



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

I&D NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: GESTÃO E CUSTOS

Trabalho submetido por
Mariana Mira Duarte Amaro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

I&D NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: GESTÃO E CUSTOS

Trabalho submetido por
Mariana Mira Duarte Amaro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Miguel Garcia

novembro de 2017

“Try one, two, three times and if possible try the fourth, fifth, and as many times as necessary. Just do not give up on the first attempts, persistence is a friend of conquest.

If you want to get where most do not go, do what most do not.”

Bill Gates

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz pela formação que proporciona a todos os seus alunos e pela forma como me fez sentir em casa durante os últimos 5 anos.

A todos os Docentes que contribuíram para a minha formação, através da partilha do seu conhecimento e disponibilidade constante. Um agradecimento especial ao Professor Doutor Miguel Garcia pela sua disponibilidade, orientação e apoio, que só assim tornou possível a realização desta monografia.

Agradeço do fundo do coração à minha família. Principalmente ao meu pai e à minha mãe, pois sem eles todo este percurso teria sido impossível de realizar. Obrigada pelo apoio incondicional, não só nestes 5 anos, mas desde sempre. Será impossível conseguir retribuir tudo o que fizeram por mim, tudo o que estava ao vosso alcance e tudo o que não estava. Muito obrigada!

Aos meus amigos da faculdade, pela sua amizade, por todos os bons momentos partilhados e pelo seu apoio constante nos piores momentos. Foram a minha segunda família durante estes 5 anos e sei que ficarão para a vida. Às minhas colegas e amigas Natacha Teslyak, Maria Inês Soares e Sara Cunha, por estarem sempre presentes. Obrigada pelo apoio que me deram em tantos momentos que precisei, pela vossa ajuda constante e claro pela amizade que construímos. Com vocês todo este percurso se tornou mais fácil.

Aos meus amigos de Santarém, pela amizade, apoio, paciência e crescimento pessoal que me proporcionaram e, ainda por me desencaminharem nos momentos em que mais – ou por vezes menos – precisei. Obrigada a todos vocês!

A todos os presentes e, infelizmente, aos já ausentes, o meu eterno obrigada! Guardarei para sempre um pouco de todos vós no meu coração.

Resumo

Atualmente, existem inúmeras empresas farmacêuticas focadas na inovação de entidades moleculares, conduzindo à Investigação e Desenvolvimento (I&D) de novas terapêuticas que permitem salvar e prolongar vidas. No entanto, apesar dos incentivos que a inovação proporciona ao setor farmacêutico, o número de novas entidades moleculares mantém-se constante, o que reflete as limitações do atual procedimento de I&D.

Por outro lado, o investimento da Indústria Farmacêutica neste processo tem vindo a aumentar, sendo atualmente estimados gastos de aproximadamente 1.172€ milhões para desenvolver uma única entidade molecular inovadora. Ao mesmo tempo, a dificuldade de retorno sobre o investimento de medicamentos já comercializados, origina volumes de vendas inferiores e leva à representação do investimento de I&D como uma grande percentagem das receitas da Indústria Farmacêutica.

Para uma melhor compreensão do atual estado do setor farmacêutico, foi essencial a pesquisa de literatura que evidenciasse a razão do aumento do investimento em I&D, o seu significado num ponto de vista financeiro e como a Indústria Farmacêutica tem vindo a gerir as adversidades responsáveis pela diminuição da produtividade.

A análise dos métodos de gestão utilizados, através da partilha de conhecimento intelectual e/ou tecnológico – por parcerias, fusões e aquisições – demonstraram resultados positivos para a evolução da pesquisa de novos tipos de moléculas, incluindo os medicamentos biológicos.

Na vertente financeira, tornou-se essencial a realização de uma análise do setor Farmacêutico dos anos 2015 e 2016, de modo a perceber a origem dos elevados gastos em I&D, bem como outros importantes fatores envolvidos na rentabilidade de uma empresa.

A necessidade de mudança do processo de I&D da Indústria Farmacêutica tornou-se uma prioridade na medida em que só assim se atingirá a sustentabilidade do setor farmacêutico.

Palavras-chave: indústria farmacêutica; investigação e desenvolvimento; parcerias; custos de investimento.

Abstract

Nowadays, there are several pharmaceutical companies which are focused on the discovery of New Molecular Entities (NME), leading to the Research & Development (R&D) of new drugs that save lives and prolong lives. However, despite the incentives that innovation provides to the Pharmaceutical sector, the number of NME has remained constant, reflecting the limitations of the current R&D process.

On the other hand, the Pharmaceutical Industry's investment in this process has been increasing, with a current estimate of approximately 1.172€ million spent to develop a single innovative molecular entity. At the same time, the difficulty to generate returns on the investments on previously commercialized drugs, results in lower sales volumes and leads to R&D representing a larger percentage of the revenues of the Pharmaceutical Industry.

To better understand the current status of the Pharmaceutical sector, it was essential to conduct a literature review that would make evident the reason for the increase of the investment in R&D, its significance from a financial point of view and how the Pharmaceutical Industry has managed the difficulties responsible for the decrease of productivity.

The analysis of the management methods used, through the sharing of intellectual and/or technological knowledge – via partnerships, mergers and acquisitions – show positive results for the evolution of the research of new types of molecules, including biological drugs.

On the financial side, it was essential to analyse the pharmaceutical sector in the years 2015 and 2016, so as to understand the origin of the high spending in R&D, as well as other important factors contributing to a company's profitability.

The need for change in the R&D process has become a priority because only in that way will it be possible to attain profitability for the pharmaceutical sector.

Key words: pharmaceutical industry; research and development; partnership; investment costs.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
1. Introdução	13
2. A Indústria Farmacêutica	17
2.1. Contextualização	17
2.2. A Economia em Portugal referente ao setor em Saúde	19
3.2. Fases e estrutura da Investigação e Desenvolvimento	25
3.3. Guidelines	32
3.3.1. Boas Práticas de Laboratório (BPL)	32
3.3.2. Boas Práticas Clínicas (BCP)	32
3.3.3. Boas Práticas de Fabrico (BPF)	33
4. Modelos de Gestão e Custos da I&D	35
4.2. Modelos de Gestão	40
4.2.1. Contratos de <i>Licensing</i>	42
4.2.2. <i>Co-development</i>	44
4.2.5. <i>Mergers and Acquisitions (M&A)</i>	52
4.3. Custos	55
5. Perspetivas da I&D no setor farmacêutico	65
6. Conclusão	69
7. Bibliografia	73
8. Anexos	

Índice de Figuras

Figura 1 – (a): investimento no processo de I&D por parte da Indústria Farmacêutica em Portugal, entre 2010 e 2014; (b): número de novas entidades moleculares aprovadas pelo Infarmed, entre 2010 e 2014. [Adaptado de (APIFARMA, 2014; Infarmed I.P., 2017)].....	19
Figura 2 – Ciclo de resultados da I&D da Indústria. [Adaptado de (Dickson & Gagnon, 2004)].....	23
Figura 3 – Processo de I&D da Indústria Farmacêutica esquematizado. [Adaptado de (APIFARMA, 2016)].....	27
Figura 4 – Número de pedidos de AIM e aprovação de medicamentos entre 2010 e 2014. [Adaptado de (Infarmed I.P., 2014)]	29
Figura 5 – Percentagem de investimento necessário para cada fase do processo de I&D de uma nova entidade molecular. [Adaptado de (APIFARMA, 2013)]	30
Figura 6 – (a) Modelo tradicional do processo de I&D e (b) Modelo Quick win, fast fail proposto pelo autor. [Adaptado de (Paul et al., 2010)].....	30
Figura 7 – Esquema dos três grandes fatores para a otimização do processo de I&D. [Adaptado de (Paul et al., 2010)].....	36
Figura 8 – Número de Novas Entidades Moleculares aprovadas pela FDA, entre 2010 e 2017 (dados até 28/09/2017). [Adaptado de (FDA, 2017)].....	36
Figura 9 – Pharmaceutical value equation. [Adaptado de (Paul et al., 2010)]	37
Figura 10 – Índice de crescimento de biotechs, entre 2007 e 2017. [Adaptado de (Morrison & Lähteenmäki, 2017)]	48
Figura 11 - Probabilidade (a) e período (b) de transição entre as fases do processo de I&D, de biotechs e da Indústria Farmacêutica. [Adaptado de (Powell, 1998)]	49
Figura 12 – Inbound e Outbound Open Innovation no processo de I&D. [Adaptado de (Bianchi et al., 2011)]	50
Figura 13 – M&A entre 1986 e 2015. [Retirado de (Richman et al., 2017)]	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Dados da Economia em Portugal, entre 2010 e 2017, no setor da Saúde. [Adaptado de (Banco De Portugal, 2017; INE, 2017; PORDATA, 2017-a, 1017-b)]	20
Tabela 2 – Resultados obtidos para o estudo da produtividade da Indústria Farmacêutica, através da Equação de Valor Farmacêutico. [Adaptado de (Paul et al., 2010)]	38
Tabela 3 – Volume de vendas globais, volume de vendas de fármacos e quociente entre o volume de vendas globais e o volume de vendas de fármacos das dez empresas farmacêuticas, correspondente aos anos de 2015 e 2016, em milhões de dólares (\$).	58
Tabela 4 – Volume de vendas globais, resultado operacional, rentabilidade originada a partir do quociente entre os resultados operacionais e o volume de vendas, e fluxo de caixa das dez empresas farmacêuticas, correspondente aos anos de 2015 e 2016, em milhões de dólares (\$).	59
Tabela 5 – Volume de vendas globais, resultados económicos e <i>performance</i> originada a partir do quociente entre os resultados económicos e o volume de vendas das dez empresas farmacêuticas, correspondente aos anos de 2015 e 2016, em milhões de dólares (\$).	61
Tabela 6 – Volume de vendas globais e de fármacos, investimento em I&D global e de fármacos, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas globais, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas de fármacos e quociente entre investimento em I&D de fármacos e investimento em I&D global, das dez empresas farmacêuticas, correspondente ao ano de 2015, em milhões de dólares (\$).	62
Tabela 7 – Volume de vendas globais e de fármacos, investimento em I&D global e de fármacos, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas globais, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas de fármacos e quociente entre investimento em I&D de fármacos e investimento em I&D global, das dez empresas farmacêuticas, correspondente ao ano de 2016, em milhões de dólares (\$).	63

Tabela 8 – Valores estimados do volume de vendas e investimento no processo de I&D de dez Indústrias Farmacêuticas, no ano de 2022 e respectivas diferenças entre 2016 e 2022. [Adaptado de (EvaluatePharma, 2017)].....	65
Tabela 9 – Estimativa do investimento no processo de I&D entre 2016 e 2022. [Adaptado de (EvaluatePharma, 2017)]	66
Tabela 10 – Queda de patentes entre 2016 e 2022 e percentagem estimada de risco para o mercado. [Adaptado de (EvaluatePharma, 2017)].....	67

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BCE – Banco Central Europeu

DGS – Direção Geral de Saúde

EM – Estado-membro

EMA – European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)

FDA – U.S. Food & Drug Administration

I&D – Investigação e Desenvolvimento

M&A – Mergers and Acquisitions

NEM – nova entidade molecular

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

R&D – Research and Development

SMUH-AIM – Submission of marketing authorisation applications

SNS – Serviço Nacional de Saúde

1. Introdução

A Diretiva 2004/27/CE define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças em seres humanos (...) utilizada ou administrada (...) com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ao exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica”. (*Jornal Oficial da União Europeia*, 2004)

A função da Indústria Farmacêutica nasceu da necessidade da produção de medicamentos e cresce através do desenvolvimento de terapêuticas inovadoras que solucionam necessidades da sociedade, as quais sofrem mudanças com o tempo. (“APIFARMA,” 2017-a)

No início do século, a maior percentagem de mortalidade relacionava-se com doenças infecciosas, já atualmente as doenças crónicas representam a maior causa de mortalidade nos países ocidentais, como o caso de Portugal. Segundo o Plano Nacional de Saúde (2010), estas doenças representam 40 a 45% do total de doenças presentes em Portugal, o que vem determinar um grave problema social e económico para o país. (Direção Geral da Saúde, 2010; *Juventude e desporto: a importância de um estilo de vida activo*, 2004)

As principais mudanças visíveis no que respeita a saúde da sociedade contemporânea são o envelhecimento crescente da população a uma escala mundial, onde se preconiza o seu contínuo aumento, devido ao decréscimo da taxa de natalidade e ainda diminuição da taxa de mortalidade que vem ao encontro do aumento exponencial da esperança média de vida à nascença. Em segundo lugar, os hábitos sociais, como o emergente problema do sedentarismo, evidente pelo elevado número de indivíduos fisicamente inativos, que se estima ser aproximadamente metade de toda a população portuguesa, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). (“OMS: Inatividade física em Portugal pode custar 900 milhões de euros,” 2017)

Estes fatores e muitos outros são as primordiais causas do aparecimento e crescimento de doenças crónicas que se tornam a maior preocupação dos países desenvolvidos. São efetuadas, deste modo, diversas medidas políticas para que a sociedade contrarie o crescimento dos fatores de risco associados a doenças crónicas e que, por sua vez, possua o maior número possível de anos de vida saudáveis e livres de doença. (DGS, 2016)

É por esta razão que atualmente o setor Farmacêutico assume o seu principal foco no desenvolvimento de terapêuticas que proporcionem soluções para doenças crônicas. Com estas mudanças e, devido à complexidade em que se assentam as mesmas, a Indústria Farmacêutica vê-se obrigada não só a desenvolver novos métodos de Investigação e Desenvolvimento (I&D) – também eles mais complexos –, como a cumprir regulamentações mais exigente por parte das entidades reguladoras, que obrigam à realização de estudos de desenvolvimento com uma maior amostragem, tanto como um período temporal alargado para a sua realização, para que se possam perceber os efeitos adversos raros e efeitos secundários tardios. (Scherer, 2011)

Até aos anos 2000, o mercado de genéricos representava uma percentagem inferior a 0,5% no mercado farmacêutico. O Decreto-Lei 81/ 90, de 12 de março foi o primeiro diploma legal a regular a produção, Autorização de Introdução no Mercado, distribuição, preço e comparticipação dos medicamentos genéricos, dando deste modo origem à evolução dos medicamentos genéricos no mercado. (“APIFARMA,” 2017-b)

A colocação de um medicamento genérico no mercado, obriga a uma diminuição do preço do medicamento de referência, por parte da Indústria Farmacêutica, dado o baixo custo dos medicamentos genéricos e a competitividade que isso lhe traz. Existindo sempre uma grande dificuldade em retornar o investimento da I&D de um medicamento, aquando a queda de patente, torna-se ainda mais difícil para a Indústria Farmacêutica o este retorno. (Nishijima, 2008)

Em Portugal, os medicamentos genéricos ainda ocupam uma pequena percentagem do total de medicamentos comercializados, devido à proteção por patente que muitas novas entidades moleculares possuem, a qual tem uma duração aproximada de 20 a 25 anos. (Pereira & Vilares, 2014)

Dados dos EUA demonstram que, entre 2010 e 2014, a finalização do período de determinadas patentes pôs em risco \$209 bilhões de volume de vendas da Indústria Farmacêutica, de onde \$113 resultaram de vendas perdidas para o genérico substituto. (Paul et al., 2010)

Pelo exposto, na globalidade, a Indústria Farmacêutica tem dificuldade em atingir níveis favoráveis de produtividade, com a I&D a representar um processo cada vez mais complexo e a refletir uma elevada percentagem das despesas do setor, dificultando o

retorno sobre o investimento e a produção de novas entidades moleculares que solucionem as necessidades da sociedade. (Paul et al., 2010)

2. A Indústria Farmacêutica

2.1. Contextualização

Os primeiros fármacos tiveram origem em recursos naturais, a partir de extratos de ervas, plantas, raízes e fungos. (Jones, 2011)

O isolamento e purificação dos princípios ativos das plantas representavam um grande desafio para os químicos analíticos e boticários. Em 1805 foi caracterizado o primeiro fármaco, por Friedrich Willhelm Serturner, a Morfina, a partir do isolamento do ácido mecónico do ópio, o que permitiu determinar os efeitos farmacológicos e toxicologia da mesma. A partir deste ano, foram isolados vários compostos, tanto a partir do ópio – como a codeína e papaverina – como a partir de outras plantas. (Jones, 2011)

Só em 1869, foi sintetizado o primeiro fármaco – hidrato de cloral – utilizado pelas suas propriedades sedativas e hipnóticas. (Jones, 2011)

