente, as bases técnicas (ou a ausência destas) para eventuais vantagens/desvantagens competitivas foram descritas genericamente como: (1) “potencial vantagem (*me better*)” ou “potencial disruptivo (*first in class*)”, indicando, respectivamente, posicionamento privilegiado na classe farmacológica e eventual inauguração de nova classe; (2) “clara proposta de valor agregado”, refletindo melhoramentos técnicos incrementais, porém, significativamente vantajosos para a indicação terapêutica e mercado(s) associado(s); (3) “tóxico” ou “potencialmente tóxico” quando da disponibilidade de evidências contrárias à segurança do candidato sob o aspecto químico (e.g. subprodutos da degradação com características tóxicas) ou biológico (e.g. efeitos adversos mediados pelo alvo/mecanismo de ação ou pela interação do candidato com outras estruturas moleculares); (4) “competição com genéricos”, indicando a maturidade do mercado na indicação terapêutica e pouca ou nenhuma receptividade a novos medicamentos incapazes de propiciar ganhos terapêuticos significativos; (5) “mercado desfavorável”, refletindo um cenário mais subjetivo, em que ainda não há competição com genéricos, porém, a tecnologia analisada não apresentava vantagens frente aos medicamentos

disponíveis e/ou em relação aos candidatos listados no pipeline da indústria farmacêutica em escala global.

CAPÍTULO VI – RESULTADOS

Os achados dispostos a seguir são apresentados de maneira puramente descritiva, refletindo apenas o cenário observado. O debate dos resultados à luz da literatura está reservado para a sessão seguinte.

6.1 DIVERSIDADE DA AMOSTRA

Entre setembro de 2012 e dezembro de 2016, o departamento de análise de novos projetos da Biozeus mapeou e analisou 568 (quinhentas e sessenta e oito) tecnologias concebidas em ICTs brasileiras. Nos quatro primeiros meses de operação, quarenta e cinco projetos foram identificados. Nos anos seguintes do recorte temporal, foram cadastradas 81 tecnologias em 2013, outras 181 em 2014, novas 113 em 2015 e 148 em 2016. Ao longo do período em tela, a frequência de entrada de novas tecnologias foi consideravelmente difusa, como pode ser visto na disposição por quadrimestre exposta na figura 13. Até o momento, a série temporal não revela diferenças significativas na frequência de acesso a novos projetos por período do ano. No entanto, o número de projetos acessados parece mais regular durante o segundo e terceiro quadrimestres.

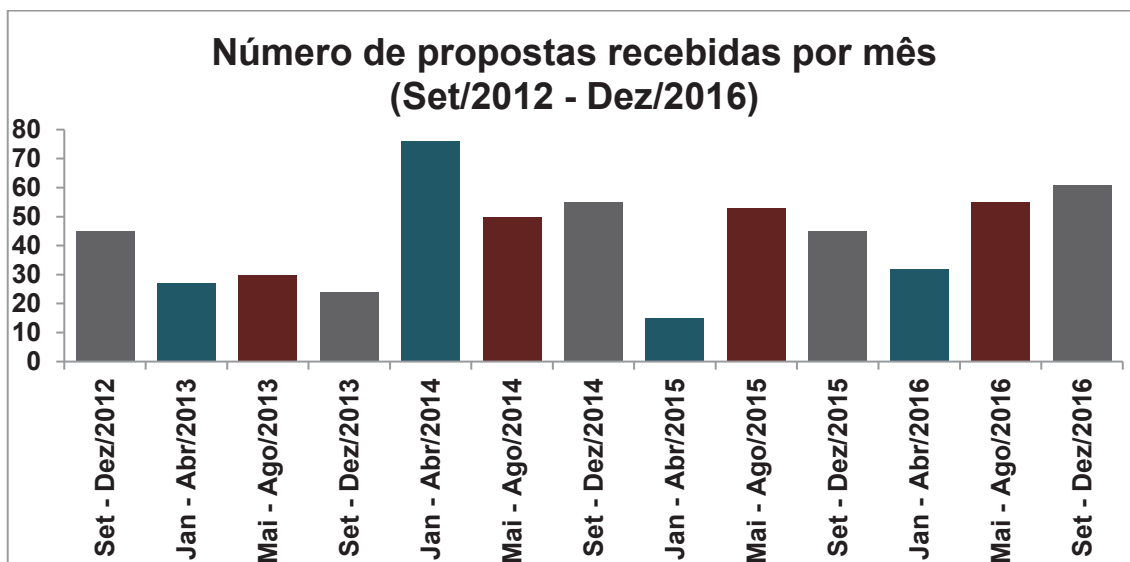


Figura 13: Fluxo de propostas recebidas entre setembro de 2012, quando a companhia iniciou sua operação, e dezembro de 2016. Fonte: elaboração própria.

A amostra é composta por tecnologias desenvolvidas por grupos de pesquisa lotados em diferentes tipos de ICTs (fig. 14). Contudo, quase 80% dos projetos listados no banco de dados da Biozeus foram concebidos em universidades. O restante da amostra se divide entre institutos de pesquisa (6,5%), laboratórios oficiais (3,7%), empresas (3 %), hospitais (2,5%), e fundações (0,4%). Vale notar aqui que cerca de 7 % das tecnologias da amostra analisada foi submetida pela figura das redes de pesquisa, que, na prática, são constituídas por grupos presentes nas demais instituições citadas.

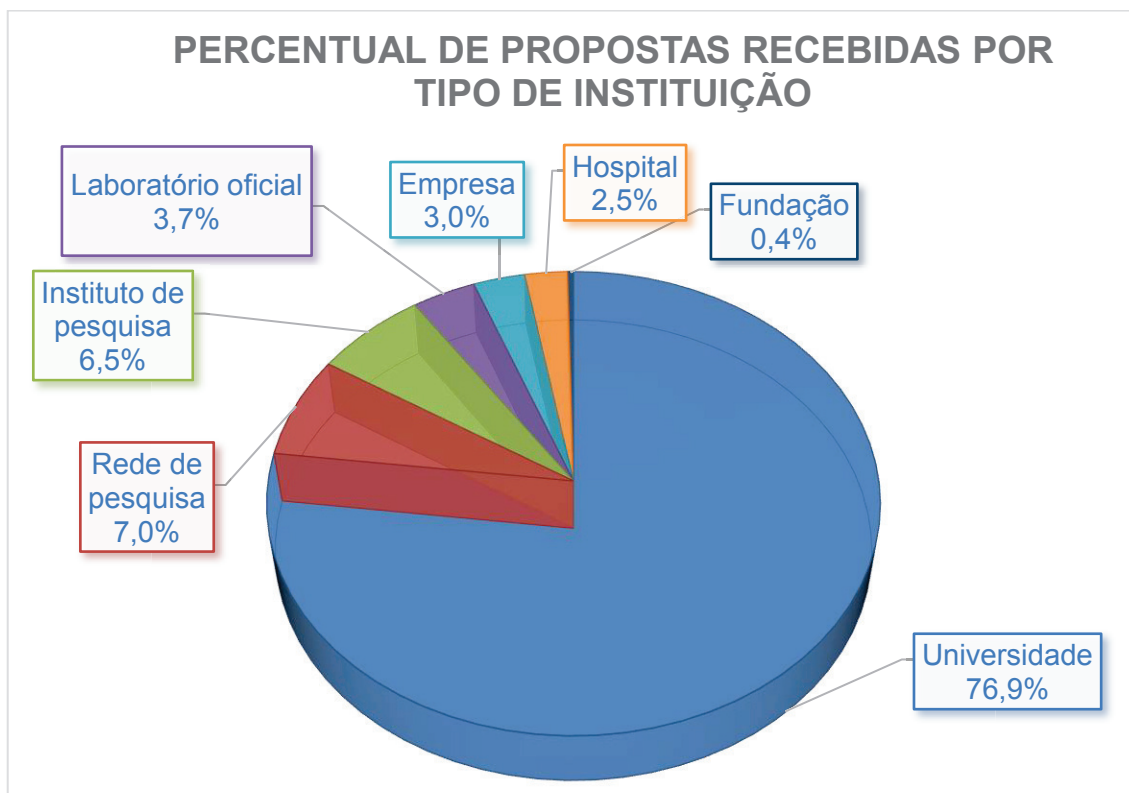


Figura 14: Propostas recebidas e analisadas pela Biozeus segundo a classe da instituição proponente. Fonte: elaboração própria.

Ao todo, as 568 tecnologias derivam de trabalhos desenvolvidos em 69 entidades, sendo 40 universidades, 13 empresas, 7 institutos de pesquisa, 4 hospitais, 2 fundações, 1 laboratório oficial e 2 redes de pesquisa (fig. 15). Este último caso é representado pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação em Fármacos (INCT-INOVAR), composto por 22 laboratórios de diversas ICTs localizadas majoritariamente na região sudeste, e a Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). A tabela 2 lista as instituições que submeteram projetos para análise e seus respectivos estados de origem.

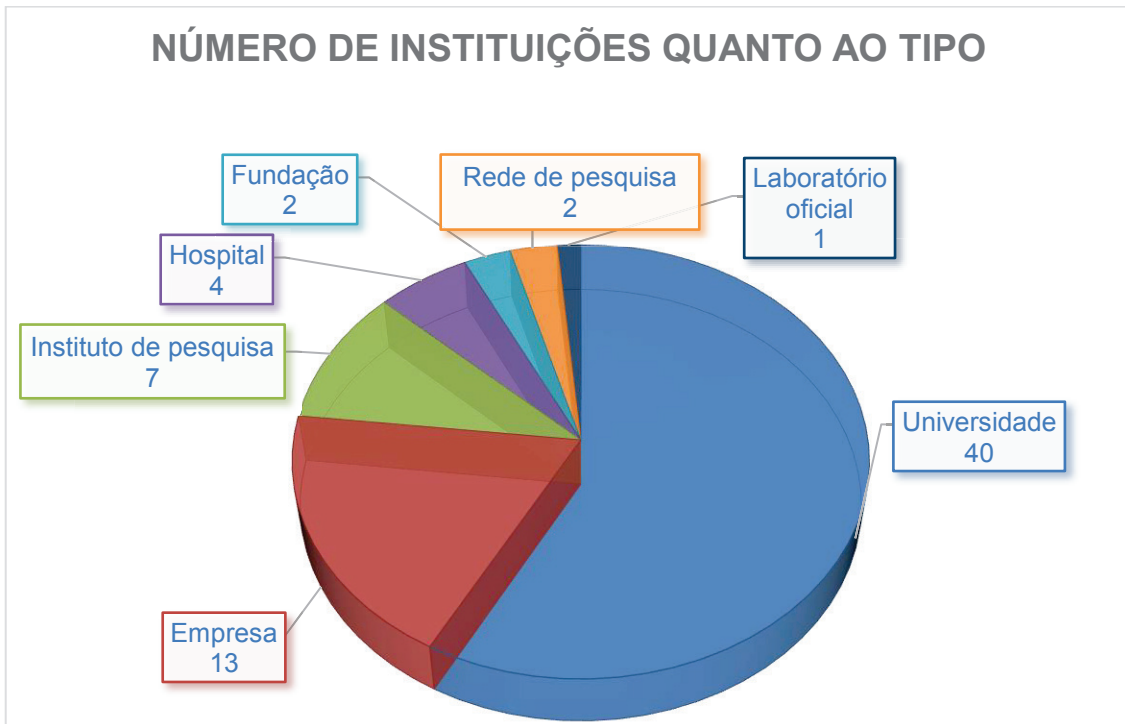


Figura 15: Número de instituições quanto ao tipo da entidade. Fonte: elaboração própria.

Tabela 2: ICTs que deram origem às tecnologias listadas na amostra analisada

Tipo da Instituição	Representantes (estado)
Universidade	IFPA (PA), PUC-RJ, PUC-RS, UCB (DF), UEL (PR), UEM (PR), UEPB (PB), UERJ (RJ), UEZO (RJ), UFAL (AL), UFBA (BA), UFCSPA (RS), UFES (ES), UFF (RJ), UFG (GO), UFGD (GO), UFJF (MG) UFMA (MA), UFMG (MG), UFMS (MS), UFPB (PB), UFPE (PE), UFPel (RS), UFRGS (RS), UFRJ (RJ), UFSC (SC), UFSCar (SP), UFSJ (MG), UFSM (RS), UFU (MG), UFV (MG), UnB (DF), UNESP (SP), Uniararas (SP), UNICAMP (SP), Universidade Bandeirante (SP), UNIFAL (MG), UNIFESP (SP), UNIVASF (PE), USP (SP)
Empresa	Alchemy (SP), BioLotus (RJ), BRAERG (SP), Burrill (RJ), Cemsa (SP), DNAPTA (DF), Imunotera (SP), LabFar (SP), Malva (RJ), Neuraxon (SP), Oroxcell (RJ), Paix (SP), XBIO (SP)
Instituto de pesquisa	Instituto Butantan (SP), CBPF (RJ), CNEN (RJ), Fiocruz (RJ), INPA (AM), IPEN (SP), LNBIO (SP)
Hospital	Centro Infantil Boldrini (SP), Hospital do câncer de Barretos (SP), Hospital Sírio e Libanês (SP), Santa Casa da Misericórdia (SP)
Fundação	FUNDEP (MG), BioRio (RJ)
Laboratório oficial	FUNED (MG)
Rede de pesquisa	INCT-INO FAR, RENORBIO

Fonte: Elaboração própria.

Fica evidente que universidades são as principais fontes das tecnologias acessadas pela Biozeus entre 2012 e 2016. Desta parcela da amostra de ICTs, trinta e cinco das 40 universidades são entidades públicas, sob administração dos governos federal ou estadual. Quando consideradas ainda as tecnologias de institutos e redes de pesquisa (todos inseridos em alguma esfera da administração pública), constata-se a absoluta prevalência de ativos desenvolvidos por ICTs públicas (504 de 568) na amostra da análise (fig. 16).

Em seguida, aparecem ICTs sob administração privada, que contribuíram com 47 das 568 tecnologias no conjunto de dados apreciado. Neste grupo, recebem destaque a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS) e a Universidade Católica de Brasília, que, juntas,

são proprietárias de 27 das 47 tecnologias originadas em ICTs de natureza privada. Por fim, estão os 17 projetos concebidos em ICTs privadas sem fins lucrativos que refletem, em essência, os trabalhos desenvolvidos nos hospitais e fundações constantes na amostra. Neste grupo, recebe destaque a Santa Casa da Misericórdia de SP, com 11 ativos na lista.

Ainda que o número de ICTs públicas (45) seja aproximadamente 3 a 6 vezes superior em comparação às instituições privadas (17) e privadas sem fins lucrativos (7), a produção relativa em ambiente público é superior. A média de projetos por instituição de cada natureza jurídica é de, aproximadamente, 11 ativos originados por ICT pública, 3 por ICT privada e apenas 2 por ICT privada sem fins lucrativos. Os números parecem ter efeito meramente descritivo, dado que as diferenças em termos de número de projetos por ICT não parece estar no conjunto de dados analisado. Provavelmente, as discrepâncias são explicadas por vieses relativos ao objeto das instituições prevalentes em cada natureza jurídica.

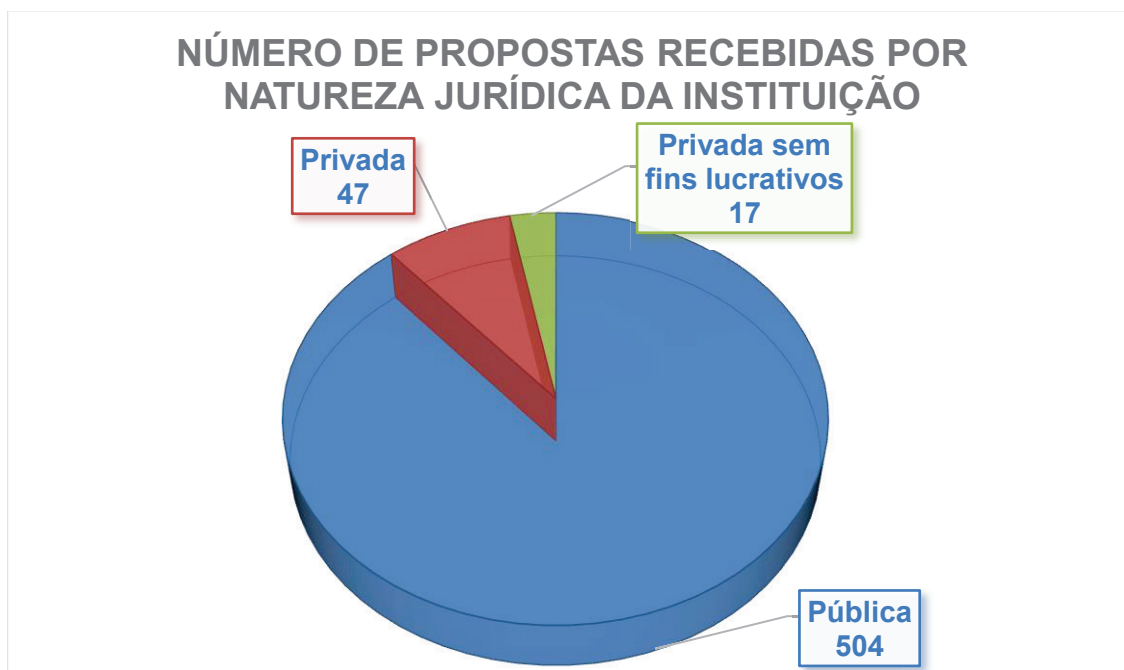


Figura 16: Propostas recebidas e analisadas pela Biozeus segundo a natureza jurídica da instituição proponente. Fonte: elaboração própria.

6.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DAS ICTs GERADORAS DAS TECNOLOGIAS MAPEADAS

Em paralelo à prevalência de ICTs da esfera pública como principais fontes de novas tecnologias, observa-se também uma concentração regional do fluxo de produção de novos ativos, essencialmente nas regiões sudeste e sul. No entanto, o banco de dados da Biozeus tem representatividade nacional em sua constituição. As ICTs que deram origem aos projetos da amostra analisada estão distribuídas por 17 das 27 unidades federativas (fig. 16). Estão representados todos os estados das regiões Sul (PR, RS e SC) e Sudeste (ES, MG, RJ e SP), 5 dos 9 estados do Nordeste (AL, BA, MA, PB e PE), 3 das 4 unidades do Centro-Oeste (DF, GO e MS) e 2 dos 5 estados da região Norte (AM e PA).

Com alcance nacional, o banco de dados da Biozeus reforça a concentração das atividades de desenvolvimento tecnológico nas regiões Sudeste e Sul. De todas as entidades com tecnologias listadas, 45 estão sediadas na região Sudeste, com maioria clara em São Paulo (22). Outras 8 ICTs estão localizadas na região Sul, sendo 5 delas no Rio Grande do Sul. Ao todo, mais de 400 tecnologias, das 568 listadas, foram concebidas em ICTs dessas duas regiões.

Ainda, é importante notar que a contagem absoluta das tecnologias e ICTs na figura 17 exclui os projetos submetidos acessados através das redes de pesquisa (INCT-INOVAR e RENORBIO), pois, ambas as entidades resultam da união de grupos em nível nacional e regional, respectivamente.

