

# TERCEIRIZAÇÃO DA P&D DE MEDICAMENTOS: PANORAMA DO SETOR DE TESTES PRÉ-CLÍNICOS NO BRASIL

João Paulo Pieroni

Luciana Xavier de Lemos Capanema

Carla Reis

José Oswaldo Barros de Souza

Leandro Gomes da Silva\*

---

*\* Respectivamente, economista, gerente, economistas e estagiário do Departamento de Produtos Intermediários Químicos e Farmacêuticos da Área Industrial do BNDES.*

*Os autores agradecem os comentários de Pedro Palmeira, chefe do DEFARMA, bem como às instituições visitadas. Erros e omissões, eventualmente remanescentes, são de responsabilidade dos autores.*

COMPLEXO INDUSTRIAL DA SAÚDE

## **Resumo**

**A** indústria farmacêutica mundial tem deparado com uma crescente dificuldade na aprovação de novas drogas, aumento dos custos regulatórios e ampliação do portfólio de produtos. Estes fatores têm levado as grandes empresas farmacêuticas a terceirizar etapas do desenvolvimento de medicamentos, particularmente os testes pré-clínicos e clínicos, com objetivo de reduzir o custo e o tempo investidos em novos produtos.

No Brasil, o histórico da evolução da indústria farmacêutica nacional aponta para uma intensificação dos esforços em pesquisa e desenvolvimento (P&D), especialmente os relacionados a inovações incrementais. Nesta direção, os gargalos apontados pelas empresas foram a qualidade e a infraestrutura insuficientes no país para a realização de testes pré-clínicos.

O objetivo deste artigo é apresentar um panorama do setor de serviços de testes pré-clínicos no país e indicar ações desejáveis para seu desenvolvimento, considerando o estágio atual das iniciativas de P&D nas empresas farmacêuticas nacionais. Para isso, são analisadas as razões do crescente movimento de terceirização dos testes pré-clínicos e clínicos na indústria farmacêutica internacional, bem como as características do mercado mundial dos prestadores desses serviços.

**A** indústria farmacêutica é considerada um dos setores mais inovadores da economia. Os elevados investimentos requeridos pela pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos são os principais fatores de competitividade da indústria, em que a competição ocorre pela diferenciação de produtos por meio da inovação. Por essas razões a indústria farmacêutica é o principal exemplo de setor baseado em ciência [Pavitt (1984)].

O complexo e caro processo de P&D de novas drogas envolve desde etapas de pesquisa básica até testes de grande escala em humanos. O número de inovações decorre dos investimentos na pesquisa de novos produtos e de capacitações específicas sobre as diferentes etapas do processo adquiridas pelas empresas ao longo de sua trajetória. Entretanto, a crescente pressão de custos sobre a indústria farmacêutica mundial, resultado da redução da produtividade da P&D e do aumento dos gastos com exigências regulatórias, tem levado empresas a terceirizar etapas do processo de P&D, em especial os testes pré-clínicos e clínicos, contratando empresas especializadas chamadas de Contract Research Organizations (CROs).

No Brasil, os ensaios clínicos de novos medicamentos são relativamente desenvolvidos e inseridos nas grandes redes internacionais de pesquisa. Por outro lado, os testes pré-clínicos suscitam controvérsias em relação à qualidade e infraestrutura existentes no país; essa etapa é considerada pela indústria farmacêutica nacional um gargalo para as recentes iniciativas de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas.

O objetivo deste artigo é apresentar um panorama da estrutura existente de testes pré-clínicos no país e apontar ações desejáveis para seu desenvolvimento, levando em conta o estágio atual da P&D de novos medicamentos no Brasil. Para isso, é necessário avaliar o crescente movimento de terceirização das etapas de P&D – com foco nos testes pré-clínicos e clínicos – na indústria farmacêutica internacional.

Dessa forma, o trabalho está dividido em cinco seções, além desta introdução. Na primeira, são discutidas as razões que estão levando a indústria farmacêutica em direção à terceirização das etapas de P&D. A seção seguinte realiza uma caracterização da indústria de prestadores de serviços pré-clínicos e clínicos (CROs), enfatizando a dinâmica concorrencial, os fatores de competitividade e a dimensão do mercado. Na terceira seção, o trabalho aborda as particularidades do mercado de testes pré-clínicos, que servem de subsídio para a quarta seção – a caracterização dessa indústria no Brasil. Para isso, foram realizadas entrevistas com alguns dos principais prestadores de testes pré-clínicos no país e com a Agência

## Alterações na Indústria Farmacêutica

Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Ao final do trabalho, são apresentadas as considerações finais.

O conjunto de competências necessárias para o desenvolvimento de novos medicamentos é bastante diversificado e distinto das competências relativas ao processo produtivo. A maior parte das grandes empresas do setor farmacêutico tem sua origem no século XVIII e dominou, ao longo do tempo, essas competências. Foi a estrutura de grande empresa integrada que permitiu a essas firmas desenvolver e internalizar os conhecimentos desses processos, possibilitando a capitalização dos lucros e administração mais eficiente das incertezas envolvidas na geração de inovações [Furtado et al. (2007)].

O processo de P&D de um medicamento pode ser caracterizado como um dos mais exigentes, custosos e longos entre todos os setores da economia. Cada etapa possui uma dinâmica própria, com especificidades e competências diferentes entre si. Assim, é importante conhecer em mais detalhes as etapas desse processo e suas implicações nas estratégias das empresas.

O processo que conduz uma droga inovadora desde a etapa de P&D até sua introdução no mercado pode ser dividido em quatro grandes grupos: pesquisa básica, desenvolvimento – considerado neste trabalho como as etapas pré-clínica e clínica –, registro e pós-comercialização.

A pesquisa básica é a fase em que se procura identificar novos compostos que se mostrem promissores no tratamento de alguma doença. Para isso é necessário identificar em quais circunstâncias o desenvolvimento da doença pode ser contido, a fim de determinar o alvo a ser pesquisado. Essa busca pode ocorrer por meio de diversas rotas tecnológicas, como síntese química, prospecção de compostos naturais e biotecnologia.

Nesse estágio são pesquisados milhares de compostos, e o conhecimento da ciência básica é fundamental. Dessa forma, parte relevante das pesquisas é realizada nas universidades, institutos e fundações de pesquisa, além de estudos desenvolvidos nas pequenas empresas farmacêuticas e de biotecnologia.

Os compostos que se mostram promissores na fase de pesquisa básica continuam a ser investigados. Após o isolamento da molécula, passa-se à etapa de desenvolvimento do medicamen-

to com o início dos testes pré-clínicos, considerados o grande filtro da P&D de novas drogas. Nessa etapa são realizados testes em laboratório (*in vitro*) e em animais (*in vivo*) com o objetivo de checar os parâmetros de segurança e eficácia do novo composto.

Para os estudos de segurança, são realizados testes de toxicidade a fim de determinar os efeitos nocivos da droga no sistema orgânico – em especial no cardiovascular e reprodutivo – bem como alterações genéticas. Os testes de eficácia têm o objetivo de observar a absorção, distribuição, metabolização e excreção do novo composto e seu grau de estabilidade e pureza. Deve-se notar a importância desta etapa de desenvolvimento do medicamento. São os testes pré-clínicos, em especial em animais, que oferecem as margens de segurança para o início dos testes em humanos, os chamados testes clínicos.

