

Biotecnologia: o Brasil e a importância em converter pesquisa em produtos comercialmente viáveis

Luiz Eduardo da Cruz¹

1. Breve diagnóstico da situação brasileira e internacional

A indústria da biotecnologia surgiu na década de 1970, com base em uma nova técnica denominada de recombinação do DNA (rDNA). Esta técnica permite que proteínas de interesse terapêutico ou comercial sejam expressas (produzidas) em cultivo de células (mamíferos, bactérias, leveduras, plantas, e etc.). A insulina hoje largamente comercializada em todo o mundo é produzida por esta técnica (antigamente este produto era extraído de pâncreas ou urina de porcos). Os primeiros detalhes desta técnica foram publicados em 1973, por Stanley Cohen, da Universidade de Stanford, e Herbert Boyer, da Universidade da Califórnia, São Francisco. Boyer fundou então a empresa Genentech, a qual foi uma das maiores empresas do setor por muitos anos, tendo sido adquirida pela Roche em 2009 por cerca de U\$ 46 bilhões. Hoje (junho/2010) a maior empresa de biotecnologia listada em bolsa é a AMGEN (U\$ 50 bilhões).

A Tabela 1 abaixo lista as empresas de biotecnologia com maior potencial de crescimento nos próximos cinco anos (2010 a 2015) de acordo com analistas financeiros (YAHOO FINANCE, julho/2010).

Tabela 1. Líderes em potencial de crescimento a longo prazo (5 anos)

Ligand Pharmaceuticals – 1987, 72 - Medicamentos para dor - CALIFORNIA	72.00%
MannKind Corporation – 1991, 443 - Insulina - CALIFORNIA	56.00%
XenoPort, Inc – 1999, 219 - Pró-drogas - CALIFORNIA	46.00%
Amylin Pharmaceuticals, Inc – 1987, 1500 - Obesidade e diabetes – CALIFORNIA	35.00%

¹ Presidente da COMBIORIO – FUNDAÇÃO BIO RIO.

Tabela 1. Líderes em potencial de crescimento a longo prazo (5 anos)

GenVec – 1992, 90 - Câncer de próstata - MARYLAND	35.00%
Hemispherx BioPharma – 1990, 32 - Imunoterapia - FILADELFIA	35.00%
Neurocrine Biosciences – 1992, 65 - Endometriose - CALIFORNIA	35.00%
Theravance – 1996, 194 - CPOD - CALIFORNIA	34.70%
Affymax – 2001, 143 - Anemia associada à falência renal crônica - CALIFORNIA	30.00%
Anika Therapeutics – 1983, 133 – Rejuv. cutâneo/Ácido hialurônico – MASSACHUSETTS	30.00%

Uma observação resultante da Tabela 1 é que todas as empresas situam-se nos Estados Unidos e 70% destas na Califórnia. E esta é uma das características do setor de biotecnologia: a regionalização.

A Tabela 1 mostra que as empresas de biotecnologia que deverão liderar em potencial de crescimento de 2010 a 2015 têm as seguintes características:

- 100% têm sede nos Estados Unidos;
- 70% têm sede na Califórnia;
- 70% têm menos de 20 anos de existência;
- O número de empregos diretos varia de 32 a 443;
- O potencial de crescimento anual é superior a 30%.

A biotecnologia criou mais de 200 novas terapias e vacinas, incluindo produtos para o tratamento do câncer, diabetes, HIV/AIDS e doenças autoimunes. Existem mais de 400 medicamentos e vacinas obtidas por rotas biotecnológicas atualmente em ensaios clínicos com direcionamento a mais de 200 doenças, incluindo a doença de Alzheimer, doenças cardíacas, diabetes, esclerose múltipla, AIDS e artrite. A biotecnologia é responsável por centenas de testes de diagnóstico médico, dos mais sofisticados até o simples teste de gravidez.