Deste modo, os químicos analíticos e boticários produziam e dispensavam diversos compostos de plantas com o objetivo de curar os doentes, conforme os seus sinais e sintomas. (Jones, 2011)

Estas descobertas deram procedência ao foco no estudo da farmacologia e toxicologia, com um papel proeminente na evolução da investigação e desenvolvimento de fármacos realizada em farmácias, laboratórios universitários ou pequenas empresas químicas. Com o avanço das descobertas, mostrou-se uma necessidade em criar, a partir das instituições mencionadas anteriormente, uma especialização apenas no ramo da investigação e desenvolvimento de fármacos, levando à conceção da Indústria Farmacêutica. (Drews, 2000)

Em Portugal, a Indústria Farmacêutica começou a desenvolver-se na última década do séc. XIX. O primeiro dos mais importantes marcos foi a constituição da Companhia Portuguesa Higiene, fundada em 1891. Esta, introduziu em Portugal o fabrico de grânulos dosimétricos e em 1893 o fabrico de comprimidos. Até aqui, os fármacos eram produzidos em função de cada doente, em farmácias de oficina, as quais, a partir do séc. XX, deram origem à criação de laboratórios. (Melorose, Perroy, & Careas, 2014)

Atingiu-se, assim, uma época conhecida como semi-industrial, onde os medicamentos eram produzidos em série. (Melorose et al., 2014)

A maior evolução das Indústrias deu-se no início da 1ª Guerra Mundial, dada a difícil importação de medicamentos, mas só a partir de 1930 estas se tornaram semelhantes ao que são hoje, devido à procura de novas técnicas e melhoria das já existentes, maior investimento na formação dos funcionários e criação de regulamentações por parte dos governos. (Melorose et al., 2014)

O processo de I&D sofreu significativas mudanças e, atualmente, a produção e comercialização de fármacos é a principal responsabilidade da Indústria Farmacêutica. (Taylor, Drummond, Salkeld, & Sullivan, 2004)

A aprovação de Autorização de Introdução no mercado é o principal método de regulação e controlo de um medicamento, sendo apenas realizada quando são apresentadas à entidade reguladora evidências de qualidade, segurança e eficácia do medicamento. (Taylor et al., 2004)

O primeiro sistema de saúde a conceder obrigatoriedade na apresentação de análise custo-efetividade aquando a submissão do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) foi a Austrália, em 1993. Após a implementação desta regulamentação, muitos outros países consideraram a importância da economia na aprovação dos medicamentos e tornaram também obrigatória esta análise, onde se inclui o sistema de saúde de Portugal. A análise custo-efetividade tem como objetivo demonstrar evidências do aumento da vantagem terapêutica de um medicamento, em comparação com as terapêuticas já utilizadas, em concordância com os seus custos. (Taylor et al., 2004)

A implementação desta análise tornou mais difícil a comercialização de um medicamento, com a necessidade de redução de custos e/ ou compostos inovadores que superem os já existentes. (Kola & Landis, 2004)

Deste modo a importância da inovação e a contínua necessidade da Indústria em aumentar o número de novas entidades moleculares, ditam a necessidade de efetuar mudanças significativas na gestão do setor. (Kola & Landis, 2004)

2.2. A Economia em Portugal referente ao setor em Saúde

A entidade reguladora do medicamento em Portugal é o Infarmed, responsável pelo controlo de ações legislativas em saúde baseadas na aprovação e comercialização de medicamentos, formação do custo de medicamentos regradas, necessidade de comparticipação através do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e regras de prescrição. (Pereira & Vilares, 2014)

Portugal é considerado um dos países com maior número de ações legislativas, como resultado da sua Economia atual. (Pereira & Vilares, 2014)

Os gastos da Indústria Farmacêutica concentram-se maioritariamente no investimento em I&D de novas entidades moleculares, no entanto, o número de aprovações destas pelo Infarmed não traduz os gastos (Figura 1). Entre 2010 e 2014, como se pode observar no Figura 1 (a), foram investidos em Portugal, pela Indústria Farmacêutica, no total 414,6€ milhões no processo de I&D, com uma média anual de 82,92€ milhões. O ano em que se atingiu um maior pico foi 2012, com o valor de 89,5€ milhões e o ano com menor investimento 2014, com 75,1€ milhões.

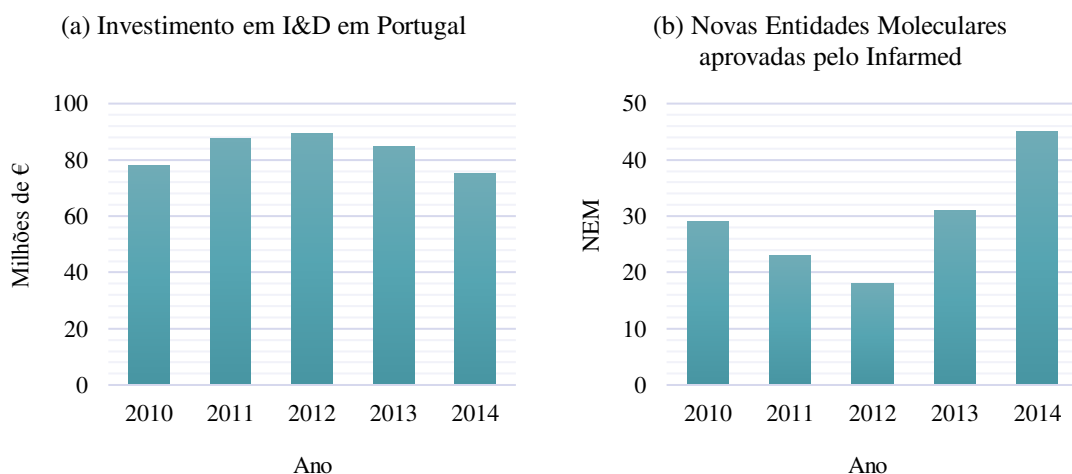


Figura 1 – (a): investimento no processo de I&D por parte da Indústria Farmacêutica em Portugal, entre 2010 e 2014; (b): número de novas entidades moleculares aprovadas pelo Infarmed, entre 2010 e 2014.

[Adaptado de (APIFARMA, 2014; Infarmed I.P., 2017)]

Com a assinatura do “Memorando de Entendimento”, em 2011, entre o BCE, a Comissão Europeia e o Fundo Monetário Internacional, o Governo português comprometeu-se a efetuar significativas reduções dos custos no sector da saúde. Segundo dados da OCDE, em 2011, a média per-capita com despesas com a saúde em Portugal era de 1.907€, enquanto nos países da OCDE se cifrava em 2.412€. (Ministros do Eurogrupo & Ecofin, 2011)

A contenção dos custos para controlar a despesa pública no setor da saúde, compreendeu essencialmente três vertentes: regular e conter a procura dos serviços; ajustar os orçamentos; racionalizar os custos, seja nos medicamentos, cuidados ambulatoriais, hospitalizações, serviços administrativos ou redução da rubrica de salários do pessoal do setor. (Ministros do Eurogrupo & Ecofin, 2011)

Podemos verificar na Tabela 1 o alcance da contenção com as despesas em saúde no período em que o referido “Memorando de Entendimento” vigorou em Portugal.

Tabela 1 – Dados da Economia em Portugal, entre 2010 e 2017, no setor da Saúde. [Adaptado de (Banco De Portugal, 2017; INE, 2017; PORDATA, 2017-a, 2017-b)]

Ano	PIB Nacional	Total Bruto em Despesas em Saúde	Diferença em valor de Despesas em Saúde 2010	Diferença percentual de Despesas de Saúde 2010	Diferença em valor de Despesas em Saúde 2011	Diferença percentual de Despesas de Saúde 2011
2010	179.930	17.633	-	-	-	-
2011	176.167	16.736	-897	-5,09%	-	-
2012	168.398	15.661	-1.972	-11,18%	-1.075	-6,42%
2013	170.269	15.494	-2.139	-12,13%	-1.241	-7,42%
2014	173.079	15.577	-2.056	-11,66%	-1.159	-6,92%
2015	179.809	15.823	-1.810	-10,26%	-913	-5,45%
2016	184.931	16.644	-989	-5,61%	-92	-0,55%
2017	188.259	16.943	-690	-3,91%	207	1,02%

Entre o ano de início do “Memorando” – 2011 – e 2014 verificamos uma diminuição das despesas em saúde de 6,92%, com um pico de redução no auge da crise – 2013 – correspondente a 2.139€ milhões, uma diminuição de 12,13%. Os efeitos dos constrangimentos que advém dos cortes orçamentais ultrapassam de forma significativa

o limite temporal do acordo, já que em 2017 se prevê uma diminuição de 690€ milhões relativamente aos gastos em saúde no ano de 2010. (Ministros do Eurogrupo & Ecofin, 2011)

No que concerne à política do medicamento foram introduzidas diversas medidas que visaram a redução do preço dos fármacos, nomeadamente através da centralização de compras hospitalares e maior rigor na formação dos preços. Os impactos a longo prazo destas medidas ainda não são conhecidos, pelo que urge garantir o acompanhamento contínuo e permanente dos diferentes indicadores e estatísticas neste domínio, a fim de se obterem sinais e indícios do impacto dos constrangimentos económicos e das atuais políticas de saúde implementadas, na qualidade do acesso e dos cuidados com a saúde da sociedade. (Ministros do Eurogrupo & Ecofin, 2011)

3. Processo de Investigação e Desenvolvimento

3.1. Em que consiste a Investigação e Desenvolvimento e qual a sua importância para a Indústria Farmacêutica

A relação entre o número de novos fármacos aprovados e o custo cumulativo para a concretização dos mesmos é um dos critérios mais importantes na avaliação do processo de Investigação e Desenvolvimento. Por esta razão, o grande objetivo da Indústria Farmacêutica baseia-se na comercialização de terapêuticas que proporcionem soluções às necessidades da sociedade e obter a partir destas um retorno sobre o investimento, isto é, espera-se que o capital investido sobre a I&D seja devolvido após a aprovação e comercialização do medicamento. (Schuhmacher, Gassmann, & Hinder, 2016)

O crescimento económico depende, deste modo, da inovação na Indústria Farmacêutica e, por sua vez, a inovação depende do processo de Investigação e Desenvolvimento e dos seus resultados (Figura 2). (“Lower public R&D spending and protectionist risks may pose a threat to innovation,” 2017)

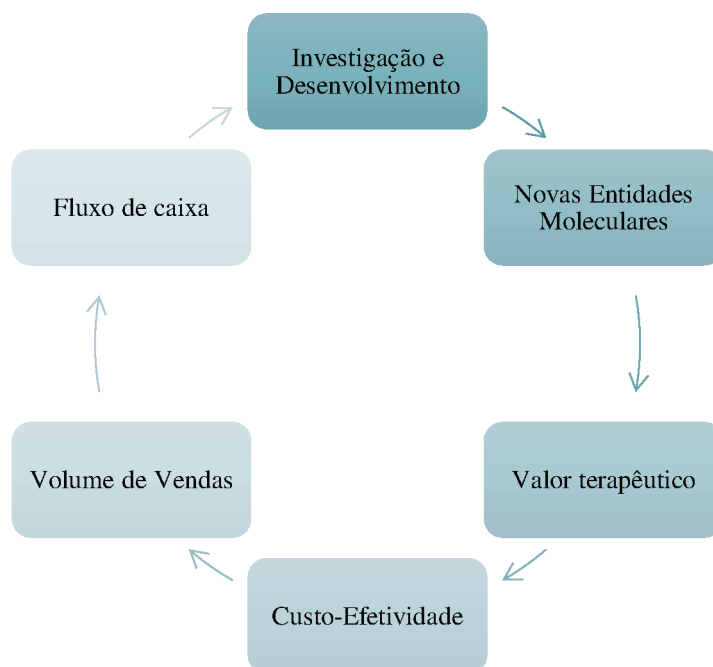


Figura 2 – Ciclo de resultados da I&D da Indústria. [Adaptado de (Dickson & Gagnon, 2004)]

Em 2016, as dez empresas farmacêuticas com maior percentagem de receitas por investimento, obtiveram um valor médio de aproximadamente \$6.120 milhões investidos em I&D de fármacos (Anexo 2). O investimento vem a aumentar desde as últimas décadas, havendo uma tendência para que assim continuem e, por esta razão, a Indústria Farmacêutica dispõe-se a mudar os seus modelos de gestão com o objetivo de ultrapassar as questões que se levantam da sustentabilidade do setor. (Schuhmacher et al., 2016)

Os principais problemas têm origem nas técnicas de pesquisa mais complexas – como o estudo de medicamentos biológicos – e dispendiosas na fase de investigação, no prolongamento do período de tempo do processo de I&D, na necessidade de um maior investimento para as fases de desenvolvimento e aprovação que implicam regulamentações mais exigentes, tanto como no controlo dos gastos, que os governos exercem sobre a Indústria Farmacêutica. Com todas as dificuldades existe também uma crescente dificuldade na recuperação dos gastos, após a aprovação e comercialização dos medicamentos. (Schuhmacher et al., 2016)

Em suma, o processo de I&D de novas entidades moleculares passa pela ponderação de correr um risco financeiro no presente, com potencial resultado positivo no futuro. Esta decisão provoca uma minuciosa avaliação dos processos de I&D a realizar pela Indústria, com o objetivo de aumentar a sua produtividade ao menor custo possível. (Schuhmacher et al., 2016)

3.2. Fases e estrutura da Investigação e Desenvolvimento

O processo de I&D de uma nova entidade molecular baseia-se em três principais etapas: a investigação dos compostos moleculares, o desenvolvimento pré-clínico e o desenvolvimento clínico (Figura 3).

A fase de investigação consiste, primeiramente, na identificação e validação do alvo terapêutico com o intuito de compreender o seu mecanismo de ação e a sua influência numa certa doença. Após este passo, define-se a interação de diferentes compostos – entre 5000 a 10000 – na ativação ou desativação do alvo terapêutico e, assim, são identificados e validados os compostos com potencial eficácia através de bases de dados e testes laboratoriais *in vitro* e *in vivo*. (APIFARMA, 2016; Dimasi, Grabowski, & Hansen, 2016)

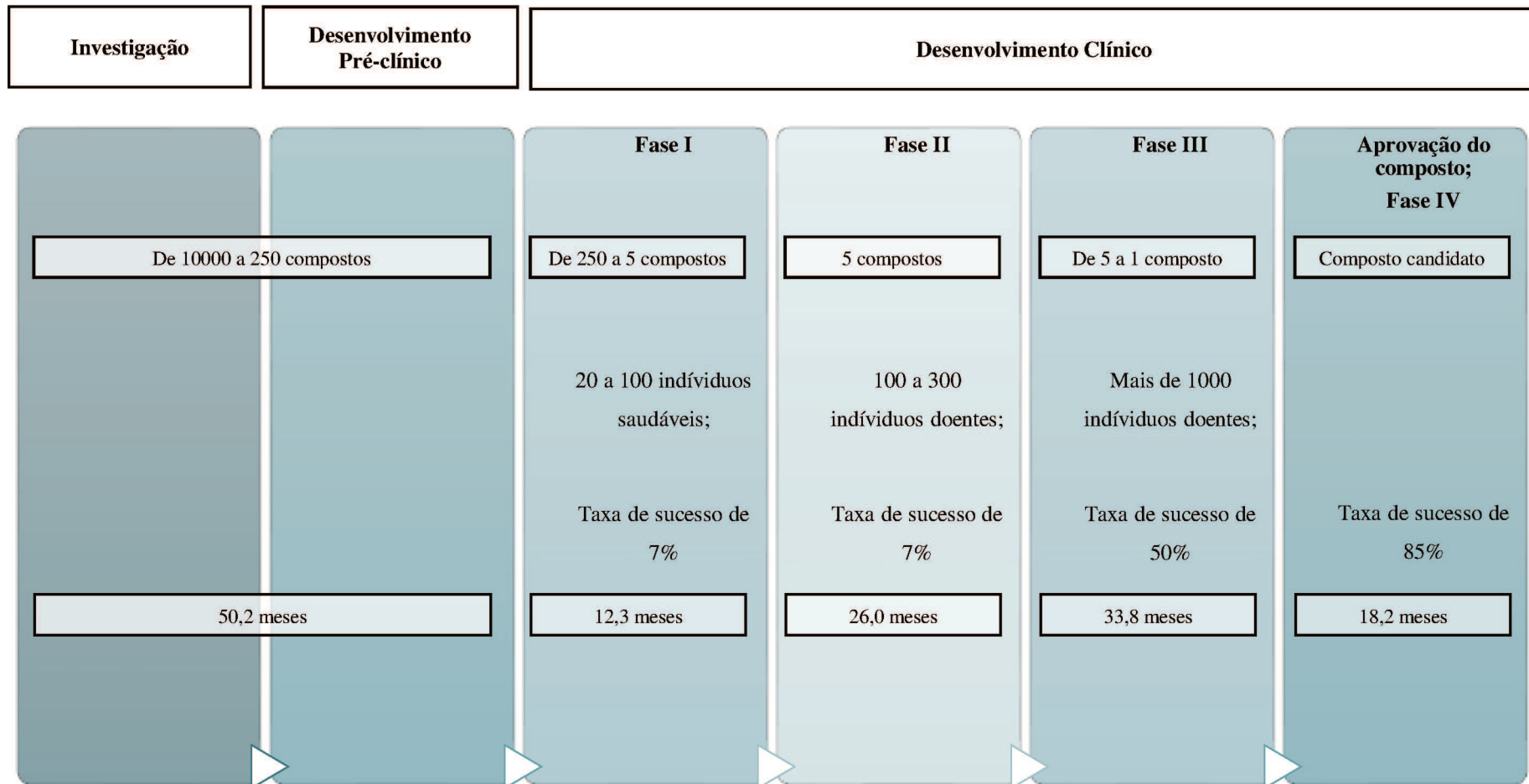
Na fase de desenvolvimento pré-clínico são avaliados os compostos validados anteriormente, através de testes laboratoriais *in vitro* e *in vivo*, de modo a descrever as suas características galénicas, formulação farmacológica e toxicidade. No fim deste processo, que dura em média 50,2 meses (aproximadamente 4 anos), os compostos são reduzidos a aproximadamente 250 e são, então, submetidos os resultados pré-clínicos, estrutura química, mecanismo de ação, toxicidade, efeitos secundários e, claro, o planeamento dos ensaios clínicos a realizar, a uma entidade reguladora, para que, após aprovação, se possa progredir para a fase de desenvolvimento clínico, em humanos. (APIFARMA, 2016)

O desenvolvimento clínico tem como objetivo estudar o efeito de um fármaco no organismo, isto é, caracteriza-se como a fase de estudo na população. Divide-se em 4 fases:

1. Com a fase I pretende-se demonstrar a segurança dos compostos através da farmacocinética e farmacodinâmica e determinar o modo de administração.
2. A fase II define a eficácia do composto através de estudos de dose-resposta com o objetivo principal de determinar a dosagem específica.
3. Na fase III define-se a segurança e eficácia de modo a monitorizar as reações adversas possíveis de ocorrer e caracterizar o benefício terapêutico, em comparação com as alternativas terapêuticas.

