

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



VERONICA GABRIELA BENAVIDE

PANORAMA SOBRE ALGUNS ENTRAVES E DESAFIOS
NA PRODUÇÃO NACIONAL DE BIOFÁRMACOS

Rio de Janeiro

2013

VERONICA GABRIELA BENAVIDE

PANORAMA SOBRE ALGUNS ENTRAVES E DESAFIOS
NA PRODUÇÃO NACIONAL DE BIOFÁRMACOS

Monografia apresentada ao Curso de
Pós-Graduação *Lato sensu* como requisito
para obtenção do título de Especialista em
Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Fernando Medina

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

B456p

Benavide, Veronica Gabriela

Panorama sobre alguns entraves e desafios na produção nacional de biofármacos. / Veronica Gabriela Benavide. – Rio de Janeiro, 2013.
ix, 33 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Medina

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-Graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 40-42

1. Biofármacos. 2. Biossimilares. 3. Biotecnologia. 4. Desenvolvimento nacional. I. Título.

CDD 615.1

VERONICA GABRIELA BENAVIDE

Monografia apresentada junto ao curso de Pós-Graduação
Lato sensu do Instituto de Tecnologia de Fármacos –
Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do
título de Especialista em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Fernando Medina

BANCA EXAMINADORA

Prof.D.Sc. Fernando Medina, Doutor em Engenharia de Produção,
Farmanguinhos/FIOCRUZ

Orientador

Prof^a M.Sc. Carla Cristina de Freitas da Silveira, Mestre em Ciências,
Farmanguinhos/FIOCRUZ

Prof^a D.Sc. Carmen Lucia Araujo da Costa Pagotto, Doutora em Biologia Celular e
Molecular, Farmanguinhos/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que como sempre em minha vida, foram meus maiores incentivadores, e estiverem sempre dispostos a prestar todo o apoio necessário.

Ao meu noivo Eduardo, por ter ficado ao meu lado, durante as madrugadas que passei em claro e precisei daquele ânimo em forma de café expresso, e até mesmo quando não estava fisicamente presente. Agradeço também por ter contribuído com suas visões e críticas.

Obrigada aos membros da banca pelas valiosas contribuições, que melhoraram a versão final do trabalho e especialmente ao Prof. Fernando e Prof^a. Carmen, pela paciência e apoio.

Agradeço em especial à Adriana Silva, por ter viabilizado que eu concluísse o curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas sem abrir mão do meu trabalho, e à Roche, que com seu compromisso em salvar vidas e notáveis contribuições para os avanços da medicina, me inspirou no tema desta monografia.

RESUMO

Os biofármacos vem apresentando grande evidência no mercado farmacêutico atual. Atualmente, alguns deles fazem parte da lista de medicamentos essenciais, que por lei, devem ser fornecidos aos pacientes através do SUS. Como se trata de medicamentos de alto custo e o Brasil depende da importação deles, o impacto no déficit da balança comercial de saúde é grande.

Existe o interesse que o Brasil passe a ser fabricante de biofármacos ou biossimilares para suprir a demanda nacional.

Este trabalho busca elencar alguns entraves e desafios que o Brasil encontra para nacionalizar a produção de biofármacos, contribuindo para a discussão sobre a necessidade de incorporação da produção e desenvolvimento desse tipo de medicamento no parque industrial nacional.

Palavras-chaves: Biofármacos, Biossimilares, Biotecnologia, Desenvolvimento Nacional.

ABSTRACT

The biopharmaceuticals have presented ample evidence in the pharmaceutical market today. Currently, some of them are part of the essential drug list, which by law, must be provided to patients through SUS. Since they are high-cost medications and Brazil depends on importing them, the impact on the health trade deficit is great.

There is interest in Brazil becoming a manufacturer of biopharmaceuticals and biosimilars to meet the national demand.

This work aims to list some obstacles and challenges that Brazil has in order to nationalize the production of biopharmaceuticals, contributing to the discussion on the need to incorporate the production and development of this type of medicine into the national industrial park.

Keywords: Biopharmaceuticals, Biosimilars, Biotechnology, National Development.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Mercado Global de Medicamentos e Participação Crescente de Biotecnológicos.....	14
Gráfico 2: Mercado Mundial de Medicamento (em US\$ bilhões).....	16
Gráfico 3: Distribuição das compras de medicamentos em valor.....	21
Gráfico 4: Distribuição das compras de medicamentos em unidades.....	21
Gráfico 5: Custo anual por paciente das 10 proteínas terapêuticas mais vendidas no mundo.....	22
Gráfico 6: Vendas (em R\$ milhões) dos medicamentos biológicos no Brasil em 2011.....	23
Gráfico 7: Gastos com medicamentos biológicos: 2006 a 2016.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais Empresas de Produtos Biotecnológicos.....	15
Tabela 2: Classes de biofármacos e seus representantes.....	18
Tabela 3: Principais biofármacos adquiridos pelo MS em 2011.....	36
Tabela 4: Parcerias para o desenvolvimento de biossimilares no Brasil.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABDI: Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BNDES: Banco Nacional do Desenvolvimento Econômico e Social
BPF: Boas Práticas de Fabricação
CIGB: Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia
CIM: Centro de Imunologia Molecular
CIPBR: Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnósticos
CGEE: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos
CNS: Conselho Nacional de Saúde
CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTNBio: Comissão Técnica Nacional de Biossegurança
DNA: Ácido Desoxirribonucleico
HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana
ICT: Instituições Científicas e Tecnológicas
INCA: Instituto Nacional de Câncer
IPEA: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
OMS: Organização Mundial da Saúde
OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde
MS: Ministério da Saúde
P&D: Pesquisa e Desenvolvimento
P&D&I: Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
TNF: Fator de Necrose Tumoral
SUS: Sistema Único de Saúde
UNESCO: Organização das Nações Unidas para a educação, a ciência e a cultura
UNAIDS: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 OBJETIVO GERAL.....	12
1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	12
1.3 JUSTIFICATIVA.....	12
2 METODOLOGIA.....	12
3 MERCADO MUNDIAL DE BIOFÁRMACOS	13
4 IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE.....	17
5 GASTOS COM BIOFÁRMACOS NO BRASIL.....	20
6 OBSTÁCULOS PARA A EVOLUÇÃO DA BIOTECNOLOGIA NO BRASIL.....	25
6.1 RECURSOS HUMANOS.....	25
6.2 INFRA-ESTRUTURA FÍSICA.....	26
6.3 INVESTIMENTOS.....	26
6.4 ASPECTOS DE MERCADO.....	27
6.5 MARCO REGULATÓRIO.....	27
7 INICIATIVAS PARA O DESENVOLVIMENTOS DE BIOFÁRMACOS NO BRASIL.....	29
7.1 COOPERAÇÃO BRASIL-CUBA.....	30
7.2 LEI DE COMPRAS GOVERNAMENTAIS.....	31
7.3 FOMENTO À PRODUÇÃO DE BIOSSIMILARES.....	31
7.4 CONSTRUÇÃO DO CIPBR.....	33
7.5 INSTITUTO BUTANTAN.....	34
7.6 FIOCRUZ.....	35
8 RESULTADOS.....	36
9 CONCLUSÃO.....	39
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O termo “biofármaco” é aceito como parte do vocabulário farmacêutico e se refere às proteínas terapêuticas produzidas por engenharia genética ou por tecnologia de hibridomas (no caso de anticorpos monoclonais) (CASTILHO *et al*, 2008). Os biofármacos podem ser definidos como fármacos cujos princípios ativos são proteínas terapêuticas recombinantes obtidas por processos biológicos, sejam em cultura de células, em tecidos, em órgãos ou em organismos inteiros. Essas proteínas terapêuticas recombinantes são moléculas muito mais complexas dos que os fármacos tradicionais sintetizados via química clássica. Elas exigem um processo de produção bastante elaborado e sofisticado e suas propriedades são altamente dependentes do processo utilizado.

De forma bem resumida, o primeiro passo para o desenvolvimento de um medicamento biológico é modificar geneticamente uma célula ou microorganismo, com intuito de fazê-lo produzir a proteína desejada. Esta célula ou microorganismo fica conservada e réplicas são cultivadas ao longo do processo de fabricação. A partir de determinadas condições de crescimento, dá-se início à colheita da proteína, juntamente com outros resíduos. Posteriormente, esse material passa por um processo de purificação, que contempla vários passos até atingir o componente ativo desejado. Assim chega-se à fase de fabricação, na qual o medicamento estabilizado e formulado passa por ensaios clínicos para o tratamento terapêutico e finalmente é produzido.

Antes do desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante a única maneira de obter proteínas de ação terapêutica era o isolamento a partir de fontes naturais. A insulina era proveniente do pâncreas triturado de porcos, o fator VIII de coagulação a partir de sangue humano e o hormônio do crescimento a partir da glândula pituitária de cadáveres. Essa forma de obtenção apresentava riscos de segurança e limitações de quantidade (REIS *et al*, 2009).

Os primeiros produtos recombinantes vieram justamente para substituir as proteínas terapêuticas que eram obtidas das fontes naturais citadas. Dessa forma, chegou ao mercado em 1982, a insulina humana, desenvolvida pela empresa Genentech (EUA) - considerada a primeira empresa de biotecnologia no mundo - marcando de vez a aplicação industrial dessa tecnologia (BUCKEL, 1996). Três

anos depois já contávamos com o hormônio do crescimento, e em 1992 foi a vez do fator VIII da coagulação.

Essas proteínas recombinantes com sequência de aminoácidos idêntica à das proteínas naturais, voltadas para a reposição ou o aumento do nível das mesmas, foram designadas biofármacos de primeira geração.

Muitos dos biofármacos recentemente aprovados já são de segunda geração, o que significa que são proteínas modificadas para apresentar propriedades terapêuticas diferenciadas em relação às naturais. Por meio de alterações relativamente pequenas na estrutura da proteína original, é possível, por exemplo, controlar a duração do efeito terapêutico, como é o caso das diversas versões de insulina disponíveis no mercado atualmente, que têm efeitos diferenciados, atendendo melhor às necessidades de pacientes distintos (REIS *et al*, 2010).

O tratamento de doenças como a artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, espondilite anquilosante, artrite psoriásica também sofreram grandes avanços através do uso de medicamentos biológicos. Tradicionalmente, o tratamento dessas doenças é feito com altas doses de corticoides. O uso de biofármacos permite substituir as altas doses desses medicamentos e visa também restaurar a qualidade de vida e prevenir a destruição articular. Um exemplo é o etanercepte, que atua bloqueando o Fator de Necrose Tumoral (TNF), produzido em excesso, e interrompe assim a cascata inflamatória que está associada a essas doenças.