Os ensaios clínicos constituem o estágio mais caro e demorado do processo de desenvolvimento e consistem em submeter a droga aprovada na etapa pré-clínica a testes de segurança e eficácia em humanos. Somente com base nos ensaios clínicos é possível a elaboração de um dossiê completo de informações necessárias para a obtenção do registro para comercialização dos medicamentos. Os testes clínicos são subdivididos em três fases, de acordo com sua finalidade:

Fase I: Busca-se conhecer a tolerância/segurança do medicamento em um número restrito de voluntários sadios. Para isso, os voluntários recebem doses crescentes do medicamento.

Fase II: Realizam-se testes para avaliar a eficácia terapêutica do novo composto em voluntários portadores da patologia (doentes), ainda em número restrito. O objetivo é alcançar a dose ótima, ou seja, aquela que consegue combinar os melhores efeitos terapêuticos ao menor conjunto de reações adversas.

Fase III: Ampliam-se os estudos terapêuticos, com grande número de portadores de patologia para determinação do risco-benefício do tratamento. A avaliação é sempre feita de maneira comparativa, utilizando-se um outro tratamento de referência.

Com base nos resultados positivos desses testes, é possível passar à terceira etapa: registro do novo composto. O registro de um medicamento para fins de comercialização e utilização pela população é feito nas agências de regulação sanitária. Para obtê-lo, todas as informações sobre o medicamento e suas fases de desenvolvimento devem ser compiladas em formulários específicos, que são submetidos a essas agências para aprovação. Em geral, esse processo leva de um

a dois anos. Ressalte-se que o produto deve ser registrado em cada um dos países em que será comercializado.

Depois do processo de registro, inicia-se a pós-comercialização, na qual os efeitos e reações adversas inesperadas nos usuários do novo medicamento devem ser acompanhados pela empresa e agência reguladora por meio de testes clínicos. Esta última etapa também é conhecida como farmacovigilância ou testes clínicos Fase IV [Quental (2006) e DNDI]. O Quadro 1 sintetiza as informações sobre o processo de desenvolvimento de um novo medicamento.

Ao longo da história da indústria farmacêutica, as grandes empresas usualmente buscaram realizar todas as etapas de P&D internamente, com infraestrutura e pessoal próprio, o que resultava em significativa internalização do conhecimento na empresa. Ainda hoje, esse modelo integrado de pesquisa e desenvolvimento é o mais recorrente entre as grandes empresas.

Entretanto, nos últimos anos têm ocorrido alterações significativas em termos de custos na indústria farmacêutica, que

Quadro 1

### O Processo de P&D e Introdução de um Novo Medicamento no Mercado

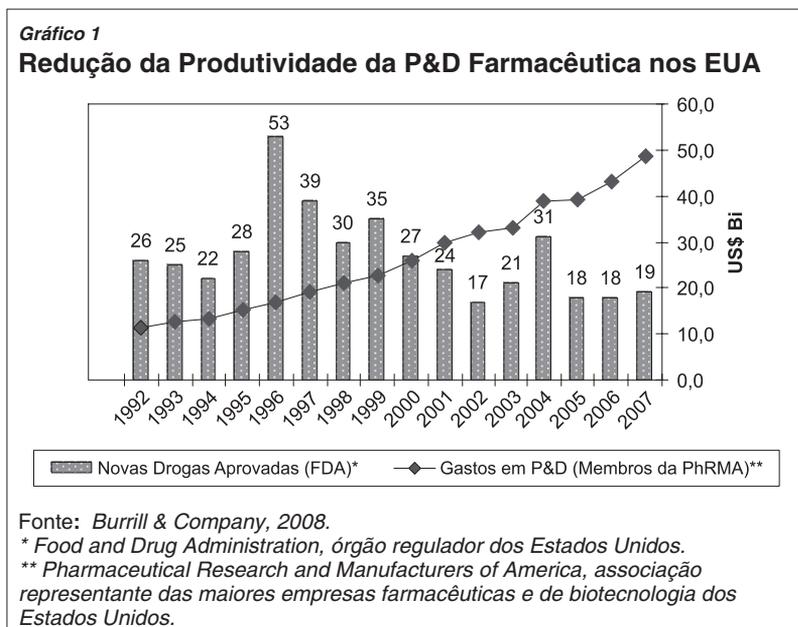
ETAPAS		DURAÇÃO (Anos)	TESTES	OBJETIVOS	TAXA DE SUCESSO* (%)	CUSTO MÉDIO (US\$ Milhão)
Pesquisa Básica		4-5	<i>in vitro</i>	Encontrar compostos ativos; determinar alvos; testar mecanismos de ação	Menos de 1	80
Testes Pré-Clínicos		1-2	<i>in vitro</i> e em animais	Determinar segurança e eficácia	10	0,2 a 23
Testes Clínicos	Fase I	1-2	20 a 100 voluntários sadios	Verificar segurança e dosagem	18	14
	Fase II	1-2	100 a 500 pacientes voluntários	Avaliar eficácia; investigar efeitos colaterais	28	17
	Fase III	2-3	1.000 a 5.000 pacientes voluntários	Confirmar eficácia; monitorar reações adversas	66	62
Registro		1-2	-	-	91	-
Pós-Comercialização	Fase IV	Contínuo	1.000 a 5.000 pacientes voluntários	Verificar efeitos adversos não previstos na população	-	30

Fonte: FDA, PhRma, Parexel, Kreger e Feldman (2004).

\* Probabilidade de a droga chegar ao mercado.

vêm modificando o modelo usual de P&D de novos medicamentos. Essas mudanças decorrem, basicamente, de três aspectos intimamente relacionados: a) a redução da produtividade da P&D farmacêutica; b) o aumento dos custos regulatórios para aprovação de novas drogas e; c) a ampliação e a diversificação do conjunto de medicamentos em desenvolvimento nas empresas (*pipeline*).

A redução da produtividade da P&D farmacêutica é refletida no aumento contínuo dos gastos em P&D realizados pelas maiores empresas, em contraposição ao menor número de novas drogas aprovadas por agências reguladoras. Esse fato é constatado no principal mercado farmacêutico mundial, o norte-americano, no qual o *gap* entre os investimentos e a aprovação de novas drogas tem crescido nos últimos anos, como pode ser observado no Gráfico 1.



A crescente dificuldade para aprovação de novas drogas pode ser atribuída, entre outros fatores, ao fato de as agências reguladoras terem aumentado o rigor para registro de um novo medicamento. A evolução dos testes químicos e de diagnóstico permitiu uma melhor compreensão da eficácia e da segurança dos medicamentos. Além de mais complexos, o número de testes exigidos antes da aprovação de um medicamento mais que dobrou entre as décadas de 1980 e 1990, passando de 30 para 70 testes, de acordo com o CISCRP (The Center for Information & Study on Clinical Research Participation). Por consequência, a média do número de participantes necessários para os estudos clínicos de um novo

medicamento cresceu de 1.700 para 4.300 voluntários no mesmo período.

A diminuição no número de aprovações de novos produtos no mercado é preocupante para as grandes empresas farmacêuticas, especialmente porque as patentes de diversas drogas *blockbusters*<sup>1</sup> – que representam entre 20 e 40% do faturamento dessas empresas – expiram nos próximos anos. O pequeno número de aprovação de novas drogas não conseguirá substituir as reduções significativas nas receitas das maiores empresas. O Quadro 2 apresenta as principais patentes de medicamentos que expiram entre 2010 e 2012.