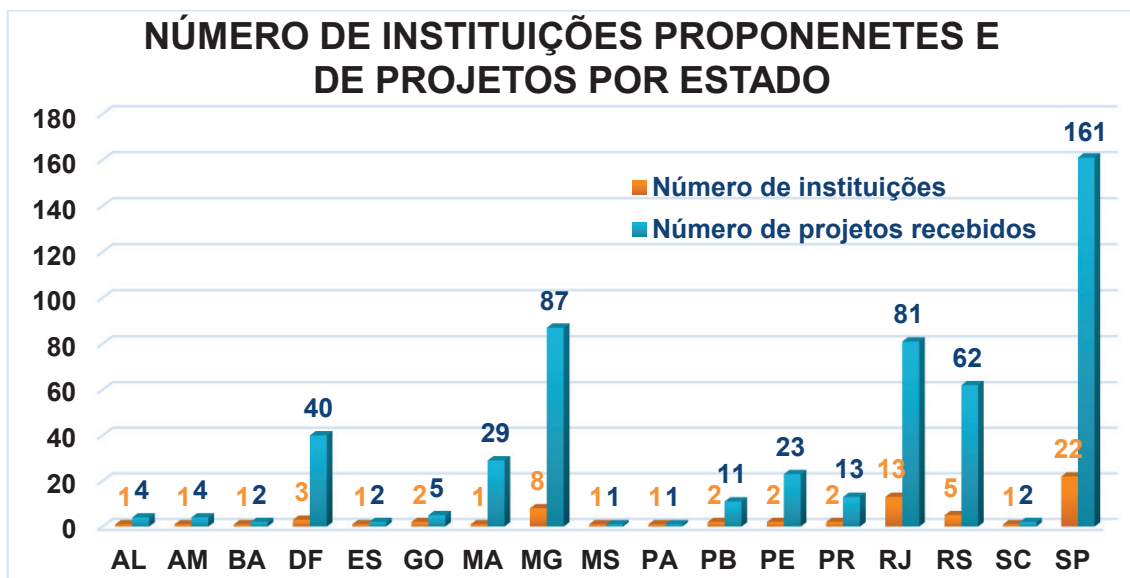


Figura 17: Distribuição das instituições proponentes e dos projetos acessados pela Biozeus por unidade da Federação. Fonte: elaboração própria.

As 10 ICTs com maior número de tecnologias apreciadas pela Biozeus estão distribuídas majoritariamente entre os estados das Regiões Sudeste e Sul, exceto pela UnB, situada no Distrito Federal, e pela UFMA, do Maranhão. O número de tecnologias originadas na UFMA destaca-se no cenário por conta do padrão relativamente baixo das demais ICTs da região Nordeste. No entanto, a sessão a seguir revela que nenhum dos 29 projetos daquela instituição tratava de novos candidatos a fármaco (tabela 3).

Tabela 3: Lista das 10 ICTs com maior número de tecnologias na amostra analisada

ICT	Número de tecnologias apresentadas	Percentual
USP (SP)	57	10,0%
UFMG (MG)	49	8,6%
UFRJ (RJ)	34	6,0%
UnB (DF)	31	5,5%
UFMA (MA)	29	5,1%
UNESP (SP)	29	5,1%
Fiocruz (RJ)	24	4,2%
UFRGS (RS)	24	4,2%
UNICAMP (SP)	23	4,0%
Funed (MG)	21	3,7%

Fonte: elaboração própria.

6.3 ENQUADRAMENTO DAS TECNOLOGIAS MAPEADAS NO ESCOPO DA ANÁLISE

A amostra apreciada revelou que a comunidade acadêmica brasileira está engajada na descoberta de novos fármacos bem como no desenvolvimento de tecnologias complementares ao desenvolvimento de medicamentos inovadores. Dos 568 projetos recebidos no total, 19 foram desconsiderados para os fins desta análise por terem sido propostos por outras empresas ou ICTs do exterior. Além destas, outras 18 propostas não foram passíveis de rastreamento ou não acompanhavam informações suficientes para análise e, por isso, também foram excluídas. Por fim, 2 projetos já licenciados a outras empresas e 1 cuja aplicação foi posteriormente retirada pelo grupo de pesquisa também foram excluídos dos resultados. Restaram, então, 528 projetos. Dos projetos restantes, 296 compreendiam candidatos a fármaco para uso em humanos, por isso, enquadravam-se no escopo de atuação da Biozeus e passaram pelo processo de análise (figura 18).

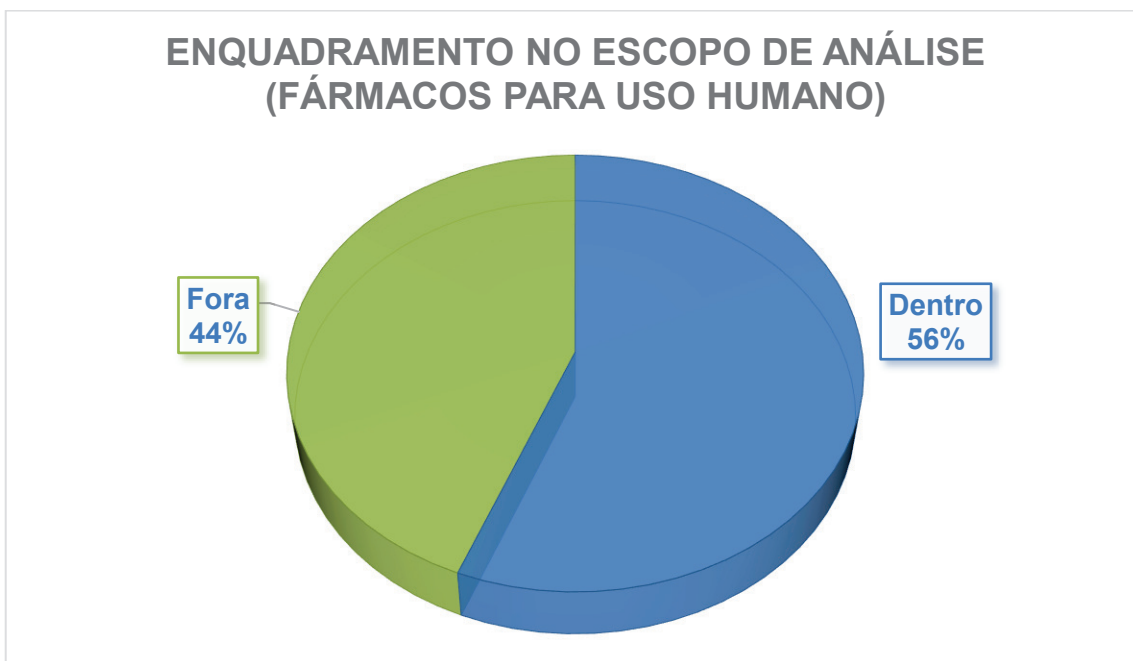


Figura 18: Enquadramento dos projetos recebidos pela Biozeus no escopo de atuação da companhia – candidatos a fármaco para uso humano. Fonte: elaboração própria.

As outras 232 propostas não foram apreciadas, pois, tratavam de objetos alheios ao foco da empresa, que, contudo, revelam o engajamento da comunidade acadêmica brasileira nas diversas áreas tecnológicas relevantes ao desenvolvimento de medicamentos. Entre os projetos desconsiderados para a análise estavam formulações (30%), extratos naturais (22%) e/ou composições destes e/ou processos para extração (9%), processos para síntese/obtenção de ingredientes ativos (13%), kits e métodos para diagnósticos (6%), novos excipientes para formulação (3%), dispositivos médicos (3%), novos materiais (3%), novos modelos experimentais (1%), métodos de tratamento (0,4%), biossimilares (0,4%) e outros (figura 19).

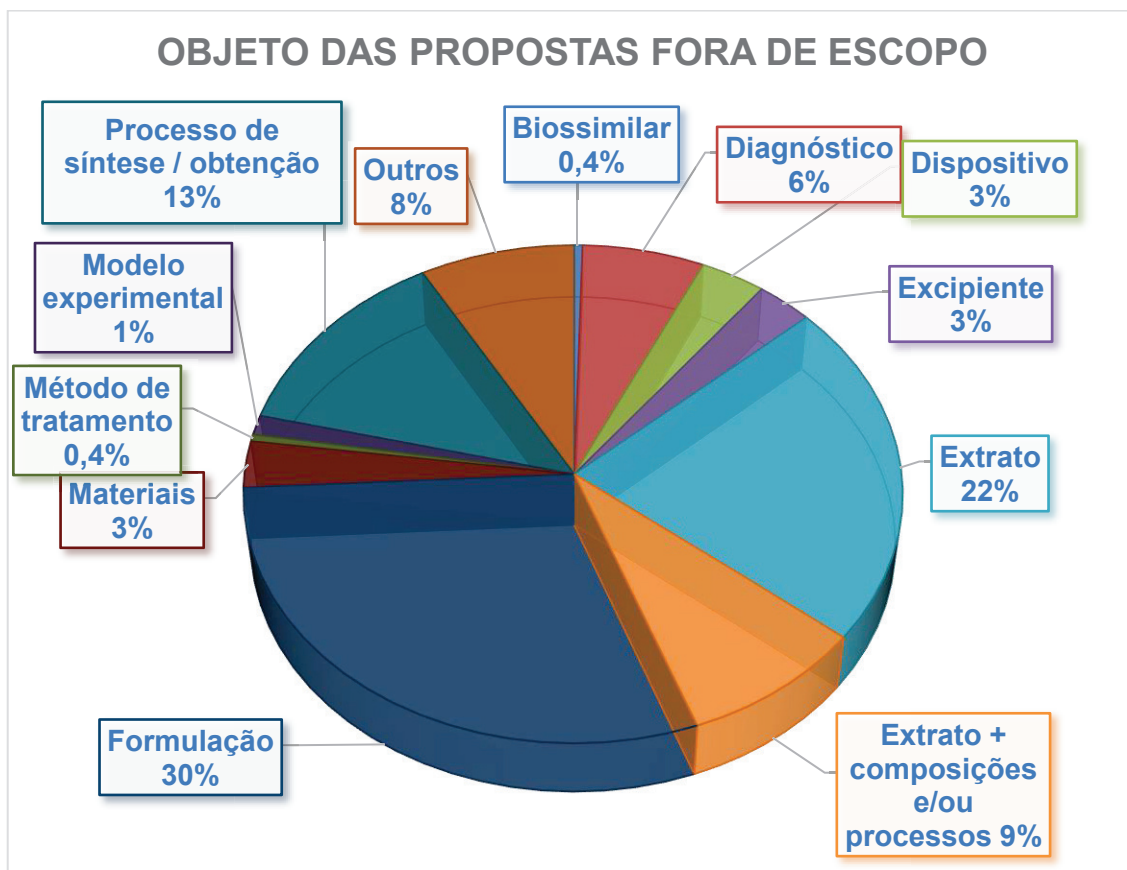


Figura 19: Classificação das propostas não enquadradas no escopo de atuação da Biozeus Biopharmaceutical S.A. quanto ao objeto central da tecnologia. Fonte: elaboração própria.

6.4 CLASSIFICAÇÃO DOS CANDIDATOS A FÁRMACO QUANTO À APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

Os candidatos a fármaco indetificados na análise estão distribuídos por um amplo número de aplicações, representando potenciais oportunidades de inovação em diversas áreas terapêuticas. Entre os 296 candidatos a fármaco listados no banco de dados, aproximadamente 74% eram voltados ao tratamento de doenças não comunicantes¹⁷, caso oposto ao dos 26% restantes (fig. 20). O perfil de distribuição está razoavelmente bem refletido entre as 10

¹⁷ Segundo a Organização Mundial da Saúde, doenças não comunicantes, também chamadas doenças crônicas, são aquelas não transmissíveis entre indivíduos. Tendem a ser de longa duração, e resultam da combinação de fatores genéticos, comportamentais e ambientais.

áreas terapêuticas mais visadas para desenvolvimento, que sustenta a divisão 70-30.

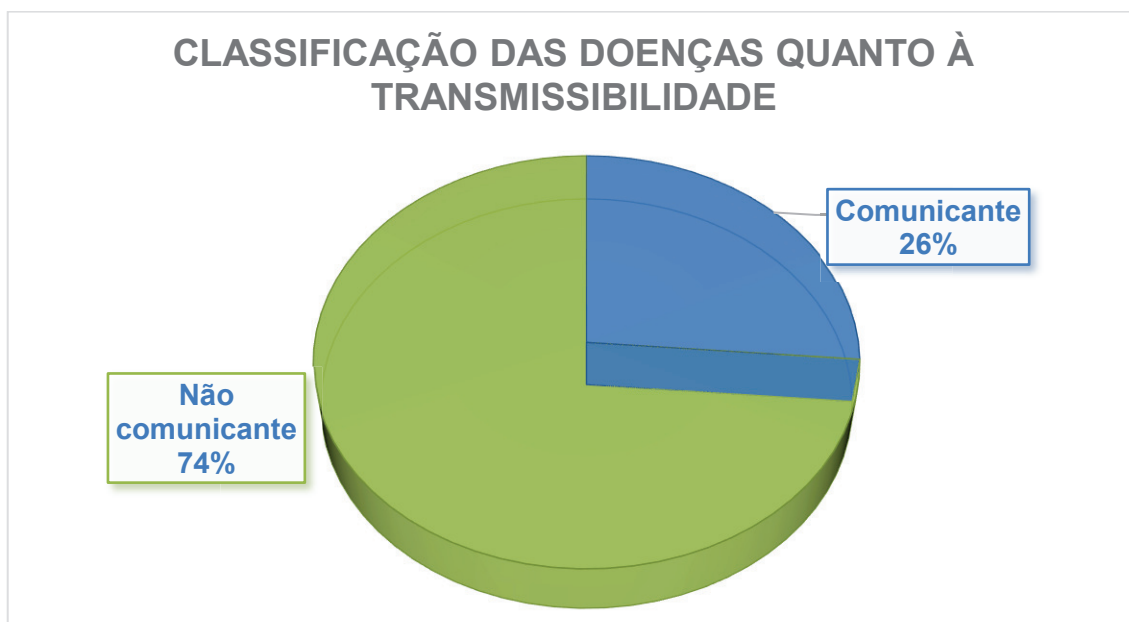


Figura 20: Classificação das áreas terapêuticas visadas, segundo a transmissibilidade da doença alvo. Fonte: elaboração própria.

Ao todo, foram encontrados candidatos a fármaco para 26 indicações terapêuticas diferentes. Aquelas entre as 10 mais abordadas pelas tecnologias avaliadas estão descritas na figura 21. O panorama encontrado revela um grande interesse no desenvolvimento de novos compostos com potencial antitumoral. Tecnologias deste segmento estão agrupadas indistintamente na área de tratamentos para o câncer (80) e envolvem majoritariamente pequenas moléculas (67) e biológicos (12), além de alguns peptídeos sintéticos. Em seguida, encontram-se projetos direcionados a novos tratamentos para doenças inflamatórias e autoimunes (35). Novamente, pequenas moléculas, tanto construídas sinteticamente quanto aquelas de fontes naturais, aparecem como estratégia instrumental mais utilizada (26), seguida de biológicos (especialmente proteínas recombinantes não enquadradas entre os anticorpos monoclonais) e peptídeos sintéticos.

Doenças derivadas de infecções bacterianas aparecem na terceira posição, sendo objeto de 31 novas moléculas. Neste caso, chama a atenção o número de peptídeos antimicrobianos, tanto sintéticos quanto de origem

biológica (10). Ainda assim, pequenas moléculas seguem como paradigma predominante, sendo a estratégia consubstanciada em 15 dos 31 projetos na área. Em seguida, aparecem doenças parasitárias, como alvo de 20 tecnologias, majoritariamente, pequenas moléculas (18), voltadas ao tratamento de esquistossomose, leishmaniose, malária e doença de Chagas. Na mesma posição, também objeto de 20 novos candidatos a fármaco, estão os distúrbios neurodegenerativos – essencialmente, doenças de Parkinson e Alzheimer.

Fecham a lista das 10 áreas terapêuticas mais indicadas, infecções fúngicas (17), variantes de dor (12), diabetes e obesidade (11) e infecções virais não relacionadas ao HIV (11), que incluem hepatites virais e infecções por Zika, Dengue, Chikungunha, vírus do papiloma humano (HPV), influenza e vírus sincicial respiratório (RSV), e doenças cardiovasculares (8). Somadas às áreas mais abordadas, encerram o panorama de oportunidades distúrbios psiquiátricos (8), outras doenças do sistema nervoso central (7), urologia e saúde masculina (6), doenças respiratórias (6), cardiometabólicas (5), do trato gastrointestinal (4), oftalmológicas (4), hematológicas não oncológicas (2), ósseas (2) e da pele (1), além de HIV-AIDS (1), envelhecimento (1), envenenamento (2) e anestesiologia (1).

O rol de novos candidatos a fármaco concebidos em ICTs acadêmicas brasileiras permite, em teoria, a exploração de oportunidades em diversas áreas terapêuticas. Nota-se a prevalência de tecnologias voltadas ao tratamento de doenças crônicas e o uso preferencial de ferramentas dentro do paradigma da química medicinal, ou seja, pequenas moléculas (204 das 296 tecnologias). O outro terço dos candidatos é formado de macromoléculas (*i.e.* peptídeos, proteínas e polinucleotídeos), obtidas tanto por rota biológica quanto sintética, o que reforça o potencial alinhamento com uma gama de estratégias de inovação no setor farmacêutico. No entanto, nenhuma das novas substâncias foi desenhada para modular um alvo inédito, o que significa que nenhum dos compostos foi concebido intencionalmente para ser posicionado como o primeiro de seu tipo (*first in class*). Apenas duas tecnologias, cujos alvos farmacológicos são desconhecidos, possuíam mecanismos de ação que garantiam espaço à hipótese de novos alvos, pendendo de confirmação.

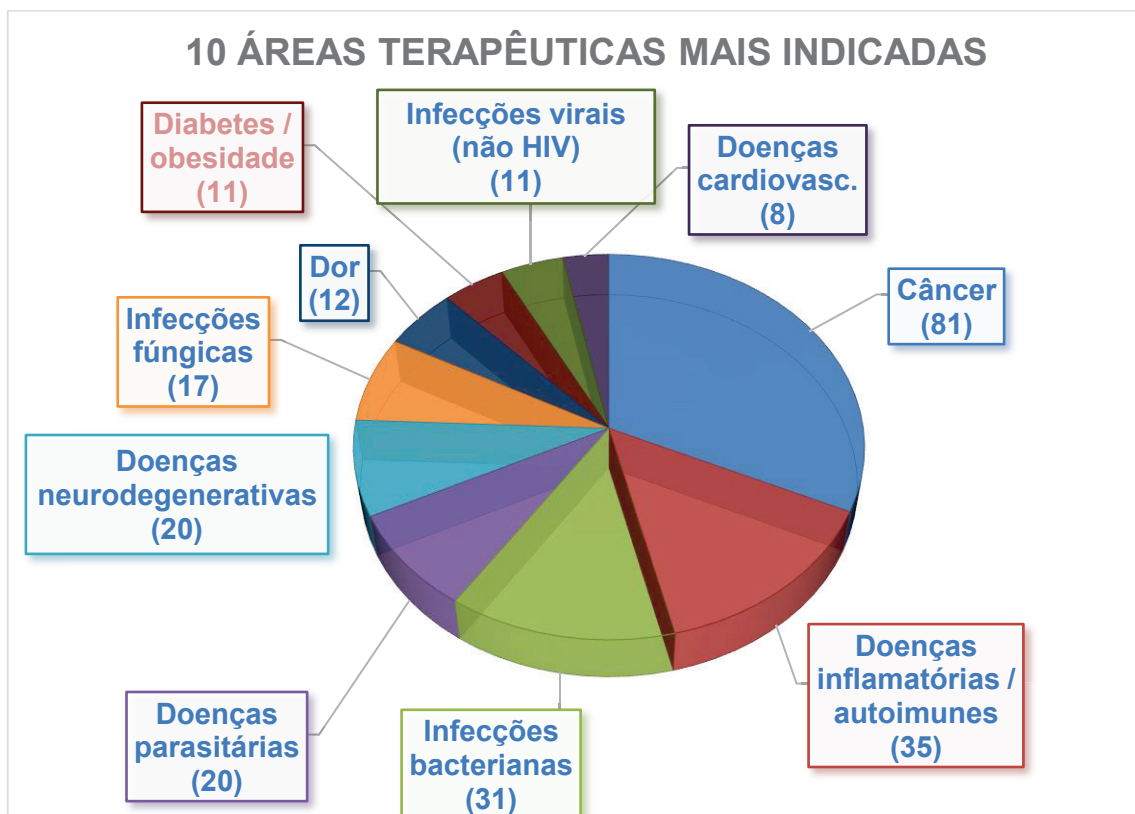


Figura 21: Números de projetos nas 10 áreas terapêuticas mais indicadas dentre as 26 compreendidas pelas propostas tratando de novos fármacos para uso humano, analisadas pelas Biozeus. Fonte: elaboração própria.