Algumas doenças como câncer, hepatite, diabetes, distúrbios do crescimento e hemofilia são os principais alvos na produção e desenvolvimento de biofármacos (WALSH, 2006).

No campo da oncologia, o desenvolvimento de biofármacos conseguiu oferecer mais benefícios ao tratamento de várias neoplasias, agindo de forma específica, e com ganho em eficácia e baixa toxicidade. Podemos exemplificar através do rituximabe para linfomas, trastuzumabe para câncer de mama e estômago, bevacizumabe para câncer de pulmão, cólon e mama e cetuximabe para câncer de cólon e tumores de cabeça e pescoço. Por se ligarem a marcadores tumorais específicos, esses biofármacos são mais seletivos e menos tóxicos para os pacientes, representando um grande avanço no tratamento do câncer. (ROCHA, 2011).

1.1 OBJETIVO GERAL

Traçar um panorama atual no que se refere ao desenvolvimento nacional de biofármacos no Brasil, contribuindo para a discussão sobre a necessidade de incorporação da produção e desenvolvimento desse tipo de medicamento no parque industrial nacional.

1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Identificar as dificuldades que o país encontra para nacionalizar a produção de biofármacos e elencar as iniciativas existentes nesse campo de atuação.

1.3 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento e a produção de biofármacos são fundamentais para a política de saúde brasileira, pois a demanda por biofármacos que fazem parte da lista de medicamentos excepcionais representa uma parcela importante dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com medicamentos, devido ao seu alto valor. Além disso, a incorporação dos produtos biológicos no portfólio das empresas nacionais é importante para a manutenção da competitividade no médio e longo prazo, principalmente devido à perspectiva de aumento da concorrência e de redução das margens no segmento de genéricos.

2 METODOLOGIA

Realizar uma pesquisa bibliográfica informativa a partir de artigos de periódicos, revistas, livros e material disponibilizado na Internet nos últimos cinco anos, sobre a evolução da plataforma de produção de biofármacos no Brasil.

Caracterizar os biofármacos considerados mais relevantes em termos de custo, em relação à importância econômica e social dentro do panorama nacional.

3 MERCADO MUNDIAL DE BIOFÁRMACOS

As grandes empresas farmacêuticas e as empresas de biotecnologia são atualmente responsáveis por todo o processo de pesquisa, desenvolvimento e produção de biofármacos. Essas empresas estão localizadas em sua maioria nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, os países europeus e o Japão.

Os Estados Unidos são o principal produtor de medicamentos do mundo, respondendo por aproximadamente 39,3% da produção global, seguidos por Japão e Alemanha. Em conjunto, EUA, Europa e Japão detêm 84% de toda produção mundial. Em 2007, as 386 empresas de biotecnologia concentradas nos EUA foram responsáveis por um faturamento de cerca de US\$ 65 bilhões (REIS *et al*, 2009).

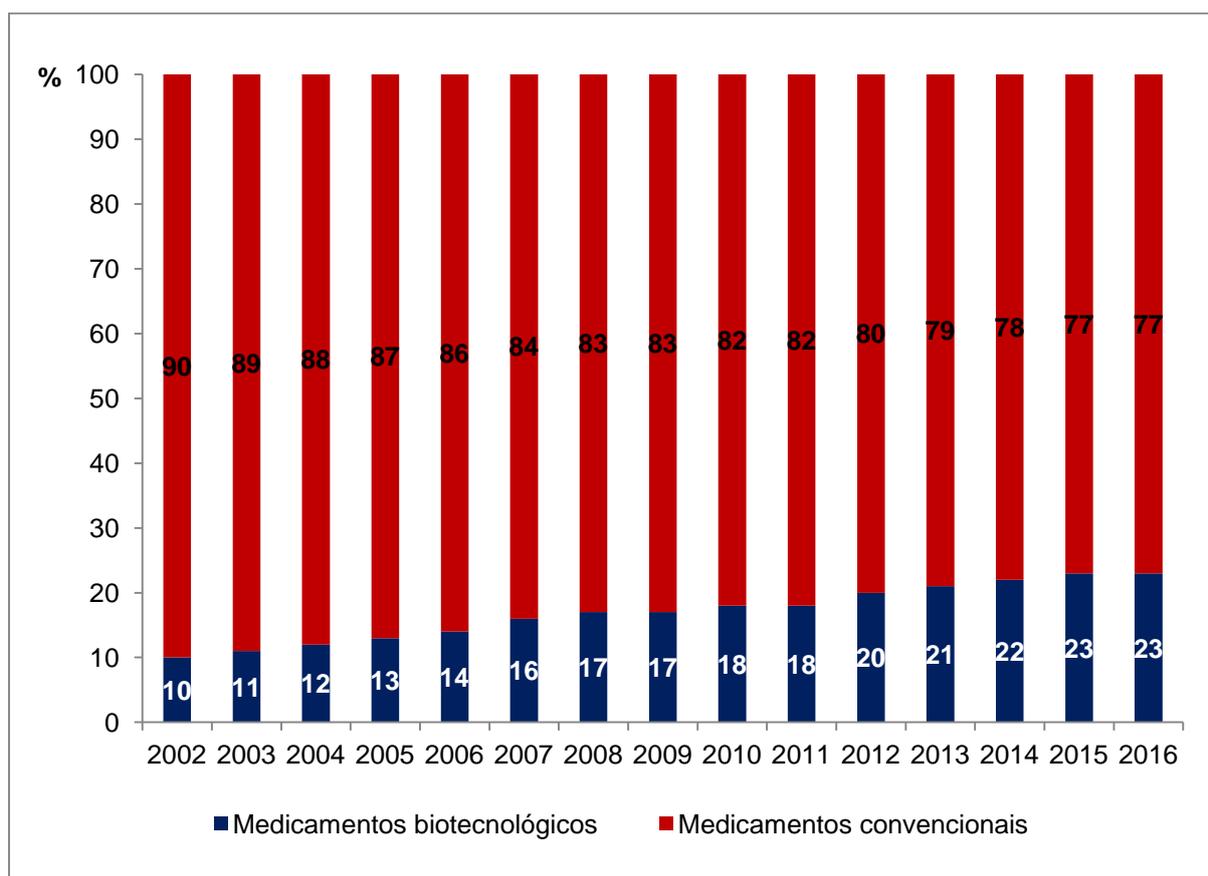
Os Estados Unidos devem boa parte de sua prosperidade no segmento de biotecnológicos aos incentivos governamentais, visto que grande parte das pesquisas aplicadas nessa área são financiadas com recursos públicos ou conduzidas por universidades públicas e instituições governamentais, recursos estes que tornam as empresas mais aptas a atraírem fundos privados (REIS *et al*, 2009).

A Europa, apesar de sempre ter tido grande expressividade no mercado farmacêutico, concentrando algumas das empresas com maiores receitas, demorou um pouco a alavancar no segmento biotecnológico devido à relativa ausência de incentivos para a criação de novas empresas de biotecnologia, reflexo do mercado de capital de risco menos desenvolvido e do custo mais elevado da mão-de-obra qualificada nos países europeus. No entanto, mais recentemente, a parcela europeia no mercado de biotecnológicos vem crescendo com a criação expressiva de novas empresas de biotecnologia e com o reposicionamento das grandes farmacêuticas via aquisição (REIS *et al*, 2009).

De acordo com Ernest & Young (2007), nota-se um crescimento expressivo do mercado biotecnológico na Ásia. Na China estima-se que o mercado de US\$ 12 bilhões, em 2006, alcance US\$ 48 bilhões até 2015. Na Índia, estima-se que o mercado ultrapasse o dobro no mesmo período, passando de US\$ 6 bilhões para US\$ 15 bilhões. Esses dois países formam cerca de três vezes mais graduados em cursos relacionados à ciência e tecnologia, quando comparados aos Estados Unidos.

Considerando o mercado global de medicamentos, um estudo da Evaluate Pharma de 2010 demonstra a participação crescente dos medicamentos biotecnológicos desde 2002, fazendo uma projeção do que se espera até 2016, conforme Gráfico 1. (LAGE, 2011).

Gráfico 1 - Mercado Global de Medicamentos e Participação Crescente dos Biotecnológicos



Fonte: LAGE, 2011.

No Brasil, em virtude da capacidade instalada de produção ser próxima de zero, não há dados específicos sobre a venda de biofármacos pela indústria nacional, as vendas registradas são em sua maior parte provenientes de importação.

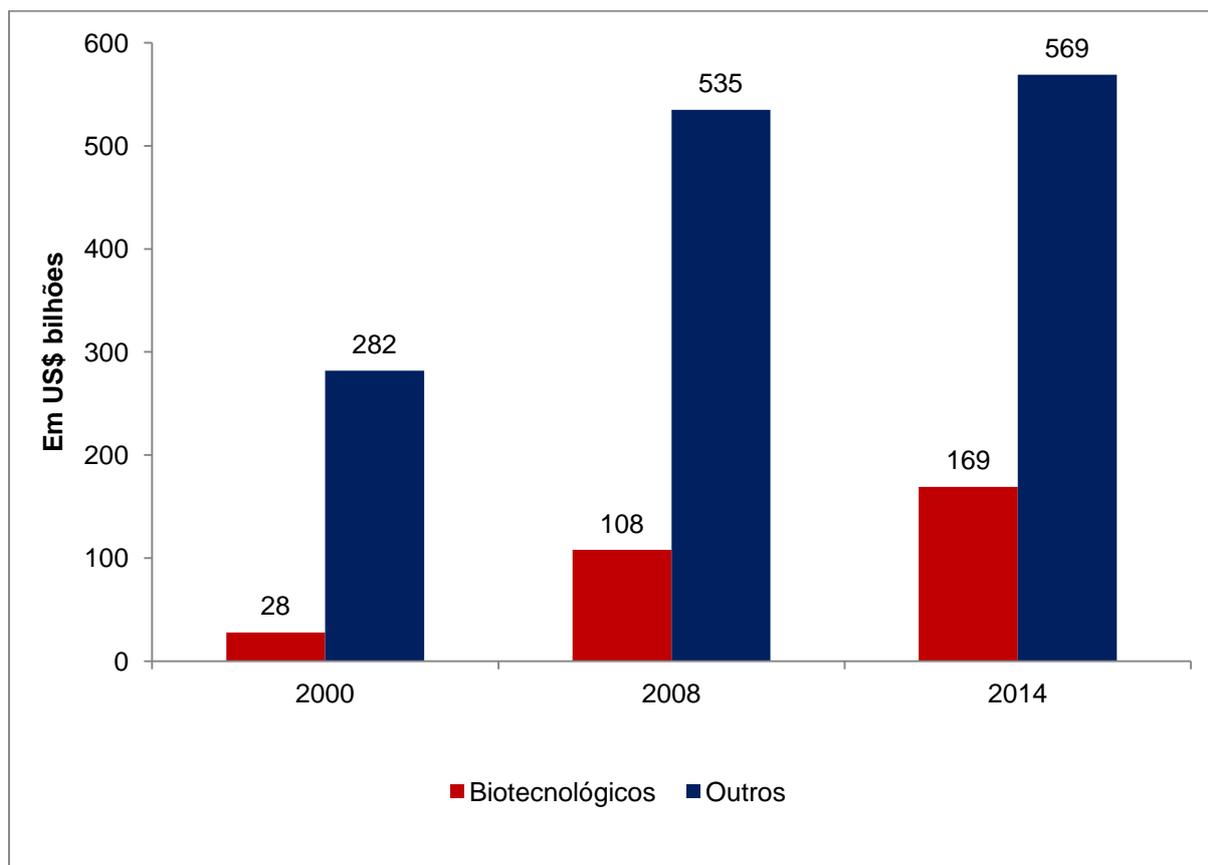
A tabela 1 apresenta as principais empresas segundo a receita de vendas de produtos biotecnológicos (dados de 2009), demonstrando que as principais empresas biotecnológicas são em sua maioria, grandes corporações do setor farmacêutico (EVALUATE PHARMA, 2010).