4. A fase IV inicia-se pelo registo do pré-pedido de submissão na SMUH-AIM e só após o mesmo, poderá ser feita a submissão do pedido de Autorização de Introdução no Mercado do fármaco candidato à entidade reguladora competente. (APIFARMA, 2016)

Figura 3 – Processo de I&D da Indústria Farmacêutica esquematizado. [Adaptado de (APIFARMA, 2016)]



A AIM concede o direito de comercialização de medicamentos no Espaço Económico Europeu, sendo que o titular terá que pertencer ao mesmo, obtendo uma validade inicial de 5 anos. O pedido pode ser feito através de quatro diferentes procedimentos:

O Procedimento Nacional é proposto quando se pretende que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado de um único Estado-membro, sendo em Portugal a submissão do pedido realizada ao Infarmed. (Infarmed I.P., 2017-b)

Para a realização do Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) é necessária a obtenção de uma AIM num EM da União Europeia, denominado Estado-membro de referência. Os conseguintes pedidos são baseados na autorização do Estado-membro de referência. (Infarmed I.P., 2017-b)

O Procedimento Descentralizado (PD) é realizado quando o medicamento a submeter às entidades reguladora não possui AIM na União Europeia. Este tipo de pedido é realizado por vários Estados-membros em simultâneo, sendo um deles o Estado-membro de referência. (Infarmed I.P., 2017-b)

No Procedimento Centralizado é submetido o pedido de AIM à EMA com o objetivo de comercializar o medicamento em todos os Estados-membros da União Europeia. Este é um procedimento obrigatório para produtos derivados de processos biotecnológicos, medicamentos órfãos ou novos princípios ativos para o tratamento de certas doenças crónicas. (Infarmed I.P., 2017-b)

Dá-se como concluído o processo de I&D após a autorização do pedido de AIM e inicia-se deste modo a comercialização de um novo medicamento que entra assim na fase de Farmacovigilância, a qual consiste numa monitorização, que pode ser ativa ou passiva da segurança e eficácia do medicamento na população, ou seja, em condições reais. Neste processo são essencialmente descobertas reações adversas que não são detetadas até ao estudo do medicamento, num maior número de população ou em condições reais de administração. (APIFARMA, 2016)

O Figura 4 demonstra o número de pedidos de Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos, tal como o número de aprovações, entre 2010 e 2014. É visível a diminuição tanto da submissão de pedidos de AIM como do número de aprovações, que revelam a dificuldade da Indústria Farmacêutica na I&D de novas entidades moleculares. Dado o período que decorre desde a submissão de um pedido de

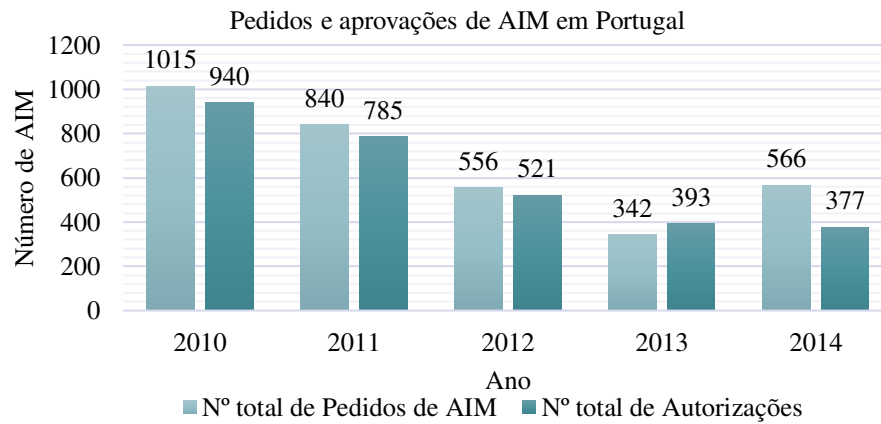


Figura 4 – Número de pedidos de AIM e aprovação de medicamentos entre 2010 e 2014. [Adaptado de (Infarmed I.P., 2014)]

AIM até à sua aprovação, que pode durar aproximadamente 18,2 meses (Figura 3), o número total de pedidos realizados num determinado ano poderá entrar nos resultados das aprovações de outro ano, o que justifica o número superior de pedidos aprovados em relação aos submetidos no ano de 2013. (Infarmed I.P., 2014)

Estima-se que para todo o processo de I&D de uma nova entidade molecular são necessários aproximadamente 12 anos, devido às elevadas taxas de erros ao longo do processo, causadas maioritariamente pelos procedimentos complexos que proporcionam erros não previsíveis. (Infarmed I.P., 2014)

É adquirido que o investimento em I&D representa uma grande percentagem das despesas por parte da Indústria Farmacêutica e, por esta razão, é importante analisar onde a sua maioria é gasta. (APIFARMA, 2013)

Segundo a APIFARMA (2013), como podemos observar na Figura 5, a maior percentagem de investimento centra-se na fase de Desenvolvimento de Ensaio Clínicos, com uma percentagem de 57,6%, mais especificamente na Fase III, com uma representação de 36,7% dos gastos totais. (APIFARMA, 2013)

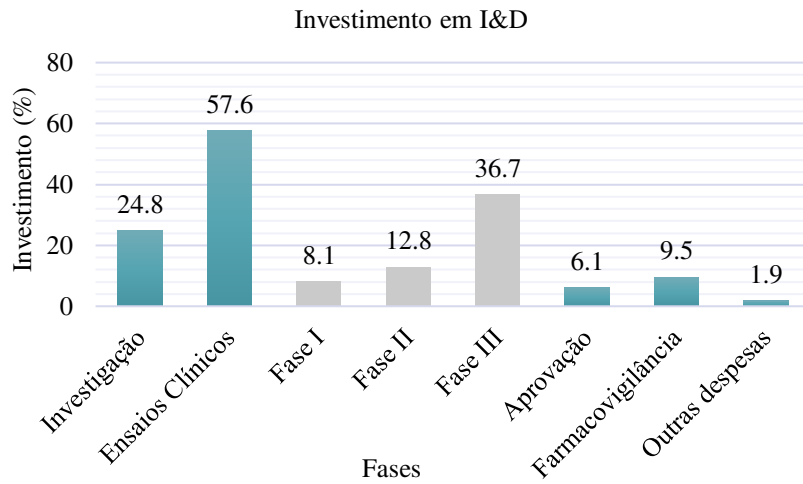


Figura 5 – Percentagem de investimento necessário para cada fase do processo de I&D de uma nova entidade molecular. [Adaptado de (APIFARMA, 2013)]

Steven M. Paul (2010) propôs a adoção de um modelo inovador para a realização do processo de I&D – *Quick win, fast fail* – esquematizado na Figura 6.

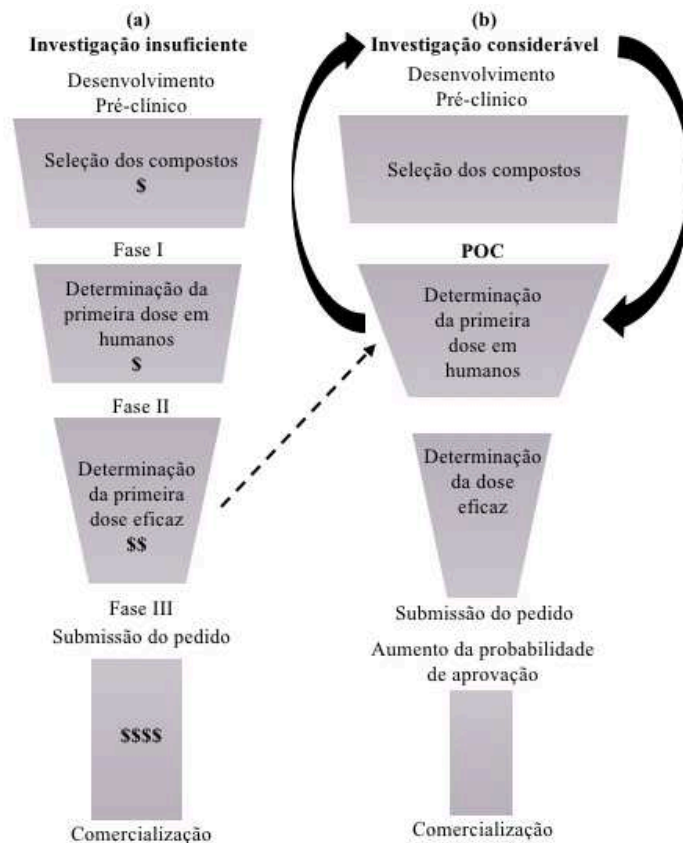


Figura 6 – (a) Modelo tradicional do processo de I&D e (b) Modelo *Quick win, fast fail* proposto pelo autor. [Adaptado de (Paul et al., 2010)]

POC – *proof of concept*

Este modelo tem como conceito o aumento da pesquisa dos compostos na fase de investigação, de modo a determinar evidências de sucesso num determinado alvo terapêutico, antecipando possíveis erros que no modelo tradicional são descobertos nas fases tardias do processo de I&D. Estes erros levam ao aumento das taxas de insucesso do estudo dos compostos, originando maiores despesas para a Indústria. (Paul et al., 2010)

A adoção do modelo *Quick win, fast fail* permite aumentar a produtividade, com a probabilidade aumentada de aprovação de novas entidades moleculares. (Paul et al., 2010)

3.3. Guidelines

A Indústria Farmacêutica, como já referido, é responsável pela produção e comercialização de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia. Para uma avaliação e monitorização aumentada deste processo, é obrigatório seguir determinadas *guidelines* tanto no processo de Investigação e Desenvolvimento como de produção e comercialização de medicamentos, que são controladas através das respetivas entidades reguladoras.

3.3.1. Boas Práticas de Laboratório (BPL)

Good Laboratory Practices (GMP)

As BPL estão inseridas no sistema de qualidade do processo de organização e condição para a realização de estudos não clínicos de segurança toxicológica.

A Diretiva 2004/10/EC do Parlamento Europeu e do Conselho é a base de regulação, sendo a entidade reguladora competente para esta avaliação o Infarmed, I.P. e, os ensaios efetuados no Instituto Português de Qualidade (IPQ). (“Infarmed, I.P.,” 2017-a)

3.3.2. Boas Práticas Clínicas (BCP)

Good Clinical Practices (GCP)

As BCP são consideradas um padrão no sistema de inspeção, controlo e verificação de conformidade e concedem aos ensaios que envolvam seres humanos a garantia do cumprimento dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes, tal como a qualidade, fiabilidade e integridade dos dados adquiridos.

Estas *guidelines* são definidas pela *International Conference on Harmonisation (ICH-GCP)* e o seu seguimento é obrigatório, o que facilita a aceitação pelas autoridades reguladoras competentes devida a sua globalização.

Têm como base a Diretiva n.º 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, sendo a autoridade competente da fiscalização do cumprimento das boas práticas o

Infarmed, I.P. e o motivo da mesma poderá ser de rotina ou desencadeada, no caso de dúvida nos processos. (ICH, 1996; “Infarmed, I.P.,” 2017-a)

Para a investigação em seres humanos existe ainda um outro regulamento, a **Declaração de Helsínquia**, criada em 1964, que providencia os princípios éticos a adotar na realização de ensaios clínicos, é um consenso criado e aceite e não uma regulamentação obrigatória. (World Medical Association, 2001)

3.3.3. Boas Práticas de Fabrico (BPF)

Good Manufacturing Practices (GMP)

As BPF estão inseridas na qualidade do desenvolvimento, produção e controlo dos medicamentos, assegurando que a produção é realizada com segurança, qualidade e eficácia, por uma entidade competente.

São definidas através de duas bases: Diretiva n.º 2003/94/EC que regula os medicamentos de uso humano e a investigação de medicamentos para uso humano e Diretiva n.º 91/412/EEC que regula os medicamentos de uso veterinário. (European Commission, 2010; U.S. Food & Drug Administration, 2017)

4. Modelos de Gestão e Custos da I&D

4.1. Produtividade

A Indústria Farmacêutica representa o setor com maior investimento em Investigação e Desenvolvimento, de todas as Indústrias. (Scherer, 2011)

Desde o início do séc. XXI que os valores investidos se acentuam, mostrando a necessidade de métodos de estudo da produtividade do setor Farmacêutico, perceber as causas da sua redução e procurar técnicas alternativas que contrariem estes valores. (Scherer, 2011)

“To inform efforts to increase R&D productivity, the key question include: which of the associated elements have the greatest impact; how might they be improved; and by what magnitude?” (Paul et al., 2010)

Torna-se importante neste capítulo começar por definir a produtividade. Esta baseia-se principalmente no número de novas entidades moleculares aprovadas e o seu valor caracteriza a atividade de I&D, ao proceder à avaliação da relação entre o valor terapêutico e económico de um fármaco inovador e do investimento feito para a produção do mesmo. (Paul et al., 2010)

A produtividade define-se, então, pela complementaridade entre o *input*, *output* e *outcome* do processo de I&D. (Paul et al., 2010)

O *input* considera-se a pesquisa, aplicação e investimento numa molécula, que irá levar ao encontro do *output*, considerado como a comprovação de eficácia, por sua vez, quando a mesma molécula é aprovada e comercializada, considera-se atingido o *outcome*. A Figura 7 esquematiza este processo de modo a facilitar a compreensão destes conceitos. (Paul et al., 2010)

A eficiência do processo de I&D é determinada através do investimento necessário para a aprovação de um fármaco, obtendo um valor de produtividade positivo ao se aprovar um maior número de fármacos, ao menor custo possível. (Paul et al., 2010)

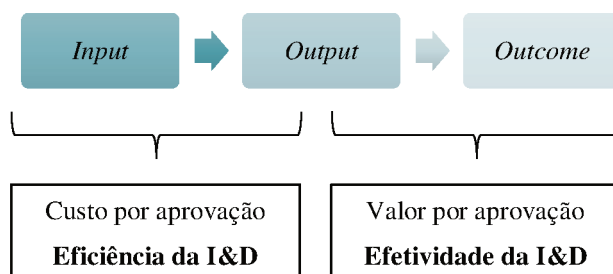


Figura 7 – Esquema dos três grandes fatores para a otimização do processo de I&D. [Adaptado de (Paul et al., 2010)]

Por sua vez, a efetividade do processo de I&D está relacionado com o valor terapêutico acrescentado para a população alvo, o que contribui para a necessidade de inovação. (Paul et al., 2010)

“A Indústria Farmacêutica funcionou, classicamente, com o objetivo de encontrar soluções terapêuticas para necessidades médicas. Atualmente, procura opções que acrescentem valor terapêutico e, na perspectiva da sociedade, rácios custo/ efetividade mais favoráveis.” (Melrose et al., 2014)

É iminente a necessidade de inovação que sustenta a produtividade do setor farmacêutico. Atualmente, o número de aprovações de novas entidades moleculares é reduzido, o que leva a um decréscimo da produtividade no processo de I&D.