6.5 CLASSIFICAÇÃO DOS CANDIDATOS A FÁRMACO SEGUNDO OS DIRECIONADORES DE VALOR SELECIONADOS

A concretização das oportunidades representadas pelos 296 projetos apresentados anteriormente parece limitada, em grande medida, pela ausência dos aspectos que determinam o valor de novos candidatos a fármaco. Quase 60% (ou 176) dos projetos listados na amostra apreciada eram direcionados a uma área terapêutica com pouca ou nenhuma demanda ou, ainda, não possuíam propriedades capazes de atender a uma necessidade médica. Limitações quanto aos requisitos de patenteabilidade (essencialmente novidade), escopo protegido (*i.e.* produto, processo e usos) e/ou extensão geográfica da proteção atingiam 163 tecnologias, pouco mais da metade da

lista (56%). Pelo menos 49% dos compostos haviam sido apresentados sem a indicação de um alvo farmacológico ou de um mecanismo de ação em nível celular. Por fim, aproximadamente 60% da amostra (179 projetos) compreendiam tecnologias sem qualquer diferencial competitivo aparente (tabela 4).

Neste contexto, aproximadamente 22% das tecnologias avaliadas não possuíam ao menos dois dos direcionadores de valor listados na tabela 4. Cerca de 33% eram deficientes em ao menos 3, enquanto uma parcela menor – 15% – não exibia nenhum dos direcionadores de valor necessários ao desenvolvimento de novos fármacos. Vale ressaltar que o processo de análise das tecnologias visa à identificação precoce de elementos que inviabilizem o desenvolvimento. Com isso, a apreciação das tecnologias pode ser interrompida sem que todos os direcionadores de valor sejam investigados e, portanto, os números na tabela 2 representam mínimos. O detalhamento das limitações sob o escopo dos direcionadores de valor revela os aspectos que dificultam ou inviabilizam por completo o desenvolvimento dos projetos subjacentes.

Tabela 4: Enquadramento dos candidatos a fármaco amostrados frente aos direcionadores de valor pertinentes ao estágio acadêmico de desenvolvimento tecnológico

Direcionadores de valor severamente limitados	Percentual das propostas analisadas (ao menos)
Necessidade médica	59%
Proteção intelectual (pedidos de patentes)	56%
Alvo farmacológico / mecanismo de ação	49%
Diferencial competitivo (competidores existentes e em desenvolvimento)	60%
Ao menos duas	22%
Ao menos três	33%
Todas	15%

Fonte: elaboração própria.

No que tange ao direcionador “*necessidade médica*”, deficiente em 176 das 296 tecnologias avaliadas, observa-se grande percentual de tecnologias concebidas sem atentar às demandas da prática clínica (tabela 5). Neste grupo, ao menos 75% dos candidatos não possuíam propriedades técnicas (e.g. atividade farmacológica, perfil de segurança, etc.) capazes de preencher lacunas clínicas, apesar de existir clara demanda por novos tratamentos para as respectivas doenças.

Outros 25% candidatos foram concebidos na tentativa de atender necessidades médicas endêmicas de algumas regiões, geralmente, localidades em países tropicais. Neste caso, o valor é significativamente limitado, pois, o mercado potencial é bastante restrito, mas o perfil de riscos associados ao desenvolvimento tende a ser o mesmo. Contudo, é interessante notar que o percentual de tecnologias concebidas sem o norteamento de uma necessidade médica (inexistente ou não identificada) é bastante diminuto (7%). Por fim, cerca de 6 candidatos eram direcionados a aplicações com outros tipos de limitações, nomeadamente: (I) aspectos epidemiológicos refletiam doenças raras e/ou (II) o custo de uma nova terapia frente aos benefícios para os pacientes, em comparação à terapia existente, não justificava o desenvolvimento.

Tabela 5: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “*necessidade médica*”

NECESSIDADE MÉDICA	PROPORÇÃO / PERCENTUAL
Não atendida	131 / 176 75%
Geograficamente limitada	27 / 176 15%
Inexistente ou não identificada	12 / 176 7%
Outras limitações	6 / 176 3%

Fonte: elaboração própria.

No tocante à proteção intelectual, as 166 tecnologias deficientes sob este direcionador de valor eram limitadas em um ou mais dos 5 aspectos

listados na tabela 6. Os candidatos eram limitados, majoritariamente, quanto à extensão geográfica da exploração comercial. Cerca de 76 deles não haviam sido internacionalizados e já não contavam com a possibilidade de expandir a aplicação pelo mecanismo do PCT. Outras 42 das 166 tecnologias eram cobertas por pedidos de patente cuja data de prioridade superava 3 anos, o que torna o desenvolvimento bastante menos atrativo ou inviável. Quarenta dos candidatos tinham a proteção por patentes impossibilitada por divulgações presentes no estado da arte, portanto, não atendiam ao critério de novidade. Ademais, uma parcela relevante das propostas (quase 20%) era suportada por pedidos de patente que não cobriam a estrutura dos candidatos, ou seja, não garantiam proteção sobre produto. Nestes casos, o escopo de proteção era limitado a uso(s) e/ou formulações farmacêuticas e/ou processos de síntese/obtenção do princípio ativo.

A proteção por patentes mostrou-se seriamente ameaçada em 17 candidatos por conta de divulgação prévia realizada pelo próprio grupo de inventores¹⁸. Sob este aspecto, merece destaque o projeto de número 148 (anexo I). Tratava-se de um novo candidato cujo desenvolvimento seria suportado por todos os direcionadores de valor investigados na presente tese. Contudo, dados confidenciais acerca das propriedades da tecnologia (família de moléculas, alvo farmacológico e mecanismo de ação, uso pretendido e dados experimentais) foram divulgados acidentalmente, impossibilitando o depósito de uma patente. Por fim, em 7 dos 166 casos foi possível contar com uma análise formal de uma autoridade de patentes indicando o alto risco de não concessão dos pedidos de patente. Nestes casos, foram encontrados Exames Preliminares internacionais, exarados por uma Autoridade de Busca Internacional ainda no âmbito do PCT, ou exames formais de Autoridades responsáveis pelo exame já em fases nacionais.

¹⁸ Excluindo-se o uso do “período de graça”, que é concedido apenas por algumas jurisdições (e.g. Brasil e Estados Unidos). Este dispositivo não possibilita a proteção em mercados relevantes como o Europeu e, por isso, não foi considerado como forma de resgatar a possibilidade de exploração global da tecnologia.

Tabela 6: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “*proteção intelectual*”

PROTEÇÃO INTELLECTUAL	PROPORÇÃO / PERCENTUAL
Limitação geográfica (sem PCT)	76 / 166 46%
Tempo de exclusividade reduzido (prioridade \geq 3 anos)	42 / 166 25%
Matéria descrita no estado da arte	40 / 166 24%
Limitação de escopo (uso \pm formulações e/ou processos)	30 / 166 18%
Proteção inviabilizada por publicações prévias dos inventores	17 / 163 10%
Análise de patenteabilidade por autoridade oficial	7 / 166 4%

Fonte: elaboração própria.

Aproximadamente metade dos candidatos na amostra analisada não havia sido concebida com base em aspectos farmacológicos bem determinados (tabela 7). Dos 146 projetos com descrição deficiente do alvo farmacológico e mecanismo de ação subjacente, cerca de 99 possuía pouca ou nenhuma descrição das bases mecânicas por trás da potencial atividade biológica/terapêutica da nova substância. Por outro lado, outros 47 tinham seu efeito farmacológico mediado por um alvo/mecanismo inadequado à área terapêutica preconizada. A classificação como “inadequado” compreende alvos farmacológicos e/ou mecanismos de ação já explorados sem sucesso, tanto durante o desenvolvimento quanto na clínica, bem como aqueles cuja literatura técnica apontava fortes evidências de desalinhamento com a fisiopatologia do distúrbio para o qual o novo composto seria destinado.

Tabela 7: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “*mecanismo de ação*”

ALVO FARMACOLÓGICO / MECANISMO DE AÇÃO	PROPORÇÃO / PERCENTUAL
Ausente ou insuficientemente descrito	99 / 146 68%
Inadequado	47 / 146 32%

Fonte: elaboração própria.

Um aspecto diretamente relacionado ao modo de ação do novo candidato a fármaco é seu potencial comercial – de que maneira será posicionado no mercado caso o desenvolvimento seja bem sucedido. Portanto, um mecanismo farmacológico deficiente em valor pressupõe uma desvantagem competitiva. Assim, os números na tabela 8 englobam todos os candidatos com limitações em termos de alvo farmacológico e mecanismo de ação bem como aqueles com outros aspectos desvantajosos, nomeadamente: (1) potencial tóxico e (2) competição com genéricos, presente ou iminente.

Um total de 179 candidatos a fármaco era deficitário em ao menos um dos aspectos pertinentes ao posicionamento frente a competidores. Destes, 145 eram deficientes quanto às propriedades farmacológicas (*i.e.* modo de ação desconhecido ou insuficientemente descrito, inadequado à área terapêutica ou claramente desvantajoso em termos de eficácia em relação aos comparadores disponíveis). Trinta dos projetos eram indicados para o tratamento de distúrbios para os quais estão disponíveis medicamentos genéricos ou similares, sem que houvesse evidência de que os novos compostos trariam benefícios significativamente superiores aos medicamentos disponíveis. Outros 15 candidatos eram acompanhados de dados, acerca do modo de ação ou da classe química das substâncias, que pressupunham importantes riscos de efeitos tóxicos relevantes. Desta forma, revelando fatores de impacto direto e negativo sobre o perfil de risco dos projetos associados. Deficiências de propriedades farmacológicas estavam ainda associadas à competição com genéricos ou a riscos toxicológicos em 28 candidatos.

Tabela 8: Detalhamento das deficiências relativas ao direcionador de valor “*diferencial competitivo*”

DIFERENCIAL COMPETITIVO	PROPORÇÃO / PERCENTUAL
Deficiências relativas à atividade farmacológica	145 / 179 81%
Competição direta com genéricos e/ou similares	30 / 179 17%
Risco toxicológico	15 / 179 8%

Fonte: elaboração própria.

A visualização dos dados em uma matriz expondo o percentual de projetos de cada tipo da ICT com deficiências nos direcionadores de valor selecionados revela alguns aspectos interessantes (tabela 9). Apesar de não ser possível tecer afirmações suportadas por análises estatísticas, alguns padrões são dignos de nota. É interessante notar que hospitais parecem incorporar com maior frequência o aspecto da necessidade médica em suas tecnologias. Apenas 15% dos candidatos derivados destas instituições parecem deficientes quanto a este direcionador de valor. Ao mesmo tempo, estas mesmas instituições parecem alheias ao diferencial competitivo, dado que nenhuma das tecnologias presentes na amostra possuía base para vantagens competitivas uma vez que comercializadas.

No extremo oposto, grupos instalados em Institutos de pesquisa e Laboratórios oficiais parecem atentar menos às demandas que fluem da prática clínica. Respectivamente, 86 e 80% dos candidatos derivados daquelas instituições possuíam limitações significativas quanto à necessidade médica, sendo indicados a áreas terapêuticas com pouco ou nenhum espaço para novos medicamentos ou, ainda, sendo incapazes de preencher uma lacuna clínica.

Por fim, o perfil dos projetos de universidades e redes de pesquisa parece semelhante em grande medida, especialmente no que tange às deficiências nos direcionadores de valor “necessidade médica” e “proteção patentária”. Eventualmente, o achado se deve ao fato de que as ditas redes

são majoritariamente constituídas por grupos de pesquisa de universidades, talvez, favorecendo os mesmos padrões.

Tabela 9: Deficiências em direcionadores de valor de candidatos a fármaco concebidos nas ICTs da amostra

Tipo da ICT	Direcionadores de valor ausentes (percentual das propostas analisadas)			
	Necessidade médica	Proteção patentária	Alvo farmacológico / mecanismo de ação	Diferenciação competitiva
Hospital	15%	92%	85%	100%
Instituto de pesquisa	86%	36%	43%	21%
Laboratório oficial	80%	40%	40%	80%
Rede de pesquisa	61%	58%	67%	85%
Universidade	61%	55%	45%	55%

Fonte: elaboração própria.

6.6 PERFIL DOS DIRECIONADORES DE VALOR DOS CANDIDATOS A FÁRMACO LICENCIADOS

Dos 296 candidatos a fármaco da amostra, 12 tecnologias atraíram o interesse da companhia. É interessante notar que nem todos os protótipos do grupo eram suportados integralmente pelos direcionadores de valor que nortearam a análise em curso (tabela 10). Metade desta pequena parcela de tecnologias era objeto de proteção intelectual deficiente em algum dos aspectos subjacentes (*i.e.* escopo, tempo de proteção, extensão geográfica). Uma destas substâncias com proteção deficitária possuía também lacunas a serem preenchidas no conhecimento acerca do mecanismo de ação. Contudo, a identificação de diferenciais competitivos relevantes e posicionamento comercial privilegiado suportaram a incorporação da tecnologia (tabela 11, número 33).

Tabela 10: Perfil dos determinantes de valor de candidatos a fármaco que atraíram o interesse da Biozeus e foram eventualmente licenciados

Direcionadores de valor no momento da apreciação da tecnologia				
Projetos licenciados	Necessidade médica	Proteção patentária	Mecanismo de ação / alvo farmacológico	Diferencial competitivo
12 / 296	12 / 12	6 / 12	11 / 12	12 / 12

Fonte: elaboração própria.

A ocorrência dos direcionadores de valor neste seleto grupo de projetos permite identificar características imprescindíveis à continuidade do desenvolvimento tecnológico em ambiente corporativo. É, no mínimo, plausível sugerir que o preenchimento de uma lacuna relevante na clínica com diferenciais competitivos que permitam um posicionamento privilegiado são aspectos imprescindíveis à viabilidade do projeto. Por exemplo, das 12 tecnologias, ao menos 5 (33, 55, 58, 170, 205) eram potencialmente as primeiras de seu tipo (*first in class*) e outras 4 (3, 38, 43, 57) tinham claro potencial de posicionamento à frente de seus competidores (*me betters*). Os demais atributos de cada um dos candidatos estão descritos na tabela 11. Portanto, a partir desta amostra, é possível inferir que os direcionadores “necessidade médica” e “diferencial competitivo” são indispensáveis à atividade corporativa.

Tabela 11: Projetos selecionados para integrar o portfólio da Biozeus e alinhamento aos direcionadores de valor selecionados.

Nº	Tipo	Natureza	Comentários	Natureza química	Indicação terapêutica
3	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (estado da arte) MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>).	Pequena molécula	Câncer
16	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; evidências experimentais em humanos; proteção intelectual limitada (uso).	Biológico	Distúrbios psiquiátricos
20	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; proteção intelectual extensível (cobertura geográfica).	Pequena molécula	Câncer
26	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; proteção intelectual extensível (escopo e cobertura geográfica); MOA definido; clara proposta de valor agregado.	Peptídeo sintético	Diabetes / obesidade
33	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (produto natural); MOA pouco elucidado; claro diferencial frente aos competidores (<i>first in class</i>).	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
38	Universidade	Pública	População alvo (nicho) bem delimitada; proteção intelectual limitada (uso); potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>).	Pequena molécula	Urologia / saúde masculina
43	Universidade	Pública	População alvo (nicho) bem delimitada; MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>).	Biológico	Dor
55	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA definido e potencialmente disruptivo (<i>first in class</i>).	Biológico	Câncer / HIV-AIDS
57	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>).	Peptídeo sintético	Doenças oftalmológicas
58	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA definido e potencialmente disruptivo (<i>first in class</i>).	Biológico	Doenças inflamatórias / autoimunes
170	Universidade	Pública	População alvo (nicho) bem delimitada; proteção intelectual extensível (escopo e cobertura geográfica); MOA suficientemente bem definido; clara proposta de valor agregado (<i>first in class</i> ; conveniência de administração).	Peptídeo sintético	Urologia / saúde masculina
205	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; passível de proteção patentária; MOA potencialmente disruptivo (<i>first in class</i>), porém pouco elucidado.	Pequena molécula	Câncer

Fonte: elaboração própria.

CAPÍTULO VII – DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A concepção de novos candidatos a fármaco e a subsequente transformação destes em medicamentos são processos intensivos em recursos intelectuais e financeiros. O caminho entre a bancada e o mercado, dividido em etapas razoavelmente bem delimitadas, permite a equalização entre chances de êxito, investimentos e perspectivas de retorno relativos à realização de uma etapa dados os resultados da fase anterior. Por conta da constante ponderação entre investimento, risco e potencial de retorno, o desenvolvimento de novos medicamentos pode ser visto como apostas sucessivas. Nesta configuração, o valor máximo do projeto se realiza apenas no final da série, frente ao sucesso em todas as fases do desenvolvimento (*i.e.* descoberta, pré-clínica e clínica, fases I, II e III). No entanto, a transposição bem sucedida de cada etapa contribui para a construção e demonstração do valor do novo fármaco.

Sob a perspectiva empresarial, as atividades de P&D e inovação são meios de construir vantagens competitivas que permitam a geração de valor para a corporação de modo prolongado e sustentável. Particularmente no setor farmacêutico, o ciclo de desenvolvimento de medicamentos e o tempo necessário até a realização de retorno sobre investimentos em inovação são bastante prolongados. Por isso, incorporar na concepção de projetos os aspectos determinantes para o valor de novos medicamentos é uma forma de maximizar a chance de sucesso futuro. Por um lado, é preciso garantir que a(s) nova(s) substância(s) sejam terapêuticamente funcionais em doenças ou nichos pouco ou mal atendidos. Por outro, é imprescindível que o potencial de exploração comercial seja retido pela companhia inovadora na forma de direitos de propriedade intelectual cobrindo o(s) candidato(s).

A participação da comunidade acadêmica na cadeia internacional de inovação em fármacos e medicamentos é crescente e vem tomando diferentes formas com a evolução deste ecossistema. Seja através de prestação de serviços pontuais ou do estabelecimento de programas colaborativos de longo prazo, universidades e institutos de pesquisa são fontes de conhecimento científico e de novos protótipos tecnológicos, além de funcionarem como

parceiros para compartilhamento de riscos e benefícios da inovação. No entanto, alinhar as peculiaridades da atividade acadêmica às especificidades do processo de inovação farmacêutica permanece um desafio, particularmente, no que tange ao licenciamento de candidatos concebidos em instituições acadêmicas (LESSL; DOUGLAS, 2010; WELLENREUTHER et al., 2012; YAN, 2015; ELLINGER; GRIBBON, 2016).