O aumento dos gastos em P&D, sem contrapartida em geração de novos produtos, em conjunto com o aumento das exigências regulatórias, tem levado as empresas a procurarem alternativas para ampliar e diversificar seu *pipeline*, na busca pelo aumento das chances de aprovação de novas drogas.

A aquisição ou a realização de contratos de parceria e licenciamento com empresas de base tecnológica, principalmente as

Quadro 2

**Expiração de Patentes das Grandes Empresas Farmacêuticas**

EMPRESA	2010		2011		2012		PARCELA DAS RECEITAS** (Em %)
	MEDICAMENTO	RECEITA* (US\$ bi)	MEDICAMENTO	RECEITA* (US\$ bi)	MEDICAMENTO	RECEITA* (US\$ bi)	
Pfizer	Aricept	0,8	Lipitor	12,1	Viagra	1,7	41
			Xalatan	1,6	Detrol	0,8	
					Geodon	1,1	
AstraZeneca	Arimidex	2,2	Seroquel	4,7	Symbicort	3,7	38
Sanofi-Aventis	Taxotere	2,1	US Plavix	3,8	Lovenox	3,1	34
			Avapro	2,1			
BMS			US Plavix	4,8	Abilify	2,1	30
			Avapro	1,3			
GSK	Advair	3,8			Avandia	2,5	23
Eli Lilly			Zyprexa	4,8			22
Merck	Cozaar/Hyzaar	3,2			Singulair	4,5	22
Novartis	Femara	1,1			Diovan	6	14

Fonte: AXA Framlington e PricewaterhouseCoopers.

\*Valor estimado da venda dos medicamentos nos 12 meses anteriores à expiração da patente.

\*\* Soma das receitas dos produtos listados que perderão patentes sobre o total das vendas da empresa nos próximos cinco anos.

<sup>1</sup> São considerados *blockbusters* os medicamentos com vendas anuais superiores a US\$ 1 bilhão.

de biotecnologia, são vistas como oportunidade para a ampliação do *portfolio* de produtos das empresas farmacêuticas. As empresas de biotecnologia apresentam competência para realização das pesquisas básicas e o início do desenvolvimento, mas não possuem porte financeiro para levar o produto até o mercado: este tem sido o papel das grandes empresas.

A diversificação e a ampliação do *pipeline* das empresas farmacêuticas aumentam a demanda por testes pré-clínicos e clínicos. Entretanto, há elevados custos fixos para manter a estrutura para realização dessas etapas na própria empresa, além do fato de produtos distintos exigirem infraestrutura e capacitações específicas.

Dessa forma, a crescente pressão de custos sobre as empresas farmacêuticas, em conjunto com o aumento e a diversificação dos produtos em seus *pipelines*, tem levado, cada vez mais, as companhias a terceirizarem etapas do desenvolvimento de novos medicamentos. Esse fenômeno representa uma alternativa para a redução do custo e do tempo nas etapas do desenvolvimento farmacêutico, e será objeto de discussão nas próximas seções deste trabalho.

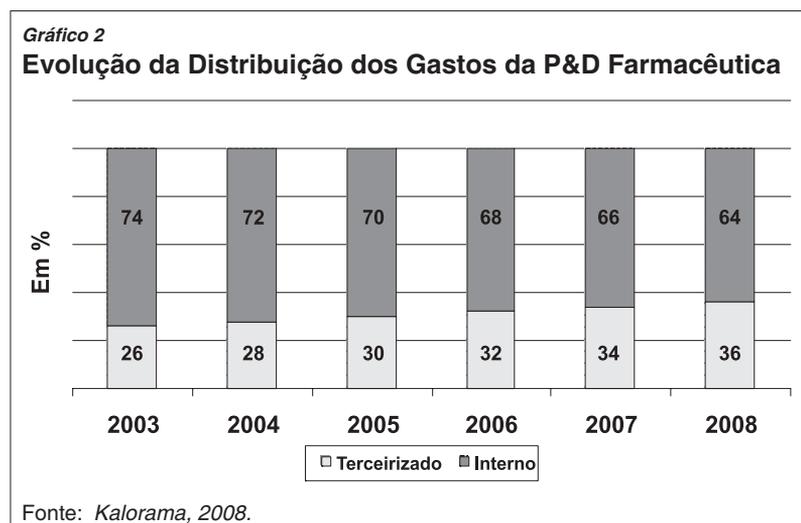
**A** terceirização (também conhecida como *outsourcing*) é a prática de contratar externamente organizações de serviços, em geral específicos, dentro de uma cadeia de produção. A terceirização oferece às empresas serviços que não possuem ou não estão dispostas a manter em sua estrutura organizacional. Este movimento permite que firmas concentrem suas competências em etapas específicas, nas quais possam adicionar valor e ganhar vantagens competitivas.

As empresas contratadas para prestar serviços tecnológicos são conhecidas como Contract Research Organization (CROs). Na área de saúde humana, essas companhias oferecem um amplo conjunto de serviços para a indústria farmacêutica, entre eles: descoberta de novas drogas, execução e gerenciamento de testes pré-clínicos e clínicos, serviços laboratoriais, biomanufatura e preparação de documentos regulatórios.

Segundo pesquisa realizada por Sahoo (2006) com duzentas empresas farmacêuticas, 43% das firmas expandiram em mais de 10% a parcela terceirizada das etapas de P&D em 2005, em comparação com o ano anterior. Em 2008, 36% dos gastos de P&D das empresas farmacêuticas e de biotecnologia foram terceirizados, um aumento contínuo de 10 pontos percentuais em relação

## **A** Terceirização da P&D de Medicamentos

a 2003. Como demonstrado pelo Gráfico 2, há uma tendência de crescimento contínuo da estratégia de terceirização.



Os principais fatores de competitividade que determinam a escolha da CRO por parte da indústria farmacêutica e de biotecnologia, identificados por Sahoo (2006), segundo ordem de importância são: a) relacionamento com a indústria, criando credibilidade com as empresas farmacêuticas e de biotecnologia; b) custo; c) tecnologia específica; e d) estabilidade financeira.

A estratégia de terceirização na indústria farmacêutica pode ser classificada, de acordo com seus objetivos, em tática e estratégica. A terceirização tática baseia-se exclusivamente em custos, representando uma oportunidade financeiramente vantajosa no curto prazo para a empresa farmacêutica. Essa estratégia resulta em contratos de terceirização eventuais e temporários. Por outro lado, a terceirização estratégica se refere a uma visão de longo prazo, na qual a empresa decide se concentrar nas competências em que está bem posicionada ou naquelas que considera mais importante manter em sua estrutura interna, optando por terceirizar as demais etapas.

Embora as grandes empresas farmacêuticas respondam, em valor, pela maioria dos gastos com terceirização, em proporção do faturamento, são as pequenas firmas que mais utilizam essa estratégia. Os elevados custos da construção e manutenção da infraestrutura de P&D justificam a existência de maior parcela terceirizada nas pequenas e médias empresas.

Segundo a Association of Clinical Research Organizations (Acro), dos Estados Unidos, os testes clínicos das Fases I a IV constituem a etapa mais terceirizada no processo de P&D (30% dos testes são realizados por CROs).<sup>2</sup> Os testes pré-clínicos também são terceirizados em volume significativo (cerca de 22% em 2005).