A biotecnologia agrícola beneficia os agricultores, consumidores e o meio ambiente, aumentando o rendimento agrícola, diminuindo a aplicações de pesticidas e melhorando a qualidade do solo e da água, fornecendo assim alimentos saudáveis para os consumidores. Produtos de biotecnologia ambiental tornam possível limpar resíduos perigosos com mais eficiência pelo aproveitamento, por exemplo, de micro-organismos adaptados a usos específicos. Aplicações da biotecnologia industrial têm resultado em processos mais limpos, com menos resíduos e utilizando menos energia e água nas indústrias petroquímica, celulose e papel, têxtil, alimentos, energia, metais e minerais. Por exemplo, a maioria dos detergentes para roupa produzidos nos Estados Unidos contém enzimas obtidas por técnicas biotecnológicas.

Processos biotecnológicos têm ajudado até em investigação criminal, melhorando drasticamente a medicina legal.

A biotecnologia também levou a avanços significativos no gerenciamento e na pesquisa antropológica e da vida selvagem.

A indústria de biotecnologia é regulada, nos Estados Unidos, pelo FDA, pela agência de proteção ambiental (EPA) e pelo departamento de agricultura (USDA). Existem mais de 1.500 empresas de biotecnologia nos Estados Unidos, das quais cerca de 400 são empresas listadas em bolsa com valor total, a preço de mercado, de US\$ 207 bilhões (junho/2010). Se somarmos a estas o grupo de indústrias farmacêuticas, este valor sobe para mais de US\$ 1 trilhão.

A biotecnologia é uma das indústrias onde ocorre o maior investimento em pesquisa. Dentre aquelas listadas em bolsa nos Estados Unidos, o gasto em pesquisa supera US\$ 30 bilhões por ano, gerando mais de 200 mil empregos diretos.

As empresas de biotecnologia investiram uma média de US\$ 170.000 por empregado em P&D em 2007.

Em 1982, a insulina humana recombinante tornou-se a primeira terapia de biotecnologia a receber a aprovação do FDA. O produto foi desenvolvido pela Genentech e Eli Lilly. A parceria corporativa tem sido fundamental para o sucesso das empresas de biotecnologia. Segundo a BioWorld, em 2007, as empresas de biotecnologia realizaram mais de 400 novas parcerias com empresas farmacêuticas e outras centenas de projetos de cooperação entre empresas semelhantes. O que demonstra o caráter associativo, sinérgico, desta indústria. O que talvez contribua para o que se observa em termos de localização destas empresas é que elas formam *clusters*: 50% das maiores empresas da biotecnologia e 70% das empresas com maior potencial de crescimento de 2010 a 2015 são situadas na Costa Oeste dos Estados Unidos.

Mais de 120 fusões e aquisições foram observadas no setor em 2007, o que se relaciona ao fato de que a maioria das empresas de grande potencial de crescimento de biotecnologia ser relativamente jovens (menos de 20 anos) e para desenvolver seus primeiros produtos dependem de investidores e capital para sua sobrevivência. Segundo BioWorld, a biotecnologia atraiu mais de US\$ 24,8 bilhões em financiamento em 2007 e levantou mais de US\$ 100 bilhões no período de cinco anos de 2003-2007.

As biociências – incluindo todas as atividades de ciências da vida – empregavam 1,3 milhões de pessoas nos Estados Unidos em 2006 e geravam um adicional de 7,5 milhões de posições de trabalho acessórias. O salário anual médio dos trabalhadores de biociência nos Estados Unidos foi de US\$ 71.000 em 2006, mais de US\$ 29.000 acima da média da indústria privada.

2. Biocombustíveis

De acordo com a *Clean Energy Trends 2008*, o mercado global de biocombustíveis deverá crescer de U\$ 25 bilhões em 2007 para U\$ 81 bilhões em 2017. E ainda que os investimentos totais no desenvolvimento de tecnologias de biocombustíveis tenham diminuído no ano de 2009, uma coisa é certa: o negócio de produtos relativos a energia renovável chegou para ficar. No 11º Encontro Anual de CEO do setor, 64% destes demonstraram clara preocupação com o crescimento dos custos da energia e 39% se mostraram interessados em tecnologias de redução das emissões de carbono.