No Brasil, universidades e institutos de pesquisa são fonte de um sem número de novos candidatos a fármaco cujo potencial inovador parece negligenciado pela indústria farmacêutica. Contudo, companhias farmacêuticas nacionais, tradicionalmente voltadas à produção e comercialização de medicamentos genéricos, parecem iniciar um movimento em direção à inovação em fármacos. Portanto, a indústria farmacêutica brasileira poderia se apoiar na comunidade acadêmica local para identificar protótipos promissores para impulsionar e/ou complementar seus programas de inovação. Contudo, a análise de aproximadamente 300 candidatos a fármaco elaborados por grupos de pesquisa brasileiros revelou um cenário ambíguo. Ao mesmo tempo em que há oportunidades voltadas a uma gama de áreas terapêuticas, as novas substâncias não são apoiadas por direcionadores de valor imprescindíveis ao desenvolvimento em ambiente corporativo.

Este parece ser o primeiro trabalho a analisar o potencial de valor de candidatos a fármaco desenvolvidos por ICTs acadêmicas brasileiras. Trabalhos anteriores analisaram aspectos da interface entre academia e empresas no Brasil de modo geral (SEGATTO-MENDES; SBRAGIA, 2002; ALBUQUERQUE; SILVA; PÓVOA, 2005; RAPINI, 2007; NOVELI; SEGATTO, 2012; FERNANDES et al., 2010; VILHA, 2013; GARCIA et al., 2014). A interação com companhias do setor farmacêutico também é relatada na literatura e evidencia o objeto das relações, as especificidades de lado a lado e, especialmente, as dificuldades da interação. Neste cenário, a burocracia, inerente a grande parte das ICTs acadêmicas no Brasil (por serem órgãos públicos), é apontada como principal obstáculo à frutificação da união entre indústria e academia (PARANHOS, 2012, p. 305; ALVES; VARGAS; BRITTO, 2016).

No entanto, questões de fundo administrativo não parecem explicar por completo o aparente desinteresse da indústria por candidatos a fármaco desenvolvidos pela comunidade acadêmica brasileira. Em paralelo, a experiência do autor prospectando projetos em uma empresa cujo objeto é desenvolver novos fármacos a partir de tecnologias acadêmicas sugere a importância de outro grupo de fatores. Características de ordem técnica parecem dificultar ou, frequentemente, inviabilizar o desenvolvimento de novas substâncias elaboradas por grupos acadêmicos, mesmo quando as barreiras administrativas, apontadas na literatura, não estão presentes. Em contrapartida, quando os atributos técnicos suportam a viabilidade da tecnologia, a presença das ditas limitações de caráter administrativo não previnem a incorporação do candidato a fármaco ao portfólio da companhia.

Assim, o presente trabalho se construiu sobre a hipótese de que candidatos a fármaco concebidos em ICTs acadêmicas brasileiras frequentemente deixam de observar aspectos que determinam o valor de projetos de inovação na indústria farmacêutica e, por isso, são pouco atrativos sob a visão empresarial. Para tanto, a tese se apoiou no conceito de direcionadores de valor, identificando e restringindo a análise aos direcionadores pertinentes a projetos de P&D no setor farmacêutico de mesmo grau de maturidade daqueles encontrados na amostra analisada. A fim de investigar a hipótese, a pesquisa contou com um banco de dados de tecnologias derivado das atividades de prospecção da empresa Biozeus Biopharmaceutical S.A. inicialmente, a amostra compreendia 568 ativos, entre candidatos a fármaco, formulações farmacêuticas, dispositivos médicos, métodos e reagentes para diagnóstico, extratos vegetais e outros. Após a filtragem, cerca de 300 candidatos a fármaco permaneceram na amostra investigada para a qual são voltadas as conclusões e recomendações da tese.

A despeito do banco de dados da Biozeus não representar uma amostragem formal do universo de novos fármacos desenvolvidos pela academia brasileira, a amostra parece ser significativamente representativa das atividades de desenvolvimento de fármacos em ambiente acadêmico no Brasil. Para fins argumentativos, assume-se uma relação indireta entre intensidade de publicações científicas e engajamento em desenvolvimento tecnológico – maior

produção de conhecimento resulta em maior probabilidade de identificar soluções práticas para problemas técnicos e, conseqüentemente, maior propensão a prosseguir com a elaboração de novas tecnologias. Assim, torna-se plausível fazer inferências sobre a representatividade da amostra com base no panorama de publicações científicas brasileiras conforme descrito em trabalhos anteriores.

A amostra analisada compreendia tecnologias elaboradas por grupos de pesquisa sediados nas 5 regiões do país. Contudo, revelou que as atividades de desenvolvimento tecnológico acadêmico estão concentradas nas regiões Sul e Sudeste. Mais de 70% das tecnologias da amostra era originária de instituições daquelas regiões. Além disso, do ponto de vista qualitativo, dos 12 candidatos que despertaram interesse da Biozeus, apenas 1 não havia sido concebido por ICTs do eixo Sul-Sudeste. Este cenário de concentração regional das atividades acadêmicas já havia sido descrito em trabalhos anteriores. Entre os anos 2000 e 2009, apenas 7 universidades, daquelas regiões, foram responsáveis por pelo menos 60% das publicações científicas brasileiras (CRUZ; CHAIMOVICH, 2010). Sem alterações no panorama recente, mais de 92% dos trabalhos acadêmicos brasileiros foram produzidos no mesmo círculo (CROSS; THOMSON; SINCLAIR, 2017).

Cerca de 40% dos artigos produzidos de 2011 a 2016 tiveram origem no estado de São Paulo, ao passo que as publicações de maior impacto (medido por número de citações) foram elaboradas por instituições sediadas no estado do Rio de Janeiro (CROSS; THOMSON; SINCLAIR, 2017). Neste contexto, as seis primeiras universidades com maior número de publicações (USP, UNESP, UNICAMP, UFRJ, UFRGS e UFMG) estão entre as dez ICTs acadêmicas com maior número de projetos na amostra descrita na presente tese.

As novas substâncias listadas na amostra contemplam um extenso rol de indicações terapêuticas, sugerindo, inicialmente, um potencial de abastecer programas de P&D de companhias com focos em diferentes áreas. A predominância de candidatos voltados ao tratamento de doenças não comunicantes revela dois aspectos interessantes a se considerar. Primeiro, do ponto de vista do sistema de saúde, o direcionamento dos esforços para a construção de novas ferramentas para tratar distúrbios crônicos está

absolutamente em linha com a transição epidemiológica pela qual passa a população brasileira. Como indicam relatos recentes, o envelhecimento gradual da população brasileira deve ser acompanhado do aumento da incidência de problemas comumente associados à idade, tais como doenças cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas e alguns tipos de neoplasias (GADELHA et al., 2013a). Em paralelo, sob a ótica corporativa, a percepção de valor relativo ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas para doenças crônicas tende a ser mais intuitiva por conta do longo período de tratamento (SUHRCKE et al., 2006). A expectativa de uso continuado, por um número relevante de pacientes, sugere um fluxo de receitas mais perene. Explicando, em boa medida, a assunção de que projetos de P&D focados em doenças crônicas usualmente tem maior potencial de valor (GUO et al., 2013).

A questão central da presente investigação é se as aparentes oportunidades são sustentadas pelos direcionadores de valor preconizados pela indústria farmacêutica para NEMs em igual estágio de maturidade. Portanto, segundo as premissas deste trabalho, se: (1) os candidatos possuem propriedades técnicas que possibilitam preencher uma demanda médica; (2) o valor derivado destes atributos é passível de apropriação, particularmente, via patentes; (3) o mecanismo por trás da ação da substância é bem elucidado e relevante à doença que se pretende tratar; (4) as características funcionais se traduzem em diferenciais competitivos, especialmente, em termos de eficácia, segurança e/ou conveniência para o paciente.

De maneira inédita, os dados apresentados revelaram que ao menos 60% dos candidatos desenvolvidos por ICTs acadêmicas brasileiras era incapaz de preencher uma lacuna na prática médica ou era voltado a indicações terapêuticas em que não foi possível encontrar uma demanda clínica. Apenas uma pequena parcela dos projetos reunia atributos pertinentes a uma necessidade médica expressiva. Interessante notar que na distribuição de projetos por tipo de instituição, hospitais com programas de pesquisa parecem ter maior alinhamento às demandas clínicas, provavelmente, não ao acaso. A este respeito vale comentar sobre o candidato de número 33, que deriva de uma colaboração entre um hospital e uma universidade, na figura de dois grupos de pesquisa. Neste caso em particular, uma substância com

atividades biológicas identificadas por um grupo de investigação de novas moléculas, na universidade, foi testada com sucesso por pesquisadores avaliando novas opções terapêuticas para uma doença de alta relevância.

Há de se discutir o caso específico de doenças parasitárias tropicais (dengue, doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose e malária estão compreendidas na amostra), também ditas doenças de populações negligenciadas. Uma pequena, porém, relevante parcela da amostra analisada era voltada ao tratamento deste grupo de doenças, aqui consideradas necessidades médicas geograficamente limitadas, por isso, com potencial comercial pouco atrativo. A dificuldade de atrair esforços da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos medicamentos nestas áreas terapêuticas é evidente e amplamente debatida. Sugere-se que a participação de agentes governamentais, tanto investindo no desenvolvimento de abordagens terapêuticas quanto garantindo a demanda pelas novas tecnologias, é crucial para impulsionar o desenvolvimento de novos medicamentos (MOREL et al., 2005; WELBURN; BARDOSH; COLEMAN, 2016).

Se recursos públicos são considerados motor central da inovação em doenças de populações negligenciadas, torna-se imprescindível analisar a questão sob a ótica da melhor alocação destes recursos. A relação entre tais doenças e aspectos ambientais e socioeconômicos é bastante evidente, por isso, avanços infraestruturais e sanitários são considerados motor central para prevenção e erradicação de doenças de populações negligenciadas (FERGUSON et al., 2010; FREEMAN et al., 2013; BOISSON et al., 2016). Portanto, é preciso considerar as relações de custo-efetividade de se investir em infraestrutura, saneamento e acesso a saúde e higiene em comparação ao investimento no longo e arriscado desenvolvimento de novos medicamentos.

Uma demanda clínica bem estabelecida é o pilar central do potencial de retorno da aposta no desenvolvimento de um novo medicamento. Esta perspectiva delimita a avaliação sobre a pertinência de investir recursos e incorrer em riscos para conduzir um candidato até o mercado. Não parece haver cenário em que seja possível atrair o interesse da indústria sem que o conceito do candidato a fármaco seja amparado por clara demanda pela prática

médica (MUNOS, 2009; BROWN; ALLPORT, 2010; KNELLER, 2010; KESSELHEIM; AVORN, 2013). No que tange aos projetos selecionados pela Biozeus, os dados aqui apresentados refletem com clareza o padrão do setor farmacêutico, cujos esforços em P&D são altamente responsivos às forças da demanda. Todos os 12 projetos que atraíram o interesse da Companhia eram voltados a áreas terapêuticas com importantes lacunas terapêuticas e compreendiam propriedades técnicas potencialmente capazes de preencher os hiatos nas práticas clínicas.

No tocante à proteção patentária, a análise parece confirmar a dificuldade que ICTs acadêmicas enfrentam na construção de seus direitos de propriedade intelectual, como já reportado anteriormente. Novamente, a maioria das novas substâncias se mostrou desamparada por direitos de propriedade intelectual capazes de assegurar a retenção do potencial de valor do candidato ao(s) grupo(s) envolvido(s) no eventual desenvolvimento. As limitações em termos de cobertura geográfica, escopo de proteção e tempo para exploração comercial parecem refletir três aspectos debatidos na literatura, quais sejam: (1) o alto custo para internacionalizar e manter famílias de patentes com aplicações em outros países, (2) a multiplicidade de aspectos técnicos relevantes à elaboração de pedidos de patente e estratégias de patenteamento, e (3) deficiências na tomada de decisão sobre o depósito de patentes.

A internacionalização de pedidos de patente é um processo intensivo em recursos financeiros e humanos, portanto, de difícil concretização para ICTs acadêmicas, particularmente, as de natureza pública. Em paralelo, a elaboração de um pedido de patente e seu depósito são atividades custosas que requerem trabalho qualificado, particularmente, no planejamento da estratégia de patenteamento e na escrita do pedido. Por vezes, o(s) inventor(es) apresentam ao NIT da instituição um conjunto de evidências que não atendem aos requisitos para obtenção de uma patente (*i.e.* novidade, passo inventivo e aplicação industrial). Ainda que a nova tecnologia cumpra tais requisitos, é preciso garantir que as evidências apresentadas suportem um escopo de proteção que seja comercialmente relevante (PARANHOS, 2012; PARANHOS; HASENCLEVER, 2013).

As deficiências na tomada de decisão quanto ao patenteamento em ICTs acadêmicas possivelmente são explicadas, em grande medida, por ao menos dois fatores: (1) o sistema de classificação dos grupos de pesquisa perante às principais agências de fomento brasileiras, que preconiza, particularmente, a publicação de artigos em periódicos científicos, e (2) a influência política dos principais inventores também podem direcionar o processo decisório de um NIT (GAMA et al., 2014, p. 122). Trabalhos anteriores já expuseram o alerta que o depósito de patentes visando apenas o cumprimento de metas ou impulsionado por decisões que se desviam dos aspectos técnicos e comerciais gera patentes de baixa qualidade e, conseqüentemente, com menos chances de serem licenciadas (PARANHOS, 2012, p. 312).

Em linha com a literatura, as limitações patentárias aqui identificadas sugerem que decisões pelo patenteamento que se desviam dos aspectos técnicos e mercadológicos tendem a resultar em: (1) pedidos de patente de baixa qualidade, com deficiências estruturais e/ou escopo com pouco ou nenhum valor à exploração comercial; (2) depósitos prematuros, em reflexo à pressão por publicações, cujo conteúdo é insuficiente para suportar a proteção solicitada; (3) publicação dos dados precocemente, prejudicando severamente a patenteabilidade da tecnologia.

Guns e Joossens (2016) apontam uma solução ao menos para a pressão por publicações em periódicos. Segundo os autores, a concepção de projetos de pesquisa acadêmica voltados ao desenvolvimento de novos candidatos a fármaco pode compreender componentes não confidenciais, que permitam a publicação de resultados previamente ao patenteamento do cerne do conceito inventivo. Por exemplo, resultados descrevendo novos mecanismos fisiopatológicos de uma determinada doença podem ser publicados enquanto moléculas inéditas são elaboradas para explorar eventuais alvos descobertos na mesma linha de pesquisa. Ainda, avaliações farmacológicas de uma molécula molde podem ter resultados publicados sem macular o ineditismo de candidatos estruturalmente derivados, ainda antes do patenteamento.

Idealmente, novos candidatos a fármaco gerados por grupos acadêmicos deveriam ser incluídos no portfólio de tecnologias da instituição e oferecidos a possíveis parceiros ou licenciantes tão logo os direcionadores de valor técnico (e.g. eficácia, segurança, conveniência para o paciente, etc.) tiverem sido minimamente demonstrados experimentalmente. O relacionamento precoce com um parceiro empresarial pode favorecer o desenvolvimento do candidato de diversas formas. No que concerne à proteção intelectual, a aproximação da indústria tende a resultar na elaboração de estratégias de patenteamento e de pedidos de patentes mais alinhados à exploração comercial. Em paralelo, a empresa pode desonerar a ICT de arcar com os altos custos derivados do depósito e manutenção da(s) patente(s) que suporta(m) a tecnologia (LESSL; DOUGLAS, 2010; WELLENREUTHER et al., 2012; NUSSBAUMER; KLEBL, 2015).

Ainda, no caso de ICTs públicas, a concretização de parcerias com empresas previamente ao depósito de patentes favorece modelos de formalização simplificados, que não envolvem os aspectos burocráticos da oferta pública da tecnologia via licitações. O tempo investido para cumprir os procedimentos burocráticos necessários ao licenciamento dos candidatos em processos públicos pode erodir significativamente o período de vigência regulamentar da patente. Impacto que tende a crescer sensivelmente quando mais de uma ICT compartilha a titularidade sobre o ativo (GUNS; JOOSSENS, 2016).

De maneira inédita, os dados revelam que há ainda um caminho a se percorrer para alcançar o modelo contemporâneo de desenvolvimento de fármacos. Atualmente, a concepção de novos candidatos tende a ser guiada pelos mecanismos biológicos envolvidos na gênese e progressão da doença alvo, possibilitando a exploração de alvos farmacológicos e mecanismos de ação pertinentes à(s) fisiopatologia(s) de interesse. Neste modelo, também é factível projetar, em alguma medida, de que modo o novo fármaco, se lançado no mercado, será posicionado frente aos eventuais produtos competidores. Portanto, o modo de ação corresponde a um direcionador de valor que sinaliza sobre o potencial de retorno (espectro de aplicações) bem como o perfil de risco do projeto.

Contudo, o desenvolvimento de novos fármacos em ambiente acadêmico no Brasil segue, de modo geral, um modelo anterior, que é essencialmente baseado em tentativa e erro. Ou seja, uma ou mais substâncias com atividades biológicas genéricas, como, por exemplo, citotoxicidade, são avaliadas em diferentes modelos de doenças para as quais a dita propriedade genérica poderia ter algum efeito terapêutico relevante. Em outras palavras, buscando “mercados para produtos”, ao passo em que a indústria farmacêutica de modo geral busca, atualmente, encontrar “produtos para mercados” (NIGHTINGALE; MAHDI, 2006, p. 80).

Na amostra avaliada, pelo menos 49% dos candidatos apreciados não tinham seus alvos farmacológicos e/ou mecanismos de ação elucidados. Tendo em vista a forma de análise, é possível que esse percentual seja subestimado e, portanto, o percentual pode ser ainda mais elevado. Destes projetos, pouco mais de dois terços tinha pouca ou nenhuma informação sobre a farmacologia do candidato. O outro terço parece ainda mais relevante, pois, trata-se de substâncias cujo modo de ação é inadequado ao tratamento da doença alvo. Seja por modular um alvo já explorado com sucesso limitado ou nulo, ou, ainda, cuja relação com a doença alvo é modesta ou sem fundamento aparente.

Projetos com múltiplas indicações terapêuticas que não são relacionadas em suas etiologias, tendem a refletir a incipiência do conhecimento acerca do novo princípio ativo. Mecanismo de ação inespecífico representa um impacto negativo na percepção de risco do projeto, pois, a atividade da substância pode interferir não apenas com o curso da doença, mas também no funcionamento normal de outros órgãos e sistemas. Este quadro é patente em candidatos cuja proposta de aplicação envolve distúrbios sem qualquer aparente intercessão entre os agentes causadores, como, por exemplo, câncer (neoplasias de forma geral) e doenças parasitárias.

Entre os casos encontrados, a única propriedade funcional que conecta aplicações tão distintas quanto o tratamento de neoplasias e de parasitoses é um efeito indutor de morte celular (ou citotoxicidade), demonstrado em linhagens de células tumorais e em culturas de parasitas causadores de doenças como Chagas, malária ou leishmaniose. A consideração a se fazer é

que se a substância é capaz de atuar em contextos tão distintos etiologicamente, há grandes chances de que a propriedade citotóxica se reproduza de maneira difusa quando da administração ao paciente, resultando em um extenso e intenso rol de efeitos indesejados.