Tabela 1 - Principais Empresas de Produtos Biotecnológicos

EMPRESAS	VENDAS (US\$ Bilhões)	PARCELA DE MERCADO (%)
Roche/Genentech	21,9	18,7
Amgen	13,7	11,7
Novo Nordisk	8,7	7,4
Sanofi-Aventis	8,4	7,2
Pfizer/Wyeth	7,2	6,1
Merck & Co (SGP)	6,8	5,8
Abbott	5,7	4,9
Johnson&Johnson	5,6	4,8
GlaxoSmithKline	4,7	4,0
Novartis	2,9	2,5
10 maiores receitas	85,6	72,2

Fonte: adaptado de EVALUATE PHARMA, 2010.

Observa-se um grande dinamismo no mercado mundial de medicamentos biológicos, e segundo Burrill & Co. (2010), podemos observar que os 30 medicamentos biológicos mais comercializados no mundo, movimentaram cerca de US\$ 42 bilhões no ano de 2008. É estimado um crescimento de 56,5% entre 2008 e 2014, fazendo com que o mercado total de biológicos atinja US\$ 169 bilhões em 2014 (Gráfico 2). De acordo com o mesmo estudo, naquele ano os biológicos serão responsáveis por metade da receita gerada pelos 100 medicamentos mais vendidos (REIS *et al*, 2010).

Gráfico 2 - Mercado Mundial de Medicamentos (em US\$ bilhões)

Fonte: REIS *et al*, 2009.

A cada ano, são investidos trilhões de dólares na pesquisa de novos medicamentos, estimando-se que quase 50% dos medicamentos em desenvolvimento são biofármacos. Atualmente, mais de 120 medicamentos biotecnológicos estão no mercado e centenas de outros em desenvolvimento. O mercado global de biofármacos cresceu de US\$ 8 bilhões em 1992 para US\$ 149 bilhões em 2010, e espera-se atingir US\$ 239 bilhões em 2015, ou seja um crescimento anual na faixa de 9,9% ao ano de 2010 até 2015. (VISIONGAIN, 2010).

A previsão é que no curto e médio prazo todos os segmentos de biotecnologia relacionados à saúde humana continuarão crescendo, devido à expectativa de que importantes projetos de pesquisa, ora em curso, possam demonstrar viabilidade tecnológica e comercial de novos biofármacos e terapias. (TRAMOY, 2008).

4 IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE

O uso da biotecnologia na produção de biofármacos possui grande impacto na saúde humana. O surgimento das proteínas recombinantes na década de 1980 revolucionou a forma com a qual os médicos tratam seus pacientes, principalmente os portadores de doenças para as quais não havia tratamento eficaz ou mesmo terapias disponíveis, como as de origem genética.

Além disso, mudanças como o aumento da expectativa de vida e a redução dos índices de mortalidade, que se refletem no envelhecimento populacional faz crescer o peso das doenças crônico-degenerativas, como as doenças do sistema circulatório, neurológicas, diabetes e câncer, para as quais, frequentemente não há alternativas terapêuticas de cura, mas de controle, que devem ser usados de forma contínua pelo paciente, e que na maioria das vezes são medicamentos de origem biotecnológica (REIS *et al*, 2010).

As mais importantes classes de biofármacos são:

- Fatores de coagulação sanguíneos como o Fator VIII e IX: utilizados no tratamento da hemofilia tipo A e B.
- Agentes tromboembolíticos ativadores dos plasminogênios teciduais (t-PA): utilizados para condições associadas à trombose e embolia.
- Hormônios: como a insulina, o hormônio do crescimento e as gonadotropinas.
- Fatores de crescimento hematopoiéticos como eritropoietina: são fatores relacionados com a produção de glóbulos vermelhos utilizados no tratamento das anemias causadas por falha renal crônica ou pela quimioterapia para o câncer.
- Interferones α , β , γ : são proteínas naturais produzidas pelas células do sistema imunológico em resposta à ameaça de agentes como vírus, bactérias, parasitas e tumores. São utilizados para tratar condições como a esclerose múltipla, câncer sistêmico, hepatite C e leucemia.
- Produtos baseados em interleucina: utilizados para tratar a doença de Crohn e a colite ulcerosa.
- Vacinas: para a prevenção de várias doenças.
- Anticorpos monoclonais: Usados tanto na detecção (*in vivo* e *in vitro*) quanto no tratamento de diversos tipos de câncer.

- Outros produtos: como enzimas terapêuticas e fatores de necrose tumoral, utilizados para as doenças autoimunes como a artrite reumatóide, a doença de Crohn e muitos outros.

A tabela 2 apresenta uma visão geral das principais classes de proteínas recombinantes terapêuticas e produtos aprovados disponíveis comercialmente.

Tabela 2 - Classes de biofármacos e seus principais representantes

CLASSE	PRODUTO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA	ANO DA PRIMEIRA APROVAÇÃO
Fatores sanguíneos recombinantes	Fator VIII	Hemofilia A	1992
	Fator VIIa	Algumas formas de hemofilia	1996
	Fator IX	Hemofilia A	1997
Anticoagulantes e trombolíticos recombinantes	Fator ativador de plasminogênio	Infarto do miocárdio e infarto agudo do miocárdio	1996
	Hirudina	Terapia anticoagulante e prevenção de trombose venosa	1997
	Proteína C ativada	Septicemia	2001
Hormônios Recombinantes	Insulina	Diabetes Mellitus	1982
	Insulina análoga	Diabetes Mellitus	1996
	Insulina inalável	Diabetes Mellitus	2006
	Hormônio do crescimento humano	Algumas formas de deficiência de crescimento	1985
	Hormônio do crescimento humano análogo (antagonista)	acromegalia	2002
	Hormônio folículo estimulante	Infertilidade, anovulação e superovulação	1995
	Calcitonina	Osteoporose pós menopausa e doença de Paget	1999
	Hormônio luteinizante	Algumas formas de	2000

		infertilidade	
	Glucagon	Hipoglicemia	1998
Fatores de crescimentos Recombinantes	Eritropoetina	Anemia	1989
	Eritropoetina análoga	Anemia	2001
	GM-CSF	Neutropenia induzida por quimioterapia	1991
Interferon e Interleucinas	Interferon alfa	Hepatite B e C e vários tipos de câncer	1986
	Interferon beta	Esclerose Múltipla	1993
	Antagonista de receptor de interleucina 1	Artrite reumatóide	2001
	Interleucina 2	Carcinoma de células renais	1992
Enzimas Recombinantes	Glucosidase	Doença de Pompe	2006
	L-iluronidase	Mucopolissacaridose I	2003
	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase	Mucopolissacaridose VI	2005
	Alfa galactosidase	Doença de Fabry	2001

Fonte: WALSH, 2006.

Para destacar a importância dos biofármacos na vida do paciente, toma-se como exemplo a eritropoetina. A eritropoetina é um importante fator de crescimento e diferenciação na hematopoese, é responsável pela diferenciação das células vermelhas das células precursoras pluripotentes. Essa proteína é sintetizada no rim de adultos, no entanto, pessoas com disfunção renal crônica, desenvolvem anemia porque não são capazes de produzir eritropoetina suficiente para estimular a formação dos reticulócitos. Sintomas como fadiga, fraqueza e frio são bastante característicos. Pessoas nessa condição precisam realizar diálise regularmente para substituir a função renal e fazer transfusões sanguíneas para manter a função de transporte de oxigênio do sangue. Transfusões frequentes de sangue podem resultar em acúmulo de ferro no sangue associado à hepatotoxicidade e cardiotoxicidade. Múltiplas transfusões também envolvem um risco elevado de contrair infecções virais como hepatites, citomegalovírus, HIV, etc.

A suplementação dos níveis de eritropoetina com a proteína recombinante resulta na produção de uma quantidade suficiente de células vermelhas, tornando a

transfusão sanguínea supérflua após alguns meses de tratamento. A maioria dos pacientes reportam significativas melhoras na realização de trabalhos físicos, bem-estar, qualidade de vida, função sexual e performance mental, graças à eritropoetina recombinante. (BUCKEL, 1996).

De forma resumida, podemos destacar ainda: o uso de novas bioterapias capazes de reverter a degeneração das articulações em pacientes com artrite reumatoide; o uso de Interferon Beta recombinante, que tem melhorado a qualidade de vida de muitos pacientes com esclerose múltipla, diminuindo os relapsos ou “crises” em 30%; o uso dos análogos da insulina em pacientes diabéticos, permitindo um melhor controle dos níveis de glicemia e reduzindo as complicações associadas à doença (FIALHO, 2007).