Fundos de investimento aplicaram U\$ 2.2 bilhões em 2007 em empresas de biocombustíveis – um aumento de 45% em relação ao ano anterior.

As Tabelas 2 e 3 exemplificam o comportamento do setor em termos de resultados esperados ou realizados.

Na Tabela 2 verificamos que, das dez maiores empresas de biotecnologia:

- 90% têm sede nos Estados Unidos;
- 50% têm sede na Costa Oeste e 40% na Costa Leste dos EUA;
- 40% têm sede na Califórnia;
- 100% têm mais de dez anos de existência;
- O número de empregos diretos varia de 400 a 17.000;
- O valor de mercado varia de U\$ 4 a U\$ 50 bilhões.

Tabela 2. As maiores empresas de biotecnologia em valor de mercado

Amgen Inc – 1980, 17.000 funcionários - DNA recombinante - CALIFORNIA	\$49.2 B
Gilead Sciences – 1987, 3.700 funcionários – HIV - CALIFORNIA	\$31.1 B
Celgene Corporation - 1980, 2.800 funcionários – Câncer/Imunoterapia – NOVA JERSEY	\$22.8 B
Genzyme Corporation – 1981, 12.000 funcionários – DNA recomb – MASSACHUSETTS	\$13.9 B
Biogen Idec Inc – 1985, 4.700 funcionários – Anticorpos Monocl – MASSACHUSETTS	\$13.3 B
Life Technologies Corporation – 1987, 9.000 funcionários – Equipamentos – CALIFORNIA	\$8.4 B
Illumina, Inc. – 1998, 1.800 funcionários – Equipamentos genômica – CALIFORNIA	\$5.3 B
Qiagen N.V. – 1986, 3.500 funcionários – Equipamentos e kits diag - HOLANDA	\$4.4 B
Human Genome Sciences, Inc – 1992, 850 funcionários – Lupus, Hepatite – MARYLAND	\$4.4 B
Dendreon Corporation 1982, 400 funcionários – Câncer - SEATTLE	\$3.9 B

Julho/2010 (Yahoo Finance)

Na Tabela 3, verificamos que, das dez empresas de biotecnologia que mais cresceram em faturamento no primeiro trimestre de 2010:

- 100% têm sede nos Estados Unidos;
- 30% têm sede na Califórnia;
- 100% têm mais de dez anos de existência;
- 50% têm menos de 20 anos de existência;
- O número de empregos diretos varia de 5 a 290;
- O crescimento do faturamento variou de 250% a 670%.

Tabela 3. As empresas de biotecnologia que mais cresceram em faturamento

BioSpecifics Technologies Corp – 1957, 5 funcionários – Colagenase para procedimentos estéticos – NOVA IORQUE	674.20%
BioCryst Pharmaceuticals – 1986, 79 – Desenv novas moléculas - ALABAMA	498.10%
ACADIA Pharmaceuticals Inc – 1993, 27 - Dor Crônica – CALIFORNIA	470.30%
Novavax, Inc – 1987, 93 – Vacinas recombinantes – MARYLAND	423.80%
Seattle Genetics – 1997, 290 – Monoclonais – BOTHEL (WS)	408.10%
Athersys, Inc – 1995, 37 – Terapia Celular – CLEVELAND	370.30%
StemCells, Inc – 1988, 75 – Terapia Celular – PALO ALTO, CALIFORNIA	306.80%
Inovio Pharmaceuticals, Inc – 1983/2010, 40 - Vacina DNA - PENNSYLVANIA	271.70%
Optimer Pharmaceuticals, Inc – 1998, 70 – Med Antiinfecciosos - CALIFORNIA	258.30%
Inhibitex, Inc, 1994, 32 – Hepatites – GEORGIA	247.50%

Primeiro trimestre de 2010 (Yahoo Finance)

3. Principais desafios para o setor de biotecnologia no Brasil

3.1. Maior investimento

A biotecnologia recebeu, em investimentos de pesquisa e desenvolvimento, somente nos Estados Unidos, mais de US\$ 100 bilhões no período de 2003 a 2007. Este valor demonstra o vigor desta indústria, mas também o desafio que um país como o Brasil tem pela frente.