A principal vantagem da condução dos ensaios clínicos pelas CROs em comparação à condução pelas próprias empresas farmacêuticas, apontada pela Acro, seria a redução no tempo dos testes em cerca de 30%. O melhor desempenho é atribuído às competências no recrutamento de voluntários e equipes médicas em diversos países e ao tratamento mais ágil dos dados. Quanto mais rápida for a conclusão dos testes, mais receita a empresa contratante<sup>3</sup> poderá auferir ao introduzir o produto no mercado.

A agilidade na conclusão dos testes para introdução dos novos medicamentos no mercado é relevante também por questões de propriedade intelectual, que podem proporcionar margens significativamente maiores para as empresas farmacêuticas decorrentes do monopólio da patente. A proteção proporcionada pelas patentes é usualmente válida por um prazo de vinte anos a contar da data de seu depósito no órgão responsável por sua concessão. Em geral, o depósito ocorre na etapa de testes pré-clínicos, quando informações do novo medicamento devem ser divulgadas e ainda há diversas etapas de desenvolvimento e registro a serem realizadas. O atraso na conclusão dos testes reduz o prazo de proteção da patente com o produto no mercado e, por consequência a receita decorrente dele, que fica comprometida com a possibilidade de posterior concorrência dos genéricos.

O mercado de CROs é altamente competitivo e fragmentado. Estima-se que existam mil empresas no mundo, com receitas anuais que variam de US\$ 1 milhão a mais de US\$ 1 bilhão. O tamanho do mercado tem crescido de forma relevante, com taxas de 10 a 15% ao ano, chegando, em 2008, a valores próximos de US\$ 20 bilhões, conforme o Gráfico 3. A tendência é que o mercado de CROs continue crescendo de forma linear nos próximos anos.

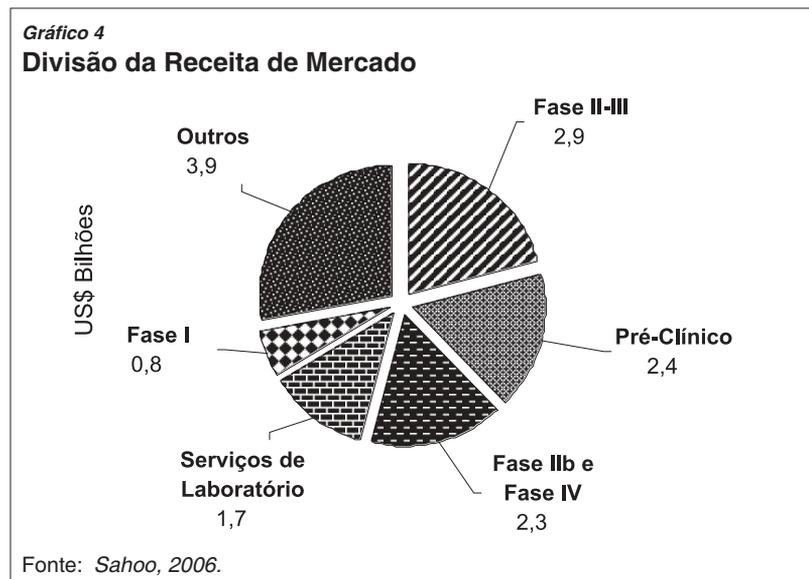
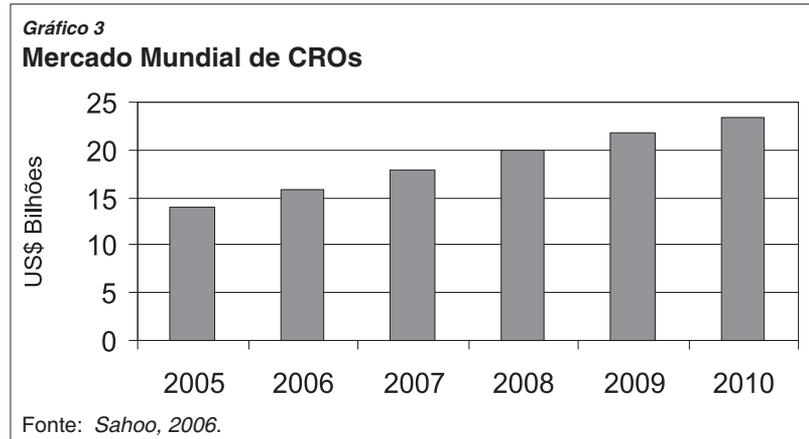
Como ressaltado anteriormente, os testes clínicos são responsáveis pela maior parte das receitas das empresas prestadoras de serviços. Entre eles, destacam-se as fases II e III, que demandam um número elevado de voluntários. Os testes pré-clíni-

## **Mercado e Principais Empresas**

<sup>2</sup> O Tufts Center for the Study of Drug Development estima que em 2005 foram realizados 170 mil testes clínicos no mundo, sendo 32 mil conduzidos por CROs.

<sup>3</sup> As empresas contratantes também são chamadas de patrocinadores.

cos também são representativos, respondendo por um mercado de mais de US\$ 2 bilhões.



As principais empresas deste mercado são listadas na Tabela 1. Com receitas pouco superiores a US\$ 1 bilhão, as maiores CROs são bem menores que as grandes empresas farmacêuticas, cujo faturamento é superior a US\$ 50 bilhões. Nota-se, entretanto, uma concentração expressiva do mercado entre as sete maiores empresas que detinham, em 2007, cerca de 41% do mercado.

O movimento mais relevante de fusões do setor ocorreu em 2004, quando o Inveresk Research Group e o Charles River

Laboratories, duas das maiores CROs, se uniram. Sua fusão garantiu a Charles River a liderança de mercado em testes toxicológicos especiais (pré-clínico) e a ampliação do *portfolio* de serviços, permitindo a rivalização com o principal concorrente, Covance [Kreger e Feldman (2004)].

**Tabela 1**

**Principais Empresas e Participação de Mercado em 2007**

PRINCIPAIS CROs	ORIGEM DE CAPITAL	FATURAMENTO (US\$ Milhões)	PARTICIPAÇÃO NO MERCADO MUNDIAL (%)
Covance	EUA	1.546	9,1
Pharmaceutical Product Development	EUA	1.415	8,3
Charles River Laboratories	EUA	1.231	7,2
MDS Pharma	EUA	1.119	6,6
Parexel	EUA	742	4,4
Icon	Irlanda	631	3,7
Life Sciences	EUA	237	1,4
Outros	-	10.080	59,3
<b>Total</b>	-	<b>17.000</b>	<b>100,0</b>

Fonte: *Elaboração do BNDES/DEFARMA/GESET, com base no relatório anual das empresas.*

O aumento da terceirização também ocorre nas atividades de manufatura dos medicamentos. Nesse caso, as empresas que oferecem esses serviços são chamadas de Contract Manufacturing Organizations (CMOs). Mas, na maioria dos casos, são as próprias empresas farmacêuticas que oferecem essa opção às concorrentes.