5 GASTOS COM BIOFÁRMACOS NO BRASIL

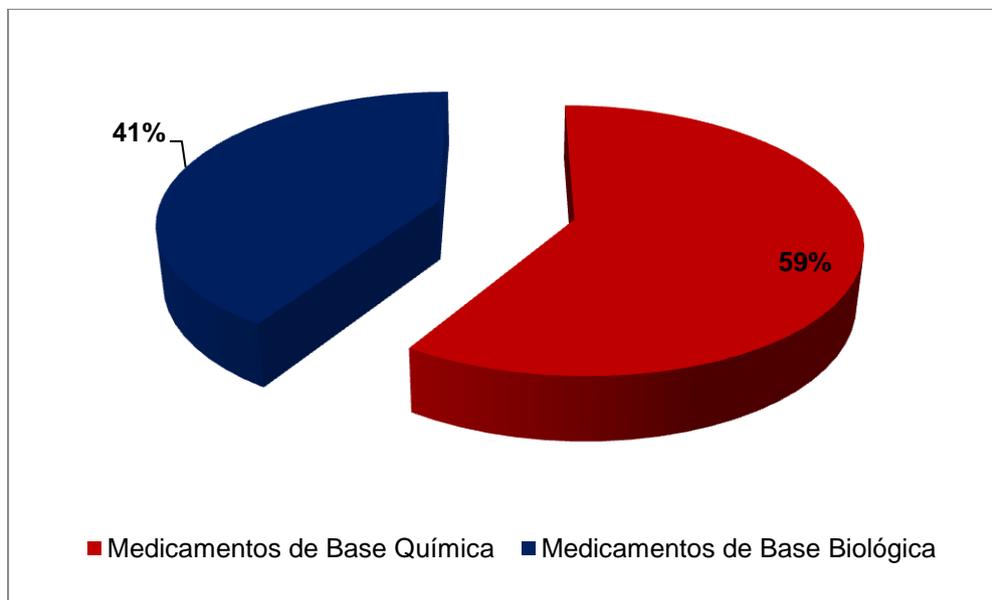
Nas famílias brasileiras com mais baixo nível de renda, o gasto com medicamentos corresponde a 76% dos gastos em saúde. Em 1998, foi aprovada a Política Nacional de Medicamentos, dedicada a garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a racionalidade de seu uso e o acesso da população a produtos essenciais. Com base nessa política, os governos federal, estaduais e municipais compartilham o financiamento da compra e distribuição de medicamentos à população. Nesse processo, o governo federal tem a responsabilidade de disponibilizar produtos estratégicos (anti-retrovirais, hemo-derivados e antimicrobianos especiais) e medicamentos excepcionais. (OMS, 2007).

Os biofármacos são medicamentos muito caros, seja porque seu valor unitário é alto, seja porque o tratamento torna-se custoso em função de ser prolongado. Por essas razões, os principais encontram-se incluídos na relação de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, que por lei, devem ser fornecidos pelo Estado aos pacientes.

Os gastos do SUS com medicamentos biológicos são significativos e têm aumentado nos últimos anos. Segundo levantamento do MS, do total de gastos do SUS com medicamentos de alto custo no ano de 2008, 41% foram gastos com medicamentos biológicos e 59% com medicamentos de base química, conforme Gráfico 3. Já o Gráfico 4 evidencia que, em termos de volume, os biológicos

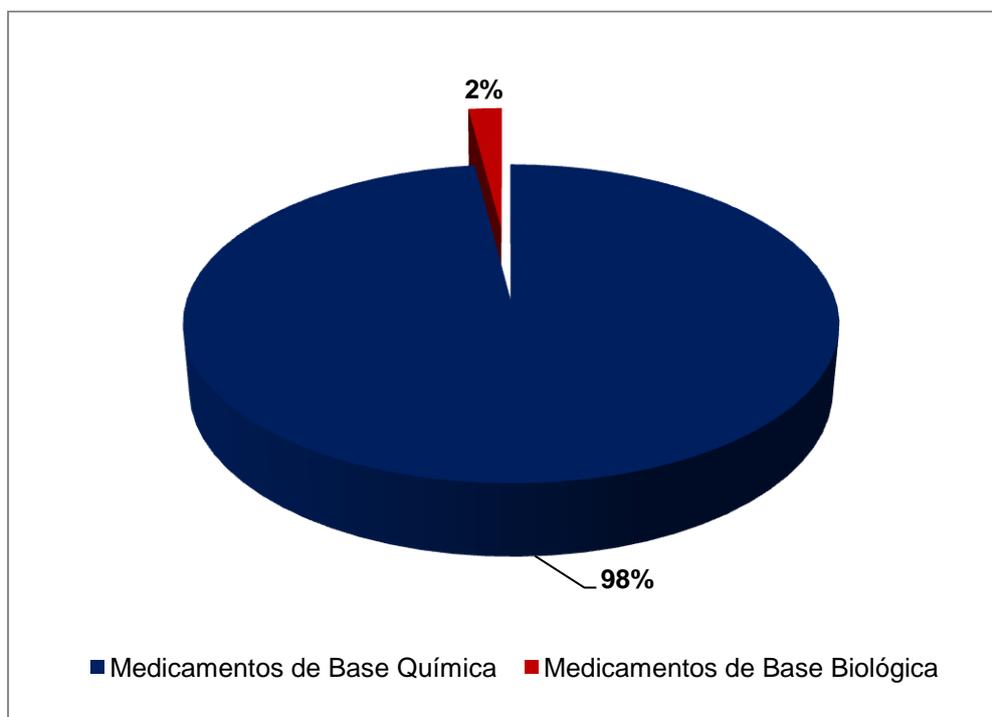
respondem por apenas 2% contra 98% dos medicamentos de base química, reiterando o altíssimo valor agregado que os medicamentos de base biológica representam (REIS *et al*, 2010).

Gráfico 3 - Distribuição das compras de medicamentos em valor



Fonte: REIS *et al*, 2010.

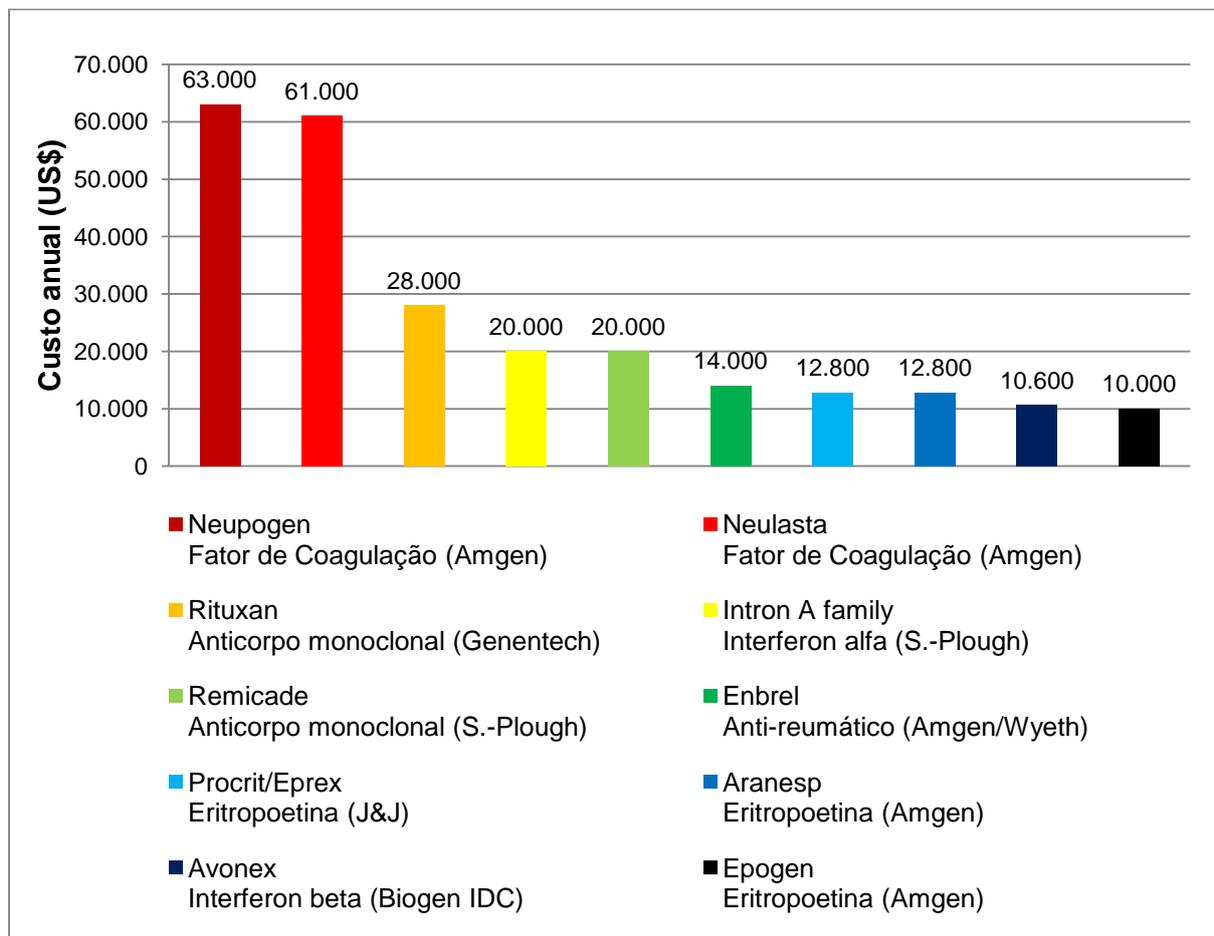
Gráfico 4 - Distribuição das compras de medicamentos em unidades



Fonte: REIS *et al*, 2010.

Um estudo de 2005 mostrou que o custo anual por paciente, no caso das dez proteínas terapêuticas mais vendidas no mundo, variava entre US\$ 10.000 e US\$ 53.000 (NORTE, 2007), conforme evidenciado no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Custo anual por paciente das 10 proteínas terapêuticas mais vendidas no mundo



Fonte: NORTE, 2007.