E, obviamente, a rapidez com que novas tecnologias são incorporadas não permite que o debate se estenda por muito tempo até que o Brasil defina modelos de financiamento para sua inserção na biotecnologia.

Assim, a urgência na definição e aplicação de políticas objetivas de investimento na biotecnologia é um desafio dentro de outro: o próprio recurso financeiro.

3.2. Melhor desenvolvimento de competência essencial

As expertises necessárias para a tradução de pesquisa em produto são de caráter (i) financeiro, (ii) *marketing*, (iii) tecnológico, (iv) patentes, (v) contratos, (vi) assuntos regulatórios, (vii) pesquisa clínica e (viii) gestão.

Os itens citados são de difícil desenvolvimento, mas formam a base das competências estratégicas essenciais para a conversão de pesquisa em produtos ou para a melhora da eficiência de plataformas tecnológicas inovadoras.

Se considerarmos que a média de patentes por habitante é de 1 patente para cada 2.000 americanos, contra 1 patente para cada 1.8 milhão de brasileiros, o desafio no campo da proteção de direitos e propriedade intelectual e industrial é imenso.

3.3. Maior interação universidade/empresa privada

A Lei da Inovação representou um grande avanço no caminho da melhor interação da universidade com a empresa privada. Ou mesmo para que pesquisadores e professores universitários se aventurem no caminho do empresariado, abrindo suas próprias empresas.

Uma dificuldade ainda encontrada é na própria formatação de contratos ou instrumentos legais que permitam maior agilidade. Empresas privadas têm pressa – esta é uma característica fundamental dessas empresas. O mercado se move rapidamente e por vezes os tempos de decisão de um escritório de patentes ou negócios de uma universidade podem não atender à necessidade do mercado.

3.4. Anvisa – assuntos regulatórios

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) tem desempenhado um papel virtuoso na condução e na melhora da segurança dos fármacos e produtos para a saúde no Brasil.

Mas, quando se estima que o mercado farmacêutico mundial atinja US\$ 1,3 trilhões em 2020, dobrando de tamanho em relação ao que é em 2010 e que tal será em alto grau relacionado ao lançamento de produtos e serviços relativos às necessidades médicas de uma população que envelhece, e que as inovações passarão por novos biofármacos, pela bioengenharia e terapia

celular, pela farmacogenômica e deverá chegar à terapia gênica, os trâmites regulatórios terão um impacto cada vez maior na indústria como um todo e mais ainda nas empresas nascentes de biotecnologia.

Mormente a função primária que é a segurança sanitária, a Anvisa terá que incorporar a função de desenvolvimento tecnológico da biotecnologia no Brasil, passando a atuar como um dos agentes promotores e não apenas reguladores.

O papel da Anvisa deverá ser aquele de acompanhar e mesmo de auxiliar na elaboração de dossiês regulatórios de produtos inovadores (como faz o FDA em relação aos I.N.D.s², quando a empresa que vai lançar uma nova droga pode realizar reuniões prévias ao efetivo protocolo do pedido, obtendo orientação de técnicos do próprio FDA). A Anvisa pode ainda criar mecanismos de aceleração de registro ou licença de comercialização para produtos destinados a doenças órfãs.

3.5. INPI – patentes

A patente é uma das mais relevantes proteções que uma empresa ou uma instituição de pesquisa, pública ou privada, pode ter sobre os recursos que foram investidos no desenvolvimento de uma nova tecnologia.

O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) terá papel vital tanto na análise e mesmo na condução de um amplo treinamento e conceituação do que seja e da importância da proteção patentária.

Enquanto que nos Estados Unidos o número de habitantes por patente é de 2.000 indivíduos, no Brasil, este número é de uma patente para cada 1.8 milhões de brasileiros.

3.6. Pesquisa clínica

A pesquisa clínica é a etapa mais importante na elaboração do dossiê técnico regulatório (DTR) de um novo medicamento. O DTR é o instrumento que permite que um novo produto seja submetido à análise e possível liberação para comercialização pela Anvisa, FDA, EMEA, enfim, por qualquer agência regulatória.