Esse movimento começou quando as competências em produção da maior parte dos produtos não mais ofereciam qualquer diferenciação competitiva para as empresas farmacêuticas. Ao mesmo tempo, economias de escala na utilização de suas plantas passaram a ser um importante fator de redução do custo. Seguindo essa lógica, grandes empresas como Abbot, Basf, GlaxoSmithKline, Pfizer e Novartis oferecem esse serviço. A tendência recente é a especialização de algumas empresas na produção de determinadas apresentações farmacêuticas nas quais ainda há capacidades específicas na produção, como a Abbott, especializada na manufatura de pequenas moléculas e oligonucleotídeos [Sahoo (2006)].

Embora o mercado de CROs seja altamente concentrado nos países desenvolvidos – Estados Unidos e Europa Ocidental respondem por 80% da receita do setor –, um número crescente de CROs tem realizado testes, aberto novas instalações e estabelecido

**Movimentos em Direção aos Países em Desenvolvimento**

parcerias com empresas locais em diversos países em desenvolvimento. Entre eles, destacam-se países do Leste Europeu, Índia e China. Em geral, a principal vantagem dessa estratégia é a significativa redução de custos dos ensaios, atribuída principalmente aos pesquisadores com alta qualificação e baixo salário e ao elevado número de voluntários disponíveis [Sahoo (2006)].

O grau de internacionalização dos serviços oferecidos pelas CROs é distinto entre as etapas pré-clínica e clínica. Pela natureza dos testes clínicos, intensivos em pessoas, esses ensaios são mais facilmente internacionalizados devido à dependência da oferta de voluntários e estrutura hospitalar. Por outro lado, os testes pré-clínicos são intensivos em capital, com a exigência de estrutura e equipamentos sofisticados, tornando mais complexa sua dispersão internacional.

O Leste Europeu é a região na qual há o movimento mais intenso de entrada de novas CROs. Além dos custos 50% menores em relação aos testes realizados nos Estados Unidos, a maioria dos países que integram a região<sup>4</sup> faz parte da União Europeia e tem harmonizado as questões regulatórias e patentárias em relação aos países desenvolvidos europeus. A similaridade étnica entre a população europeia e a norte-americana também é um atrativo interessante para os investimentos na região.

A Índia tem na língua, na alta qualificação dos pesquisadores e na capacidade de recrutamento de voluntários as principais vantagens que atraem as empresas. Entretanto, a legislação regulatória que diferenciava os testes clínicos realizados por empresas nacionais daqueles feitos pelas empresas estrangeiras era um fator criticado pelos grandes patrocinadores e CROs. A partir de 2005, o governo indiano editou novas leis com base na legislação internacional, sem estabelecer diferenciação em relação à origem do capital das empresas, além de passar a exigir testes realizados com Boas Práticas Clínicas (BPC) e Boas Práticas de Laboratório (BPL).

As mesmas questões regulatórias e patentárias continuam sendo as principais barreiras enfrentadas pela China para atrair as principais CROs. As diferenças culturais, em especial a língua, e a pouca similaridade étnica dos chineses em relação aos norte-americanos e europeus são outros fatores que dificultam a atração de testes clínicos pela China. As apostas de competitividade do país estão baseadas no baixo custo dos testes (70% inferiores) e na qualidade da formação dos pesquisadores.

---

<sup>4</sup> República Tcheca, Hungria, Lituânia, Polônia, Eslováquia e Eslovênia.

Em relação aos testes pré-clínicos, em 2008 foi aprovado pelo FDA o primeiro ensaio pré-clínico feito fora dos países desenvolvidos. O estudo conduzido pela Bridge Laboratories foi realizado na China seguindo as BPLs. Essa aprovação abre uma oportunidade para o início do processo de construção de credibilidade de instituições localizadas nos países em desenvolvimento.

**O** objetivo desta seção é apresentar em mais detalhes as características do mercado de testes pré-clínicos, visando subsidiar a posterior avaliação da estrutura deste setor no Brasil. Os fatores de competitividade e as competências necessárias nessa indústria diferem daquelas imprescindíveis para pesquisa clínica, corroborando a necessidade de um entendimento mais profundo deste setor.

Testes pré-clínicos se referem a todas as atividades requeridas pelas agências regulatórias para comprovação da eficácia e segurança de novas drogas, após sua descoberta científica, mas antes de serem testadas em humanos. O principal objetivo nessa etapa de desenvolvimento de novos compostos é a avaliação toxicológica e os efeitos adversos em organismos vivos. Os testes são considerados de maior densidade tecnológica, e a qualificação do corpo técnico – em geral, mestres e doutores – da empresa é fundamental.

A importância dos testes pré-clínicos se deve, particularmente, à grande probabilidade de que um composto em desenvolvimento com problemas de segurança ou eficácia seja descartado ainda nessa etapa, representando um importante filtro da P&D de medicamentos. Entre a elaboração das formulações e os testes pré-clínicos, a chance de novos compostos chegarem ao mercado é inferior a 1%. O elevado grau de insucesso das novas drogas faz com que o objetivo do teste seja identificar e eliminar as drogas inapropriadas antes que sejam feitos muitos investimentos no composto. Realizar um teste pré-clínico com qualidade e eficiência significa redução expressiva dos custos de descoberta de uma nova molécula.

Com exceção das maiores CROs, as empresas que oferecem serviços de testes clínicos não conduzem testes pré-clínicos. Isso ocorre, basicamente, em razão do elevado nível de investimento em equipamentos e pessoal especializado para construção e manutenção da estrutura dos laboratórios e biotérios que envolvem os testes pré-clínicos. Ao contrário dos testes clínicos, que demandam uma rede mundial de relacionamento em hospitais e universidades e um ágil recrutamento de voluntários, os testes pré-clínicos exigem

## **Caracterização da Indústria de Testes Pré-Clínicos**

ciência e infraestrutura sofisticadas. Não há, assim, economias de escopo entre as atividades.

As CROs pré-clínicas podem, desse modo, oferecer um serviço mais especializado, de acordo com áreas terapêuticas e formas de aplicação das drogas. Por outro lado, como desvantagem, muitas empresas preferem contratar CROs que possam conduzir tanto os testes pré-clínicos como os clínicos, facilitando o acompanhamento de todo o processo de desenvolvimento do novo medicamento.

O elevado grau de investimento, de qualificação da equipe e de credibilidade exigido das empresas que oferecem testes pré-clínicos implicam sérias barreiras à entrada de novos competidores no mercado e incentivam as grandes empresas farmacêuticas e, particularmente, as pequenas empresas de biotecnologia a contratar os serviços pré-clínicos de terceiros [Sahoo (2006)].

Nesse sentido, as empresas de biotecnologia são uma das principais fontes da demanda por testes pré-clínicos nas CROs. O aumento das pesquisas realizadas nessa área, associado às características do setor – empresas de pequeno porte, sem conhecimento específico das etapas de desenvolvimento (pré-clínico e clínico) e pequena infraestrutura interna –, obrigatoriamente as conduz para a terceirização dos testes pré-clínicos. A apresentação dos medicamentos biotecnológicos em fases mais avançadas do desenvolvimento tem sido uma exigência crescente para as empresas de biotecnologia que buscam parcerias e contratos de licenciamento com grandes empresas farmacêuticas.

Além disso, produtos biotecnológicos normalmente contemplam moléculas grandes que requerem rotas especiais de administração, como injeção e inalação. Esses estudos demandam ensaios toxicológicos mais complexos, garantindo também maior receita para as empresas prestadoras de serviços.