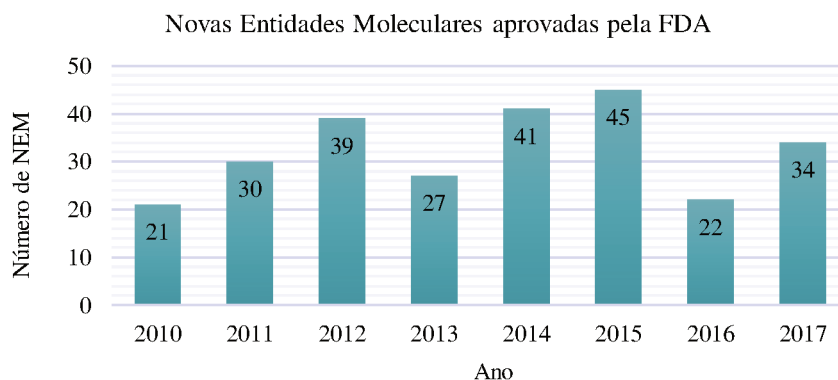


Figura 8 – Número de Novas Entidades Moleculares aprovadas pela FDA, entre 2010 e 2017 (dados até 28/09/2017). [Adaptado de (FDA, 2017)]

Na Figura 8 podemos observar que o número de novas entidades moleculares aprovadas pela FDA não segue tendência alguma, com aprovações anuais de 21 a 45 moléculas, entre 2010 e 2017. O ano em que se obteve um maior número de aprovações foi 2015, com 45 novas entidades moleculares, já no ano seguinte – 2016 – foi atingido um dos mais baixos valores dos últimos 8 anos, com apenas 22 novas entidades moleculares. (FDA, 2017)

Em 2010 foi desenvolvido, por Steven M. Paul (2010), um modelo, designado de *pharmaceutical value equation* – equação do valor farmacêutico – que permite avaliar a produtividade do processo de I&D, através da relação de parâmetros considerados importantes para o desenvolvimento de fármacos. (Paul et al., 2010)

$$P \propto \frac{Q \times p(ST) \times VT}{PT \times C}$$

Figura 9 – *Pharmaceutical value equation*. [Adaptado de (Paul et al., 2010)]

P – produtividade da I&D; Q – “quantidade” de I&D; p(ST) – probabilidade de sucesso técnico; VT – valor terapêutico; PT – período de tempo; C – custo do processo de I&D

Os parâmetros considerados para a avaliação da eficácia e efetividade da produtividade foram: “quantidade” de I&D necessária para a aprovação de uma nova entidade molecular; a probabilidade de sucesso de cada fase do processo de I&D; período de tempo que decorreu; valor terapêutico da nova entidade molecular e o investimento necessário para a concretização de todo o processo de I&D. (Paul et al., 2010)

Ao analisar a Figura 9, pode constatar-se uma relação de proporção direta (α) entre a produtividade e os parâmetros analisados. Retira-se desta, a importância da minimização do período de tempo em que decorre todo o processo de I&D, tal como a redução dos custos, visto serem inversamente proporcionais à produtividade, irão promover o seu aumento. O aumento da quantidade de I&D, da probabilidade de sucesso da transição entre fases e do valor terapêutico das novas entidades moleculares aumentam proporcionalmente a produtividade.

Os resultados obtidos através da equação encontram-se na Tabela 2, onde podemos distinguir os valores dos vários parâmetros analisados em cada fase do processo de I&D. As células a cinzento representam estimativas determinadas pelos autores do estudo e a branco os cálculos realizados através da equação do valor farmacêutico.

Tabela 2 – Resultados obtidos para o estudo da produtividade da Indústria Farmacêutica, através da Equação de Valor Farmacêutico. [Adaptado de (Paul et al., 2010)]

	<i>Target to hit</i>	<i>Hit to lead</i>	Otimização da molécula	Ensaio pré-clínicos	Fase I	Fase II	Fase III	Aprovação; Fase IV
p(ST) (%)	80	75	85	69	54	34	70	91
“Quantidade” de I&D	24,3	19,4	14,6	12,4	8,6	4,6	1,6	1,1
Custo por Quantidade de I&D (\$)	1	2,5	10	5	15	40	150	40
Período de tempo (anos)	1,0	1,5	2,0	1,0	1,5	2,5	2,5	1,5
Custo por aprovação (<i>out of pocket</i>) (\$)	24	49	146	62	128	185	235	44
Custo total por NEM (%)	3	6	17	7	15	21	27	5
Custo por aprovação (<i>capitalized</i>) (\$)*	94	166	414	150	273	319	314	482

*Para o cálculo do custo capitalizado por aprovação, foi estimado pelos autores um custo de capital de 11%.

Como referido anteriormente, os longos períodos de tempo para o processo de I&D têm consequências na produtividade do setor farmacêutico.

Foram determinados aproximadamente 13,5 anos para a conclusão de todo o processo, o que significa para o setor Farmacêutico longos períodos dispensados na produção de uma única entidade molecular.

Como se pode observar na Tabela 2, os maiores períodos estimados no processo de I&D são representados nas fases II e III, num valor de 2,5 anos, cada uma. Pressupõe-se que consequente a esta estimativa, também estas fases representam o maior investimento, onde de um total de 873\$, 21% do custo total (185\$) advém da fase II e 27% (235\$) da fase III, sendo esta considerada a fase mais dispendiosa.

Com o estudo apresentado pode concluir-se que existe uma necessidade primária de melhorar os métodos utilizados para a realização do processo de I&D, especialmente das fases II e III.

Para além dos problemas diretamente identificados na análise deste estudo, existem outros fatores que afetam a produtividade do setor Farmacêutica: o número crescente de empresas que se dedica à produção das mesmas áreas terapêuticas, o que significa maior competitividade; a dificuldade em atingir benefício terapêutico em comparação com as entidades moleculares já comercializadas; a pressão imposta pelos governos na redução dos custos do processo de I&D de modo a reduzir o valor de despesas em saúde; e a questão emergente da transição do processo de I&D de pequenas moléculas para as moléculas biológicas. (Donoghoe, Duane, Kim, & Xu, 2017; Scherer, 2011)

O último fator representa a mais importante necessidade de evolução da Indústria Farmacêutica na procura de conhecimento e técnicas mais especializadas. Com a origem do estudo da biotecnologia, em 1970, foram descobertas potenciais vantagens terapêuticas em estudos desenvolvidos por laboratórios universitários, sendo o objetivo descobrir novos mecanismos de ação de proteínas já existentes. Nessa altura, o conhecimento na área da biotecnologia era escasso e a Indústria Farmacêutica excluía dos seus processos de I&D a pesquisa deste ramo, dedicando-se à produção de pequenas moléculas. A síntese da primeira molécula biológica, em 1980, motivou o aumento da pesquisa do ramo da biotecnologia, começando a desenvolver-se métodos de produção de novas proteínas para potencial utilização em determinadas áreas terapêuticas e, atualmente, este estudo é concentrado no desenho de novas entidades moleculares, pelo que se vem tornar um dos maiores interesses do setor Farmacêutico. (Powell, 1998)

4.2. Modelos de Gestão

“It is not enough to simply do business more efficiently; what’s needed is to do business differently.” (Lindgardt, Reeves, & Wallenstein, 2008)

As últimas décadas representaram para a Indústria Farmacêutica mudanças significativas na produtividade, confrontando-se com recursos limitados para a I&D, doenças mais complexas e a necessidade de um maior investimento para o processo de inovação, ao mesmo tempo que, devido aos inevitáveis processos de adaptação aos novos cenários competitivos que advieram da globalização, surgiram importantes e significativas reestruturações e as empresas adquiriram flexibilidade de gestão, sobretudo consubstanciadas na descentralização geográfica. (Lindgardt et al., 2008)

Por esta razão são atualmente ponderadas novas formas de gerir o setor Farmacêutico e criados diversos modelos, assentes sobretudo em importantes estratégias de parcerias, fusões e aquisições, com o propósito de reduzir os custos e aumentar a produtividade. (Lindgardt et al., 2008)

“(...) ‘bigger is better’ model resulted in bloated operations across the globe – large R&D hubs, armies of sales reps, multiple manufacturing sites (...).” (Gautam & Pan, 2015)

As parcerias são um dos modelos de gestão mais utilizados pela Indústria Farmacêutica para conseguir suportar os problemas de saúde pública emergentes, que detêm a maior dificuldade no processo de I&D. (Gautam & Pan, 2015; Simonet, 2002)

Com a utilização de novas tecnologias, muito mais complexas, a Indústria Farmacêutica tende a procurar Instituições com recursos humanos especializados em determinadas áreas, como o estudo de genes ou a produção de medicamentos biológicos, constituindo uma aliança entre estas mesmas Instituições. (Gautam & Pan, 2015; Simonet, 2002)

Vêm, deste modo, possibilitar, que duas ou mais Instituições que possuam conhecimento, seja intelectual ou tecnológico, numa mesma área terapêutica,

nomeadamente Instituições Académicas, empresas públicas e privadas de investigação, Hospitais com centros de pesquisa, agências governamentais, entre outros exemplos, se associem para atingir o mesmo fim – o desenvolvimento de um medicamento inovador – e, com isto, superar problemas como a economia de escala, quedas de patentes e declínio da produtividade. Provocam assim mudanças significativas no mercado, sendo a mais importante a sua globalização e dinamização. (Gautam & Pan, 2015; Simonet, 2002)

Existem diversos tipos de Parcerias, que são utilizadas de acordo com as dificuldades de cada Indústria, pequenas empresas e instituições. Podem ser realizadas de um modo definitivo ou em apenas um certo período de tempo, para um medicamento em específico. (Simonet, 2002)

Desde 2004 o desenvolvimento de novas moléculas pelas pequenas empresas aumentou consideravelmente, existindo três principais razões: a especialização das pequenas empresas na área da inovação; a regulamentação que abrange a segurança é diferente para as pequenas e grandes empresas; enquanto as grandes empresas estão mais concentradas na investigação da ciência fundamental, o que tem como consequência uma pesquisa mais extensa e o aumento do tempo do ciclo, as pequenas empresas pesquisam diferentes vertentes e até diferentes áreas. (Munos, 2009)

Pelo exposto, a associação entre empresas farmacêuticas potencia a chave para aumentar o número de novas entidades moleculares. (Munos, 2009)

4.2.1. Contratos de *Licensing*

Esta estratégia de gestão consiste no contrato formal e legal entre uma pequena empresa e a Indústria Farmacêutica, quando a primeira possui uma ideia inovadora, um processo ou experiência produtiva, ou tecnologia para a qual não tem recursos de investimento para o seu desenvolvimento e, deste modo, concede à Indústria Farmacêutica o direito de utilizar, produzir, comercializar e exportar a propriedade. Esta atividade, denominada de *out-license*, tem como principal objetivo projetar a I&D de um medicamento. (Simonet, 2002)

Apesar da Indústria Farmacêutica ser, geralmente, a responsável pelos custos associados à produção e/ ou comercialização do medicamento, os acordos de *licensing* são um método vantajoso para esta, pois permitem obter um aumento do seu portfólio num período de tempo reduzido e diminuir os riscos de falhas associados a todo o processo de I&D e, conseqüentemente ao seu investimento. (Simonet, 2002)

Para a pequena empresa, as vantagens advêm da oportunidade de recursos aumentada, facilidade na comercialização e a hipótese de acesso a mercados internacionais e até globais, com o aumento exponencial do seu volume de vendas. (Simonet, 2002)

Os contratos de *licensing* muito utilizados no setor farmacêutico incorporam várias cláusulas, de forma a garantir os direitos e deveres das partes contratantes (licenciador e licenciado). Em primeiro lugar, aquilo a que podemos chamar o objeto do contrato, ou seja, a identificação da ou das patentes e/ou produtos autorizados, a área geográfica de produção e comercialização; define-se ainda se a licença é ou não exclusiva; é realizada a formalização das condições financeiras, nomeadamente prazos de pagamento, royalties, despesas e taxas de manutenção de patentes; registos e relatórios periódicos das partes envolvidas; investigação e desenvolvimento da entidade molecular; transferência de direitos de propriedade; duração e termo do contrato; obrigações complementares das partes envolvidas; uma cláusula de garantia de atuação em conformidade com a lei; definição da cooperação a nível do conhecimento e tecnologia; direito de segredo industrial e comercial e outras considerações entendidas como pertinentes. (“Acordo de licença de patente,” 2017)

Em 2016, a Novartis anunciou a colaboração através de um acordo de *licensing* para o desenvolvimento do estudo da ação da imunoterapia em doenças oncológicas. O acordo

com a empresa *Surface Oncology* permite a partilha de quatro programas de ensaios pré-clínicos, com o objetivo de modificar tumores, tornando-os mais acessíveis a células imunoterapêuticas. (Novartis, 2016)

4.2.2. *Co-development*

Este modelo de gestão baseia-se na colaboração conjunta de uma empresa com a Indústria Farmacêutica no processo de I&D, o que permite a transferência e consequente valorização de conhecimentos intelectuais e técnicos, com um valor acrescentado para o processo de I&D. (Avance, 2008)

Para além de todas as decisões caberem a ambas as Instituições, na formalização deste tipo de acordo é importante definir *à priori* questões fundamentais, como os custos partilhados, a repartição das receitas, o detentor de patente e os direitos e obrigações das partes envolvidas. (Avance, 2008)

Existem dois principais modelos de *co-development*: ou ambas as Instituições dividem com igual concordância o direito de propriedade ou decidem que uma Instituição comercializa o medicamento numa determinada área geográfica e a outra Instituição noutra área geográfica. No entanto a comparticipação dos custos torna-se um problema para algumas Instituições que não possuem um capital próprio suficiente para a realização do *co-development*. (Avance, 2008)

Em Junho de 2016 a Sanofi anunciou um contrato de pesquisa e desenvolvimento com a empresa *Walter Read Amy Institute of Research (WRAIR)*, de uma vacina com ação sobre o vírus Zika. Este é um dos exemplos mais recentes de contratos de *co-development*. (Sanofi, 2016)

4.2.3. *Marketing*

Por definição, a comercialização de um medicamento é geralmente exclusiva num determinado mercado, pelo menos até a queda da patente. As parcerias na área do *Marketing* definem-se pela comercialização de duas diferentes empresas no mesmo mercado, tornando a propriedade intelectual não exclusiva para ambas. Existem dois possíveis métodos de parceria na área do *Marketing*: o *co-marketing* e a co-promoção. (Carter, 2007; Simonet, 2002)

Acordos de *Co-marketing*

As parcerias de *Co-marketing* foram as primeiras a existir na área do *Marketing*, no ano de 1950. Estas baseiam-se em dois diferentes laboratórios desenvolverem conjuntamente um medicamento, mas submeterem o mesmo a aprovação de AIM individualmente, ou seja, por duas diferentes marcas registadas, mas no mesmo mercado. Existe, portanto, uma colaboração entre os laboratórios no processo de I&D, no entanto, este acordo não é perceptível no mercado, pois os laboratórios envolvidos encontram-se em competição direta, sem a partilha de remunerações conseguidas através do volume de vendas. (Carter, 2007; Simonet, 2002)

A vantagem dos acordos de *co-marketing* é a garantia da distribuição do medicamento e são geralmente realizados em empresas de mercado crescente e para medicamentos de grande potencial comercial, mas com grande custo. (Carter, 2007; Simonet, 2002)

A comercialização da substância ativa do lisinopril tanto realizada pela Merck, sobre o nome de Privinil como pela AstraZeneca, sobre o nome de Zestril, é um exemplo de *co-marketing*. (Carter, 2007)

Acordo de *Co-promotion*

A *co-promotion* é realizada entre duas empresas que unem os seus recursos de modo a promover em conjunto um mesmo medicamento, sob a mesma marca registada.