Baixa especificidade e grande aleatoriedade na construção do conhecimento ao redor do candidato são pouco alinhadas ao perfil de projetos em áreas terapêuticas mais competitivas ou de maior risco associado. Novos antineoplásicos e fármacos para tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer e Parkinson, são exemplos prontamente disponíveis. Em comum, tanto neoplasias quanto distúrbios do SNC são de difícil mimetização por modelos animais, dificultando a tradução dos achados pré-clínicos para pacientes e adicionando riscos ao desenvolvimento de novos tratamentos (PANGALOS; SCHECHTER; HURKO, 2007; JONG; MAINA, 2010).

Por exemplo, dos 81 projetos indicados ao tratamento de tumores malignos (câncer), apenas 8 envolviam moléculas com alguma descrição sobre alvo farmacológico e mecanismo de ação. Daqueles voltados a distúrbios do SNC, somente 7 tinham descrição robusta da farmacologia. Contudo, grande parte se utilizava de um modo de ação já bastante explorado, inclusive com medicamentos genéricos. Em áreas terapêuticas extremamente competitivas, as quais também são atormentadas por altos índices de insucesso, ou seja, alto risco, pode-se dizer com razoável segurança que é muitíssimo improvável atrair atenção da indústria sem ter boa noção (1) da farmacologia do candidato, (2) da relevância do modo de ação para a fisiopatologia da doença, (3) de que modo o mecanismo se traduz de modelos animais para pacientes e (4) de que maneira o candidato poderá ser posicionado tecnicamente frente aos competidores (ELLINGER; GRIBBON, 2016; LIPTON; NORDSTEDT, 2016).

É interessante observar que, entre os 12 projetos que chamaram atenção da Biozeus, apenas um não tinha qualquer descrição do mecanismo de ação. Porém, outros 4 ainda necessitavam de estudos adicionais para garantir maior robustez à descrição da farmacologia. Portanto, os resultados parecem revelar que uma descrição completa da farmacologia do candidato é absolutamente desejável mesmo em projetos precoces. Porém, pode ser preterida caso outros direcionadores de valor estejam presentes e sejam

suficientes para equilibrar o perfil de riscos do projeto dentro do contexto de um portfólio de ativos (MIKKOLA, 2001; BLAU et al., 2004).

Neste contexto, torna-se evidente os novos candidatos têm de ser amparados por uma proposta de valor bem definida (BROWN; ALLPORT, 2010). O pesquisador, como estudioso sua área, dispõe de elementos necessários à compreensão dos aspectos técnicos que são desejáveis para novos fármacos na área terapêutica de interesse. Contudo, o desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo e, por isso, parte das decisões é tomada com base em projeções do cenário competitivo à época do lançamento. Neste sentido, a concepção de compostos potencialmente inovadores requer um exercício complexo e subjetivo, que não é necessariamente familiar à atividade acadêmica. Por isso, tecnologias com perfil técnico interessante (i.e. características farmacológicas, farmacêuticas e de propriedade intelectual) podem ser preteridas por não satisfazerem a dimensão competitiva.

No entanto, ao menos os conceitos que dão base à projeção são, em alguma medida, pertinentes à prática acadêmica. Grosso modo, parte-se do pressuposto que (1) doenças são manifestações macroscópicas derivadas de alterações anormais da fisiologia que podem ter origem em fatores endógenos, exógenos ou uma combinação de ambos e que (2) medicamentos visam ao combate do agente causador, mas, quando impossível, buscam controlar a progressão e/ou a sintomatologia da doença (NIGHTINGALE; MAHDI, 2006, p. 77). Em paralelo, as trajetórias tecnológicas no setor farmacêutico tendem a evoluir para medicamentos com (a) maior eficácia e/ou (b) conveniência para pacientes (BOOTH; ZEMMEL, 2003; KESSELHEIM; AVORN, 2013).

Dáí em diante, torna-se um exercício comparativo, primeiro, com os candidatos mais próximos do mercado e, posteriormente, com aqueles nas fases de descoberta e pré-clínica. Havendo evidências de que compostos já em testes clínicos ainda deixarão lacunas terapêuticas importantes, a comparação passa a ser com aqueles em fases mais precoces. Encontrar informações acerca de potenciais competidores ainda no *pipeline* pode ser uma tarefa difícil em ambiente acadêmico. Contudo, Ferramentas como a plataforma

Clarivate Analytics Integrity®¹⁹, oferecida à comunidade acadêmica brasileira pelo Portal Capes, subsidiam a identificação e comparação com outros candidatos a fármaco em desenvolvimento de maneira bastante conveniente.

Observando-se o perfil de direcionadores de valor dos candidatos que atraíram interesse da Biozeus, sugere-se que uma vez garantida a atenção a necessidade médica e ao diferencial competitivo, a avaliação caso a caso é imprescindível para determinar o quão importantes são os demais aspectos. Uma avaliação caso a caso é importante para determinar se o potencial comercial torna a aposta suficientemente atrativa para compensar os esforços a serem empreendidos para reverter as eventuais deficiências em termos de proteção patentária e no conhecimento sobre o modo de ação do candidato. Em caso positivo, é possível incorporar ao plano de desenvolvimento da tecnologia etapas que subsidiem a geração de dados que permitirão concretizar a apropriação do valor do projeto (*i.e.* proteção intelectual), bem como a mitigação dos riscos via a caracterização integral da farmacologia do candidato.

Em conjunto os resultados da presente análise indicam que a ausência dos direcionadores de valor parece ser motivo suficiente para atenuar ou até mesmo impedir por completo o interesse da indústria nos candidatos a fármaco elaborados por ICTs acadêmicas. Por outro lado, a experiência do autor indica que a atratividade de candidatos suportados por direcionadores de valor e com real possibilidade de contribuir para a prática clínica não é significativamente prejudicada por aspectos burocráticos do processo de licenciamento. O cenário apresentado parece indicar que a base da tomada de decisão corporativa no sentido de absorver candidatos a fármaco concebidos na academia jaz em aspectos técnicos e precede a natureza burocrática/operacional das instituições envolvidas. Portanto, os achados suportam a hipótese de que a concepção de novos candidatos a fármaco pela comunidade acadêmica brasileira deixa de observar direcionadores de valor primordiais e imprescindíveis ao processo de inovação em fármacos e medicamentos.

¹⁹ Integrity é uma plataforma que reúne informações técnicas de mais de 500 mil fármacos em desenvolvimento ou já testados em algum momento, somados a mais de 2 milhões de relatos farmacológicos. O acesso, restrito a assinantes, é garantido à comunidade acadêmica brasileira pelo Portal Capes.

Portanto, acrescenta um ponto de vista aos trabalhos que analisaram as relações entre academia e indústria farmacêutica no Brasil (PARANHOS, 2012; ALVES; VARGAS; BRITTO, 2016).

Contudo, os resultados são limitados a duas dimensões principais. De um lado, o conjunto de direcionadores de valor que norteou a análise é essencialmente pertinente à perspectiva de geração de valor da empresa. Porém, podem não ter o mesmo impacto em projetos cujo foco é a geração de valor para a sociedade ou grupo específico. Provavelmente, o caso das doenças de populações negligenciadas é o que melhor exemplifica a referida limitação. Nestes contextos, a apropriação do valor na forma de patentes, por exemplo, pode eventualmente ser preterida, pois, o inovador pode capturar o valor gerado à sociedade através de parcerias com governos e/ou entidades filantrópicas. O mesmo tempo, um diferencial competitivo pode ser prescindido, dado que o mercado limitado em várias dimensões é pouco atrativo à possíveis competidores (RIDLEY; GRABOWSKI; MOE, 2006; MAXMEN, 2016; IIZUKA; UCHIDA, 2017).

De outro lado, os achados se referem apenas ao licenciamento de candidatos a fármaco, por isso, não modificam ou acrescentam informações no tocante a parcerias para co-desenvolvimento de tecnologias ou contração de grupos de pesquisa para prestação de serviços. Ademais, a óptica empresarial, aqui representada pelos pareceres analíticos emitidos pela Biozeus Biopharmaceutical, restringe-se às impressões de uma única companhia. Porém, a forma de lidar com diferentes perfis de candidatos a fármaco é particular de cada empresa, apesar de os direcionadores de valor considerados neste trabalho serem pertinentes a atividades de P&D farmacêutica como um todo. Certamente, a maneira com que substâncias concebidas na academia são apreciadas pela indústria varia de acordo com o modelo de negócios da empresa, o porte, as estratégias operacionais e as áreas terapêuticas de concentração. Por isso, não é impossível que tecnologias consideradas pouco interessantes para o modelo da Biozeus encaixassem no perfil estratégico de companhias com portes ou estratégias corporativas distintas.

A ausência de análises estatísticas sobre os dados impede que a realização de inferências probabilísticas, contudo, o requisito de plausibilidade

conduziu a elaboração das conclusões. No entanto, fazer uso das análises da Biozeus em vez de analisar cada tecnologia independentemente afasta vieses de opinião do autor, pois, o julgamento de novos projetos na companhia é feito de modo colegiado e conta com a opinião de analistas e especialistas de diferentes perfis de experiência.

A partir dos dados analisados, não é possível fazer afirmações sobre a distribuição dos esforços da comunidade acadêmica brasileira entre a busca por novos candidatos a fármaco e outras tecnologias incorporadas em medicamentos (materiais, excipientes, formulações). Isso porque, espera-se que haja um forte viés de seleção atuando sobre os projetos acessados pela Biozeus dado que a companhia procura apenas por novos fármacos (CAMPBELL; STANLEY, 1963, p. 5). Em paralelo, o amadurecimento da empresa teve impacto na metodologia e nos instrumentos utilizados para apreciar novos projetos entrantes e, com isso, o processo de análise se tornou mais completo e rigoroso. Assim, parte dos projetos que despertaram o interesse da companhia nos primeiros anos de operação provavelmente não teria causado o mesmo efeito em momentos posteriores. Portanto, parte das conclusões, como aquelas relativas à importância dos direcionadores de valor “alvo farmacológico / mecanismo de ação” e “proteção intelectual”, pode conter um viés de instrumentação, também como proposto por Campbell e Stanley (1963, p. 5).

É possível argumentar que os candidatos a fármaco de maior potencial inovador, elaborados por grupos acadêmicos brasileiros, não estão compreendidos na amostra capturada nesta tese. Não é possível refutar esta hipótese mesmo que o banco de dados analisado seja constituído majoritariamente de tecnologias originadas nas ICTs com atividades científicas mais relevantes no cenário nacional. A este respeito, não parece haver diferença entre instituições públicas e privadas no que tange à consideração de direcionadores mercadológicos (“necessidade médica” e “diferencial competitivo”) na concepção dos candidatos. Contudo, a comparação direta da influência que a natureza jurídica das instituições tem sobre a elaboração de novos projetos requer investigações adicionais.

Por fim, a tese abre espaço para outras análises que exponham a complementaridade técnica entre companhias farmacêuticas brasileiras e ICTs acadêmicas nacionais. Em paralelo, de que maneira os direcionadores de valor associados à proteção intelectual e caracterização farmacológica são manejados na concepção de projetos inerentemente complexos, como, por exemplo, o desenvolvimento de fitoterápicos.

A atenção aos direcionadores de valor “necessidade médica”, “proteção intelectual”, “alvo farmacológico / modo de ação” e “diferencial competitivo” desde a concepção de novos candidatos a fármaco tende a potencializar as chances de atrair o interesse da indústria. Os direcionadores de valor selecionados para guiar a presente análise encontram suporte na literatura sobre o processo de inovação no setor farmacêutico. Por fim, o estudo acrescenta um ponto de vista inédito à literatura sobre a interação entre academia e indústria farmacêutica no Brasil, particularmente no que tange ao licenciamento de candidatos a fármaco. Utilizando o conceito de direcionadores de valor para analisar as tecnologias listadas no banco de dados da Biozeus, foram detectadas deficiências em elementos imprescindíveis à construção e apropriação do valor em programas de P&D na indústria farmacêutica. Desta forma, foram identificados aspectos passíveis de aprimoramento que podem favorecer a transformação da excelência científica exibida pela comunidade acadêmica brasileira em tecnologias incorporadas em medicamentos inovadores.

7.1 RECOMENDAÇÕES

Em conjunto, os resultados também permitem sugerir que a concepção de candidatos a fármaco deve ser direcionada, desde o princípio, a atender uma demanda clínica através de claros diferenciais competitivos. Em um cenário ideal, as perspectivas de proteção patentária e as propriedades farmacológicas do candidato também são claras desde o início do projeto, contudo, podem ser construídas ao longo do desenvolvimento em alguns casos. Por isso, sugere-se a aproximação de grupos acadêmicos com parceiros industriais tão logo haja evidências suportando os aspectos técnicos

minimamente necessários à confirmação do potencial terapêutico e do diferencial competitivo. Assim, a ICT terá acesso precoce à percepção do mercado sobre a relevância de seus ativos. Em paralelo, a instituição também terá a possibilidade de refinar a estratégia de proteção da tecnologia, redigir pedidos de patente em linha com a perspectiva de exploração comercial e atenuar os custos associados ao depósito e manutenção das patentes subjacentes.

Em paralelo, recomenda-se que as agências de fomento também incorporem os direcionadores de valor aqui identificados nos editais de apoio ao desenvolvimento acadêmico de novos fármacos. A inclusão dos direcionadores de valor na concepção de novos candidatos a fármaco em ambiente acadêmico tende a ser mais efetiva se os órgãos financiadores considerarem tais aspectos como requisitos para acessar recursos públicos. Mesmo que a perspectiva de valor mais relevante ao fomento público seja a do SUS e não a da empresa privada, novos produtos ainda devem (1) atender às necessidades do sistema, devem (2) ser cobertos por direitos de propriedade compatíveis com a operação do SUS e (3) suficientemente bem caracterizados para que se possa compreender o perfil de risco do desenvolvimento, de modo que seja possível comparar a oportunidade de financiamento de diferentes novos candidatos.

Finalmente, os resultados permitem sugerir que a integração entre ICTs acadêmicas dos diferentes tipos representados na amostra pode favorecer a concepção de candidatos a fármaco com atributos mais alinhados aos direcionadores de valor aqui descritos. Portanto, recomenda-se que as agências de fomento, em todos os níveis da administração pública, bem como os gestores de recursos de ICTs com múltiplas unidades considerem fomentar a interação formal entre, por exemplo, hospitais e universidades ou centros de pesquisa na busca por substâncias bioativas inovadoras.

REFERÊNCIAS

ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, N. The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry. **Research Policy**, v. 30, n. 4, p. 535–588, 2001.

ALBUQUERQUE, E. DA M. E; SILVA, L. A.; PÓVOA, L. Diferenciação intersetorial na interação entre empresas e universidades no Brasil. **São Paulo em Perspectiva**, v. 19, n. 1, p. 95–104, 2005.

ALVES, N. G.; VARGAS, M. A.; BRITTO, J. N. P. **Interações universidade-empresa: um estudo exploratório sobre as empresas do setor farmacêutico**. In: 1º ENCONTRO DA NACIONAL DE ECONOMIA INDUSTRIAL E INOVAÇÃO. Blucher Engineering Proceedings, 2016Disponível em: <www.proceedings.blucher.com.br/article-details/interaes-universidade-empresa-um-estudo-exploratrio-sobre-as-empresas-do-setor-farmacutico-25357>

ANVISA. **Primeiro produto biossimilar fabricado no Brasil é aprovado pela Anvisa**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias?p_p_id=101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_groupId=219201&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_urlTitle=primeiro-produto-biossimilar-fabricado-no-brasil-e-aprovado-pela-anvisa&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_assetEntryId=469756&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_type=content>. Acesso em: 21 ago. 2016.

ARAÚJO, B. C. **Políticas de apoio à inovação no Brasil: uma análise de sua evolução recente**: Texto para discussão. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2012. Disponível em: <<http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/1090>>. Acesso em: 14 ago. 2016.

AUREA, A. P. et al. **Programas de Assistência Farmacêutica do Governo Federal: Estrutura Atual, Evolução dos Gastos com Medicamentos e**

Primeiras Evidências de Sua Eficiência, 2005-2008: Texto para discussão. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2011. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=10442:td-1658-programas-de-assistencia-farmaceutica-do-governo-federal-estrutura-atual-evolucao-dos-gastos-com-medicamentos-e-primeiras-evidencias-de-sua-eficiencia-2005-2008&catid=270:2011&directory=1>. Acesso em: 14 ago. 2016.

BAKER, A.; GILL, J. Rethinking innovation in pharmaceutical R&D. **Journal of Commercial Biotechnology**, v. 12, n. 1, p. 45–49, 2005.

BAKER, B. K. Trans-Pacific Partnership Provisions in Intellectual Property, Transparency, and Investment Chapters Threaten Access to Medicines in the US and Elsewhere. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 3, p. e1001970, 2016.

BASTOS, V. D. 2000-2010: uma década de apoio federal à inovação no Brasil. **Revista do BNDES**, n. 37, p. 127–176, 2012.

BELL, M.; PAVITT, K. Technological accumulation and industrial growth: contrasts between developed and developing countries. In: **Technology, Globalisation and Economic Performance**. [s.l.] Cambridge University Press, 1997. v. 83137.

BENNETT, J. Portfolio Management in the Pharmaceutical Industry: Balancing Corporate Need with the Reality of Delivering Products to the Market. In: **Portfolio, Program, and Project Management in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries**. Estados Unidos da América: Pete Harpum, 2010.

BIERLY, P. E.; CHAKRABARTI, A. K. Technological learning, strategic flexibility, and new product development in the pharmaceutical industry. **IEEE Transactions on Engineering Management**, v. 43, n. 4, p. 368–380, 1996.

BLAU, G. E. et al. Managing a Portfolio of Interdependent New Product Candidates in the Pharmaceutical Industry. **Journal of Product Innovation Management**, v. 21, n. 4, p. 227–245, 2004.

BLYTH, M. L.; FRISKEY, E. A.; RAPPAPORT, A. Implementing the shareholder value approach. **Journal of Business Strategy**, v. 6, n. 3, p. 48–58, 1986.

BOGDAN, B.; VILLIGER, R. **Valuation in Life Sciences**. 3. ed. [s.l.] Springer, 2007. v. 1

BOISSON, S. et al. Water, sanitation and hygiene for accelerating and sustaining progress on neglected tropical diseases: a new Global Strategy 2015–20. **International Health**, v. 8, n. suppl_1, p. i19–i21, 1 mar. 2016.

BOOTH, B. L. Early-stage returns? **Nature Biotechnology**, v. 24, n. 11, p. 1335–1340, 2006.

BOOTH, B.; ZEMMEL, R. Quest for the best. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 10, p. 838–841, 2003.

BROWN, T. J.; ALLPORT, S. Developing Products with “ Added Value ”. In: **Portfolio, Program, and Project Management in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries**. [s.l.] Pete Harpum, 2010.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Drugs Affecting Renal and Cardiovascular Function. In: **Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11. ed. [s.l.] McGraw Hill, [s.d.]. p. 737–966.

BUNNAGE, M. E. Getting pharmaceutical R&D back on target. **Nature Chemical Biology**, v. 7, n. 6, p. 335–339, 2011.

BUSS, P. A ciência brasileira vai bem. E a tecnologia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 4–5, 2005.