A competição nesse setor se fundamenta principalmente na qualidade e agilidade dos testes, bem como na qualificação do corpo técnico. Uma reputação com credibilidade é a chave do crescimento de longo prazo das empresas, embora, nos últimos anos, o preço dos serviços prestados tenha influenciado significativamente a demanda das principais CROs. A competência dos pesquisadores empregados, a qualidade das informações dos testes requisitados e o preço são, em resumo, os principais fatores de competitividade no setor.

Dados os elevados custos fixos de manutenção dos biotérios e laboratórios, as empresas de testes pré-clínicos nos

países desenvolvidos operam em larga escala com objetivo de diluir os custos fixos. Os melhores indicadores para avaliar as perspectivas da indústria de testes pré-clínicos são o número de compostos no *pipeline* das empresas, que poderão demandar os serviços das CROs, o aumento dos gastos em pesquisa e desenvolvimento das empresas e o grau de diversificação dos produtos em desenvolvimento.

Entretanto, nos últimos dois anos, o maior risco para a indústria de CROs tem sido a redução do crédito às empresas de biotecnologia – setor bastante favorecido pela disponibilidade de capital de risco, em especial nos Estados Unidos, ao longo do período de alta liquidez no mercado internacional. A restrição do capital disponível às empresas de biotecnologia, decorrente da recente crise financeira internacional, provavelmente reduzirá a demanda por testes pré-clínicos. O possível cancelamento de projetos é um fator que tem preocupado os principais prestadores de serviços.

Segundo Kreger e Feldman (2004), a expectativa da indústria farmacêutica e de biotecnologia era investir, em 2005, US\$ 87 bilhões em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. Deste valor, 60% iria para atividades de desenvolvimento, que incluem as etapas de testes pré-clínico e clínico. Entre estas etapas, o estudo sugere que 21% (US\$ 12,5 bilhões) seria gasto nos testes pré-clínicos, e o restante, nos testes clínicos. A maioria dos testes pré-clínicos é realizada no interior das grandes empresas farmacêuticas e em cerca de 22,8% seriam contratadas as CROs. Como consequência, o tamanho estimado do mercado mundial de serviços pré-clínicos terceirizados estaria entre US\$ 2,8 bilhões e US\$ 3 bilhões em 2005.

De forma resumida, a etapa pré-clínica avalia a segurança e a eficácia dos compostos, realizando os seguintes testes:

## Testes Exigidos

### *Testes de Segurança:*

i) Testes toxicológicos: *in vitro* e *in vivo* para determinar os efeitos adversos dos compostos nos sistemas orgânicos (entre eles, cardiovascular, reprodutivo e imunológico) e alterações genéticas; e

ii) Química bioanalítica: mensura a presença de compostos na droga ou a existência de componentes moleculares em materiais como fluidos ou tecidos, para melhor entendimento dos testes toxicológicos.

### *Testes de Eficácia:*

i) Análise farmacológica: testes *in vitro* e *in vivo* dos compostos com objetivo de observar a absorção, distribuição, metabolização e excreção. Eles verificam os efeitos da droga e os mecanismos de ação no organismo.

ii) Análise do produto e fabricação: análise química dos compostos em relação a estabilidade, pureza e aceitação em um processo de produção.

Os testes toxicológicos são o principal componente do desenvolvimento pré-clínico, constituindo, em média, 50% dos custos totais [Kreger e Feldman (2004)]. Os testes toxicológicos podem ser divididos em duas categorias – toxicologia geral e toxicologia especial – segundo a forma de administração da droga.

A toxicologia geral é o teste pré-clínico mais comum, envolvendo a administração oral em animais, na qual a droga é adicionada à comida, a água ou ao tubo de estômago. A toxicologia especial, por outro lado, envolve testes por rotas de administração mais complexas, como a de inalação ou de infusão. A tecnologia exigida para os testes especiais é mais sofisticada que a dos testes comuns, em razão dos equipamentos especializados para mensurar os efeitos no organismo. A demanda pela toxicologia especial é mais volátil, embora sua margem seja superior à da toxicologia geral.

É importante ressaltar que a duração dos testes toxicológicos pode variar entre dias e anos, de acordo com a aplicação pretendida para a nova droga, de uso ocasional ou contínuo. Para as drogas de uso ocasional, realizam-se testes chamados de *agudos*, em que é ministrada uma dose do medicamento, e o efeito da droga é observado no organismo após um período de dias ou semanas. Os medicamentos de uso contínuo demandam testes de longo prazo – chamados de *crônicos*, aplicados especialmente às doenças crônicas como o câncer.

Os testes listados são exigidos pela maior parte das agências reguladoras para aprovação do registro dos ensaios realizados. No entanto, há ainda um número elevado de testes realizados previamente aos regulatórios que visam verificar a segurança (ou não) do composto e sua atividade. A primeira verificação é chamada de prova de conceito ou testes exploratórios e possuem dois objetivos: a) descartar o mais cedo possível as drogas sem sucesso, evitando investimentos maiores nas etapas posteriores; e b) aprimorar o desenvolvimento das drogas para que, ao iniciar os testes regulatórios, suas características sejam as melhores possíveis.

Como não são submetidos às agências reguladoras, os testes exploratórios podem ser realizados em estruturas não certificadas em BPL. Por consequência, os testes exploratórios são mais baratos e têm um mercado significativo, pois representam o primeiro filtro dos testes pré-clínicos.

Para serem submetidos às principais agências regulatórias internacionais, os testes pré-clínicos devem seguir uma série de regras definidas pelas BPLs, que tratam da organização, do processo e das condições sob as quais os estudos de laboratório são planejados, monitorados, registrados e relatados. O objetivo das regras é garantir qualidade e rastreabilidade dos resultados da pesquisa [Webster (2005)].

As normas das Boas Práticas de Laboratório podem ser consideradas um sistema de qualidade aplicado aos laboratórios que desenvolvem estudos, pesquisas e novas formulações e que necessitem de registro para comercialização de produtos dos seguintes segmentos: produtos agrotóxicos, farmacêuticos, veterinários, cosméticos e alimentícios.

Para fins regulatórios, os laboratórios de testes pré-clínicos devem conduzir seus estudos segundo os princípios da BPL, estabelecidos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), instituição que utiliza critérios aceitos pelos países-membros e associados, de forma que os resultados de testes realizados em diferentes países tenham qualidade comparável e sejam aceitos entre si. A realização de testes pré-clínicos em condições de BPL é critério eliminatório, mostrando a importância desse conjunto de regras para avaliação com qualidade da segurança e da eficácia dos novos medicamentos.

A OCDE estabelece os critérios e credencia periodicamente as instituições de avaliação de conformidade com o intuito de verificar se os laboratórios estão oferecendo serviços pré-clínicos com padrão BPL, de acordo com as práticas acordadas. O processo é chamado de acreditação e é definido como o reconhecimento formal por um organismo de acreditação de que um laboratório atende a requisitos previamente definidos e realiza suas atividades com confiança. Em geral, os certificados de acreditação são válidos por dois anos; vencido esse prazo, é realizada uma nova avaliação.

A acreditação BPL é condição necessária, mas não suficiente, para a aprovação dos ensaios pré-clínicos. Para submetê-los às agências reguladoras internacionais, é necessário também seguir guias internacionais que indicam, para cada tipo de ensaio,

## **Regulação Internacional**

os testes toxicológicos exigidos para comprovação da segurança dos medicamentos, com objetivo de padronizar as pesquisas realizadas.<sup>5</sup> Estes protocolos são conhecidos como *guidelines*.