Uma das empresas realizou o desenvolvimento do medicamento e é geralmente responsável pela sua produção e a outra empresa possui a Titularidade de AIM, devido à

diminuta capacidade da primeira no reconhecimento ao nível do mercado para comercializar o medicamento com o mesmo impacto, ou seja, a empresa *Big Pharma* tem como função fornecer um serviço de promoção em troca de uma determinada remuneração, sendo deste modo um acordo vantajoso para ambas as empresas. (Carter, 2007; Simonet, 2002)

A comercialização do Zantac, cuja substância ativa é a ranitidina, pela Glaxo e pela Roche, iniciada nos anos 80 proporcionou segundo lugar, no mercado dos EUA, para a Glaxo e a Roche, que nessa década teria perdido a patente do diazepam, recuperou o seu volume de vendas, através da *co-promotion* do Zantac. (“What is difference between co-promotion and co-marketing deal in pharma?,” 2015)

4.2.4. *Open innovation*

Closed innovation, era no passado, o modelo de gestão mais utilizado pela Indústria Farmacêutica. A propriedade intelectual nunca era partilhada, de modo a proteger a mesma, isto é, todo o conhecimento e inovação era apenas partilhado internamente. (Bianchi, Cavaliere, Chiaroni, Frattini, & Chiesa, 2011)

Este modelo demonstrou sérias dificuldades na inovação da I&D, tanto para a investigação de novas moléculas, que provavelmente já teriam sido pesquisadas por uma outra entidade e teriam o conhecimento da sua falha numa determinada área terapêutica, como no investimento necessário associado à realização da mesma. (Bianchi et al., 2011)

A *open innovation* é um conceito que tem por base a colaboração de Instituições Académicas com a Indústria Farmacêutica, criando organizações de pesquisa que permitem reunir todo o seu conhecimento, de modo a facilitar a I&D de uma nova entidade molecular. (Bianchi et al., 2011)

A *open innovation* realiza-se através de diferentes tipos de colaboração:

- Empresas Farmacêuticas: indústrias envolvidas em todo o processo de I&D – desde a investigação à comercialização de medicamentos - que normalmente possuem um portfólio de várias entidades moleculares pequenas anteriormente comercializadas;
- *Biotechs*: empresas envolvidas na investigação e desenvolvimento da biotecnologia, com conhecimento específico na produção de novas entidades moleculares biológicas;
- Instituições Académicas e Empresas de pesquisa públicas: instituições com conhecimento especializado e atualizado (*state of art*) em determinadas áreas terapêuticas que, frequentemente, desenvolvem e comercialização uma nova entidade molecular, mas através de uma Indústria, de modo a facilitar todo o processo;
- Formação dos recursos humanos da Indústria Farmacêutica;
- Colaboração informal: *network*. (Bianchi et al., 2011)

As Instituições Acadêmicas possuem um conhecimento mais específico sobre determinadas áreas de estudo, desempenhando deste modo, um importante papel na inovação de moléculas na Indústria. Utilizam principalmente *licensing*, empreendedorismo acadêmico e *outsourcing* devido principalmente aos dados. (Instituto Nacional da Propriedade Intelectual, 2017)

As empresas dedicadas ao ramo da biotecnologia tornaram-se para a Indústria Farmacêutica uma fonte de conhecimento externo que permite à mesma a sua própria evolução, com um aumento da taxa de sucesso do processo de I&D. (Powell, 1998)

Dada a importância que atualmente a biotecnologia têm no setor Farmacêutico, com especial destaque na produção de novas entidades moleculares, o número de *biotechs* tem vindo a aumentar (Figura 10), tal como o interesse da Indústria Farmacêutica na criação de parcerias que se incitam uma vantagem, tanto no aumento do seu conhecimento, como na evolução do processo de I&D e conseqüente aumento do número de novas entidades moleculares nos seus portfólios.

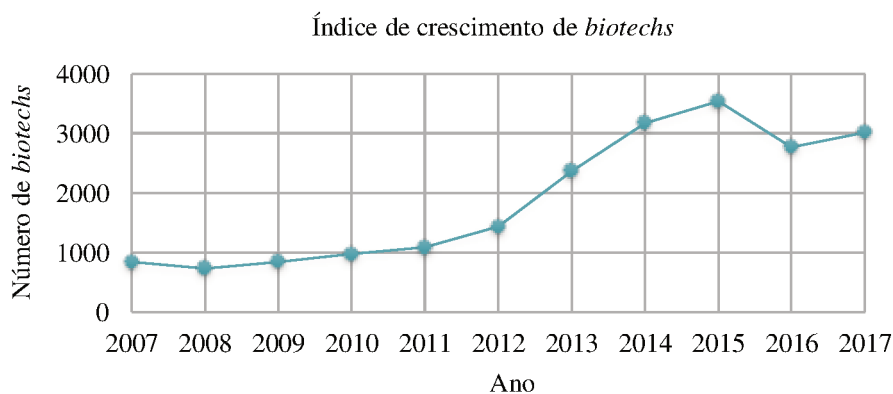


Figura 10 – Índice de crescimento de *biotechs*, entre 2007 e 2017. [Adaptado de (Morrison & Lähteenmäki, 2017)]

Podemos observar na Figura 10, o índice de crescimento das *biotechs* nos últimos 10 anos sendo que, desde 2011, é notório um aumento exponencial.

De modo a comparar a probabilidade de transição de cada fase do processo de I&D na Indústria Farmacêutica e em *biotechs*, a Figura 11, adaptada a partir de um estudo realizado por Walter W. Powell (1998), demonstrou que em qualquer uma das fases

encontramos uma probabilidade superior nas *biotechs*. Já o período de tempo deste mesmo processo, representado na Figura 11 vê-se aumentado nas *biotechs* (97,7 meses) em comparação com a Indústria Farmacêutica (90,3 meses). (Powell, 1998)

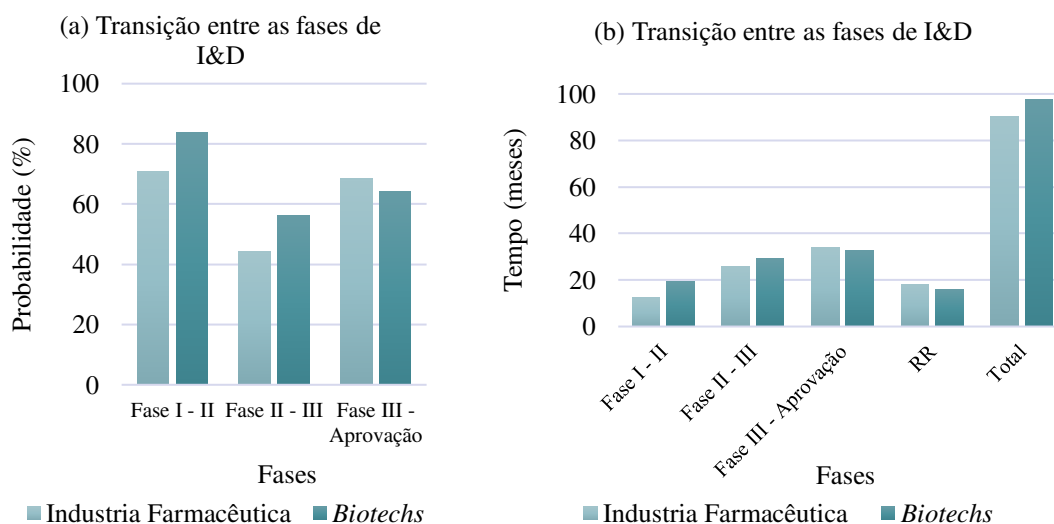


Figura 11 - Probabilidade (a) e período (b) de transição entre as fases do processo de I&D, de *biotechs* e da Indústria Farmacêutica. [Adaptado de (Powell, 1998)]

A *Open Innovation* permite à Indústria um espectro muito mais alargado tanto na fase de investigação como na fase de desenvolvimento de moléculas devido à junção de informação de ambas as empresas e mostra ser um método para obter resultados muito mais rápido e menos dispendioso. Um exemplo recente de *open innovation* é a colaboração entre a Novartis e a *University of Pennsylvania*, que em colaboração desenvolvem um composto com promissora ação em Leucemia linfoblástica aguda refratária, denominado de CTL019. (Novartis, 2016)

Visto ser um modelo de gestão recente, ainda não existe evidência suficiente para admitir que a utilização do mesmo seja mais sustentável que a *closed innovation*. Ainda assim, existem disponíveis dados que demonstram que a *open innovation* concede à Indústria Farmacêutica uma estrutura otimizada da inovação no processo de I&D, providenciando contribuições valiosas tanto para as Instituições Académicas como para a sustentabilidade da Indústria Farmacêutica, proporcionando projetos inovadores, oportunidades de mercado, o aumento da oferta e um aumento do valor da

comercialização. (Bianchi et al., 2011; Hunter & Stephens, 2010; Perkmann & Walsh, 2007)

Existem dois principais métodos de *open innovation* que se baseiam em diferentes contratos:

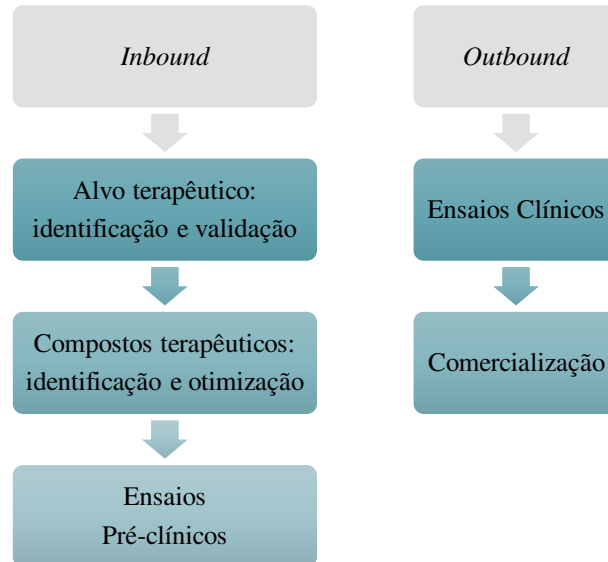


Figura 12 – *Inbound e Outbound Open Innovation* no processo de I&D. [Adaptado de (Bianchi et al., 2011)]

Inbound Open Innovation

Este conceito baseia-se na transferência de conhecimento e/ ou tecnologia de uma pequena empresa para a Indústria, de modo a que esta desenvolva uma nova entidade molecular. (Bianchi et al., 2011)

Estas Parcerias ocorrem usualmente nas fases iniciais do processo de I&D, como a investigação, com o objetivo da identificação e validação de novos alvos terapêuticos, realizando-se uma pesquisa concomitante entre ambas as empresas, caracterizando-se este tipo de parceria por uma aliança não equitativa. Para o processo de identificação e otimização dos compostos moleculares, que se realiza maioritariamente através de bases de dados com evidências relevantes são procurados serviços de tecnologia externa, como são exemplo as empresas biotecnológicas, na investigação de moléculas biológicas, que possuem um vasto conhecimento em tecnologia inovadora. (Bianchi et al., 2011)

Outbound Open Innovation

São estabelecidas relações externas para que a Indústria realize, com maiores recursos, os ensaios clínicos necessários e/ ou comercialização e exportação de medicamentos. (Bianchi et al., 2011)

As Alianças na *Open Innovation* são geralmente estabelecidas por pequenas empresas com uma entidade molecular potencial para uma determinada área terapêutica, no entanto, os seus recursos para a produção e/ ou comercialização da mesma são escassos e por isso é procurada uma origem externa financeira que complemente as suas lacunas. A Indústria tem como vantagens, o aumento do seu portfólio e ainda a diminuição do investimento das primeiras fases do processo de I&D que, a geralmente, já se encontram realizadas. (Bianchi et al., 2011)

O processo de *in-licensing*, é definido pela procura de propriedade intelectual externa (*outsourcing*) que é adquirida, geralmente, pela Indústria Farmacêutica. Maioritariamente, o *outsourcing* pertence a *biotechs*, Instituições Académicas ou empresas de pesquisa pública, as quais possuem o conhecimento e pesquisa necessários mas não os recursos – monetários ou não – necessários à conclusão do processo de I&D. (Bianchi et al., 2011)

4.2.5. Mergers and Acquisitions (M&A)

A evolução de fusões e aquisições entre empresas do setor farmacêutico deu-se a partir dos anos de 1980 e, desde aí é perceptível o seu crescimento exponencial (Figura 13), sendo que é praticado este conceito tanto entre pequenas e grandes empresas, como entre duas grandes empresas. (Richman, Mitchell, Vidal, & Schulman, 2017)



Figura 13 – M&A entre 1986 e 2015. [Retirado de (Richman et al., 2017)]

A Indústria Farmacêutica no passado realizava o processo de I&D apenas com o conhecimento dos recursos humanos e da tecnologia interna. Com o aumento da complexidade dos processos de I&D e dificuldade em produzir novas entidades moleculares, iniciou-se um processo de procura de técnicas externas e, conseqüentemente a fusão e aquisição de empresas do setor Farmacêutico. (Higgins & Rodriguez, 2006)

A principal razão que contribui para esta evolução é a transição da inovação em I&D das pequenas moléculas para a pesquisa de fármacos biológicos, como já referido anteriormente, conhecidos como grandes moléculas. A Indústria Farmacêutica tradicional não tem capacidade suficiente para sustentar esta transição através do seu conhecimento interno e por esta razão são, então, procurados novos métodos de evolução através da aquisição de conhecimento externo. (Richman et al., 2017)

Pelo exposto, as pequenas empresas, que possuem esta capacidade de evolução, pelo seu conhecimento específico em determinadas áreas procuradas pelas empresas *Big Pharma*, mas que não possuem o capital necessário para a projeção do mesmo, optam pela associação com as grandes empresas que pretendem o referido conhecimento. (Richman et al., 2017)

Quando existe a fusão ou aquisição entre duas grandes empresas, o pretendido é associar o conhecimento interno de ambas, sendo que, geralmente, a área terapêutica investigada por cada empresa é a mesma. (Richman et al., 2017)

Bernard Munos (2009) realizou um estudo, em 2009, onde foram analisadas 24 aquisições e 6 fusões entre empresas farmacêuticas de modo a avaliar a sua intervenção no processo de I&D. Para as grandes empresas, 3 das 4 fusões representaram um aumento do output em 44% e as outras 3 uma redução do mesmo em 36%. Para as pequenas empresas, aproximadamente 80% das aquisições aumentaram output em 33%. Para as grandes empresas, 70% das aquisições proporcionaram um aumento do output em 41%. (Munos, 2009)

A denominada *mother of all mergers* foi realizada em 1995, entre as empresas farmacêuticas Glaxo Wellcome – que representava o quinto lugar no mercado, com especialização em *combinatorial chemistry* – e SmithKline Beecham – especializada na área da genética e biologia celular e molecular –, criando a GlaxoSmithKline que atualmente representa uma das empresas farmacêuticas com maior volume de vendas. (The Economist, 1998)

Uma das empresas farmacêuticas que mais aposta em aquisições de *biotechs*, capazes de lhe fornecer conhecimento no ramo da biotecnologia, é a Novartis. Entre as várias parcerias realizadas, realçamos as empresas Celgene, Biogen e Novo Nordisk. (Novartis, 2016)

O sucesso de parcerias entre a Indústria Farmacêutica no processo de desenvolvimento depende de vários fatores como a área terapêutica da molécula, a experiência de ambas as empresas e ainda o tipo de parceria realizada. Percebemos que, independentemente da área terapêutica, a taxa de sucesso das fases críticas do processo de I&D (fases II e III) tendem sempre a aumentar quando realizado em parceria. (Danzon, Nicholson, & Pereira, 2005)

Como análise final deste modelo de gestão – as parcerias, pode-se admitir que, independentemente da razão pela qual a Indústria Farmacêutica procura conhecimento externo – para preencher lacunas no processo de I&D de uma nova entidade ou um meio para obter o próprio conhecimento – os diferentes modelos de parceria tornaram-se num dos principais métodos de gestão para o impulsionamento de um processo de I&D inovador. (Powell, 1998)

É assim adaptado um novo método de gestão que veicula a produção, síntese e distribuição de conhecimento e leva a um aumento do sucesso do processo de I&D, uma maior produtividade e conseqüentemente, à sustentabilidade do setor Farmacêutico. (Powell, 1998)

4.3. Custos

O gasto no processo de I&D de uma nova entidade molecular, segundo a APIFARMA, é de aproximadamente \$1.506 milhões. Em 40 anos o investimento em I&D aumentou \$1.307 milhões, sendo representado nos anos de 1970 por apenas \$199 milhões. (APIFARMA, 2013)

No entanto, apesar deste aumento do investimento do processo de I&D, o número de novas entidades moleculares não seguiu a mesma tendência.