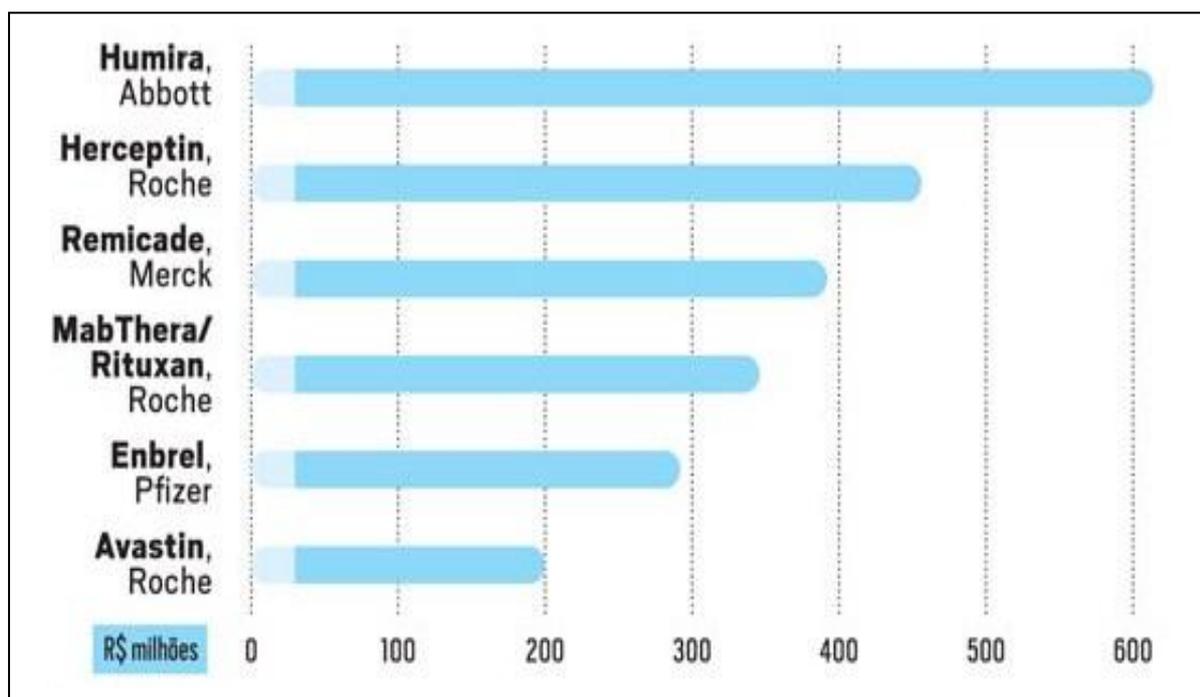
A relação de medicamentos excepcionais conta com cerca de 200 medicamentos. Especificamente para pacientes com hepatite B, são oferecidos a lamivudina e o interferon-alfa. Para pacientes com hepatite C, são oferecidos a ribavirina e quatro tipos de interferon. A imiglucerase (para doença de Gaucher), alfaepoetina (para insuficiência renal crônica), interferon alfa (para hepatite C) e imunoglobulina (para doenças de imunodeficiências) são adquiridas pelo MS através de processo centralizado conforme pactuação entre os gestores. (BRASIL, 2010).

No ano de 2003, foram gastos pelo SUS R\$ 513 milhões na aquisição dos medicamentos excepcionais. (REIS *et al*, 2010). No ano seguinte, apenas 14 medicamentos da lista de medicamentos excepcionais já representavam um gasto de mais de R\$ 600 milhões aos cofres públicos em importações. (NORTE, 2007)

Os gastos do SUS têm aumentado ainda mais expressivamente nos últimos anos. Em 2008 foram gastos R\$ 2,3 bilhões com os medicamentos de alto custo. Foram 220 medicamentos destinados ao tratamento de 76 doenças de aproximadamente 730 mil usuários (REIS *et al*, 2010).

Dados recentes são ainda mais alarmantes. No ano de 2011 foram gastos R\$ 2 bilhões pelo Ministério da Saúde para adquirir 6 medicamentos biológicos, conforme dados do IMS Health, apresentados no gráfico 6 (VIEIRA, 2012).

Gráfico 6 – Vendas (em R\$ milhões) dos medicamentos biológicos no Brasil em 2011



Fonte: VIEIRA, 2012.

Em 2012, para atender as demandas de universalização do SUS e abastecer a rede, o MS gastou R\$ 9,4 bilhões com medicamentos de uma forma geral. É esperado que nos próximos anos, os gastos continuem aumentando devido à incorporação de novos tratamentos, onde se incluem os gastos mandatórios com a importação de medicamentos biotecnológicos. (DELGADO & ARCURI, 2013).

Além da questão dos altos custos com a importação de biofármacos, outro tema que precisa ser abordado é a vulnerabilidade em que o Brasil se encontra quando há desabastecimento de algum medicamento. Em julho de 2009, a Genzyme, fabricante da imiglucerase, único medicamento registrado no Brasil para tratamento da Doença de Gaucher¹ (Portaria SAS/MS nº 449, de 9 de julho de 2002), comunicou ao Ministério da Saúde (MS) a suspensão temporária da sua produção mundial, centralizada na fábrica de Alliston nos EUA, devido a uma contaminação por vírus nos equipamentos utilizados na fabricação. Para não interromper o tratamento dos portadores da doença, o Ministério da Saúde teve que solicitar à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) uma licença de importação emergencial da taliglucerase alfa, um medicamento que ainda não possui registro no país onde foi desenvolvido (Israel) e que se encontra na fase 3 do estudo clínico.

A balança comercial brasileira de medicamentos em 1998 apresentava déficit de US\$ 1 bilhão, e em 2011 ele atingiu US\$ 5 bilhões, dos quais US\$ 3,2 bilhões se referem à compras feitas junto à União Européia e US\$ 1 bilhão junto aos EUA. (DELGADO & ARCURI, 2013).

O Brasil tem urgência em se desenvolver e produzir biofármacos. A correta condução pública e o acompanhamento privado deste processo darão condições para que o Brasil deixe de depender da importação de biofármacos de alto valor, com déficits maiores ano após ano na balança comercial de medicamentos, passando a ser desenvolvedor, produtor e sem dúvida, exportador de biofármacos e tecnologias associadas (MELO, 2010).

¹ Doença de Gaucher é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas de depósito, sendo a mais freqüente do referido grupo. A doença é resultante da deficiência da beta-glicosidase ácida ou beta-glicocerebrosidase, que leva ao acúmulo de glicolipídios nos macrófagos principalmente em baço, fígado, medula óssea e pulmão, comprometendo o funcionamento destes. Quando não tratada, a doença pode ser fatal. Por isso, é imperativo prover os portadores dessa doença de tratamento adequado.

6 OBSTÁCULOS PARA A EVOLUÇÃO DA BIOTECNOLOGIA NO BRASIL

Desde seu começo até a atualidade, a indústria de biofármacos passou por uma etapa de crescimento e desenvolvimento convertendo-se rapidamente em um setor estratégico em nível financeiro e social em vários países e regiões no mundo.

No Brasil, vários são os obstáculos ao crescimento das empresas de biotecnologia. Para auxiliar o estudo dos fatores que emperram o desenvolvimento biotecnológico nacional, avaliaremos os seguintes aspectos: recursos humanos, infra-estrutura física, investimentos, aspectos de mercado e marco regulatório.

6.1 RECURSOS HUMANOS

No Brasil, a maioria das organizações que atuam na área de biotecnologia é pública, mais de 80% das atividades e dos investimentos no Brasil nessa área estão localizados em universidades e instituições públicas de pesquisa, onde se concentram mais de 90% do pessoal qualificado (ANTUNES *et al*, 2006).

Os centros de formação de profissionais brasileiros, ainda não são capazes de gerar um número suficiente de pessoas aptas a trabalhar com esse tipo de tecnologia. Tal fato é ainda mais alarmante, se analisarmos a indústria petrolífera nacional, que cresce a taxas largas no país, e que por historicamente fornecer maiores vencimentos a seus funcionários, vem roubando profissionais de outras áreas de conhecimento científico.

Com relação à deficiência de recursos humanos, destaca-se ainda a falta de formação interdisciplinar e multidisciplinar e de formação em inovação (gestão, empreendedorismo, projetos, patentes, etc.), bem como a baixa remuneração que corrobora para a dificuldade na fixação e atração de talentos.

Além disso, anos de falta de políticas de investimento no setor de novas tecnologias em saúde agravaram o quadro de dependência de importação de “know how” estrangeiro.

6.2 INFRA-ESTRUTURA FÍSICA

Com relação à infra-estrutura, destacam-se os seguintes empecilhos: grande dependência da importação de insumos e equipamentos básicos; ausência de centros de referência (ensaios pré-clínicos, imagem, coleções biológicas, biotérios, entre outros); falta de serviços em metrologia, normalização e avaliação de conformidade.

A malha industrial brasileira não produz e tampouco fornece equipamentos e máquinas de vanguarda, para a produção de biofármacos no país. Esse fato acarreta, não só um maior custo de produção, o que por si só, já inviabiliza a produção, como também um sério problema de logística, o que deixa as empresas dependentes dos custos e da burocracia envolvida nos processos de importação. Mesmo que seja viável a importação de maquinário, se torna necessário ainda, arcar com as receitas despendidas com mão de obra qualificada e manutenção dos equipamentos.

Outro aspecto importante a destacar é o ineficiente sistema brasileiro de transportes de cargas, baseado sobretudo no transporte rodoviário que é custoso e nem sempre é adequado às condições ideais de armazenamento dos produtos.

6.3 INVESTIMENTOS

De acordo com o estudo realizado pela ABDI e o CGEE (2010), no que tange aos investimentos em P&D&I, foram apontados os seguintes gargalos: inexistência de desoneração tributária aplicada em inovação na área de biotecnologia; custos elevados de importação de bens, produtos e serviços; ausência de investimentos privados e de capital empreendedor para a inovação em biotecnologia; necessidade de investimento contínuo em infra-estrutura física e de equipamentos.

Com relação a financiamento, foram apontadas as seguintes dificuldades: irregularidade, descontinuidade, baixo volume e pulverização de recursos; falta de foco no desenvolvimento de produtos/processos em projetos das áreas de fronteira; participação incipiente da iniciativa privada. (ABDI, 2010)

6.4 ASPECTOS DE MERCADO

Analisando o mercado brasileiro em termos de matéria-prima e reagentes para a indústria biotecnológica, o quadro ainda se torna mais desanimador. É fato que grande parte desses insumos são importados de parques industriais, que possuem menores custos de produção e maiores impactos ambientais, como China e Índia. O chamado “Custo Brasil”² fica então, fortemente evidenciado como um entrave a produção de biofármacos em território nacional.

No âmbito dos problemas relacionados à logística envolvida no processo de importação, podemos destacar alguns, de ordem econômica que causam o entrave de todo o sistema. Um dos principais motivos é a taxa de câmbio flutuante, onde a indústria fica a mercê do mercado, quando tendências negativas impactam em um maior custo para aquisição de moeda estrangeira.

Outro tipo de agente econômico relevante para o setor são os grupos de pesquisa ligados a universidades e Instituições Científicas e Tecnológicas (ICT). Observam-se dificuldades dos ICTs em realizarem parcerias e atuarem na prestação de serviços para a indústria, o que acaba tornando-os restritos à pesquisa básica, e suas competências científicas acabam sendo pouco aproveitadas na geração de inovações. Este panorama se deve tanto ao fato da indústria farmacêutica nacional ter demorado a despertar interesse pela inovação buscando colaborações com grupos de pesquisa, quanto ao modelo institucional vigente nas ICTs, que raramente contribui para uma atuação mais aplicada, em parceria com a indústria (REIS *et al*, 2010).