Os guias internacionais mais conhecidos de testes pré-clínicos são o *red book* do FDA, os editados pela OCDE e aqueles publicados pela International Conference on Harmonization (ICH). O dossiê com os resultados dos ensaios pré-clínicos, realizados segundo os *guidelines* e com padrão BPL, é encaminhado às agências que, caso necessário, ainda inspecionarão a instituição responsável pela condução dos mesmos.

A criação e manutenção de animais em biotérios também são fortemente reguladas. Nesse caso, as normas são direcionadas para garantir a qualidade dos animais utilizados nos testes, isto é, assegurar que estejam livres de patologias, conhecidos como animais SPF (*specific pathogen free*). Muitas especificações de limpeza, higienização e climatização devem ser observadas. No Brasil, o órgão regulador dos biotérios é o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea), criado em 2008 com a aprovação da Lei Arouca.<sup>6</sup>

Em resumo, para submeter o registro dos testes pré-clínicos à aprovação das principais agências reguladoras internacionais, é necessário seguir as seguintes condições: a) processos do laboratório devem ser baseados em BPL, acreditados por instituições competentes; b) testes realizados devem seguir os *guidelines* de instituições reconhecidas e; c) os animais utilizados devem ser padrão SPF. As agências ainda podem visitar os laboratórios para comprovação e verificação da estrutura e dos processos seguidos nos ensaios analisados.

## Aspectos da Indústria de Testes Pré-Clínicos no Brasil

**N**os últimos anos, a indústria farmacêutica brasileira passou a encarar a pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos como uma estratégia importante para a sustentação e ampliação de sua participação no mercado. Exemplos bem-sucedidos de medicamentos desenvolvidos por empresas nacionais, como o Helleva, do Laboratório Cristália, e Acheflan, do Aché, indicam o esforço crescente nessa direção. Entretanto, é recorrente a crítica feita pela indústria sobre a falta de estrutura adequada para realização dos testes pré-clínicos no Brasil. O objetivo desta seção é

<sup>5</sup> Como a comprovação da eficácia pode ser distinta para cada medicamento, dependendo de sua aplicação, a padronização por meio de protocolos é dificultada.

<sup>6</sup> A Lei 11.794, conhecida como Lei Arouca, sancionada em outubro de 2008, após 13 anos de tramitação no Congresso Nacional, tem como objetivo estabelecer os critérios para utilização dos animais em pesquisas científicas no Brasil.

apresentar um panorama inicial desse setor no país, suas características e tendências.

Diferentemente das grandes empresas farmacêuticas multinacionais, as empresas brasileiras não possuem infraestrutura interna para a realização de testes pré-clínicos, o que as obriga a terceirizar essa etapa do desenvolvimento de novos medicamentos.

Para a discussão que se segue, a equipe do BNDES visitou as seguintes instituições: Bioagri, Tecam, Unitox, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Vale ressaltar que essa alternativa complementa o limitado número de publicações sobre o tema no Brasil.

Todas as instituições visitadas são de capital nacional. Bioagri e Tecam são empresas privadas, cuja maior parcela do faturamento é proveniente dos testes para a indústria agroquímica e de alimentos, mas que também oferecem serviços para a indústria farmacêutica. As duas outras instituições – Unitox e UFSC – têm nos testes pré-clínicos para a indústria farmacêutica e suas atividades correlatas as principais fontes de receita, além de serem ligadas a universidades.

Foi possível observar que algumas instituições de testes pré-clínicos no país oferecem um serviço mais abrangente que a simples execução dos testes e protocolos exigidos pela regulação, mesmo que informalmente. Incluem uma espécie de orientação no próprio desenvolvimento dos medicamentos visando encontrar novas aplicações e indicar testes e vias de administração mais adequadas.

Essa função é muito relevante em vista do estágio atual da atividade de P&D na indústria farmacêutica nacional, cujo interesse no desenvolvimento de novos produtos é recente, decorrente de sua própria história.

Até a promulgação da lei de patentes brasileira em 1996, a maior parte das empresas farmacêuticas nacionais teve, na cópia de produtos, inclusive patenteados – os chamados medicamentos similares –, a base da competição e de seus lucros. A partir de então, as empresas foram impedidas de comercializar cópias de produtos com patentes vigentes e passaram a buscar alternativas. A aprovação da lei dos medicamentos genéricos em 1999 representou uma oportunidade de crescimento para as empresas nacionais.

De fato, nos últimos anos as maiores empresas brasileiras têm aumentado sua participação no mercado nacional, especial-

mente com a venda de genéricos, cuja participação no mercado total alcançou 16,8% das vendas em unidades em 2007. Nesse ano, a participação dos quatro maiores laboratórios nacionais em conjunto – EMS, Medley, Aché e Eurofarma – foi superior a 80% do faturamento do mercado de genéricos no Brasil [IMS Health (2009)]. Assim, o crescimento desse mercado permitiu a capitalização significativa dos maiores laboratórios nacionais.

Apesar de a estratégia competitiva de diferenciação de produtos predominar na indústria farmacêutica mundial, os medicamentos genéricos constituem um importante segmento de mercado baseado, sobretudo, em custos. Entretanto, a produção de medicamentos genéricos incorpora importantes competências tecnológicas nas empresas, pela obrigatoriedade de comprovação de equivalência farmacêutica e bioequivalência com os medicamentos de referência.<sup>7</sup> O medicamento genérico deve conter o mesmo princípio ativo e forma farmacêutica que a droga de referência, mas o processo realizado para sua obtenção pode ser distinto. Ao pesquisar processos alternativos, as empresas adquirem conhecimentos que podem levá-las a processos mais competitivos e a melhorar ou descobrir usos diferentes para o medicamento.

Para a indústria farmacêutica nacional, a produção de genéricos representa uma evolução em termos de capacitações em relação aos medicamentos similares, que até 2003 não precisavam comprovar bioequivalência e biodisponibilidade relativa em comparação aos medicamentos de referência.<sup>8</sup> Ainda assim, o mercado de produtos genéricos tende a apresentar barreiras à entrada de concorrentes menores que o dos produtos inovadores.

Observando esse cenário e com mais recursos em caixa, as maiores empresas nacionais iniciaram um movimento mais efetivo de P&D de novos medicamentos ou de novos usos de moléculas conhecidas. Como ressaltado no início do trabalho, o processo não é simples, exigindo diversas competências em cada etapa do desenvolvimento dos medicamentos.

Por essas razões, a maioria das empresas encontra-se em processo de aprendizado, não tendo ainda internalizado todas

---

<sup>7</sup> *Equivalência farmacêutica é o teste que comprova que o medicamento genérico possui o mesmo princípio ativo, na mesma quantidade e com as mesmas características do seu medicamento de referência. O teste de bioequivalência consiste na demonstração de que o medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência apresentam a mesma quantidade e velocidade de absorção do princípio ativo na corrente sanguínea (biodisponibilidade), com objetivo de comprovar a eficácia clínica e segurança.*

<sup>8</sup> *A obrigatoriedade foi regulada pelas RDCs 133 e 134, editadas em 2003 pela Anvisa, que estabeleceram prazos para adequação dos produtos similares às novas regras.*

as competências necessárias para elaborar de forma independente seus próprios protocolos para condução de testes pré-clínicos. Este auxílio no desenvolvimento dos novos medicamentos por parte dos prestadores de serviços, realizado por meio de testes exploratórios ou provas de conceito, é um mercado relevante da pesquisa no Brasil, incluindo serviços prestados nas universidades.