A produção de uma nova entidade molecular implica um grande investimento por parte das empresas farmacêuticas, que advém da complexidade dos mecanismos de ação das doenças atualmente estudadas, dos compostos incluídos na pesquisa e regulamentação mais exigente por parte dos governos, o que tem como repercussão a diminuição das taxas de sucesso e maior dificuldade nos métodos de inovação. (A CBO Study, 2006)

É a produção de novas entidades moleculares que permite à Indústria Farmacêutica, através do ponto de vista financeiro, obter grandes percentagens de lucro, sem competição no mercado. (A CBO Study, 2006)

Conseguir a aprovação de uma molécula para comercialização, como referido anteriormente, exige importantes decisões. Por conseguinte, a Indústria Farmacêutica procura não só a I&D de moléculas inovadoras, mas também a produção de diferentes produtos farmacêuticos ou a diversificação de moléculas já existentes – como a comercialização de medicamentos em diferentes dosagens e mecanismos de ação em diferentes condições. Estas estratégias trazem benefícios económicos às empresas farmacêuticas mas, ao mesmo tempo, a inovação torna-se menor, as vantagens no mercado diminuídas e proporcionam uma menor obtenção de lucro. (Bunch & Schacht, 2016)

O processo de I&D cresce com o intuito de acompanhar as mudanças das necessidades da sociedade e, apesar de atualmente serem utilizados vários medicamentos antigos – como a digoxina – são exigidas novas terapêuticas que proporcionem maior efetividade. Com esta necessidade e, ao mesmo tempo, com o aumento do investimento do processo de I&D, tornou-se imprescindível a atribuição de valor terapêutico ao custo de um medicamento, isto é, proceder a uma análise custo-efetividade que permita

determinar se o custo do medicamento suporta o benefício que o mesmo oferece à sociedade. (Dickson & Gagnon, 2004)

Para a maior facilidade na realização da análise custo-efetividade, é fundamental utilização e a otimização da farmacoeconomia, com a reunião da máxima informação possível durante o período em que decorre o processo de I&D. (Blau, Pekny, Varma, & Bunch, 2004)

Não só a economia tem importância no investimento de I&D, como na total sustentabilidade do setor Farmacêutico. (Neves, 1992)

Todas as atividades que uma empresa desenvolve representam-se num equilíbrio entre fluxos económicos de entrada e de saída. O propósito principal é, deste modo, que o fluxo de entradas seja igual ou superior ao fluxo de saídas, ou seja, para que ocorra um determinado investimento é necessário ponderar uma análise de rentabilidade e do risco financeiro para que as despesas presentes proporcionem uma futura rentabilidade. Adicionalmente, esta rentabilidade deve ser de tal ordem que compense os investidores por terem o seu capital na empresa, em particular, em comparação com a rentabilidade de outros possíveis investimentos. (Neves, 1992)

Deste modo, devem ser avaliados outros fatores para além do investimento – fluxo de saída – de uma empresa, para proceder à análise da sua rentabilidade.

O aumento do valor líquido das vendas correspondente às atividades normais de uma empresa – volume de vendas – permite a otimização do fluxo económico e, no caso do setor farmacêutico este advém maioritariamente da inovação, sem a necessidade do cálculo de custos através de terapêuticas de referência que signifiquem competitividade comercial. (CNC, 1998)

Para a análise dos resultados obtidos – lucro ou prejuízo – através da atividade desenvolvida, são analisados os denominados resultados económicos e/ ou resultados operacionais.

O fluxo de caixa demonstra a capacidade de gerar fluxos monetários e, ao mesmo tempo, determinar as necessidades da empresa em utilizar esses fundos em tempo apropriado, permitindo detetar atempadamente possíveis riscos e constrangimentos, e assim providenciar as medidas corretivas necessárias. (Silva & Martins, 2012)

Para o funcionamento de todas as atividades desenvolvidas numa empresa, o número de recursos humanos torna-se também um importante fator, tanto para a rentabilidade de qualquer empresa, como para a economia do país. (Silva & Martins, 2012)

“Peter Drucker, considerado o pai da gestão moderna, defende que uma empresa pode operar sem lucros por muitos anos, desde que possua um fluxo de caixa adequado, mas que o oposto não é aconselhável, realçando assim o efeito nefasto de um aperto de liquidez.” (Silva & Martins, 2012)

Tendo em vista a importância dos parâmetros descritos na rentabilidade da Indústria Farmacêutica, procedemos a uma análise dos mesmos, com a seleção das dez empresas farmacêuticas que obtiveram no ano de 2016 um maior volume de vendas – Johnson&Johnson, Novartis, Roche, Pfizer, Sanofi, Merck, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bayer e Gilead Sciences. É importante salvaguardar que algumas das empresas selecionadas contemplam áreas de negócio distintas, das quais a atividade Farmacêutica representa a principal fonte de receitas, mas não necessariamente a totalidade.

De modo a realizar uma análise fidedigna e atualizada, os dados das empresas descritas foram recolhidos através dos seus relatórios anuais¹, correspondentes aos anos 2015 e 2016. Como pesquisa complementar foram ainda utilizados os sites *Stock Analysis on Net*² e *Market Watch*³.

Os valores foram convertidos para a moeda dos EUA – o dólar (\$) –, através do *site* do Banco de Portugal⁴, de modo a obter uma consonância na análise dos valores. As taxas de câmbio utilizadas para 2015 e 2016, corresponderam a 31 de Dezembro de 2015 e a 31 de Dezembro de 2016, respetivamente.

O tratamento dos resultados presentes nos Anexos 1 e 2, foi realizado em Microsoft Excel 2010.

¹ (AstraZeneca, 2015, 2016, Bayer, 2015, 2016, Gilead Sciences, 2015, 2016, GlaxoSmithKline, 2015, 2016, Johnson&Johnson, 2016, 2017, Merck, 2015, 2016, Novartis, 2015, 2016, Pfizer, 2015, 2016, Roche, 2015, 2016)

² <https://www.stock-analysis-on.net>

³ <https://www.marketwatch.com>

⁴ <https://www.bportugal.pt/taxas-cambio>

Na análise conjugada à informação constante na Tabela 3, no ano de 2015, verificamos que relativamente às vendas globais, a Johnson&Johnson, apresenta o maior valor de volume de vendas. Contudo, tal como se verifica com a Bayer (cujo volume de vendas representa 31,01% do valor global das vendas), o seu volume de vendas na área farmacêutica corresponde a 42,62% das vendas globais da companhia, com uma média das vendas de todas as empresas de 73,81%.

A Pfizer, quarta no ranking global de vendas a nível global de negócios em 2015, representa o maior volume de vendas com \$43.112 milhões (88,25% de vendas relativamente às vendas globais), seguida de muito perto pela Novartis, com \$42.467 milhões (85,90% do valor global das suas vendas). No exercício de 2016, se tivermos em linha de conta que o volume de negócios da Johnson&Johnson e da Bayer, existe um forte contributo de outras atividades externas ao sector. A Novartis apresenta o volume de negócios mais elevado no exercício (\$49.440 milhões), seguida da Pfizer com vendas na ordem dos \$48.551 milhões.

Tabela 3 – Volume de vendas globais, volume de vendas de fármacos e quociente entre o volume de vendas globais e o volume de vendas de fármacos das dez empresas farmacêuticas, correspondente aos anos de 2015 e 2016, em milhões de dólares (\$).

Empresa	2015			2016		
	VV (a)	VV de fármacos (b)	b/ a	VV (c)	VV de fármacos (d)	d/ c
Johnson&Johnson	70 074	29 864	42,62%	71 890	31 700	44,10%
Pfizer	48 851	43 112	88,25%	52 824	45 900	86,89%
Roche	47 915	38 733	80,84%	49 564	39 600	79,90%
Novartis	49 440	42 467	85,90%	48 518	41 600	85,74%
Bayer	50 173	15 558	31,01%	48 878	16 900	34,58%
Merck	39 948	35 244	88,22%	39 807	35 700	89,68%
Sanofi	37 492	34 896	93,08%	36 273	34 200	94,28%
Gilead Sciences	32 639	32 151	98,50%	30 390	30 000	98,72%
GlaxoSmithKline	35 486	27 051	76,23%	34 350	27 800	80,93%
AstraZeneca	24 708	23 264	94,16%	23 002	21 000	91,30%
Total	436 725	322 340	-	435 497	324 400	-
Média	43 673	32 234	73,81%	43 550	32 440	74,49%

VV – volume de vendas

Para além destas duas empresas – Pfizer e Novartis, em 2015, apenas a Roche, a Merck e a Sanofi com vendas em 2015 no setor farmacêutico respetivamente de \$38.733 milhões, \$35.244 milhões e \$34.896 milhões, apresentam valores superiores à média das dez empresas estudadas (\$32.234 milhões). Também em 2016, e considerando apenas as vendas na Indústria, podemos verificar que estas cinco empresas, apresentaram volumes de negócio superiores à média anual (\$32.440 milhões) do conjunto em análise.

No que concerne aos resultados operacionais (*operating Profit*), e ao indicador do cash-flow operacional (*operating free cash-flow*), presentes na Tabela 4, verificamos que a Johnson&Johnson apresenta em 2015 (\$50.878 milhões) um desvio altamente significativo do valor padrão da indústria (\$15.319 milhões), pelo que se efetuou a análise sem ter em conta os valores desta empresa.

Tabela 4 – Volume de vendas globais, resultado operacional, rentabilidade originada a partir do quociente entre os resultados operacionais e o volume de vendas, e fluxo de caixa das dez empresas farmacêuticas, correspondente aos anos de 2015 e 2016, em milhões de dólares (\$).

Empresa	2015				2016			
	VV (a)	RO (b)	R (b/a)	FC	VV (c)	RO (d)	R (d/c)	FC
Johnson&Johnson	70 074	50 878	-	19 569	71 890	52 087	-	18 767
Pfizer	48 851	8 965	18,35%	298	52 824	8 351	15,81%	-1 046
Roche	47 915	13 755	28,71%	14 801	49 564	13 788	27,82%	13 804
Novartis	49 440	8 977	18,16%	9 029	48 518	8 268	17,04%	9 455
Bayer	50 173	11 164	22,25%	7 442	48 878	11 810	24,16%	8 631
Merck	39 948	7 007	17,54%	8 524	39 807	5 378	13,51%	6 515
Sanofi	37 492	10 830	28,89%	8 853	36 273	9 704	26,75%	8 150
Gilead Sciences	32 639	22 193	68,00%	19 580	30 390	17 633	58,02%	15 920
GlaxoSmithKline	35 486	15 311	43,15%	3 708	34 350	-3 199	-9,31%	3 817
AstraZeneca	24 708	4 114	16,65%	3 324	23 002	4 902	21,31%	4 145
Total	436 725	153 194	-	95 129	435 496	128 722	-	88 158
Média	43 673	15 319	-	9 513	43 550	12 872	-	8 816
Total	366 651	102 316	-	75 560	354 494	76 588	-	68 232
Média	40 739	11 368	35,08%	8 396	39 388	8 510	21,08%	7 581

VV – volume de vendas; RO – resultados operacionais; R – rentabilidade operacional; FC – fluxo de caixa operacional

Também a Gilead Sciences releva um desvio padrão significativo no que respeita ao fluxo de caixa operacional, mas neste caso optou-se por a integrar na análise, uma vez que a participação da indústria no total das vendas desta empresa é de 98,5%.

Assim com base nos fundamentos descritos no parágrafo anterior, a informação coligida para análise dos resultados operacionais e fluxo de caixa operacional está constante também na Tabela 4, com a exclusão das linhas a cinzento.

Relativamente aos resultados operacionais, conjugados com a Rentabilidade Operacional que nos dá a indicação da *performance* e grau de eficácia na utilização dos recursos postos à disposição da sociedade na sua atividade operacional, destacam-se a Gilead Sciences (\$22.193 milhões e 68% de rentabilidade em 2015), a GSK (\$15.310 milhões e 43,15% de rentabilidade em 2015) e a Roche (28,71% de rentabilidade). Os desempenhos destas três empresas em 2015, mas sobretudo de forma mais significativa as duas primeiras, têm um impacto altamente positivo ao nível do fluxo de caixa operacional do setor. Todas as demais empresas, ficaram aquém dos valores médios da indústria no que respeita a estes dois indicadores, o que pode revelar o grau de competitividade existente no setor e os constrangimentos existentes. Quanto ao estudo de 2016, a Gilead Sciences mantém um desempenho elevado em termos de eficácia operacional (58,02%), seguidas da Roche (27,82%) e da Sanofi com 26,75% face ao volume de vendas. A Bayer também apresenta uma boa *performance* neste indicador, mas temos de ter em conta que só cerca de 35% da sua atividade se dirige para a indústria em estudo. Ao invés a GSK, que em 2015 teve uma *performance* operacional bastante positiva, apresenta neste exercício um valor negativo, que como veremos mais à frente terá importante impacto noutros indicadores.

Utilizaram-se os resultados antes de impostos (*profit before tax*), em detrimento dos resultados líquidos, uma vez que estas empresas operam em mercados globais e diversificados e por consequência com políticas fiscais sobre os rendimentos absolutamente distintas. Este indicador, obtido pelo quociente dos resultados antes de impostos pelas vendas, dá-nos indicações sobre a *performance* global das empresas, e, por conseguinte, a sua análise sistemática e consistente ao longo de vários anos permite-nos tirar conclusões sobre solvabilidade e saúde económica e financeira das empresas.

Quanto ao caso em estudo, em 2015, verificamos que a Gilead Sciences e a GSK com resultados antes de impostos, de respetivamente 66,36% e 44,00% do volume de vendas se destacam pela positiva, fruto também do excelente desempenho ao nível dos

resultados operacionais, como vimos anteriormente. A média anual do conjunto no que diz respeito a este indicador é de 22,99%. Contudo verificamos que apenas as duas empresas acima mencionadas, estão acima do valor médio do setor, pelo que sem o enviesamento dos seus superiores desempenhos, a média das restantes empresas estudadas seria de 14,71%, aliás valor este muito próximo do alcançado por todas as outras empresas estudadas. Na análise do exercício de 2016 há que relevar, pela negativa, o desempenho da GSK que apresenta o mais baixo valor percentual dos resultados do setor, fruto do mau desempenho operacional verificado neste ano. A Gilead Sciences com 56,26% e a Roche com 19,92% são as duas empresas com valores de resultados antes de impostos superiores à média (17,58%) das empresas analisadas.

Tabela 5 – Volume de vendas globais, resultados económicos e *performance* originada a partir do quociente entre os resultados económicos e o volume de vendas das dez empresas farmacêuticas, correspondente aos anos de 2015 e 2016, em milhões de dólares (\$).

Empresa	2015			2016		
	VV (a)	RE (b)	P (b/ a)	VV (c)	RE (d)	P (d/ c)
Johnson&Johnson	70 074	19 196	27,39%	71 890	19 803	27,55%
Pfizer	48 851	6 960	14,25%	52 824	7 215	13,66%
Roche	47 915	9 013	18,81%	49 564	9 538	19,24%
Novartis	49 440	8 134	16,45%	48 518	7 817	16,11%
Bayer	50 173	5 700	11,36%	48 878	6 153	12,59%
Merck	39 948	5 401	13,52%	39 807	4 659	11,70%
Sanofi	37 492	5 644	15,05%	36 273	5 491	15,14%
Gilead Sciences	32 639	21 659	66,36%	30 390	17 097	56,26%
GlaxoSmithKline	35 486	15 614	44,00%	34 350	2 387	6,95%
AstraZeneca	24 708	3 069	12,42%	23 002	3 552	15,44%
Total	436 725	100 390	-	435 496	83 712	-
Média	43 673	10 039	22,99%	43 550	8 371	19,22%

VV – volume de vendas; RE – resultados económicos; P – *performance*

Devido à importância decisiva que a I&D possui na indústria, na Tabela 6, sistematizou-se a informação relativa às vendas globais e às vendas no setor por Empresa, bem como investimento em I&D global e no setor efetuados por cada uma das organizações no ano de 2016 e 2015.

Em termos do valor bruto do investimento, no ano de 2015, destacam-se a Novartis e a Roche com mais de \$8.000 milhões, bem como a Johnson & Johnson com perto de \$7.000 milhões investidos, seguida pela Merck com cerca de \$6.600 milhões. A Gilead Sciences, sendo a única Empresa do setor que investe 100% dos seus gastos com I&D (\$3.018 milhões), é das grandes empresas em estudo, a que quer em termos brutos, quer

Tabela 6 – Volume de vendas globais e de fármacos, investimento em I&D global e de fármacos, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas globais, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas de fármacos e quociente entre investimento em I&D de fármacos e investimento em I&D global, das dez empresas farmacêuticas, correspondente ao ano de 2015, em milhões de dólares (\$).