CAMPBELL, D. T.; STANLEY, J. C. **Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research**. Boston: Houghton Mifflin Company, 1963.

CAPANEMA, L. X. DE L. **A indústria farmacêutica brasileira e a atuação do BNDES**. Artigo. Disponível em: <<https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/2591>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

CAPANEMA, L. X. DE L.; PALMEIRA FILHO, P. L. **A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES**. Artigo. Disponível em: <<https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/2690>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

CASSIMON, D. et al. The valuation of a NDA using a 6-fold compound option. **Research Policy**, v. 33, n. 1, p. 41–51, 2004.

CASTRO, B. S. DE; SOUZA, G. C. DE. O papel dos Núcleos de Inovação Tecnológica (NITs) nas universidades brasileiras | The role of Technological Innovation Centers in Brazilian universities. **Liinc em Revista**, v. 8, n. 1, 2012.

CHAKMA, J. et al. Is it virtuous to be virtual? The VC viewpoint. **Nature Biotechnology**, v. 27, n. 10, p. 886–888, 2009.

CHEN, Y.-S.; CHANG, K.-C. The relationship between a firm's patent quality and its market value — The case of US pharmaceutical industry. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 1, p. 20–33, 2010.

CHESBROUGH, H. Managing Open Innovation. **Research-Technology Management**, v. 47, n. 1, p. 23–26, 2004.

CIMOLI, M.; DOSI, G.; STIGLITZ, J. The rationale for industrial and innovation policy. <http://seer.enap.gov.br/index.php/RSP/article/view/1277/734>, 2015.

CLARK, D. E.; NEWTON, C. G. Outsourcing lead optimisation – the quiet revolution. **Drug Discovery Today**, v. 9, n. 11, p. 492–500, 2004.

COCCIA, M. Driving forces of technological change in medicine: Radical innovations induced by side effects and their impact on society and healthcare. **Technology in Society**, v. 34, n. 4, p. 271–283, 2012.

COCKBURN, I.; GRILICHES, Z. **Industry Effects and Appropriability Measures in the Stock Markets Valuation of R&D and Patents**. [s.l.] National Bureau of Economic Research, dez. 1987. Disponível em: <<http://www.nber.org/papers/w2465>>. Acesso em: 2 dez. 2017.

COCKBURN, I.; LONG, G. The importance of patents to innovation: updated cross-industry comparisons with biopharmaceuticals. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 25, n. 7, p. 739–742, 2015.

COCKBURN, I. M. The Changing Structure Of The Pharmaceutical Industry. **Health Affairs**, v. 23, n. 1, p. 10–22, 2004.

COHEN, F. J. Macro trends in pharmaceutical innovation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 1, p. 78–84, 2005.

COHEN, J. C.; ILLINGWORTH, P. The dilemma of intellectual property rights for pharmaceuticals: the tension between ensuring access of the poor to medicines and committing to international agreements. **Developing World Bioethics**, v. 3, n. 1, p. 27–48, 2003.

COOK, D. et al. Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 13, n. 6, p. 419, 2014.

COSTA, J. C. S. DA et al. Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, v. 8, n. 4, 2014.

CROSS, D.; THOMSON, S.; SINCLAIR, A. **Research in Brazil: A report for CAPES by Clarivate Analytics**. [s.l.] Clarivate Analytics, 2017. Disponível em: <<http://www.capes.gov.br/images/stories/download/diversos/17012018-CAPES-InCitesReport-Final.pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2018.

CRUZ, C. H. DE B.; CHAIMOVICH, H. **Brasil: Relatório Unesco sobre ciência 2010**. [s.l.] Setor de Ciências Naturais da representação da Unesco no Brasil, 2010.

DAHLIN, J. L.; INGLESE, J.; WALTERS, M. A. Mitigating risk in academic preclinical drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 4, p. 279–294, 2015.

DIMASI, J. A. et al. Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 87, n. 3, p. 272–277, 2010.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G. Should the Patent System for New Medicines Be Abolished? **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 5, p. 488–490, 2007.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; HANSEN, R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. **Journal of Health Economics**, v. 47, p. 20–33, 2016.

DIMASI, J. A.; GRABOWSKI, H. G.; VERNON, J. R&D Costs and Returns by Therapeutic Category. **Drug Information Journal**, v. 38, n. 3, p. 211–223, 2004.

DIMASI, J. A.; HANSEN, R. W.; GRABOWSKI, H. G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. **Journal of Health Economics**, v. 22, n. 2, p. 151–185, 2003.

DISSEL, M. et al. **Evaluating early stage technology valuation methods; what is available and what really matters**. Proceedings. 2005 IEEE International Engineering Management Conference, 2005. **Anais...IEEE**, 2005Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=1559140>. Acesso em: 22 jul. 2016

DOSI, G. Technological paradigms and technological trajectories. **Research Policy**, v. 11, n. 3, p. 147–162, 1982.

DOSI, G.; MARENGO, L.; PASQUALI, C. How much should society fuel the greed of innovators?: On the relations between appropriability, opportunities and rates of innovation. **Research Policy**, Special issue commemorating the 20th Anniversary of David Teece's article, "Profiting from Innovation", in *Research Policy*. v. 35, n. 8, p. 1110–1121, 2006.

DOSI, G.; MAZZUCATO, M. The evolution of pharmaceutical innovation. In: **Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma-Biotech**. New York: Cambridge University Press, 2006.

DUNSON, T. R. A Review of Project Management in Life Science Industry Sectors. In: **Portfolio, Program, and Project Management in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries**. Estados Unidos da América: Pete Harpum, 2010.

ELLINGER, B.; GRIBBON, P. Risk mitigation in academic drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 11, n. 4, p. 333–336, 2016.

FAGERBERG, J. Innovation: a guide to the literature. In: **The Oxford handbook of innovation**. [s.l.] Jan Fagerberg, David C. Mowery and Richard Nelson, 2005.

FERGUSON, H. M. et al. Ecology: A Prerequisite for Malaria Elimination and Eradication. **PLOS Medicine**, v. 7, n. 8, p. e1000303, 2010.

FERNANDES, A. C. et al. Academy—industry links in Brazil: evidence about channels and benefits for firms and researchers. **Science and Public Policy**, v. 37, n. 7, p. 485–498, 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Structured Product Labeling - Pharmacologic Class**. WebContent. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/ucm162549.htm>>. Acesso em: 23 jul. 2016.

FREEDMAN, L. P.; COCKBURN, I. M.; SIMCOE, T. S. The Economics of Reproducibility in Preclinical Research. **PLOS Biol**, v. 13, n. 6, p. e1002165, 2015.

FREEMAN, C. The ‘National System of Innovation’ in historical perspective. **Cambridge Journal of Economics**, v. 19, n. 1, p. 5–24, 2 jan. 1995.

FREEMAN, M. C. et al. Integration of Water, Sanitation, and Hygiene for the Prevention and Control of Neglected Tropical Diseases: A Rationale for Inter-

Sectoral Collaboration. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2439, 2013.

FREITAS, R. E.; ANDRADE, I. DE O.; LOPES, G. DE O. **Programas de Assistência Farmacêutica do Governo Federal: Estrutura Atual, Evolução dos Gastos com Medicamentos e Primeiras Evidências de Sua Eficiência, 2005-2008**: Texto para discussão. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2013. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=16640>. Acesso em: 14 ago. 2016.

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

GADELHA, C. A. G. et al. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde no Brasil: dinâmica de inovação e implicações para o Sistema Nacional de Inovação em saúde. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 12, n. 2, p. 251–282, 2013a.

GADELHA, C. A. G. et al. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde no Brasil: formas de articulação e implicações para o SNI em saúde. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 12, n. 2 jul/dez, p. 251–282, 2013b.

GADELHA, C. A. G.; COSTA, L. S. Saúde e desenvolvimento no Brasil: avanços e desafios. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 13–20, 2012.

GADELHA, C. A. G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B. DE C. Health and innovation: a systemic approach in health industries. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 1, p. 47–59, 2003.

GAMA, G. J. et al. Métodos e ferramentas para avaliação de tecnologias em estágio embrionário. In: **Capacite: os caminhos para a inovação tecnológica**. São Cristóvão - SE: [s.n.]. p. 182.

GARCIA, R. et al. INTERAÇÕES UNIVERSIDADE-EMPRESA E A INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS DE PESQUISA ACADÊMICOS. **Revista de Economia Contemporânea**, 2014.

GASHAW, I. et al. What makes a good drug target? **Drug Discovery Today**, Strategic Approach to Target Identification and Validation: A Supplement to Drug Discovery Today. v. 17, n. Supplement, p. S24–S30, 2012.

GELIJNS, A.; ROSENBERG, N. The dynamics of technological change in medicine. **Health Affairs**, v. 13, n. 3, p. 28–46, 1994.

GHOSH, S.; TROUTT, M. D. Complex compound option models – Can practitioners truly operationalize them? **European Journal of Operational Research**, v. 222, n. 3, p. 542–552, 2012.

GOLD, E. R. et al. Are Patents Impeding Medical Care and Innovation? **PLOS Med**, v. 7, n. 1, p. e1000208, 2010.

GOMES, R. DE P. et al. **O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira**. Artigo. Disponível em: <<https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/4541>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

GRABOWSKI, H. G.; DIMASI, J. A.; LONG, G. The Roles Of Patents And Research And Development Incentives In Biopharmaceutical Innovation. **Health Affairs**, v. 34, n. 2, p. 302–310, 2015.

GUENNIF, S.; RAMANI, S. **Catching up in pharmaceuticals: a comparative study of India and Brazil**. [s.l.] United Nations University - Maastricht Economic and Social Research Institute on Innovation and Technology (MERIT), 2010. Disponível em: <<https://ideas.repec.org/p/unm/unumer/2010019.html>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

GUNS, P.-J.; JOOSSENS, J. Intellectual property management in academic drug discovery: what are the challenges? **Pharmaceutical Patent Analyst**, v. 5, n. 2, p. 83–85, 2016.

GUO, Y. et al. Patent indicators: a window to pharmaceutical market success. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 23, n. 7, p. 765–771, 2013.

HAAKONSSON, S. J. The changing governance structures of the global pharmaceutical value chain. **Competition & Change**, v. 13, n. 1, p. 75–95, 2009.

HALL, B. H.; JAFFE, A. B.; TRAJTENBERG, M. **Market Value and Patent Citations: A First Look**. [s.l.] National Bureau of Economic Research, jun. 2000. Disponível em: <<http://www.nber.org/papers/w7741>>. Acesso em: 17 dez. 2017.

HALL, B. H.; JAFFE, A.; TRAJTENBERG, M. Market Value and Patent Citations. **The RAND Journal of Economics**, v. 36, n. 1, p. 16–38, 2005.

HALL, J. H. Industry-specific determinants of shareholder value creation. **Studies in Economics and Finance**, v. 33, n. 2, p. 190–208, 2016.

HALL, R. The strategic analysis of intangible resources. **Strategic Management Journal**, v. 13, n. 2, p. 135–144, 1992.

HALL, R. A framework linking intangible resources and capabilities to sustainable competitive advantage. **Strategic Management Journal**, v. 14, n. 8, p. 607–618, 1993.

HALLAM, C. R. A.; LEFFEL, A.; CHINEA, I. **Early phase technology management valuation practices by university licensing offices in the United States: empirical data from a survey of the top 100 organizations**. 2011 Proceedings of PICMET '11: Technology Management in the Energy Smart World (PICMET). **Anais...** In: 2011 PROCEEDINGS OF PICMET '11: TECHNOLOGY MANAGEMENT IN THE ENERGY SMART WORLD (PICMET). 2011

HARHOFF, D. et al. Citation Frequency and the Value of Patented Inventions. **Review of Economics and Statistics**, v. 81, n. 3, p. 511–515, 1999.

HARHOFF, D.; SCHERER, F. M.; VOPEL, K. Citations, family size, opposition and the value of patent rights. **Research Policy**, v. 32, n. 8, p. 1343–1363, 2003.

HARPUM, P.; DUNSON, T. R. Managing Uncertainty in Drug Projects. In: **Portfolio, Program, and Project Management in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries**. Estados Unidos da América: Pete Harpum, 2010.

HARTMANN, M.; HASSAN, A. Application of real options analysis for pharmaceutical R&D project valuation—Empirical results from a survey. **Research Policy**, v. 35, n. 3, p. 343–354, 2006.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J. **The Development of the Pharmaceutical Industry in Brazil and India: Technological Capability and Industrial Development**. Grupo de Economia da Inovação, Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J. L'industrie pharmaceutique au Brésil et en Inde. Capacité technologique et développement industriel. In: **Emergences capitalistes aux Suds**. Paris: KARTHALA Editions, 2013. p. 88–106.

HU, Y.; BIAN, Y.; WANG, Y. Opening the Black Box of Pharmaceutical Patent Value: An Empirical Analysis. **Drug Information Journal**, v. 42, n. 6, p. 561–568, 2008.

HURYN, D. M. Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 3, p. 313–315, 2013.

HUSAIN, M. J. **Contribution of Health to Economic Development: A Survey and Overview**. Rochester, NY: Social Science Research Network, 2010. Disponível em: <<http://papers.ssrn.com/abstract=1726883>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

IIZUKA, T.; UCHIDA, G. Promoting innovation in small markets: Evidence from the market for rare and intractable diseases. **Journal of Health Economics**, v. 54, p. 56–65, 2017.

INPI. **Perguntas frequentes - Patente.** Disponível em: <<http://www.inpi.gov.br/servicos/perguntas-frequentes-paginas-internas/perguntas-frequentes-patente>>. Acesso em: 2 dez. 2017.

JENSEN, R.; THURSBY, M. **Proofs and Prototypes for Sale: The Tale of University Licensing.** [s.l.] National Bureau of Economic Research, ago. 1998. Disponível em: <<http://www.nber.org/papers/w6698>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

JONG, M. DE; MAINA, T. Of Mice and Humans: Are They the Same?— Implications in Cancer Translational Research. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 51, n. 4, p. 501–504, 2010.

KAITIN, K. Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 87, n. 3, p. 356–361, 2010.

KAZLAUSKIENĖ, V.; CHRISTAUSKAS, Č. Business Valuation Model Based on the Analysis of Business Value Drivers. **Engineering Economics**, v. 57, n. 2, 2015.

KELLOGG, D.; CHARNES, J. M. Real-Options Valuation for a Biotechnology Company. **Financial Analysts Journal**, v. 56, n. 3, p. 76–84, 2000.

KESSELHEIM, A. S.; AVORN, J. The most transformative drugs of the past 25 years: a survey of physicians. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 6, p. 425–431, 2013.

KHANNA, I. Drug discovery in pharmaceutical industry: productivity challenges and trends. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 19–20, p. 1088–1102, 2012.

KIM, L. Building technological capability for industrialization: analytical frameworks and Korea's experience. **Industrial and Corporate Change**, v. 8, n. 1, p. 111–136, 1999.

KIM, L. **Da imitação à inovação: a dinâmica do aprendizado tecnológico da Coreia.** Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2005.

KNELLER, R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 11, p. 867–882, 2010.

KOLA, I.; LANDIS, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 8, p. 711, 2004.

KOLLER, T.; GOEDHART, M.; WESSELS, D. **Valuation. Measuring and Managing the Value of Companies**. 5. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, 2010.

KYLE, M. K.; MCGAHAN, A. M. Investments in Pharmaceuticals Before and After TRIPS. **The Review of Economics and Statistics**, v. 94, n. 4, p. 1157–1172, 2011.

LANJOUW, J. O.; PAKES, A.; PUTNAM, J. How to Count Patents and Value Intellectual Property: The Uses of Patent Renewal and Application Data. **The Journal of Industrial Economics**, v. 46, n. 4, p. 405–432, 1998.

LANJOUW, J. O.; SCHANKERMAN, M. Characteristics of Patent Litigation: A Window on Competition. **The RAND Journal of Economics**, v. 32, n. 1, p. 129–151, 2001.

LESSL, M.; DOUGLAS, F. From Technology-Transfer to Know-How Interchange. **Wissenschaftsmanagement**, v. 2, p. 34–41, 2010.

LEVIN, R. C. et al. Appropriating the Returns from Industrial Research and Development. **Brookings Papers on Economic Activity**, v. 1987, n. 3, p. 783–831, 1987.

LICHTENBERG, F. R. **Pharmaceutical Innovation, Mortality Reduction, and Economic Growth**. [s.l.] National Bureau of Economic Research, maio 1998. Disponível em: <<http://www.nber.org/papers/w6569>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

LICHTENBERG, F. R. Pharmaceutical innovation as a process of creative destruction. In: **Knowledge Accumulation and Industry Evolution: the Case of Pharma-Biotech**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2006. p. 21–72.

LIGHT, D. W.; WARBURTON, R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. **BioSocieties**, v. 6, n. 1, p. 34–50, 2011.

LINNA, S. Drug Development in Biotechnology and How We Can Do It Better. In: **Portfolio, Program, and Project Management in the Pharmaceutical and Biotechnology Industries**. Estados Unidos da América: Pete Harpum, 2010.

LIPTON, S. A.; NORDSTEDT, C. Partnering with Big Pharma—What Academics Need to Know. **Cell**, v. 165, n. 3, p. 512–515, 21 abr. 2016.

LOREGIAN, A.; PALÙ, G. How academic labs can approach the drug discovery process as a way to synergize with big pharma. **Trends in Microbiology**, v. 21, n. 6, p. 261–264, 2013.

LUNDVALL, B.-Å. National Innovation Systems—Analytical Concept and Development Tool. **Industry and Innovation**, v. 14, n. 1, p. 95–119, 2007.

MA, P.; ZEMMEL, R. Value of novelty? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 1, n. 8, p. 571–572, 2002.

MAGALHÃES, L. C. G. DE et al. Evolução, tendências e características das importações e exportações de farmoquímicos e medicamentos: análise da balança de comércio exterior da indústria farmacêutica brasileira, 1990-2000. **IPEA**, 2003.

MALERBA, F. Sectoral systems of innovation and production. **Research Policy**, Innovation Systems. v. 31, n. 2, p. 247–264, 2002.

MANSFIELD, E.; SCHWARTZ, M.; WAGNER, S. Imitation Costs and Patents: An Empirical Study. **The Economic Journal**, v. 91, n. 364, p. 907–918, 1981.

MARENCO, L. et al. Appropriability, patents, and rates of innovation in complex products industries. **Economics of Innovation and New Technology**, v. 21, n. 8, p. 753–773, 2012.

MARR, B. Strategic management of intangible value drivers. **Handbook of Business Strategy**, v. 6, n. 1, p. 147–154, 2005.

MARR, B. Measuring and managing intangible value drivers. **Business Strategy Series**, v. 8, n. 3, p. 172–178, 2007.

MARR, B.; MOUSTAGHFIR, K. Defining intellectual capital: a three-dimensional approach. **Management Decision**, v. 43, n. 9, p. 1114–1128, 2005.

MARR, B.; SCHIUMA, G.; NEELY, A. The dynamics of value creation: mapping your intellectual performance drivers. **Journal of Intellectual Capital**, v. 5, n. 2, p. 312–325, 2004.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311–322, 2016.

MATIAS-PEREIRA, J.; KRUGLIANSKAS, I. Gestão de inovação: a lei de inovação tecnológica como ferramenta de apoio às políticas industrial e tecnológica do Brasil. 2005.

MAXMEN, A. Busting the billion-dollar myth: how to slash the cost of drug development. **Nature**, v. 536, n. 7617, p. 388–390, 2016.