6.5 MARCO REGULATÓRIO

De acordo com definição do IPEA, o marco regulatório é responsável pela criação de um ambiente que concilia a saúde econômica- financeira das empresas com as exigências e expectativas do mercado consumidor. Além de estabelecer as

² Custo Brasil é um termo genérico, usado para descrever o conjunto de dificuldades estruturais, burocráticas e econômicas que encarecem o investimento no Brasil, dificultando o desenvolvimento nacional, aumentando o desemprego, o trabalho informal, a sonegação de impostos e a evasão de divisas. Por isso, é apontado como um conjunto de fatores que comprometem a competitividade e a eficiência da indústria nacional.

regras para o funcionamento do setor, o marco regulatório contempla fiscalização do cumprimento das normas com auditorias técnicas, e o estabelecimento de indicadores de qualidade. A criação de um marco regulatório claro e bem concebido é fundamental para estimular a confiança de investidores e consumidores para o bom andamento do setor.

O estudo Panorama da Biotecnologia realizado pela ABDI revelou os principais gargalos da legislação brasileira e marcos regulatórios com impactos diretos sobre o desenvolvimento da bioindústria.

O modelo normativo para a biotecnologia desenvolvido no país foi estruturado a partir da criação de duas grandes Comissões: (i) a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, cuja competência abrange as atividades envolvendo a vida humana e extrahumana no campo da engenharia genética; e (ii) a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, cuja competência, abrange as atividades de pesquisa envolvendo seres humanos na área da saúde. Embora os princípios e idéias contidas no modelo normativo propiciem um bom sistema para a análise bioética dos procedimentos das pesquisas no âmbito das biociências, o trabalho de construção da legislação necessária para fundamentar uma atuação plena do Poder Público não foi desenvolvido com a excelência de qualidade que a importância da biotecnologia e biociências exigem. No campo das pesquisas envolvendo seres humanos na área da saúde, embora tenha ocorrido a criação da CONEP, a base legal necessária à fundamentação da legalidade de algumas competências atribuídas a essa Comissão não foi devidamente preparada, devido a mesma ter sido instituída por meio de uma Resolução do Conselho Nacional Saúde – CNS. A estrutura normativa que foi construída possui uma base frágil pelo fato de não ter nenhuma lei que estabeleça as competências do CNS ou da própria CONEP. Como consequência, os marcos regulatórios se colocam como um dos maiores gargalos do sistema nacional de inovação em biotecnologia, particularmente para as áreas biofarmacêutica e de alimentos. A regulação deve existir e já avançou muito no país nos últimos anos, pela atuação da ANVISA, CEP/CONEP, CTNBio e outros órgãos. Entretanto, precisa sofrer ajustes urgentes para o seu funcionamento adequado, de forma a não restringir a velocidade necessária do processo de inovação (ABDI, 2010).

Para que o Brasil possa garantir a qualidade dos produtos importados quanto para incentivar o desenvolvimento nacional na área de biofármacos, é necessário evoluir na publicação de normas técnicas na área biotecnológica (GOMES, 2007).

7 INICIATIVAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE BIOFÁRMACOS NO BRASIL

Como se pode notar, o desenvolvimento do setor no Brasil exige: uma forte base acadêmica e científica; um setor produtivo capaz de transformar a produção acadêmica e científica em bens e serviços; e a criação de um ambiente institucional que ofereça segurança ao empresário inovador e à sociedade como um todo contra os riscos inerentes às atividades investigativas e produtivas no campo da biotecnologia.

O governo brasileiro tem auxiliado através de medidas legislativas e de fomento para aumentar e fortalecer a capacidade nacional de inovação em biotecnologia, especialmente a destinada para a área de saúde humana, com vistas a garantir à população de menor poder aquisitivo o acesso a medicamentos e serviços de saúde. Atualmente, podemos destacar a presença de empresas privadas, multinacionais e locais, e também de institutos de pesquisa públicos atuantes em P&D, produção e distribuição de produtos e serviços voltados para a saúde humana.

De maneira geral, observamos que o governo tem buscado uma maior participação de empresas e instituições de pesquisa privada na área de P&D em biotecnologia. Isso se deve ao fato de se tratar de uma área altamente multidisciplinar e de diversas aplicações nos mais variados setores de produção de bens e insumos, exigindo uma vasta gama entre os inúmeros ramos do conhecimento.

O que se pode observar então, é que esta área representa um mercado promissor e ainda pouco explorado pelo capital privado. Devido à dificuldade do governo gerir todo o ferramental científico envolvido nas atividades do ramo da biotecnologia, torna-se necessário o desenvolvimento de redes de relações entre firmas estabelecidas, novas empresas, universidades e centros de pesquisa públicos. O sucesso dessas redes de atividades e instituições depende de uma

legislação transparente e aceita pela sociedade, o que ainda não acontece com os marcos regulatórios da indústria de biotecnologia no Brasil.

É notório que a maior parte dos recursos voltados para atividades e investimentos em biotecnologia no país estão localizados em universidades e instituições públicas de pesquisa. A dificuldade de lidar com a burocracia do dinheiro público nestas instituições, muitas vezes é superada através das parcerias com a iniciativa privada. O governo, através de incentivos fiscais, atua de forma indireta no financiamento desses projetos.

7.1 COOPERAÇÃO BRASIL-CUBA

Atualmente, os Estados Unidos consomem 80% da produção mundial de anticorpos monoclonais, a Europa 15% e o resto do mundo apenas 5%. Cuba é o único país da América Latina que produz anticorpos monoclonais, e através da cooperação científica firmada entre Brasil e Cuba em 2004, espera-se fortalecer o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, garantindo o amplo acesso da população de ambos os países a biofármacos de alta tecnologia, a baixo custo (JORNAL DA CIÊNCIA, 2010).

Em julho de 2010, o Seminário Técnico-Científico Brasil-Cuba de Biotecnologia, estabeleceu uma plataforma de trabalho binacional, com participação do INCA, na qual o principal objetivo é a produção industrial de biofármacos para o tratamento do câncer, visto que os anticorpos monoclonais e as vacinas terapêuticas têm grande importância no arsenal de medicamentos eficazes utilizados em oncologia. O Nimotuzumab, por exemplo, desenvolvido em Cuba para combater tumor cerebral infantil, está sendo testado para ser aplicado também contra câncer de esôfago, câncer anal, câncer de colo do útero, etc. O INCA, reconhecido por seu papel governamental na avaliação e aprovação desses projetos, promoverá fóruns de discussão entre as partes envolvidas dos dois países para analisar questões técnicas e uma política nacional de bio-similares em oncologia. No que diz respeito às vacinas terapêuticas, tanto o CIGB quanto o INCA têm estudos a serem submetidos ao intercâmbio bilateral de informações (JORNAL DA CIÊNCIA, 2010).

Um dos desafios para incorporar produtos biotecnológicos ao sistema público de saúde é a redução de custos de produção, atualmente muito elevados. Acredita-se que a plataforma tecnológica de trabalho conjunto vai significar no Instituto a modificação de seu modelo de investigação (JORNAL DA CIÊNCIA, 2010).

7.2 LEI DE COMPRAS GOVERNAMENTAIS

A partir de abril de 2012 e pelos próximos cinco anos que se seguem, o governo federal, através do Decreto 7.713/2012 do Plano Brasil Maior, poderá pagar até 25% a mais na compra de medicamentos e produtos biológicos fabricados no país para utilização na rede pública de saúde. A margem máxima de preferência, prevista na Lei de Compras Governamentais³ do Plano Brasil Maior, foi uma das medidas de estímulo à indústria, que será aplicada aos medicamentos biológicos. (BRASIL MAIOR, 2012).

A adoção das margens permite ao governo federal usar o seu poder de compra para estimular a indústria nacional. A margem será de 20% para os medicamentos nacionais que possuem insumos nacionais ou importados na sua composição. Já para os medicamentos em desenvolvimento ou em condição de produção imediata, a margem será de 8%. Para estes casos, a margem será de apenas dois anos. Essa forma de incentivo econômico é adotada há anos por governos de países desenvolvidos como Estados Unidos e Japão. (BRASIL MAIOR, 2012).

7.3 FOMENTO À PRODUÇÃO DE BLOSSIMILARES

O Governo está disposto a reverter o déficit na balança comercial na área de medicamentos, que em 2011 foi maior que 4 bilhões de dólares. Com o auxílio do BNDES, o Planalto quer incentivar a pesquisa e a produção de biomedicamentos no país. É esperado, inicialmente, mais de 1 bilhão de reais em recursos do banco, por

³ A Lei de Compras Governamentais permite o pagamento de até 25% a mais nos processos de licitação por produtos manufaturados e serviços nacionais que atendam às normas técnicas brasileiras. Do contrário, na maioria das vezes o governo fica obrigado pela Lei de Licitações a pagar o menor preço, seja o produto nacional ou importado.

meio de linhas de crédito ou por participação direta do BNDESPar (braço de investimento privado da instituição). Ainda serão realizados investimentos para o desenvolvimento de novas tecnologias em laboratórios públicos que estiverem envolvidos em parcerias público-privadas (YARAK & COSTA, 2012).

É importante notar, que o objetivo do governo, não é investir inicialmente no desenvolvimento de produtos, e sim fomentar a produção de biossimilares – que são medicamentos biológicos similares aos que já existem no mercado. Esse processo é de elevada importância, visto que cria condições para a formação de capital intelectual, capacitação de mão-de-obra e aprimoramento tecnológico – passos necessários, segundo especialistas, para que o Brasil desenvolva no futuro, linhas de biofármacos inovadores. (YARAK & COSTA, 2012).

A entrada no mercado de biossimilares é vista como uma fonte de geração de um novo valor. Ela oferece um retorno financeiro a longo prazo, e uma base para a construção de uma plataforma de pesquisa e desenvolvimento para o futuro. Além disso, ela fornece acesso ao rápido crescimento em que o mercado de medicamentos biotecnológicos se encontra. O enorme potencial dos mercados farmacêuticos emergentes é a principal chave para muitas empresas investirem em biossimilares, apesar do alto investimento financeiro no curto prazo. (IMS HEALTH, 2011).

Até 2016, poderosos medicamentos biológicos como Herceptin, Enbrel, Humalog, MabThera, Remicade e Aranesp terão suas patentes expiradas, abrindo oportunidades à produção de biossimilares (VIEIRA, 2012). Dessa forma, as áreas terapêuticas mais visadas serão câncer, diabetes e artrite reumatoide, com foco nos Anticorpos monoclonais anti-TNF, anticorpos monoclonais oncológicos e insulinas (IMS HEALTH, 2011).