Empresa	VV (a)	VV de fármacos (b)	Inv. I&D (c)	Inv. I&D de fármacos (d)	b/ a	d/ c	d/ b
Johnson&Johnson	70 074	29 864	9 270	6 821	42,62%	73,58%	22,84%
Pfizer	48 851	43 112	7 690	7 678	88,25%	99,84%	17,81%
Roche	47 915	38 733	9 287	8 452	80,84%	91,01%	21,82%
Novartis	49 440	42 467	8 935	8 465	85,90%	94,74%	19,93%
Bayer	50 173	15 558	4 653	2 588	31,01%	55,62%	16,63%
Merck	39 948	35 244	6 704	6 613	88,22%	98,64%	18,76%
Sanofi	37 492	34 896	5 725	5 638	93,08%	98,47%	16,16%
Gilead Sciences	32 639	32 151	3 018	3 018	98,50%	100,00%	9,39%
GlaxoSmithKline	35 486	27 051	4 598	4 531	76,23%	98,54%	16,75%
AstraZeneca	24 708	23 264	5 997	5 603	94,16%	93,43%	24,08%
Total	436 725	322 340	65 878	59 407	-	-	-
Média	43 673	32 234	6 588	5 941	73,81%	90,18%	18,43%

VV – volume de vendas; Inv. – investimento

sob o ponto de vista relativo às vendas, efetuou o menor esforço (9,39%) na área. Tendo em conta as dez empresas estudadas, a média relativa de investimento em I&D face ao volume de vendas é de 18,43% e correspondem globalmente a \$59.607 milhões.

Ressalta também na análise da tabela a grande importância que a I&D tem para a indústria, uma vez que oito das dez empresas em estudo despendem mais de 90% do seu orçamento em I&D no setor. Apenas a Johnson&Johnson e a Bayer não o fazem, uma vez que como anteriormente verificámos, os volumes de vendas na indústria

correspondem, respetivamente, a 42,62% e 31,01% do valor global dos proveitos destas empresas.

No que se refere a 2016, em termos de investimento bruto em I&D destacam-se a Merck com mais de \$10.000 milhões aplicados, a Roche e a Novartis com mais de \$9.000 milhões. No global e comparando o exercício de 2016 com o de 2015, verificamos um aumento dos gastos com I&D de \$500.000 milhões.

Tabela 7 – Volume de vendas globais e de fármacos, investimento em I&D global e de fármacos, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas globais, quociente entre investimento em I&D e volume de vendas de fármacos e quociente entre investimento em I&D de fármacos e investimento em I&D global, das dez empresas farmacêuticas, correspondente ao ano de 2016, em milhões de dólares (\$).

Empresa	VV (a)	VV de fármacos (b)	Inv. I&D (c)	Inv. I&D de fármacos (d)	b/ a	d/ c	d/ b
Johnson&Johnson	71 890	31 700	9 124	7 000	44,10%	76,72%	22,08%
Pfizer	52 824	45 900	7 872	7 800	86,89%	99,09%	16,99%
Roche	49 564	39 600	9 717	8 700	79,90%	89,54%	21,97%
Novartis	48 518	41 600	9 039	7 900	85,74%	87,40%	18,99%
Bayer	48 878	16 900	4 876	3 100	34,58%	63,57%	18,34%
Merck	39 807	35 700	10 124	6 800	89,68%	67,17%	19,05%
Sanofi	36 273	34 200	5 405	5 700	94,28%	100,00%	16,67%
Gilead Sciencies	30 390	30 000	4 266	3 900	98,72%	91,42%	13,00%
GlaxoSmithKline	34 350	27 800	4 432	4 700	80,93%	100,00%	16,91%
AstraZeneca	23 002	21 000	5 890	5 600	91,30%	95,08%	26,67%
Total	435 497	324 400	70 746	61 200	-	-	-
Média	43 550	32 440	7 075	6 120	74,49%	86,51%	18,87%

VV – volume de vendas; Inv. – investimento

A exemplo de 2015, também em 2016 se destacam pelo valor bruto do investimento em I&D, a Novartis a Johnson&Johnson, a Roche e a Merck, com valores superiores a \$9.000 milhões. Mas se atendermos ao volume de vendas no setor específico da Indústria, verificamos que a AstraZeneca é a empresa que realiza o maior esforço relativo neste tipo de investimento (26,67%) tendo em consideração o seu volume de vendas. O valor médio dos gastos em 2016 com despesas de I&D foi, relativamente às

vendas do setor de 18,87%. A Johnson&Johnson com 22,0% e a Roche com 21,97% das suas vendas, são neste ano as empresas que se destacaram pela positiva na aposta em I&D.

O investimento em I&D das 10 Indústrias analisadas obteve um valor médio de \$7.075 milhões, valor este que representa 16% do volume de vendas obtido no mesmo ano. Encontra-se 1% de acréscimo em relação ao valor médio de \$6.588 milhões de investimento em 2015, que representou 15% do volume de vendas. A Indústria Farmacêutica com maior investimento foi a Merck, com \$10.124 milhões (25,4% do seu volume de vendas).

5. Perspetivas da I&D no setor farmacêutico

A EvaluatePharma perspetiva para as dez empresas farmacêuticas avaliadas no capítulo anterior um crescimento do volume de vendas, entre 2016 e 2022, de cerca de 6,5% ao excluir a Gilead Sciences, que no referido período obterá um decréscimo no seu volume de vendas de 9,2%. Se entrarmos em linha de conta com o efeito negativo que se perspetiva no volume de negócios da Gilead Sciences (-9,2%) obteremos um crescimento na ordem de 4,95%, em vez dos 6,52% mencionados. A empresa que se prevê obter um maior crescimento em relação ao volume de vendas é a Roche, com um crescimento até 2022 de 10% (Tabela 8). (EvaluatePharma, 2017)

Tabela 8 – Valores estimados do volume de vendas e investimento no processo de I&D de dez Indústrias Farmacêuticas, no ano de 2022 e respetivas diferenças entre 2016 e 2022. [Adaptado de (EvaluatePharma, 2017)]

Empresa	Volume de vendas			Investimento em I&D		
	2016	2022	Diferença	2016	2022	Diferença
Johnson&Johnson	31,7	40,5	8,8	7	8,2	1,2
Pfizer	45,9	49,7	3,8	7,8	8	0,2
Roche	39,6	49,6	10	8,7	9,6	0,9
Bayer	16,9	21,2	4,3	3,1	3,5	0,4
Novartis	41,6	49,8	8,2	7,9	8,8	0,9
Merck	35,7	38,5	2,8	6,8	7,4	0,6
Sanofi	34,2	41,7	7,5	5,7	6,9	1,2
GlaxoSmithKline	27,8	33,7	5,9	4,7	5,3	0,6
Gilead Sciences	30	20,8	-9,2	3,9	3,9	0
AstraZeneca	21	28,4	7,4	5,6	5,9	0,3

O investimento em I&D continuará também a aumentar, numa média de 0,7% entre 2016 e 2022. As empresas que se prevê obterem uma maior variação são a

Johnson&Johnson e a Sanofi, num valor de 1,2% para ambas, sendo que a Gilead Sciences deverá obter a menor variação, com um valor nulo.

Apesar da previsão do aumento das despesas em I&D, dado o aumento do volume de vendas anual de cada uma das empresas, é verificada uma variação positiva entre 2016 e 2022, isto é, ao analisar quanto do volume de vendas as empresas dispõem em investimento para o processo de I&D, obtemos valores inferiores de variação, há exceção da Merck e da Gilead Sciences, que obtêm uma variação negativa de 0,002 e 0,06%, respetivamente.

Ao procedermos a uma generalização das previsões de 2022 em relação ao investimento em I&D (Tabela 9), as conclusões irão no mesmo sentido, ou seja, prevê-se um aumento geral dos gastos das empresas farmacêuticas, com uma variação média de 2,4% que representa 17,1% do volume de vendas expectável.

Tabela 9 – Estimativa do investimento no processo de I&D entre 2016 e 2022. [Adaptado de (EvaluatePharma, 2017)]

Ano	Investimento em I&D	Crescimento	Investimento em I&D como % de volume de vendas
2016	156,7	5,9	20,4
2017	157,5	0,5	20,3
2018	161,4	2,5	19,9
2019	165,8	2,7	19,3
2020	170,7	2,9	18,5
2021	175,8	3	17,8
2022	180,9	2,9	17,1

Novamente os resultados são significativamente inferiores às percentagens atuais, pelo que se espera o crescimento do volume de vendas das restantes empresas.

Ainda com a finalização do período de patentes e a dificuldade em atingir o retorno sobre o investimento, é revelada a importância do foco de ação do processo de I&D na produção de medicamentos que representem a solução à necessidade encontrada pela

sociedade em determinadas terapêuticas indispensáveis de inovação, de onde se destacam as doenças crónicas, que se tornaram nas últimas décadas em adversidades problemáticas para a sociedade e consequentemente, para os governos.

Tabela 10 – Queda de patentes entre 2016 e 2022 e percentagem estimada de risco para o mercado.
[Adaptado de (EvaluatePharma, 2017)]

Ano	Volume de vendas em risco	% mercado em risco
2016	52	7
2017	33	4
2018	31	4
2019	41	5
2020	17	2
2021	21	2
2022	49	5

Na Tabela 10 podemos verificar que número de queda de patentes, diminuirá de forma moderada, mas consistente entre 2017 e 2022. No entanto, o risco do mercado não seguirá a mesma tendência, uma vez que se manterá semelhante em 2017 e 2018, será ligeiramente mais elevado em 2019, haverá uma queda significativa dos riscos em 2020 e 2021 e, em 2022, retomará o nível de risco idêntico a 2019. (EvaluatePharma, 2017)

De modo a contrariar o risco para a rentabilidade que a finalização do período de patentes representa para a Indústria Farmacêutica, é necessário o aumento da produtividade no processo de I&D de modo a produzir medicamentos inovadores. Para que a Indústria consiga obter a maior produtividade são, atualmente, providenciados pelo governo incentivos para a I&D de novas entidades moleculares, como é o caso dos medicamentos biológicos e medicamentos órfãos. (Kneller, 2010; Scherer, 2011)

Desta forma demonstra-se a importância da procura de conhecimento externo, quer seja através da formação de parcerias, quer com estratégias de fusões e aquisições pela Indústria Farmacêutica, como contribuição dos permanentes e novos desafios que o mercado da saúde apresenta.

Até então, os resultados destes modelos, apesar de dependentes de parâmetros como a área terapêutica na qual é realizada a pesquisa – de onde advém, entre outros, a complexidade da tecnologia a utilizar e a necessidade de diferentes tamanhos de amostragem nos estudos – e do tipo de parceria, têm demonstrado um positivo crescimento da produtividade entre a Indústria Farmacêutica e restantes colaboradores.

Como perspetiva futura na área dos modelos de gestão apresentados, estimam-se significativas mudanças com resultados benéficos, tanto com a realização de novas parcerias como na consolidação das já existentes, tentando deste modo contrapor o facto de que, por muitos recursos humanos que uma empresa tenha, o conhecimento tão disperso e globalizado não permite à Indústria Farmacêutica competir com o setor Farmacêutico a um nível mundial.

A produção de medicamentos biológicos, caracterizada como a mais recente evolução da pesquisa de moléculas para o setor Farmacêutico, mostra ser um processo de otimização da produtividade. O aumento das taxas de sucesso no processo de I&D de medicamentos biológicos advém da sua especificação para o alvo terapêutico – como os anticorpos monoclonais – tornando possível uma redução de erros associados à toxicidade *off-target*, quando comparados com as pequenas moléculas, cuja maior taxa de erro é causada pelas suas propriedades. (Scherer, 2011)

No caso dos medicamentos órfãos, no ano de 1983, o Governo dos Estados Unidos da América criou uma legislação que tem como forma o incentivo do processo de I&D de medicamentos órfãos, na qual são facilitados 7 anos de exclusividade no mercado – a maioria dos medicamentos órfãos não estão protegidos por patente – e, ainda créditos de impostos de 50% do custo do Desenvolvimento, conseguindo-se, assim, o aumento da produção dos mesmos. Obtiveram-se resultados bastante positivos com esta legislação, dado que até ao seu aparecimento apenas foram aprovados 10 medicamentos órfãos, já no período de 1983 a 2005 foram aprovados 282 medicamentos órfãos. (Kneller, 2010)

O exposto torna o investimento no processo de I&D tanto de medicamentos biológicos como de medicamentos órfãos numa considerável vantagem para a Indústria Farmacêutica, com a obtenção de maiores taxas de sucesso e aumento da sua produtividade.

6. Conclusão

A Indústria Farmacêutica tem vindo a assistir a uma crescente preocupação com o investimento em I&D, tornando-se nos últimos anos o maior foco de ação na sustentabilidade do setor. São os elevados valores de investimento comparativamente aos volumes de vendas que têm vindo a ditar esta tendência.

A maior percentagem de gastos em I&D destina-se aos medicamentos, o que não traduz um aumento de produtividade, pelo contrário, a produção de novas entidades moleculares encontra-se estagnada. Com a procura constante de novas entidades moleculares que acrescentem valor terapêutico às existentes e a dificuldade associada, as taxas de sucesso do processo de I&D têm vindo a diminuir, aumentando o período no qual decorre todo o processo e o investimento. A tendência de aumento dos gastos é previsível e tal como a necessidade de mudanças significativas na gestão da Indústria Farmacêutica no que diz respeito ao processo de I&D.

Como a maior percentagem de investimento (e de erro) está concentrada nas Fases de Investigação, Desenvolvimento Pré-clínico e Clínico, atualmente, a Indústria Farmacêutica procura a aquisição de conhecimento externo especializado. Esta nova necessidade deu origem ao atual método de gestão utilizado pela Indústria Farmacêutica, baseado na formação de parcerias, aquisições e fusões com outras empresas *Big Pharma* ou com pequenas empresas ou instituições académicas.

A procura de conhecimento externo possibilita a complementaridade de conhecimentos – intelectuais e/ou tecnológicos –, potenciando o aumento do número de novas entidades moleculares e, por sua vez, o aumento da produtividade da I&D da Indústria Farmacêutica. Deste modo, estas parcerias conferem benefícios à Indústria Farmacêutica, nomeadamente o aumento do seu portfólio e a redução dos custos de I&D, e às pequenas empresas na medida em que lhes possibilita o desenvolvimento e comercialização de novas entidades moleculares através da partilha de recursos, principalmente monetários, e da projeção no mercado farmacêutico.

Neste sentido, e tendo em conta que cada empresa é um caso, isto é, com necessidades específicas, um modelo de parceria nunca servirá todas as empresas da mesma forma. Assim, torna-se necessário o estudo de cada um deles para compreender de que modo

podem contribuir para a evolução das empresas. Através dos diferentes modelos, as parcerias resultam na redução do período do processo de I&D e dos custos associados.

No caso de uma pequena empresa, como o são as *biotechs* ou de instituições acadêmicas, não dispõem dos recursos necessários para o desenvolvimento e/ou comercialização de uma propriedade inovadora, tanto intelectual como tecnológica, recorre à Indústria Farmacêutica, ou vice-versa, para um contrato de *licensing*. Esta parceria também proporciona à Indústria o aumento do seu portfólio. Também é possível criar um contrato assente na I&D conjunta, ou seja, na reunião de conhecimentos e tecnologia de cada empresa associada, e na divisão do investimento – o modelo de *co-development* permite o aumento das taxas de sucesso.

A comercialização de medicamentos pode ser realizada através de duas diferentes estratégias ainda assentes em parcerias. O contrato de *co-marketing* baseia-se na submissão individual para introdução do medicamento no mercado, o que resulta na comercialização de duas marcas registadas diferentes, ou seja, duas marcas concorrentes. Na segunda estratégia de *Marketing*, a submissão do pedido de introdução no mercado é realizada em conjunto sob uma única marca registada. Apenas uma das empresas é titular de AIM na parceria de *co-promotion*. Ambos os métodos tornam o processo de I&D mais rápido e efetivo, proporcionam uma maior projeção do medicamento no mercado, e, por sua vez, a possibilidade de um maior retorno sobre o investimento.

O conceito de *open innovation*, que vem dar nome a mais um tipo de parceria e substituir o antigo modelo de *closed innovation*, é definido pela premissa de partilha e de atualização de conhecimento entre a Indústria Farmacêutica, as empresas farmacêuticas, as *biotechs* e as instituições acadêmicas. Este modelo tornou o processo de I&D mais efetivo e mais produtivo.