MAZZUCATO, M. Financing innovation: creative destruction vs. destructive creation. **Industrial and Corporate Change**, v. 22, n. 4, p. 851–867, 2013.

MIKKOLA, J. H. Portfolio management of R&D projects: implications for innovation management. **Technovation**, v. 21, n. 7, p. 423–435, 2001.

MOREL, C. M. et al. Health Innovation Networks to Help Developing Countries Address Neglected Diseases. **Science**, v. 309, n. 5733, p. 401–404, 2005.

MORROW, R. Macroeconomics and health. **British Medical Journal**, n. 352, p. 53–54, 2002.

MUNOS, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, n. 12, p. 959–968, 2009.

NELSEN, L. Evaluating Inventions from Research Institutions. In: **Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A handbook**

of best practices. [s.l.] MIHR: Oxford, U.K., e PIPRA: Davis, California, U.S.A., 2007. v. 1p. 795–804.

NETO, C. R. DE S.; PIERONI, J. P.; SOUZA, J. O. B. DE. Biotecnologia para saúde no Brasil. **BNDES Setorial**, n. 29, p. 359–392, 2009.

NI, J. et al. Valuation of Pharmaceutical Patents: A Comprehensive Analytical Framework Based on Technological, Commercial, and Legal Factors. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 10, n. 3, p. 281–285, 2015.

NIGHTINGALE, P. Economies of scale in experimentation: knowledge and technology in pharmaceutical R&D. **Industrial and Corporate Change**, v. 9, n. 2, p. 315–359, 2000.

NIGHTINGALE, P.; MAHDI, S. The evolution of pharmaceutical innovation. In: **Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma-Biotech**. New York: Cambridge University Press, 2006.

NIGHTINGALE, P.; MARTIN, P. The myth of the biotech revolution. **Trends in Biotechnology**, v. 22, n. 11, p. 564–569, 2004.

NOVELI, M.; SEGATTO, A. P. Processo de cooperação universidade-empresa para a inovação tecnológica em um parque tecnológico: evidências empíricas e proposição de um modelo conceitual. **RAI Revista de Administração e Inovação**, v. 9, n. 1, p. 81–105, 2012.

NUSSBAUMER, P.; KLEBL, B. Professional translational research: a new hybrid paradigm in early drug discovery. **Future Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 14, p. 1879–1889, 2015.

NWAKA, S.; RIDLEY, R. G. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public–private partnerships. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 11, p. 919–928, 2003.

ORGANIZAÇÃO DE COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. **Manual de Oslo**: proposta de Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação Tecnológica. 3ª. ed.. [S. l.]: OCDE; 2005.

PALMEIRA FILHO, P. L.; ANTUNES, A.; BOMTEMPO, J. V. The pharmaceutical industry in Brazil: Is innovation the next step for the domestic industry? **Chemistry Today**, v. 30, n. 5, p. 87–89, 2012.

PALMEIRA FILHO, P. L.; CAPANEMA, L. X. DE L. A indústria farmacêutica nacional: desafios rumo à inserção global. **O BNDES em um Brasil em transição. Rio de Janeiro: BNDES**, p. 307–318, 2010.

PANGALOS, M. N.; SCHECHTER, L. E.; HURKO, O. Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, n. 7, p. 521–532, 2007.

PARANHOS, J. **Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro.** Rio de Janeiro: EdUERJ, 2012.

PARANHOS, J.; CATALDO, B.; ANDRADE, A. C. **O papel dos NITs na relação universidade-empresa: características e desafios.** Artigo completo apresentado em II Encontro Nacional de Economia Industrial e Inovação. Blucher Engineering Proceedings, 2017.

PARANHOS, J.; HASENCLEVER, L. A Proteção Patentária e a interação Empresa-ICT no Sistema Farmacêutico de Inovação Brasileiro. **Radar: Tecnologia, Produção e Comércio Exterior**, n. 29, p. 39–48, 2013.

PARANHOS, J.; NASCIMENTO, C. V. M. F.; MERCADANTE, E. **Sistemas Regionais de Inovação no Setor Farmacêutico Brasileiro: Estudo Comparativo Entre o Rio de Janeiro e Estados Selecionados.** Anais da ALTEC 2015. **Anais...** In: XVI CONGRESSO LATINO-IBEROAMERICANO DE GESTÃO DE TECNOLOGIA - ALTEC. Porto Alegre, RS: 2015

PATEL, P.; PAVITT, K. The technological competencies of the world's largest firms: Complex and path-dependent, but not much variety. **Research Policy**, v. 26, n. 2, p. 141–156, 1997.

PAUL, S. M. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 3, p. 203–214, 2010.

PAVITT, K. Sectoral patterns of technical change: Towards a taxonomy and a theory. **Research Policy**, v. 13, n. 6, p. 343–373, 1984.

PAVITT, K. Innovation processes. In: **The Oxford handbook of innovation**. [s.l.] Jan Fagerberg, David C. Mowery and Richard Nelson, 2005.

PERLITZ, M.; PESKE, T.; SCHRANK, R. Real options valuation: the new frontier in R&D project evaluation? **R&D Management**, v. 29, n. 3, p. 255–270, 1999.

PETERAF, M. A. The cornerstones of competitive advantage: A resource-based view. **Strategic Management Journal**, v. 14, n. 3, p. 179–191, 1993.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Challenges of the Brazilian pharmaceutical industry. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1557–1560, 2013.

PITKETHLY, R. The Valuation of Patents: A review of patent valuation methods with consideration of option based methods and the potential for further research. **Judge Institute Working Paper**, p. 32, 1997.

PORTER, M. E. How competitive forces shape strategy. **Harvard Business Review**, v. 57, 1979.

PORTER, M. E. The five competitive forces that shape strategy. **Harvard Business Review**, p. 17, 2008.

POTTER, R. H. Technology Valuation: An Introduction. In: **Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A handbook of best practices**. [s.l.] MIHR: Oxford, U.K., e PIPRA: Davis, California, U.S.A., 2007. v. 1p. 795–804.

QUENTAL, C. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 619–628, 2008.

- RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- RAPINI, M. S. Interação universidade-empresa no Brasil: evidências do Diretório dos Grupos de Pesquisa do CNPq. **Estudos Econômicos (São Paulo)**, v. 37, n. 1, p. 211–233, 2007.
- RAPPAPORT, A. Selecting Strategies That Create Shareholder Value. **Harvard Business Review**, v. 59, n. 3, p. 139–149, 1981.
- RAPPAPORT, A. Corporate performance standards and shareholder value. **Journal of Business Strategy**, v. 3, n. 4, p. 28–38, 1983.
- RAPPAPORT, A. Linking competitive strategy and shareholder value analysis. **Journal of Business Strategy**, v. 7, n. 4, p. 58–67, 1987.
- RATNER, M. Pfizer reaches out to academia—again. **Nature Biotechnology**, v. 29, n. 1, p. 3–4, 2011.
- RAZGAITIS, R. Pricing the Intellectual Property of Early-Stage Technologies: A Primer of Basic Valuation Tools and Considerations. In: **Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A handbook of best practices**. [s.l.] MIHR: Oxford, U.K., e PIPRA: Davis, California, U.S.A., 2007. v. 1p. 813–860.
- REILLY, R. F.; SCHWEIHS, R. P. **Valuing Intangible Assets**. Estados Unidos da América: McGraw Hill Professional, 1998.
- REITZIG, M. Improving patent valuations for management purposes—validating new indicators by analyzing application rationales. **Research Policy**, v. 33, n. 6, p. 939–957, 2004.
- RIDLEY, D. B.; GRABOWSKI, H. G.; MOE, J. L. Developing Drugs For Developing Countries. **Health Affairs**, v. 25, n. 2, p. 313–324, 2006.
- RINGEL, M. et al. Does size matter in R&D productivity? If not, what does? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 12, p. 901–902, 2013.

RODRIGUES, P. H. DA F. et al. Avaliação de empresas start-up por Opções Reais: o caso do setor de biotecnologia. **Gestão & Produção**, v. 20, n. 3, p. 511–523, 2013.

RODRIK, D. **What Do Trade Agreements Really Do?** [s.l.] National Bureau of Economic Research, fev. 2018. Disponível em: <<http://www.nber.org/papers/w24344>>. Acesso em: 8 abr. 2018.

SANTOS, M. C. B. G.; PINHO, M. Changing technology strategies: a study of brazilian pharmaceutical industry. **Gestão & Produção**, v. 19, n. 2, p. 405–418, 2012.

SCANNELL, J. W. et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 11, n. 3, p. 191–200, 2012.

SCHILLING, M. A. **Strategic management of technological innovation**. 4th. ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2013.

SCHMID, E. F.; SMITH, D. A. Is pharmaceutical R&D just a game of chance or can strategy make a difference? **Drug Discovery Today**, v. 9, n. 1, p. 18–26, 2004.

SCHOENECKER, T.; SWANSON, L. Indicators of firm technological capability: validity and performance implications. **IEEE Transactions on Engineering Management**, v. 49, n. 1, p. 36–44, 2002.

SCHUHMACHER, A. et al. Models for open innovation in the pharmaceutical industry. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23–24, p. 1133–1137, dez. 2013.

SCHUHMACHER, A.; GASSMANN, O.; HINDER, M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, p. 105, 27 abr. 2016.

SCHULZE, U.; RINGEL, M. What matters most in commercial success: first-in-class or best-in-class? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 12, n. 6, p. 419–420, jun. 2013.

SCHUMPETER, J. *Capitalism, socialism, and democracy*. New York: Harper & Row, 1942.

SCHWARTZ, E. S. Patents and R&D as Real Options. **Economic Notes**, v. 33, n. 1, p. 23–54, 2004.

SEGATTO-MENDES, A. P.; SBRAGIA, R. O processo de cooperação universidade-empresa em universidades brasileiras. **Revista de Administração**, v. 37, n. 4, p. 58–71, 2002.

SELL, S. K. TRIPS-Plus Free Trade Agreements and Access to Medicines. **Liverpool Law Review**, v. 28, n. 1, p. 41–75, 2007.

SHOCKLEY, R. L. et al. The Option Value of an Early-Stage Biotechnology Investment. **Journal of Applied Corporate Finance**, v. 15, n. 2, p. 44–55, 2002.

SILBER, B. M. Driving Drug Discovery: The Fundamental Role of Academic Labs. **Science Translational Medicine**, v. 2, n. 30, 2010.

SILVA, G. F.; RUSSO, S. L. **Capacite: os caminhos para a inovação tecnológica**. São Cristóvão - SE: Editora UFS, 2014.

SINDUSFARMA. **Indicadores Econômicos Sindusfarma**. São Paulo: Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, 2014. Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_indicadores>. Acesso em: 13 set. 2014.

SINDUSFARMA. **Balança comercial no setor de produtos farmacêuticos apresenta um déficit superior a US\$ 3,2 bilhões até julho de 2015.**: Balança Comercial. São Paulo: Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo, out. 2015. Disponível em: <http://sindusfarma.org.br/cadastro/public/uploads/arquivos_ie/83/Boletim_GD_v3_28set15.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2016.

SMITH, M. Y.; MORRATO, E. Advancing the Field of Pharmaceutical Risk Minimization Through Application of Implementation Science Best Practices. **Drug Safety**, v. 37, n. 8, p. 569–580, 2014.

STAL, E.; FUJINO, A. AS RELAÇÕES UNIVERSIDADE-EMPRESA NO BRASIL SOB A ÓTICA DA LEI DE INOVAÇÃO. **RAI: revista de administração e inovação**, v. 2, n. 1, p. 5–19, 2005.

STEFFENS, P. R.; DOUGLAS, E. J. Valuing technology investments: use real options thinking but forget real options valuation. **International Journal of Technoentrepreneurship**, v. 1, n. 1, p. 58, 2007.

STEVENS, A. J. **Intellectual property valuation manual for academic institutions**. Geneva: World Intellectual Property Organization. Committee on Development and Intellectual Property (CDIP), 2016.

SUHRCKE, M. et al. **Chronic disease: an economic perspective**. [s.l.] Oxford Health Alliance, 2006. Disponível em: <<http://www.sehn.org/tccpdf/Chronic%20disease%20economic%20perspective.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2018.

SUZIGAN, W.; FURTADO, J. Política Industrial e Desenvolvimento. **Revista de Economia Política**, v. 26, n. 2, p. 163–185, 2006.

TEECE, D. J. Capturing Value from Technological Innovation: Integration, Strategic Partnering, and Licensing Decisions. **Interfaces**, v. 18, n. 3, p. 46–61, 1988.

TEECE, D. J. Capturing Value from Knowledge Assets: The New Economy, Markets for Know-How, and Intangible Assets. **California Management Review**, v. 40, n. 3, p. 55–79, 1 1998.

TEECE, D. J. Business Models, Business Strategy and Innovation. **Long Range Planning**, Business Models. v. 43, n. 2–3, p. 172–194, 2010.

TEMPLE, L. K. F. et al. Defining Disease in the Genomics Era. **Science**, v. 293, n. 5531, p. 807–808, 2001.

TESSARIN, J.; SUZIGAN, W. **Sistemas Regionais de Inovação no Setor Farmacêutico Brasileiro: Estudo Comparativo Entre o Rio de Janeiro e Estados Selecionados**. Anais da ALTEC 2015. **Anais...** In: XIV CONGRESSO LATINO-IBEROAMERICANO DE GESTÃO DE TECNOLOGIA - ALTEC. Lima, Peru: 2011

TIGRE, P. B.; NASCIMENTO, C. V. M. F. Teorias da Inovação e Trajetórias Tecnológicas na Saúde. In: **Saúde, Desenvolvimento e Inovação**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora do Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva - CEPESC, 2015. v. 2p. 17–39.

TIGRE, P. B.; NASCIMENTO, C. V. M. F. DO; COSTA, L. S. Janelas de oportunidades e inovação tecnológica na indústria brasileira de medicamentos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, 2016.

TOLEDO, P. T. M. **A gestão da inovação em universidades: evolução, modelos e propostas para instituições brasileiras**. Tese de Doutorado—Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2015.

TOOLE, A. A. The impact of public basic research on industrial innovation: Evidence from the pharmaceutical industry. **Research Policy**, v. 41, n. 1, p. 1–12, 2012.

TORRES-FREIRE, C.; GOLGHER, D.; CALLIL, V. Biotecnologia em saúde humana no Brasil: produção científica e pesquisa e desenvolvimento. **Novos Estudos - CEBRAP**, n. 98, p. 69–93, 2014.

TRAJTENBERG, M. A Penny for Your Quotes: Patent Citations and the Value of Innovations. **The RAND Journal of Economics**, v. 21, n. 1, p. 172–187, 1990.

UTTERBACK, J. M.; ABERNATHY, W. J. A dynamic model of process and product innovation. **Omega**, v. 3, n. 6, p. 639–656, 1975.

VARGAS, M. et al. Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa. **Revista de Saúde Pública**, v. 46 (Supl), p. 37–40, 2012.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Financing of pharmaceutical services in Brazilian public health system. **Saúde e Sociedade**, v. 22, n. 1, p. 73–84, 2013.

VIEIRA, V. M. DA M.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão**, v. 6, n. 13, 2008.

VILHA, A. M. Características e Perspectivas das Interações para Inovação entre Universidades e Empresas no Brasil. **Revista Economia & Tecnologia**, v. 9, n. 2, p. 117–125, 2013.

VILLIGER, R.; BOGDAN, B. Getting real about valuations in biotech. **Nature Biotechnology**, v. 23, n. 4, p. 423–428, 2005.

VILLIGER, R.; BOGDAN, B. Pitfalls of valuation in biotech. **Journal of Commercial Biotechnology**, v. 12, n. 3, p. 175–181, 2006.

VOWLES, K. E. et al. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. **PAIN**, v. 156, n. 4, p. 569, 2015.

WALSH, G. Biopharmaceutical benchmarks 2014. **Nature Biotechnology**, v. 32, n. 10, p. 992–1000, 2014.

WEISSMAN, R. Long, Strange Trips: The Pharmaceutical Industry Drive to Harmonize Global Intellectual Property Rules, and the Remaining WTO Legal Alternatives Available to Third World Countries. **University of Pennsylvania Journal of International Economic Law**, v. 17, p. 1069, 1996.

WELBURN, S. C.; BARDOSH, K. L.; COLEMAN, P. G. Novel Financing Model for Neglected Tropical Diseases: Development Impact Bonds Applied to Sleeping Sickness and Rabies Control. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 11, p. e0005000, 2016.

WELLENREUTHER, R. et al. Promoting drug discovery by collaborative innovation: a novel risk- and reward-sharing partnership between the German Cancer Research Center and Bayer HealthCare. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 21, p. 1242–1248, 2012.

WENDEE, P. M. **A Theory of Value Drivers: a Grounded Theory.** Doutorado—Phoenix - AZ: University of Phoenix, 2011.

YAN, W. Starting up and spinning out: The changing nature of partnerships between pharma and academia. **Nature Medicine**, v. 21, n. 9, p. 968–971, 2015.