Uma das companhias que atuará em biossimilares é a Bionovis, recém-criada pelas farmacêuticas EMS, Hypermarchas, Aché e União Química. Com o investimento previsto de 500 milhões de reais, a empresa terá uma planta voltada ao abastecimento do mercado interno, sobretudo o SUS. De acordo com Odair Finotti, presidente da companhia: “Vários produtos estão começando a perder patente. O governo brasileiro está criando condições para a produção local e há um convite do governo para que a gente possa investir dentro do Brasil”. Outras quatro

empresas, Biolab, Cristália, Libbs e Eurofarma, embora ainda em fase preliminar, também decidiram aderir à iniciativa. (YARAK & COSTA, 2012).

Vale destacar que a farmacêutica EMS também possui parcerias com empresas estrangeiras, como é o caso da chinesa Biomabs, que fornecerá seis medicamentos biológicos e transferência de tecnologia para o Brasil. Outra parceria é com a sul-coreana Isu Abxis, que fornecerá à EMS a imiglucerase, utilizada por portadores da doença de Gaucher, e que atualmente representa um custo de R\$ 200 milhões para o MS fornecer através do SUS esse biofármaco necessário para o tratamento de 600 pessoas. (VIEIRA, 2012).

7.4 CONSTRUÇÃO DO CIPBR

Bio-Manguinhos/Fiocruz está construindo o Centro Integrado de Protótipos, Biofármacos e Reativos para Diagnósticos (CIPBR), que faz parte da política estratégica nacional de desenvolvimento em saúde. Os recursos do projeto são gerenciados pela Fiotec com o apoio da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e da Secretaria de Vigilância em Saúde e recursos do Fundo Tecnológico do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (Funtec/BNDES).

O CIPBR pretende produzir biofármacos, como a alfaepoetina humana recombinante (empregada contra anemia grave) e o antiviral alfainterferona 2b humana recombinante, além de reativos para diagnóstico laboratorial de diferentes doenças (PEREIRA, 2011).

O complexo reúne a planta de protótipos para que novas vacinas e biofármacos sejam desenvolvidos e a planta de produção de biofármacos e reativos para diagnóstico. O projeto integrado possibilitará melhor relacionamento entre as várias atividades, além da racionalização das operações e da manutenção técnica, acarretando redução destes custos. O CIPBR permitirá ainda a produção de lotes experimentais em condições de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e com qualidade assegurada para uso em estudos clínicos (PEREIRA, 2011).

A previsão de início das atividades no CIPBR é 2013.

7.5 INSTITUTO BUTANTAN

O Instituto Butantan, é atualmente responsável por 80% da produção nacional de vacinas e é o maior fornecedor de soros anti-peçonha no País. Tal realização somente foi possível devido aos investimentos em instalações e equipamentos para os laboratórios, que foram feitos com a colaboração do Ministério da Saúde, através do Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos, implementado em 1986, devido à crise no abastecimento de imunobiológicos ocorrida no início da década de 1980. (GADELHA & AZEVEDO, 2003).

Alguns dos frutos do excelente trabalho do Instituto são: seu soro antituberculoso, que, além de suprir o mercado nacional, é exportado para os EUA e o Canadá; e sua vacina recombinante para hepatite B, totalmente desenvolvida dentro da instituição e que abastece o SUS com um produto seguro, eficaz e barato (CHRISTANTE, 2008). Esse fato é um excelente exemplo da capacidade de produção e desenvolvimento na área de biotecnologia.

Além dos soros e vacinas, o Instituto Butantan tem investido em biofármacos para que o Ministério da Saúde possa distribuir às unidades de saúde em todo o Brasil para uso gratuito. Dois exemplos de grande função social são a Eritropoetina (utilizada em pacientes renais enquanto estão na fila de espera do transplante de rim) e Surfactante (utilizado em bebês prematuros que nascem com pulmões ainda não totalmente desenvolvidos por falta desta substância). Na maioria dos casos em que os pais não têm recursos para pagar o produto importado, estes bebês acabam falecendo. Hoje, isto representa cerca de 25.000 casos. A produção do surfactante pulmonar para bebês prematuros foi viabilizada por meio de uma parceria do Instituto Butantan com a FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - e a empresa Sadia (CANTER *et al*, 2008).

Com alto controle de qualidade aprovado pela Organização Mundial da Saúde, observando os princípios de biosegurança e bioética, o Instituto Butantan vem cumprindo sua função social na tríplice atividade de pesquisa científica, desenvolvimento & produção de imunobiológicos e educação aplicados à Saúde Pública (CANTER *et al*, 2008).

7.6 FIOCRUZ

A Fundação Oswaldo Cruz, por meio de suas unidades de produção e de pesquisa, Bio-Manginhos e Far-Manguinhos, tem desempenhado um papel de liderança nas atividades ligadas à saúde pública no Brasil. Assim como nos outros laboratórios de vacinas, as suas atividades de produção são basicamente orientadas para o mercado institucional através do Ministério da Saúde. No entanto, assim como o Butantã, o Instituto Oswaldo Cruz tem estabelecido uma política de aproximação com outras instituições de pesquisa congêneres no Brasil e no resto do mundo. No ano 2000 mantinham 56 convênios internacionais, sendo 16 no Continente Americano, 7 na Ásia, 23 na Europa, 1 na Oceania e 7 com instituições internacionais como a OMS, UNESCO e UNAIDS, entre outras. Três convênios são mantidos com a China e outros 3 com Israel. Estes convênios viabilizam relações de caráter técnico e financeiro com o ambiente externo à Instituição (MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2001).

8 RESULTADOS

Analisando seis dos medicamentos biológicos responsáveis pelo gasto de R\$ 2 bilhões pelo Ministério da Saúde em 2011, evidencia-se através do exposto na Tabela 3 que a maior parte dos biofármacos em destaque são anticorpos monoclonais, e embora possuam mecanismos de ação diferenciados, a indicação terapêutica dominante é artrite reumatoide, seguida de câncer.

Esta avaliação se faz relevante, visto que permite destacar a importância do desenvolvimento e produção de biofármacos voltados para o tratamento de artrite reumatoide e câncer. Espera-se que, se produzidos nacionalmente, o custo possa cair em até 90%. Uma plataforma de desenvolvimento de biossimilares também se mostraria estratégica, visto que dos 6 biofármacos aqui selecionados, quatro terão suas patentes expiradas até 2014 e os outros 2, Humira e Avastin, em 2017 e 2018, respectivamente.

Tabela 3 Principais Biofármacos adquiridos pelo MS em 2011.

BIOFÁRMACO	CLASSE	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
Humira (Adalimumabe)	Anticorpo monoclonal	Artrite reumatoide, psoriásica, idiopática juvenil, Doença de Crohn, e espondilite anquilosante.
Herceptin (Transtuzumab)	Anticorpo monoclonal	Câncer de mama metastático
Remicade (Infliximabe)	Anticorpo monoclonal	Artrite reumatoide, psoriásica, Doença de Crohn, espondilite anquilosante, e colite ulcerosa
Mabthera (Rituxan)	Anticorpo monoclonal	Linfomas não-Hodgkin, Artrite reumatoide e Leucemia linfóide crônica.
Enbrel (Etanercept)	Proteína de fusão	Artrite reumatoide e artrite crônica juvenil
Avastin (Bevacizumab)	Anticorpo monoclonal	Câncer metastático de cólon e inibidor de angiogênese

Elaboração própria.

Além da importância econômica, vale destacar-se aqui a importância a nível social. O Brasil tem aproximadamente 2 milhões portadores de artrite reumatoide e

essa doença constitui o segundo maior motivo de incapacidade para o trabalho. Já o câncer, é responsável por cerca de 13,7% das mortes registradas no país. Dessa forma reitera-se a necessidade que o Brasil tem de fornecer os tratamentos à população, bem como empenhar-se para reduzir o custo com importações, diminuindo o déficit na balança comercial de medicamentos.

Analisando a possível entrada da indústria farmacêutica nacional no campo biotecnológico através de experiências iniciais com biossimilares, observa-se que trata-se de uma excelente e promissora oportunidade. A exemplo do que sucedeu após a Lei 9.787 de 1999 (política de Genéricos), que foi capaz de ampliar o acesso e reduzir custos tanto para o consumidor final quanto para o Ministério da Saúde, espera-se que em função do vencimento das patentes de muitos biofármacos e atentas às margens de lucro que eles geram e o rápido crescimento desse mercado, muitas empresas farmacêuticas nacionais comecem a desenvolver biossimilares para entrar na briga por uma parcela desse mercado tão lucrativo. Algumas empresas já começaram a se mobilizar e formar parcerias, visto que o investimento inicial para produção de biofármacos é bem alto. A tabela 4 mostra as empresas incluídas nessas parcerias, e o investimento inicial pretendido.

Tabela 4 Parcerias para o desenvolvimento de biossimilares no Brasil

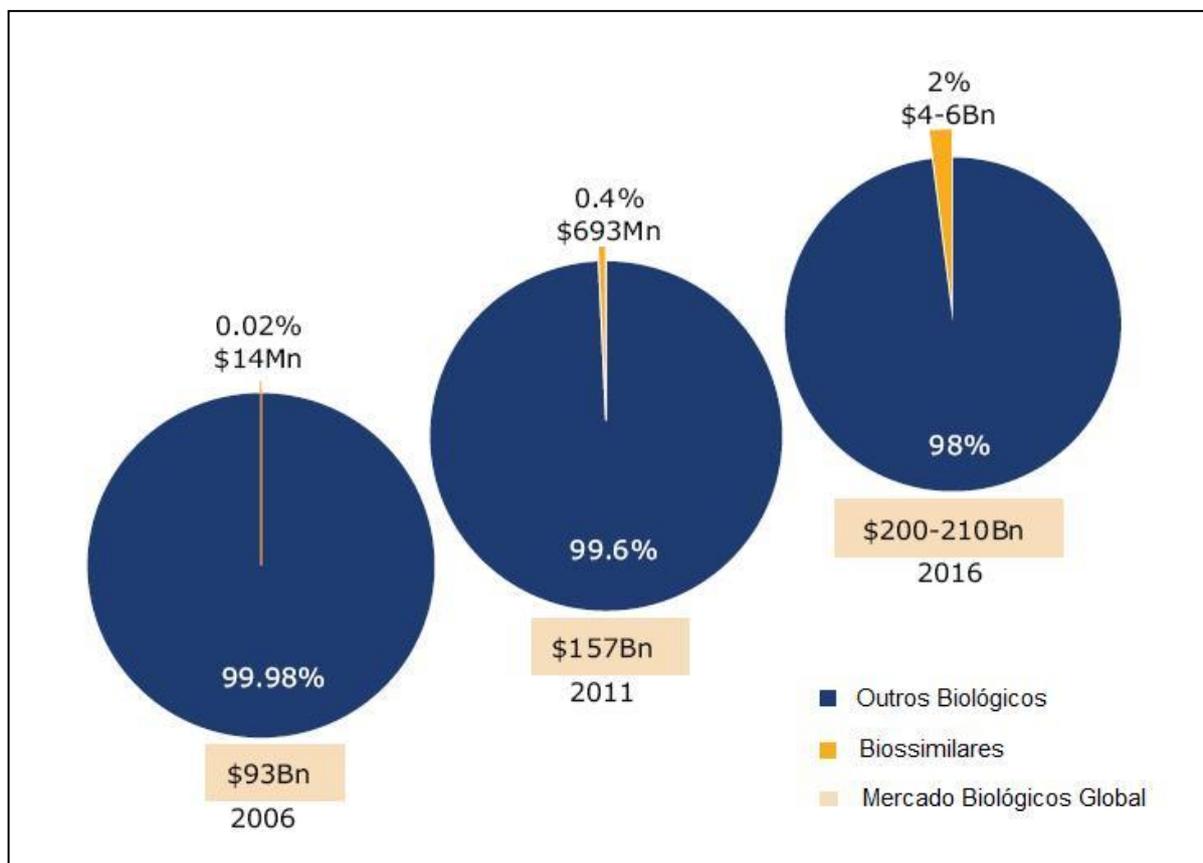
LABORATÓRIO	EMPRESAS PARCEIRAS	INVESTIMENTO PRETENDIDO
Bionovis	EMS, Aché, Hypermarchas e União Química	R\$ 500 milhões
Orygen Biotecnologia	Eurofarma, Cristália, Libbs, Biolab	R\$ 500 milhões