A fusão ou aquisição entre empresas farmacêuticas mostrou uma valiosa partilha de recursos, seja a nível do seu conhecimento e tecnologia como a nível monetário, com promissor aumento da produtividade, dos volumes de vendas e dos fluxos de caixa da empresa formada, às quais permite aumentar o investimento em novas entidades moleculares.

Apesar de recentes, todos os métodos de parceria demonstram evidências de aumento da rentabilidade do processo de I&D, mas ainda não é possível confirmar a sua contribuição para a sustentabilidade do setor Farmacêutico.

Sob o ponto de vista económico, concluímos que os gastos em I&D que vêm a aumentar perspectivam-se com esta mesma tendência. A necessidade de produções mais complexas elevou o grau de dificuldade do processo de I&D, o que levou à diminuição das taxas de sucesso e por conseguinte ao aumento do período de tempo necessário à finalização do processo de I&D, com o aumento dos gastos. Ao mesmo tempo, com a queda de patentes e dificuldade de retorno sobre o investimento de medicamentos anteriores, os volumes de vendas tornaram-se inferiores e levaram à representação do investimento de I&D como uma grande percentagem das receitas da Indústria Farmacêutica.

Através das atuais mudanças dos métodos de gestão, começa a ser visível o aumento da produtividade da Indústria Farmacêutica, com o crescimento do número de novas entidades moleculares a menores custos. Assim sendo, prevemos a reposição da Indústria Farmacêutica no mercado da inovação, fornecendo soluções necessárias aos emergentes problemas da sociedade.

7. Bibliografia

- A CBO Study. (2006). *Research and development in the pharmaceutical industry. Congress of the United States Congressional Budget Office.*
- Acordo de licença de patente. (2017). Consultado a 1 de novembro de 2017, disponível em http://www.factoryoffactories.com/fof_br/licensing_br.htm
- APIFARMA. (2013). *Quanto custa desenvolver um medicamento.*
- APIFARMA. (2014). *Indústria Farmacêutica em Portugal.*
- APIFARMA. (2016). *Processo de I&D de um medicamento.* Disponível em <https://www.apifarma.pt/salaimpresa/Infografias/Paginas/Processo-de-ID-de-um-Medicamento.aspx>
- APIFARMA. (2017-a). Consultado a 8 de outubro de 2017, disponível em <http://www.apifarma.pt/apifarma/ied/Paginas/default.aspx>
- APIFARMA. (2017-b). Consultado a 8 de outubro de 2017, disponível em <http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/saudehumana/Paginas/MedicamentosGen%C3%A9ricos.aspx>
- AstraZeneca. (2015). *AstraZeneca Annual Report 2015.*
- AstraZeneca. (2016). *AstraZeneca Annual Report 2016.*
- Avance. (2008). Co-development deals – how to determine the terms. *News in Avance - Valuation in Life Sciences*, 1 - 4.
- Banco De Portugal. (2017). *Projeções para a economia portuguesa: 2017-2019.*
- Bayer. (2015). Bayer Annual Report 2015. <http://doi.org/10.2307/3395557>
- Bayer. (2016). Bayer Annual Report 2016.
- Bianchi, M., Cavaliere, A., Chiaroni, D., Frattini, F., & Chiesa, V. (2011). Organisational modes for open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: An exploratory analysis. *Technovation*, 31(1), 22–33. <http://doi.org/10.1016/j.technovation.2010.03.002>
- Blau, G. E., Pekny, J. F., Varma, V. A., & Bunch, P. R. (2004). Managing a portfolio of interdependent new product candidates in the pharmaceutical industry. *Journal of*

- Product Innovation Management*, 227–245. <http://doi.org/10.1111/j.0737-6782.2004.00075.x>
- Bunch, P. R., & Schacht, A. L. (2016). Modeling resource requirements for pharmaceutical R&D, 48–56. <http://doi.org/10.1080/08956308.2002.11671482>
- Carter, A. J. (2007). A guide to co-promotion and co-marketing partnerships in the pharmaceutical industry: what's all the fuss about? *Les Nouvelles*, 418 - 425.
- CNC. (1998). Directriz Contabilística N°22 - transacções sujeitas a impostos especiais sobre o consumo, 1 – 3.
- Danzon, P. M., Nicholson, S., & Pereira, N. S. (2005). Productivity in pharmaceutical-biotechnology R&D: the role of experience and alliances. *Journal of Health Economics*, 24, 317–339. <http://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2004.09.006>
- DGS. (2016). *Estratégia Nacional para a promoção da atividade física, de saúde e do bem-estar*.
- Dickson, M., & Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 417–429. <http://doi.org/10.1038/nrd1382>
- Dimasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20 –33. <http://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Direção Geral da Saúde. (2010). *Definição da doença crónica*. Retrieved from <http://pns.dgs.pt/files/2010/09/ddc.pdf>
- Donoghoe, N., Duane, J., Kim, J., & Xu, G. (2017). Pulling away from the pack in drug launches. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1 - 2. <http://doi.org/10.1038/nrd.2017.122>
- Drews, J. (2000). Drug Discovery: A Historical Perspective. *Science*, 287(5460), 1960–1964. <http://doi.org/10.1126/science.287.5460.1960>
- European Commission. (2010). *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice - Medicinal Products for Human and Veterinary Use*.
- EvaluatePharma. (2017). *World Preview 2017, Outlook to 2022*.
- FDA. (2017). *2016 Novel Drugs Summary*. Disponível em

- <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM536693.pdf>
- Gautam, A., & Pan, X. (2015). The changing model of big pharma: impact of key trends. *Drug Discovery Today*, 1 - 6. <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.002>
- Gilead Sciences. (2015). Gilead Sciences Annual Report 2015.
- Gilead Sciences. (2016). Gilead Sciences Annual Report 2016.
- GlaxoSmithKline. (2015). *GSK Annual Report 2015*.
- GlaxoSmithKline. (2016). *GSK Annual Report 2016*.
- Higgins, M. J., & Rodriguez, D. (2006). The outsourcing of R&D through acquisitions in the pharmaceutical industry. *Journal of Financial Economics*, 80, 351–383. <http://doi.org/10.1016/j.jfineco.2005.04.004>
- Hunter, J., & Stephens, S. (2010). Is open innovation the way forward for big pharma? *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 87–88. <http://doi.org/10.1038/nrd3099>
- ICH. Guidance for Industry (1996). <http://doi.org/10.1056/NEJMp1012246>
- INE. (2017). Contas Nacionais Trimestrais e Anuais Preliminares (Base 2011). *Destaque Do INE*, 1–21.
- Infarmed I.P. (2014). *Medicine and healthcare products statistics*.
- Infarmed I.P. (2017). Balanço de janeiro a junho, 1–3.
- Infarmed, I.P. (2017-a). Consultado a 23 de outubro de 2017, disponível em <http://www.infarmed.pt>
- Infarmed I.P. (2017-b). Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado. Consultado a 3 de agosto de 2017, disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/-/procedimentos-de-aim?inheritRedirect=true>
- Instituto Nacional da Propriedade Intelectual. (2017). Valorização da PI. Consultado a 27 de novembro de 2017, disponível em <http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=442>
- Johnson&Johnson. (2016). *Johnson&Johnson Annual Report 2015*.
- Johnson&Johnson. (2017). *Johnson&Johnson Annual Report 2016*. Disponível em

<https://nj.brightspotcdn.com/88/3f/b666368546bcab9fd520594a6016/2017-0310-ar-bookmarked.pdf>

Jones, A. W. (2011). Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug Testing and Analysis*, 3(6), 337–344. <http://doi.org/10.1002/dta.301>

Jornal Oficial da União Europeia, Diretiva 2004/27/CE (2004).

Juventude e desporto: a importância de um estilo de vida activo. (2004).

Kneller, R. (2010). The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 955–955. <http://doi.org/10.1038/nrd3326>

Kola, I., & Landis, J. (2004). *Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?*, 3, 711–715.

Lindgardt, Z., Reeves, M., & Wallenstein, J. (2008). *Waking the giant: business model innovation in the drug industry.* *in Vivo* (Vol. 26, No 6).

Lower public R&D spending and protectionist risks may pose a threat to innovation. (2017). Consultado a 11 de novembro de 2017, disponível em <http://www.oecd.org/innovation/lower-public-r-d-spending-and-protectionist-risks-may-pose-a-threat-to-innovation.htm>

Melrose, J., Perroy, R., & Careas, S. (2014). *A Indústria Farmacêutica em Portugal. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015.* <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Merck. (2015). *Merck Annual Report 2015.* Retrieved from http://s21.q4cdn.com/755037021/files/doc_financials/annualReports/2015/MRK_2015_Form_10-K_FINAL_r879.pdf

Merck. (2016). *Merck Annual Report 2016.* Disponível em http://s21.q4cdn.com/488056881/files/doc_financials/2017/Q4/merck-q4-10k.pdf

Ministros do Eurogrupo, & Ecofin. (2011). Portugal - memorando de entendimento sobre as condicionalidades de política económica. Em *Anexo I - segunda atualização* (pp. 1–50).

Morrison, C., & Lähteenmäki, R. (2017). Public biotech in 2016 - the numbers. *Nature Biotechnology*, 35, 623–629. <http://doi.org/10.1038/nbt.3917>

- Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation, 8, 959–968. <http://doi.org/10.1038/nrd2961>
- Neves, J. (1992). *Análise Financeira - métodos e técnicas*. (L. Texto Editora, Ed.) (6th ed.).
- Nishijima, M. (2008). Os preços dos medicamentos de referência após a entrada dos medicamentos genéricos no mercado farmacêutico brasileiro. *RBE*, 62, 189–206. <http://doi.org/10.1590/S0034-71402008000200004>
- Novartis. (2015). *Novartis Annual Report 2015*. Disponível em <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-annual-report-2015-en.pdf>
- Novartis. (2016). *Novartis Annual Report 2016*. Disponível em <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-annual-report-2016-en.pdf>
- OMS: Inatividade física em Portugal pode custar 900 milhões de euros. (2017). Consultado a 27 de novembro de 2017, disponível em <http://www.netfarma.pt/noticia/oms-inatividade-fisica-custos-portugal>
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 203–214. <http://doi.org/10.1038/nrd3078>
- Pereira, M. C., & Vilares, H. (2014). A review of the pharmaceutical market in Portugal. *Banco de Portugal*, 85–97.
- Perkmann, M., & Walsh, K. (2007). University-industry relationships and open innovation: Towards a research agenda. *International Journal of Management Reviews*, 259–280. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2370.2007.00225.x>
- Pfizer. (2015). *Pfizer Financial Report 2015*. Disponível em https://www.pfizer.com/files/investors/financial_reports/annual_reports/2015/assets/pdfs/pfi2015ar-entire-site.pdf
- Pfizer. (2016). *Pfizer Financial Report 2016*. Disponível em <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-reports-fourth-quarter-and-full-year-2016-results>

- PORDATA. (2017). Despesa corrente em cuidados de saúde em % do PIB. Consultado a 18 de outubro de 2017, disponível em <http://www.pordata.pt/Portugal/Despesa+corrente+em+cuidados+de+saúde+em+percentagem+do+PIB-610>
- PORDATA. (2017). Produto Interno Bruto (Euro). Consultado a 18 de setembro de 2017, disponível em [http://www.pordata.pt/Europa/Produto+Interno+Bruto+\(Euro\)-1786](http://www.pordata.pt/Europa/Produto+Interno+Bruto+(Euro)-1786)
- Powell, W. (1998). Learning from collaboration: knowledge and networks in the biotechnology and pharmaceutical industries, *40*, 228–240.
- Richman, B., Mitchell, W., Vidal, E., & Schulman, K. (2017). Pharmaceutical M&A activity: effects on prices, innovation, and competition. *Loyola University Chicago Law Journal*, *48*, 787–819.
- Roche. (2015). *Roche Annual Report 2015*.
- Roche. (2016). *Roche Annual Report 2016*.
- Sanofi. (2016). *Sanofi Annual Report 2016*.
- Scherer, F. M. (2011). R&D costs and productivity in biopharmaceuticals. *Harvard Kennedy School*, 1 - 18.
- Schuhmacher, A., Gassmann, O., & Hinder, M. (2016). Changing R&D models in research - based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*, 1–11. <http://doi.org/10.1186/s12967-016-0838-4>
- Silva, E., & Martins, C. (2012). *Demonstração de fluxos de caixa*.
- Simonet, D. (2002). Licensing agreements in the pharmaceutical industry. *International Journal of Medical Marketing*, *2*, 329–341. <http://doi.org/10.1057/palgrave.jmm.5040090>
- Taylor, R. S., Drummond, M. F., Salkeld, G., & Sullivan, S. D. (2004). Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ*, *329*, 972–975. <http://doi.org/10.1136/bmj.329.7472.972>
- The Economist. (1998). The mother of all mergers. Consultado a 27 de novembro de 2017, disponível em <http://www.economist.com/node/112777>
- U.S. Food & Drug Administration. (2017). Good Manufacturing Practices. Consultado a 27 de novembro de 2017, disponível em

<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/manufacturing/ucm169105.htm>

“What is difference between co-promotion and co-marketing deal in pharma?” (2015). consultado a 24 de novembro de 2017, disponível em <https://nckpharma.com/index.php/what-is-difference-between-co-promotion-and-co-marketing-deal-in-pharma/>

World Medical Association. (2001). World Medical Association Declaration of Helsinki. *Bulletin of the World Health Organization.*, 79(4), 373–374. <http://doi.org/S0042-96862001000400016> [pii]

8. Anexos

Anexo 1 – Análise financeira dos relatórios anuais, do ano 2015, de dez empresas farmacêuticas.

Empresa	Volume de vendas (milhões de \$)	Resultados operacionais (milhões de \$)	Resultados económicos (milhões de \$)	Fluxo de caixa (milhões de \$)	Investimento em I&D (milhões de \$)	Volume de vendas de fármacos (milhões de \$)	Investimento em I&D de fármacos (milhões de \$)	Número de recursos humanos
Johnson & Johnson	70 074	50 878	19 196	19 569	9 270	29 864	6 821	127 100
Pfizer	48 851	8 965	6 960	298	7 690	43 112	7 678	97 900
Roche	47 915	13 755	9 013	14 801	9 287	38 733	8 452	91 308
Novartis	49 440	8 977	8 134	9 029	8 935	42 467	8 465	122 966
Bayer	50 173	11 164	5 700	7 442	4 653	15 558	2 588	116 800
Merck	39 948	7 007	5 401	8 524	6 704	35 244	6 613	68 000
Sanofi	37 492	10 830	5 644	8 853	5 725	34 896	5 638	123 499
Gilead Sciences	32 639	22 193	21 659	19 580	3 018	32 151	3 018	9 000
GSK	35 486	15 311	15 614	3 708	4 598	27 051	4 531	150 196
Astra Zeneca	24 708	4 114	3 069	3 324	5 997	23 264	5 603	61 500

Valores de cambio da respetiva moeda para o dólar (\$) a 31 de dezembro de 2015.

Anexo 2 – Análise financeira dos relatórios anuais, do ano 2016, de dez empresas farmacêuticas.

Empresa	Volume de vendas (milhões de \$)	Resultados operacionais (milhões de \$)	Resultados económicos (milhões de \$)	Fluxo de caixa (milhões de \$)	Investimento em I&D (milhões de \$)	Volume de vendas de fármacos (milhões de \$)	Investimento em I&D de fármacos (milhões de \$)	Número de recursos humanos
Johnson & Johnson	71 890	52 087	19 803	18 767	9 124	31 700	7 000	126 400
Pfizer	52 824	8 351	7 215	-1 046	7 872	45 900	7 800	96 500
Roche	49 564	13 788	9 538	13 804	9 717	39 600	8 700	94 052
Novartis	48 518	8 268	7 817	9 455	9 039	41 600	7 900	123 000
Bayer	48 878	11 810	6 153	8 631	4 876	16 900	3 100	115 200
Merck	39 807	5 378	4 659	6 515	10 124	35 700	6 800	68 600
Sanofi	36 273	9 704	5 491	8 150	5 405	34 200	5 700	121 789
Gilead Sciences	30 390	17 633	17 097	15 920	4 266	30 000	3 900	8 795
GSK	34 350	-3 199	2 387	3 817	4 432	27 800	4 700	99 300
Astra Zeneca	23 002	4 902	3 552	4 145	5 890	21 000	5 600	59 700

Valores de cambio da respetiva moeda para o dólar (\$) a 31 de dezembro de 2016.