7.6 ANEXO I

Nº	Data	Tipo da instituição	Natureza jurídica	Comentários	Direcionadores de valor não capturados pelo conceito					
					Necessidade médica	Proteção intelectual (patentes)	Mecanismo de ação	Diferencial competitivo (mercado atual e futuro)	Natureza química	Indicação terapêutica
1	set-12	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (produto natural); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Diabetes / obesidade
2	set-12	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária		X			Pequena molécula	Câncer
3	set-12	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (estado da arte) MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>)		X			Pequena molécula	Câncer
4	set-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Anestesiologia
5	set-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Diabetes / obesidade

6	set-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Diabetes / obesidade
7	set-12	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT);	X	X			Pequena molécula	Doenças parasitárias
8	set-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
9	out-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; competição com genéricos	X			X	Pequena molécula	Diabetes / obesidade
10	out-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
11	out-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; Patenteabilidade ameaçada (produto natural); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
12	out-12	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; patente antiga	X	X			Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos
13	out-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Doenças do TGI
14	out-12	Universidade	Pública	Necessidade médica não identificada	X				Biológico	Envenenamento
15	nov-12	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica	X				Pequena molécula	Câncer

16	nov-12	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; evidências experimentais em humanos; proteção intelectual limitada (uso)		X			Biológico	Distúrbios psiquiátricos
17	nov-12	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (produto natural)		X			Pequena molécula	HIV-AIDS
18	nov-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Doenças hematológicas (não oncológicas)
19	nov-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica	X				Peptídeo sintético	Câncer
20	nov-12	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; proteção intelectual extensível (cobertura geográfica)					Pequena molécula	Câncer
21	nov-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica	X				Pequena molécula	Doenças cardiovasculares
22	nov-12	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; não atende necessidade médica; tóxico	X			X	Pequena molécula	Doenças do TGI
23	nov-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica	X				Peptídeo sintético	Doenças cardiovasculares
24	nov-12	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; genéricos	X			X	Pequena molécula	Diabetes / obesidade
25	nov-12	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (princípio ativo natural, publicação prévia)		X			Outros	Infecções bacterianas

26	dez-12	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; proteção intelectual extensível (escopo e cobertura geográfica); MOA definido; clara proposta de valor agregado.	-	-	-	-	Peptídeo sintético	Diabetes / obesidade
27	jan-13	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Outros	Doenças oftalmológicas
28	fev-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada; sem MOA; genéricos	X	X	X	X	Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos
29	fev-13	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; tóxico				X	Pequena molécula	Infecções virais
30	mar-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (composto natural)	X	X			Pequena molécula	Câncer
31	mar-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
32	abr-13	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso; sem PCT); sem MOA		X	X		Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos
33	abr-13	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (produto natural); MOA pouco elucidado; claro diferencial frente aos competidores (<i>first in</i>)		X	X		Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes

				class)							
34	abr-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT)	X	X				Biológico	Infecções virais
35	abr-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; impassível de proteção patentária	X	X				Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
36	abr-13	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (produto natural, amplamente divulgado); sem MOA		X	X	X		Pequena molécula	Câncer
37	abr-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias)	X	X				Biológico	Câncer
38	mai-13	Universidade	Pública	População alvo (nicho) bem delimitada; proteção intelectual limitada (uso); potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>)		X				Pequena molécula	Urologia / saúde masculina
39	jul-13	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)	X			X		Pequena molécula	Infecções bacterianas
40	jul-13	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica	X					Pequena molécula	Infecções bacterianas

41	jul-13	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Peptídeo sintético	Doenças inflamatórias / autoimunes
42	set-13	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos
43	out-13	Universidade	Pública	População alvo (nicho) bem delimitada; MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>)	-	-	-	-	Biológico	Dor
44	out-13	Universidade	Privada	Patenteabilidade ameaçada (uso; propriedades amplamente descritas)		X			Biológico	Doenças respiratórias
45	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Conceito sem evidências experimentais relevantes; potencialmente tóxico				X	Peptídeo sintético	Doenças neurodegenerativas
46	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso); genéricos	X	X		X	Outros	Doenças neurodegenerativas
47	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
48	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
49	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
50	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas

51	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
52	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
53	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
54	nov-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
55	dez-13	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA definido e potencialmente disruptivo (<i>first in class</i>)		X			Biológico	Câncer / HIV-AIDS
56	dez-13	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Impassível de proteção patentária; MOA não validado		X	X	X	Biológico	Diabetes / obesidade
57	jan-14	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i>)					Peptídeo sintético	Doenças oftalmológicas
58	mar-14	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA definido e potencialmente disruptivo (<i>first in class</i>)		X			Biológico	Doenças inflamatórias / autoimunes
59	mar-14	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Infecções virais

60	mar-14	Universidade	Pública	Necessidade médica limitada; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Infecções virais
61	mar-14	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Câncer
62	mar-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
63	mar-14	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; patenteabilidade ameaçada (opinião ISA desfavorável)		X			Pequena molécula	Infecções fúngicas
64	mar-14	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (opinião ISA desfavorável)		X			Peptídeo sintético	Câncer
65	mar-14	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Biológico	Doenças parasitárias
66	mar-14	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X	-	-	-	Pequena molécula	Doenças parasitárias
67	mar-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica	X				Pequena molécula	Doenças oftalmológicas
68	mar-14	Universidade	Privada	Necessidade médica limitada	X				Pequena molécula	Infecções bacterianas
69	mar-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica	X				Pequena molécula	Câncer

70	mar-14	Universidade	Privada	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Envelhecimento
71	abr-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Doenças cardiovasculares
72	abr-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
73	abr-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
74	abr-14	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
75	abr-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
76	abr-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
77	abr-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; Sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Infecções bacterianas
78	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (composto e uso conhecidos); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Outras doenças do SNC

79	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
80	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; impossível de proteção patentária (publicações prévias); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
81	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Diabetes / obesidade
82	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado		X	X	X	Pequena molécula	Dor
83	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
84	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
85	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças respiratórias
86	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos
87	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); tóxico	X	X		X	Pequena molécula	Doenças respiratórias

88	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA; tóxico	X		X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
89	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (sem PCT); MOA inadequado		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
90	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); genéricos		X		X	Pequena molécula	Doenças respiratórias
91	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)		X			Pequena molécula	Dor
92	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Necessidade médica não identificada (posicionamento impossibilitado); sem MOA			X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
93	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
94	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Sem MOA; mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)			X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
95	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Desenvolvimento tecnológico descontinuado	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
96	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; sem MOA			X	X	Pequena molécula	Outras doenças do SNC
97	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
98	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias

99	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)	X			X	Pequena molécula	Câncer
100	abr-14	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado		X	X	X	Pequena molécula	Câncer
101	mai-14	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA; potencialmente tóxico		X	X	X	Biológico	Doenças hematológicas (não oncológicas)
102	jun-14	Laboratório oficial	Pública	Não atende necessidade médica; genéricos	X			X	Biológico	Doenças cardiovasculares
103	jun-14	Laboratório oficial	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso)	X	X			Biológico	Urologia / saúde masculina
104	jun-14	Laboratório oficial	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA		X	X	X	Biológico	Dor
105	jun-14	Laboratório oficial	Pública	Sem necessidade médica	X				Biológico	Infecções bacterianas
106	jun-14	Laboratório oficial	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Doenças parasitárias
107	jul-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
108	jul-14	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Biológico	Doenças respiratórias
109	jul-14	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária		X			Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas

110	ago-14	Instituto de pesquisa	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
111	ago-14	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica	X				Biológico	Infecções virais
112	ago-14	Instituto de pesquisa	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Infecções bacterianas
113	ago-14	Instituto de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA; potencialmente tóxico		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
114	ago-14	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
115	set-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; genéricos	X			X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
116	set-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado (inferior aos competidores)	X	X	X	X	Peptídeo sintético	Infecções bacterianas
117	set-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado (inferior aos competidores)	X	X	X	X	Peptídeo sintético	Infecções bacterianas

118	set-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado (inferior aos competidores)	X	X	X	X	Peptídeo sintético	Infecções bacterianas
119	set-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado (inferior aos competidores); genéricos	X	X	X	X	Peptídeo sintético	Doenças do TGI
120	set-14	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Biológico	Infecções bacterianas
121	set-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso e composição)	X	X			Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
122	set-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias); sem MOA	X	X	X	X	Peptídeo sintético	Dor
123	set-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA; genéricos	X	X	X	X	Biológico	Outras doenças do SNC
124	set-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); genéricos	X	X		X	Peptídeo sintético	Dor

125	set-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; Sem MOA	X		X	X	Peptídeo sintético	Doenças neurodegenerativas
126	set-14	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
127	set-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado	X		X	X	Peptídeo sintético	Doenças cardiovasculares
128	nov-14	Universidade	Pública	MOA inadequado (biologia da doença)			X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
129	dez-14	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Peptídeo sintético	Doenças parasitárias
130	dez-14	Instituto de pesquisa	Privada sem fins lucrativos	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Pequena molécula	Câncer
131	dez-14	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA inadequado	X	X	X	X	Biológico	Câncer
132	jan-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
133	jan-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias)	X	X			Biológico	Câncer
134	fev-15	Universidade	Pública	Sem MOA			X	X	Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos

135	mar-15	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; sem MOA			X	X	Biológico	Doenças inflamatórias / autoimunes
136	mar-15	Universidade	Pública	Sem MOA			X	X	Pequena molécula	Câncer
137	mar-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Infecções virais
138	mar-15	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Biológico	Câncer
139	mar-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; Proteção intelectual limitada (patente antiga e sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Biológico	Doenças inflamatórias / autoimunes
140	abr-15	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária; MOA pouco elucidado		X	X	X	Biológico	Doenças oftalmológicas
141	abr-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)		X			Pequena molécula	Câncer
142	abr-15	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Peptídeo sintético	Câncer
143	mai-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
144	mai-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT, uso); genéricos		X		X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
145	mai-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado; genéricos			X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas

146	mai-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); MOA inadequado (explorado sem sucesso); potencial tóxico		X	X	X	Pequena molécula	Infecções virais
147	mai-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
148	mai-15	Rede de pesquisa	Pública	Necessidade médica identificada; patenteabilidade ameaçada (divulgação acidental dos dados); MOA definido; potencial vantagem frente aos competidores (<i>me better</i> ou <i>first in class</i>)		X			Pequena molécula	Dor
149	mai-15	Rede de pesquisa	Pública	Sem MOA			X	X	Pequena molécula	Dor
150	mai-15	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Diabetes / obesidade
151	mai-15	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
152	mai-15	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças cardiovasculares
153	mai-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Biológico	Infecções fúngicas

154	mai-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso); MOA inadequado	X	X	X	X	Outros	Câncer
155	mai-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Infecções bacterianas
156	mai-15	Universidade	Pública	MOA inadequado (biologia da doença); potencial tóxico			X	X	Peptídeo sintético	Infecções bacterianas
157	jun-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
158	jun-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções fúngicas
159	jun-15	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
160	jun-15	Rede de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); potencial tóxico		X		X	Pequena molécula	Doenças respiratórias
161	jun-15	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
162	jun-15	Rede de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado (biologia da doença)	X		X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
163	jul-15	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA inadequado	X	X	X	X	Biológico	Câncer

164	ago-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado (biopotência não significativa)		X	X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
165	ago-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, abandonada, sem PCT); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
166	ago-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Infecções bacterianas
167	ago-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
168	ago-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (processo e uso); sem MOA		X	X	X	Biológico	Dor
169	ago-15	Universidade	Pública	Sem MOA			X	X	Peptídeo sintético	Dor
170	ago-15	Universidade	Pública	População alvo (nicho) bem delimitada; proteção intelectual extensiva (escopo e cobertura geográfica); MOA suficientemente bem definido; clara proposta de valor agregado (<i>first in class</i> ; conveniência de administração).	-	-	-	-	Peptídeo sintético	Urologia / saúde masculina
171	ago-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Peptídeo sintético	Infecções bacterianas
172	ago-15	Universidade	Pública	Sem necessidade médica	X				Pequena molécula	Doenças da pele

173	ago-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
174	set-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
175	set-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado; genéricos	X		X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
176	set-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado (atividade insuficiente); tóxico	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
177	set-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem proteção intelectual; sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
178	set-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Doenças cardiometabólicas
179	set-15	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (opinião ISA desfavorável); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
180	set-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado		X	X	X	Biológico	Câncer
181	set-15	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Doenças cardiometabólicas

182	set-15	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; impossível de proteção patentária	X	X			Biológico	Infecções bacterianas
183	out-15	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária; MOA pouco elucidado		X	X	X	Outros	Doenças inflamatórias / autoimunes
184	out-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
185	out-15	Hospital	Privada sem fins lucrativos	Proteção intelectual limitada (uso); MOA pouco elucidado		X	X	X	Biológico	Câncer
186	out-15	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (publicações prévias, produto com uso pretendido); MOA inadequado		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
187	out-15	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; proteção intelectual limitada (uso)		X			Biológico	Infecções bacterianas
188	nov-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado (insucesso prévio); sem evidência de vantagens frente aos competidores	X	X	X	X	Biológico	Câncer
189	nov-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); MOA inadequado; tóxico	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer

190	nov-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; impassível de proteção patentária (publicações prévias)	X	X			Pequena molécula	Infecções bacterianas
191	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias)	X	X			Biológico	Doenças cardiometabólicas
192	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
193	dez-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
194	dez-15	Universidade	Pública	necessidade médica limitada	X				Pequena molécula	Envenenamento
195	dez-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); sem MOA		X	X	X	Outros	Doenças ósseas
196	dez-15	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; proteção intelectual limitada (processo e usos); sem MOA		X	X	X	Biológico	Infecções virais
197	dez-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); sem MOA		X	X	X	Biológico	Doenças inflamatórias / autoimunes
198	dez-15	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Biológico	Infecções bacterianas

199	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA; genéricos	X		X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
200	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; impassível de proteção patentária (publicações prévias + estado da arte); sem evidência de vantagens frente aos competidores	X	X		X	Peptídeo sintético	Infecções virais
201	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
202	dez-15	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); sem MOA		X	X	X	Biológico	Câncer
203	dez-15	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
204	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica	X				Pequena molécula	Infecções bacterianas
205	dez-15	Universidade	Pública	Necessidade médica identificada; passível de proteção patentária; MOA potencialmente disruptivo (<i>first in class</i>), porém pouco elucidado					Pequena molécula	Câncer
206	dez-15	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária; sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Câncer
207	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias)	X	X			Pequena molécula	Infecções fúngicas

208	dez-15	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (ingredientes conhecidos); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
209	jan-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA; tóxico	X		X	X	Peptídeo sintético	Câncer
210	jan-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; genéricos	X			X	Biológico	Infecções fúngicas
211	jan-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)	X			X	Pequena molécula	Câncer
212	jan-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias); sem MOA.	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
213	jan-16	Instituto de pesquisa	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; conceito sem evidências experimentais	X				Pequena molécula	Infecções virais
214	jan-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
215	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
216	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Câncer
217	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Câncer

218	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças parasitárias
219	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
220	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Câncer
221	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças parasitárias
222	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
223	jan-16	Universidade	Pública	Reprovado na análise formal de edital público	-	-	-	-	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
224	fev-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA pouco elucidado; mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)	X		X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
225	fev-16	Instituto de pesquisa	Pública	Proteção intelectual limitada (sem PCT); mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)		X		X	Pequena molécula	Infecções fúngicas
226	fev-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga)	X	X			Pequena molécula	Urologia / saúde masculina
227	fev-16	Universidade	Privada	Proteção intelectual limitada (uso); sem MOA		X	X	X	Peptídeo sintético	Infecções bacterianas
228	fev-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes

				PCT); MOA inadequado						
229	mar-16	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
230	mar-16	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (opinião ISA desfavorável)	X	X			Pequena molécula	Câncer
231	mar-16	Instituto de pesquisa	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; sem MOA			X	X	Biológico	Doenças inflamatórias / autoimunes
232	mar-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); genéricos	X	X		X	Peptídeo sintético	Doenças neurodegenerativas
233	abr-16	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária		X			Pequena molécula	Infecções bacterianas
234	abr-16	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (publicações prévias); mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)		X		X	Pequena molécula	Dor
235	abr-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado (amplamente explorado); genéricos	X		X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas

236	abr-16	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (estado da arte); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Infecções bacterianas
237	mai-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; MOA inadequado (biologia da doença)			X	X	Outros	Câncer
238	mai-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Outros	Câncer
239	mai-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
240	mai-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado; genéricos	X		X	X	Pequena molécula	Outras doenças do SNC
241	mai-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado; mercado desfavorável (potência inferior ao comparador padrão)	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
242	mai-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
243	jun-16	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT); sem MOA; potencialmente tóxico	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer

244	jun-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (opinião ISA desfavorável); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Doenças do TGI
245	jun-16	Universidade	Pública	sem MOA			X	X	Pequena molécula	Câncer
246	jun-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (sem PCT)		X			Pequena molécula	Infecções bacterianas
247	jun-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (estado da arte, depósito anterior abandonado); similares	X	X		X	Biológico	Câncer
248	jun-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Biológico	Infecções bacterianas
249	jul-16	Universidade	Pública	Necessidade médica limitada (doença órfã); proteção intelectual limitada (uso)	X	X			Pequena molécula	Doenças ósseas
250	jul-16	Universidade	Privada	Conceito sem evidências experimentais relevantes; MOA inadequado			X	X	Biológico	Câncer
251	jul-16	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; impassível de proteção patentária; sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
252	jul-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; sem evidência de vantagens frente aos competidores				X	Pequena molécula	Câncer

253	jul-16	Universidade	Pública	Impassível de proteção patentária (publicações prévias)		X			Peptídeo sintético	Doenças inflamatórias / autoimunes
254	jul-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; patenteabilidade ameaçada (publicações prévias); genéricos	X	X		X	Pequena molécula	Infecções bacterianas
255	jul-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; impassível de proteção patentária	X	X			Pequena molécula	Doenças cardiovasculares
256	jul-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
257	jul-16	Universidade	Privada	Não atende necessidade médica; MOA inadequado (amplamente explorado); genéricos	X		X	X	Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
258	jul-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
259	ago-16	Universidade	Pública	Necessidade médica limitada; conceito sem evidência experimental; proteção intelectual limitada (sem PCT)	X	X			Peptídeo sintético	Doenças cardiometabólicas
260	ago-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT)	X	X			Peptídeo sintético	Infecções bacterianas
261	ago-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso; sem PCT); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes

262	ago-16	Universidade	Privada	Conceito sem evidências experimentais relevantes; proteção intelectual limitada (uso; sem PCT)		X				Biológico	Infecções bacterianas
263	ago-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; sem MOA	X		X	X		Pequena molécula	Doenças cardiovasculares
264	ago-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes; proteção intelectual limitada (uso; sem PCT)		X				Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas
265	ago-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; sem MOA	X		X	X		Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
266	ago-16	Universidade	Pública	Sem necessidade médica; sem MOA	X		X	X		Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
267	ago-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-		Pequena molécula	Diabetes / obesidade
268	ago-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-		Pequena molécula	Câncer
269	ago-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X		Pequena molécula	Infecções bacterianas
270	ago-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; MOA inadequado; genéricos	X		X	X		Pequena molécula	Doenças neurodegenerativas

271	ago-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso; sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Outras doenças do SNC
272	set-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (uso; sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Dor
273	set-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Doenças inflamatórias / autoimunes
274	set-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); MOA inadequado	X	X	X	X	Pequena molécula	Doenças cardiovasculares
275	set-16	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Peptídeo sintético	Infecções virais
276	set-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Câncer
277	set-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)		X			Pequena molécula	Infecções fúngicas
278	set-16	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Doenças parasitárias

279	set-16	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (estado da arte); MOA inadequado (insucessos anteriores); sem evidência de vantagens frente aos competidores		X	X	X	Pequena molécula	Câncer
280	set-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem evidência de vantagens frente aos competidores	X			X	Pequena molécula	Outras doenças do SNC
281	set-16	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Doenças parasitárias
282	out-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso); MOA inadequado (biologia da doença)			X	X	Peptídeo sintético	Doenças inflamatórias / autoimunes
283	out-16	Universidade	Privada	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Pequena molécula	Câncer
284	out-16	Universidade	Privada	Patenteabilidade ameaçada (opinião ISA desfavorável); MOA inadequado (biologia da doença)		X	X	X	Pequena molécula	Infecções fúngicas
285	out-16	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; proteção intelectual limitada (patente antiga, sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Doenças parasitárias

286	out-16	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada; proteção intelectual limitada (formulações e uso; sem PCT)	X	X			Pequena molécula	Doenças parasitárias
287	out-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Infecções bacterianas
288	out-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; sem MOA	X		X	X	Pequena molécula	Infecções bacterianas
289	out-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Câncer
290	out-16	Universidade	Pública	Necessidade médica geograficamente limitada	X				Pequena molécula	Câncer / Doenças parasitárias
291	out-16	Universidade	Pública	Não atende necessidade médica; proteção intelectual limitada (sem PCT); sem MOA	X	X	X	X	Pequena molécula	Distúrbios psiquiátricos
292	out-16	Universidade	Pública	Patenteabilidade ameaçada (PTOs desfavoráveis); MOA inadequado; potencialmente tóxico		X	X	X	Pequena molécula	Diabetes / obesidade
293	nov-16	Universidade	Pública	Proteção intelectual limitada (uso e formulações); sem MOA		X	X	X	Pequena molécula	Doenças cardiometabólicas

294	nov-16	Universidade	Pública	Conceito sem evidências experimentais relevantes	-	-	-	-	Outros	Outras doenças do SNC
295	nov-16	Universidade	Privada	Conceito sem evidências experimentais relevantes; necessidade médica limitada; mercado desfavorável (sem evidência de vantagens frente aos competidores)	X			X	Pequena molécula	Doenças respiratórias
296	dez-16	Instituto de pesquisa	Pública	Não atende necessidade médica; genéricos	X			X	Pequena molécula	Infecções fúngicas