Para que uma pesquisa clínica seja realizada, são necessárias aprovações por Comitê de Ética em Pesquisa locais (CEP) e, por vezes, pelo Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep).

2 Investigational New Drug Application

O número de novas descobertas trará um grande desafio tanto aos CEP quanto ao Conep, visto que os prazos para a realização dos ensaios clínicos, por vezes multicêntricos ou internacionais, poderão não ser compatíveis com os prazos de análise destes organismos.

3.7. Definição de ICT

É preciso flexibilizar a definição de Instituição de Ciência e Tecnologia (ICT). Não é possível que apenas instituições públicas possam ser consideradas como ICT – empresas e universidades privadas formam a base de desenvolvimento da biotecnologia em todo o mundo. No próprio exemplo clássico da descoberta da Insulina e do lançamento daquela que foi a maior empresa de biotecnologia do mundo, os pesquisadores foram oriundos da Universidade de Stanford, uma universidade privada. Os exemplos de empresas e instituições privadas das quais surgiram importantes e relevantes contribuições a inovação são milhares.

As empresas e instituições privadas que realizam ou convertem pesquisa em produto precisam ser consideradas como ICT – isso possibilitaria o ingresso de recursos para pesquisa e desenvolvimento provenientes de empresas privadas por meio de dispositivos legais já disponíveis.

4. Recomendações para políticas CT&I para os próximos anos

No *BioWorld's Future of Biotech: The 2010 Guide*, Simon Friend escreve:

“As escolhas das empresas farmacêuticas são duas: mudar agora e controlar seu destino, ou continuar no mesmo caminho usual e permitir que o destino seja controlado por outros”.

O Brasil poderia utilizar o mesmo conceito: mudar agora e participar do destino do desenvolvimento da biotecnologia ou permitir que o destino seja controlado por outros.

Resumimos aqui seis recomendações para o desenvolvimento da biotecnologia no Brasil:

4.1. Ver além do Modelo de Blockbusters

Por mais entusiasmo que todos devam ter pelas plataformas tecnológicas de grande impacto, como vacinas, nanotecnologia ou biocombustíveis, é importante incentivar a formação de grupos ou empresas que estudem e adquiram competências em áreas como (a) farmacogenômica, (b) *softwares* aplicados a biotecnologia e saúde, (c) diagnóstico genético, (d) rotas biotecnológicas alternativas de expressão de proteínas recombinantes, (e) terapia gênica, etc.

O período necessário à aquisição de competências técnicas, *know-how*, estabelecimento de parcerias e validação de processos é muito grande. Centenas de empresas nascentes já estão engajadas em projetos nestas áreas específicas. O Brasil precisa correr.

4.2. Aumentar a produtividade do P&D

Como já explicitado, o volume de patentes/habitante e a quantidade de recursos já gastos e disponíveis no exterior colocam o Brasil em posição de grande desvantagem na corrida competitiva da biotecnologia. Os frutos maduros ou quase maduros já foram quase todos colhidos.

A pesquisa deve ser orientada para as necessidades médicas ainda não atendidas, para patologias órfãs ou necessidades negligenciadas.

Outro fator relevante é o incentivo para que o pesquisador, público ou privado, ganhe pontos em sua carreira ou currículo por cada produto ou serviço efetivamente lançado comercialmente ou patente requerida ou concedida do qual ele tenha participado. E um critério de avaliação desta participação estabelecido deveria ser que um pesquisador que trabalhe em uma empresa privada possa ter a classificação máxima no seu currículo LATTES, por exemplo, mesmo que não esteja vinculado a uma universidade. Talvez usando a própria conceituação de inventor que o INPI aplica, um cientista em uma universidade ou empresa, pública ou privada, possa ser valorizado curricularmente.

E ainda que as agências de fomento (Finep, Fapesp, Faperj, etc.) incentivem e apoiem a formação de gestores de projetos de P&D. E que também premiem aqueles projetos, oriundos de instituições ou empresas, público ou privadas, que demonstrem terem tido sucesso em traduzir pesquisa em produto ou serviço comercialmente viável.