Elaboração própria.

Em relação ao mercado global, pode-se dizer que o movimento pelo desenvolvimento de biofármacos similares já está acontecendo. Em 2006 o mercado global de medicamentos biotecnológicos representava gastos de \$93 bilhões, os biossimilares eram apenas 0,02% do total. Em 2011, os gastos aumentaram para \$157 bilhões e os biossimilares passaram a ocupar 0,4% disso (693 milhões). A projeção para 2016 é que os biossimilares alcancem de 4 a 6 bilhões dos gastos previstos entre 200 e 210 bilhões, conforme Gráfico 7. Até 2016, o crescimento em biossimilares é considerado modesto, visto que a maioria dos medicamentos biológicos ainda estará protegida pela patente. (IMS HEALTH, 2012).

E expectativa é que o Brasil acompanhe o crescimento global de biossimilares.

Gráfico 7 – Gastos com medicamentos biológicos: 2006 a 2016



Fonte: IMS HEALTH, 2012.

9 CONCLUSÃO

Observou-se que a estrutura de pesquisa e produção que o Brasil possui ainda está em desenvolvimento, e que alguns fatores como a carência de profissionais em áreas específicas, a falta de produção nacional de equipamentos e materiais, e poucas parcerias entre o setor público e privado, podem ser decisivas na obtenção do sucesso na produção e desenvolvimento de biofármacos no território nacional.

Em 1986, o Programa de Autossuficiência Nacional em Imunobiológicos, tornou o Brasil capaz de fornecer vacinas para as principais doenças evitáveis por imunização. Tal realização somente foi possível devido aos investimentos em instalações e equipamentos para os laboratórios, que foram feitos com a colaboração do Ministério da Saúde. Esse fato é um excelente exemplo da capacidade de produção e desenvolvimento na área de biotecnologia.

A expiração de patentes ao longo desta década dos principais biofármacos utilizados no tratamento de câncer, diabetes e artrite reumatoide, abre significativas oportunidades para o desenvolvimento de biossimilares no Brasil. A experiência em biossimilares é vista como uma ferramenta importante para que o país forme capital intelectual, capacite mão-de-obra e aprimore o arcabouço tecnológico para que no futuro seja capaz de desenvolver uma plataforma de pesquisa e desenvolvimento em biofármacos.

O Brasil possui uma boa estrutura de pesquisa na área de biotecnologia, no entanto, as entraves que existem precisam ser resolvidas para alavancar o desenvolvimento de biofármacos nacionais. É necessário desenvolver e reter profissionais qualificados para trabalhar com essa tecnologia, garantir o suprimento de equipamento e materiais, estreitar as parcerias e cooperações entre o setor público e o privado, e diminuir o tempo para aprovação dos produtos pelas agências reguladoras.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. **Panorama Setorial Biotecnologia**: 2010. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Paginas/estudo.aspx?f=Biotecnologia>> Acesso em: 15 nov. 2012.

ANTUNES, A; EBOLE, M. de F.; PEREIRA JR, N. **Gestão em Biotecnologia**. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais Ltda., 2006.

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 449, de 8 de julho de 2002. **Diário Oficial da União** nº 130, Brasília, DF, 9 de julho de 2002. Seção 1, p. 77-79.

BRASIL. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL MAIOR. Compras governamentais de R\$ 8 bilhões irão priorizar produtos nacionais. 27 jun. 2012. Disponível em: <<http://www.brasilmaior.mdic.gov.br/noticia/index/institucional/id/1543>> Acesso em 25 set. 2012.

BUCKEL, P. **Recombinant proteins for therapy**. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 17, p. 450-456, 1996.

BUTLER, M. **Animal cell cultures: recent achievements and perspectives in the production of biopharmaceuticals**. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, v.68, n. 3, p. 283-91, 2005.

CANTER, H.M.C.; Perez Junior, J.A.; HIGASHI, H.G.; GUIDOLIN, R.R. **Soros e vacinas**, 2008. Disponível em: <http://www.infobibos.com/Artigos/2008_2/SorosVacinas/index.htm>. Acesso em: 15 jun. 2012.

CASTILHO, L. R., MEDRONHO, R. A. **Animal cell separation In: Animal Cell Technology: from Biopharmaceuticals to Gene Therapy** ed.London: Taylor & Francis, p. 273-293, 2008.

CHRISTANTE, L. A era das terapias biológicas. **Revista Médica**, n. 6, 2008. Disponível em: <<http://www.segmentofarma.com.br/portal/textos.asp?codigo=11227>>. Acesso em: 2 jun. 2012.

DELGADO, I. G. & ARCURI, R. B. Um pacto pela saúde e pelo desenvolvimento. **Valor Econômico**, 26 fev. 2013. Disponível em: <<http://clippingmp.planejamento.gov.br/cadastros/noticias/2013/2/26/um-pacto-pela-saude-e-pelo-desenvolvimento>>. Acesso em: 27 fev. 2013.

ERNST & YOUNG. **Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2007**, 2007.

EVALUATE PHARMA. *World Preview to 2016*, 2010.

FIALHO, S. L., & SANTOS, R. M.. **Nanopartículas**. Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento, n.37, 2007.

GADELHA, C. & AZEVEDO, N. Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, vol. 10, suplemento 2, 2003. Disponível em: <http://www.coc.fiocruz.br/hscience/vol10_suplemento_2.htm>. Acesso em: 25 set. 2012.

GOMES, F.R. **A Regulamentação das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Biotecnológicos**. Brasília: Fiocruz, Monografia de Especialização – Programa de Direito Sanitário, 2007. Disponível em: <http://prodisa.fiocruz.br/?page_id=171>. Acesso em: 31 jan. 2012.

JORNAL DA CIÊNCIA. Brasil e Cuba firmam novos projetos em biotecnologia. **Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência**, 18 ago. 2010. Disponível em <<http://www.jornaldaciencia.org.br/Detailhe.jsp?id=72897>>. Acesso em: 25 set. 2012.

LAGE, A. **Global Pharmaceutical Development and Access: Critical Issues of Ethic and Equity**. MEDICC Review, Vol 13, No 3, July 2011.

IMS HEALTH. **Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape**, 2011.

IMS HEALTH. **The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016**, 2012

MELO, C. A.. Biofármacos no Brasil. **Facto Abifina**, Rio de Janeiro, Edição n. 26, jul/ago 2010. Disponível em: < <http://www.abifina.org.br/factoNoticia.asp?cod=384>>. Acesso em: 15 fev. 2012.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Avaliação das Potencialidades e dos Obstáculos à Comercialização dos Produtos de Biotecnologias no Brasil**, Brasília, DF, 2001. Disponível em: <http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetailheObraForm.do?select_action=&co_obra=18299>. Acesso em: 25 set. 2012.

NORTE, L. C. **Avaliação da utilização de membranas troca-iônica na purificação de eritropoetina humana recombinante**. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, Dissertação de mestrado, 2007. Disponível em: <<http://arca.icict.fiocruz.br/handle/icict/5810>>. Acesso em: 10 jan. 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Estratégia de Cooperação Técnica da OPAS/OMS com a República Federativa do Brasil, 2008-2012**. Brasília, 2007.

PEREIRA, R. Novo prédio concentrará produção de reativos e biofármacos. **Bio-manguinhos/Fiocruz**, 2011. Disponível em <<http://www.bio.fiocruz.br/index.php/novo-predio-concentrara-producao-de-reativos-e-biofarmacos>> Acesso em: 25 dez. 2012.

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

<http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Setor/Complexo_Petroquimico/200903_10.html>. Acesso em: 11 abr. 2012.

REIS, C.; PIERONE, J. P.; SOUZA, J. O. B. de. Biotecnologia para saúde no Brasil. **BNDES Setorial**, 32, p. 193-230, set. 2010. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Setor/Saude/201009_6.html>. Acesso em: 11 abr. 2012.

ROCHA, J. C. C. da. Para onde caminha a oncogenética – Oportunidades e Desafios. **Revista Onco**, ano 2, n. 8, 2011. Disponível em: <<http://revistaonco.com.br/edicao-virtual/edicao-n%C2%B0-8-ano-ii/>>. Acesso em: 15 nov. 2012.

VIEIRA, A. Existe vida além dos genéricos? **Época Negócios**, 2012. Disponível em: < <http://epocanegocios.globo.com/Informacao/Dilemas/noticia/2012/03/existe-vida-alem-dos-genericos.html>>. Acesso em: 20 jan. 2013.

VISIONGAIN. ***Biosimilars and Follow-On Biologics Report: The Global Outlook 2010-2025***, 2010.

YARAK, A.; COSTA, A. C. Governo prepara frente bilionária de investimentos em biogênicos. **Revista Veja**, 2012. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/economia/governo-prepara-frente-bilionaria-de-investimentos-em-biogenicos>>. Acesso em 1 mai. 2012.

WALSH, G. ***Biopharmaceutical benchmarks 2006***. *Nature Biotechnology*, v. 24, n.7, p. 769-776, 2006.

WURM, F. M.. ***Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells***. *Nature Biotechnology*, 22, p. 1393-1398, 2004.