E, finalmente, que o conceito de ICT possa ser atribuído a empresas ou instituições privadas.

4.3. Flexibilizar os caminhos regulatórios

Já discutido no item anterior, o desenvolvimento e o lançamento de uma nova droga levam de sete a dez anos. E, isso se deve à relevância dos testes que devem ser realizados para garantir a sua segurança. Mas quando se trata de produtos biológicos destinados a patologias órfãs, os caminhos regulatórios precisam ser flexibilizados. Talvez com um modelo mais bem estruturado de Estudo Fase IV (aquele que acompanha um produto recentemente lançado comercialmente por meio da análise dos resultados e possíveis efeitos colaterais por determinado número de anos em um determinado número de pacientes).

Outra questão relevante é que, nos Estados Unidos (FDA) e na Europa (EMA), se um novo produto para uma patologia órfã está em desenvolvimento e foi aprovado, nenhum outro produto para a mesma finalidade é analisado ou aprovado por um período que pode variar de cinco a sete anos. Esta política visa incentivar a pesquisa de novas substâncias e conceder uma “janela regulatória de proteção”. Algo que pode ser ainda mais relevante do que a própria patente – se analisarmos os retornos financeiros necessários a suprir a recuperação dos investimentos realizados e o risco.

4.4. Incentivar e financiar a internacionalização

Agir localmente, mas pensar globalmente. Precisamos formar minicampeões setoriais.

Na biotecnologia, devido ao aumento do número e à maior especificidade de produtos, empresas brasileiras podem se tornar campeões em determinadas plataformas de tecnologias.

Diferentemente de setores como energia ou pecuária, a biotecnologia pode ter retornos financeiros expressivos ainda que o tamanho da empresa seja relativamente pequeno em número de colaboradores ou fábrica.

Mas o impacto econômico, mesmo de empresas com número reduzido de produtos ou de patologias alvo, pode ser muito grande. Um exemplo é a imiglucerase, um biofármaco utilizado para o tratamento da Doença de Gaucher. No Brasil, existem aproximadamente 500 pacientes com Doença de Gaucher, e o Ministério da Saúde gasta cerca de US\$ 130 milhões por ano com estes 500 indivíduos.

Se, por um lado, o Brasil ocupa um lugar de pouco destaque no número de patentes ou de produtos desenvolvidos ou pertencentes a empresas brasileiras representativos no cenário internacional, o próprio cenário internacional ainda representa oportunidade para que empresas brasileiras adquiram posições acionárias internacionais devido a quedas no valor e no volume de recursos disponibilizados por fundos de investimento.

Se recursos forem destinados a que empresas de base tecnológica brasileiras possam adquirir ações e participarem da gestão de empresas estrangeiras, poderemos dar um salto qualitativo e quantitativo.

4.5. Foco e apoio a centros de excelência empresarial

Como já demonstrado, as empresas de biotecnologia se caracterizam pela regionalização, pela formação de *clusters*.

Não faz sentido, por mais democrático que pareça, espalhar os pequenos recursos das agências de fomento por todo o território nacional.

As regiões ou parques tecnológicos que tenham históricos ou que demonstrem eficiência na tradução de pesquisa em produto ou serviço devem ser mapeadas e para estas é que os poucos recursos disponíveis para biotecnologia devem ser destinados.

4.6. Educação voltada para desenvolvimento tecnológico

Toda a cadeia da educação deveria ter, em determinadas regiões, foco no desenvolvimento tecnológico, com incentivo às escolas técnicas e no desenvolvimento de aptidões pessoais e profissionais que se inserissem no tipo de indústria de biotecnologia que na determinada região se instala.

A inclusão de disciplinas relativas da biotecnologia, com foro em gestão, contratos, patentes, inovação, *marketing*, finanças e afins nos cursos de biologia, medicina, farmácia, química e engenharia química possibilitaria que estudantes universitários se orientassem para o empresariado.