Apesar da dificuldade de quantificação da demanda existente, com base nas visitas realizadas, percebe-se que a demanda atual por testes pré-clínicos por parte da indústria nacional não sustenta, de forma isolada, as empresas prestadoras desses serviços. Por isso, é necessário ter economias de escopo nos testes, como aqueles oferecidos para outras indústrias além da farmacêutica (como por exemplo, agroquímica e alimentos), ou incluir serviços complementares para desenvolvimento das novas moléculas.

Um modelo alternativo para sustentar a atividade no país seria sua inserção no mercado mundial, atraindo para o país parte da demanda internacional de testes realizados pelas empresas estrangeiras. Como demonstrado na seção anterior, o crescente movimento das CROs em direção aos países em desenvolvimento abre oportunidades para o país. O principal atrativo seriam os preços dos serviços prestados, cerca de 50% inferiores aos praticados nos Estados Unidos e Europa.

Do ponto de vista de desenvolvimento industrial, a instalação de infraestrutura para a prestação de serviços pré-clínicos traz externalidades positivas para o país. A interação entre as CROs e a indústria local tende a promover um aprendizado comum, gerando a agregação de competências inovativas às empresas farmacêuticas.

Entretanto, é necessário haver um período de construção de credibilidade, até que as agências reguladoras internacionais passem a aceitar os ensaios pré-clínicos realizados pelas CROs do país e esse possa ser um atrativo para as empresas. O Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) é o responsável pela acreditação em BPL para diversos setores da economia no Brasil, entre eles os laboratórios prestadores de serviços pré-clínicos. O Inmetro está em processo de certificação na OCDE, adaptando-se aos parâmetros definidos por essa organização multilateral. Essa aprovação será importante para que a acreditação do Inmetro seja também reconhecida internacionalmente.

Além da apresentação de estudos em BPL, um segundo passo seria a construção de um histórico de testes realizados pelas CROs nacionais e aprovados por agências regulatórias internacionais. As duas condições, em conjunto, poderão fornecer segurança

às empresas farmacêuticas e de biotecnologia que desejem colocar seus produtos no mercado internacional.

Para isso, será necessário constituir um marco regulatório nacional para testes pré-clínicos. Como a atividade de desenvolvimento de medicamentos é nascente, também a regulação deste tema no Brasil está em processo de elaboração. A Anvisa ainda não exige Boas Práticas de Laboratório dos testes conduzidos no país. Como ressaltado, trata-se de uma tendência internacional que traz benefícios em termos de rastreabilidade e segurança dos dados gerados. As instituições visitadas possuem ou estão em processo de acreditação em Boas Práticas de Laboratório no Inmetro.

A Anvisa está elaborando um guia para a condução dos testes pré-clínicos de segurança. A ideia da agência é disponibilizá-lo e sinalizar para o mercado os princípios que deverão ser adotados pelo órgão. Com a evolução dessa atividade no país, a tendência é que essas orientações se tornem exigências. Segundo a agência, o guia busca uma harmonização com os principais *guidelines* internacionais, visando à racionalização do uso de animais em ensaios pré-clínicos e respeitando o estágio de desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional.

Boa parte da estrutura existente para a realização de testes pré-clínicos no país está inserida nas universidades públicas. Por ser uma indústria que exige processos e produtos padronizados, a estrutura pública apresenta dificuldades para a prestação dessa classe de serviços. Além disso, nas universidades, a condução paralela das atividades de prestação de serviços com as atividades de pesquisa torna complexa a operação de processos mais exigentes como as Boas Práticas de Laboratório.

## Considerações Finais

**A** crescente pressão de custos imposta à indústria farmacêutica internacional, decorrente do aumento dos custos regulatórios e da redução da produtividade da P&D de novos medicamentos indicam a sustentação do crescente movimento da terceirização das atividades de P&D na indústria farmacêutica mundial. O mercado global das prestadoras de serviços de P&D cresce entre 10 e 15% ao ano, devendo alcançar em 2009 o valor expressivo de US\$ 22 bilhões.

Das diversas etapas do processo de desenvolvimento, os testes pré-clínicos representam o maior filtro no desenvolvimento de novos compostos. A atividade exige elevados investimentos fixos, em máquinas e instalações, e uma qualificada capacidade técnica e de ciência. A regulação internacional é complexa, exigindo o

cumprimento de Boas Práticas de Laboratório, a realização de testes de acordo com os principais guias internacionais e a utilização de animais livres de patologias.

Os principais fatores que influenciam a demanda futura por testes pré-clínicos são o número de compostos no *pipeline* das empresas farmacêuticas e de biotecnologia, o aumento dos gastos em P&D dessas empresas e a diversificação dos produtos em desenvolvimento.

No Brasil, há um movimento recente das empresas nacionais em direção à P&D de novos medicamentos, mas a demanda interna por testes pré-clínicos ainda é incipiente. Pelo estágio e volume atual das pesquisas, a maioria das instituições prestadoras de testes pré-clínicos possui um escopo maior de serviços, seja por meio de testes exploratórios e de conceito, seja no atendimento a outras indústrias. Essa estrutura parece ser compatível com as atuais atividades de P&D desenvolvidas pela indústria farmacêutica nacional.

Ao mesmo tempo, o Inmetro e a Anvisa caminham em direção à harmonização com a legislação internacional, respeitando o período de adaptação da indústria brasileira. Os avanços estão ocorrendo, de forma concomitante, entre as empresas farmacêuticas, os prestadores de serviço pré-clínico e os órgãos regulatórios.

Com base nessas observações, conclui-se que para orientar a atuação do BNDES no apoio às instituições prestadoras de serviços pré-clínicos devem ser ressaltadas: a) a sustentabilidade do negócio, com especial atenção às estimativas de demanda, modelo de gestão e escopo de serviços a serem oferecidos; b) a contribuição para o aprendizado da indústria farmacêutica e de biotecnologia nacional no desenvolvimento de novos produtos, decorrente da interação entre a indústria e os prestadores de serviço e; c) a adoção de Boas Práticas de Laboratório.

BURRILL & COMPANY. *Biotech 2008. Life Sciences: a 20/20 Vision to 2020*. 22<sup>nd</sup> Annual Report on the Industry, cap. 2, 2008.

FURTADO, J. E. M. P. et al. *Trajetórias de desenvolvimento baseadas em inovação: o setor farmacêutico na política industrial brasileira*. X Encontro de Economia da Região Sul, Porto Alegre, 2007.

KALORAMA. "Outsourcing in drug development: The CRO market". *Kalorama Information*, vol. II, Nova York, 2008.

KREGER, J. & FELDMAN, N. *From mice to men: a preclinical outsourcing market update*. Chicago: William Blair & Company, 2004.

## Referências

- PAREXEL. *Parexel's pharmaceutical R&D statistical sourcebook – 2005/2006*. Waltham, MA: Parexel International Corporation, 2005.
- PAVITT, K. "Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory". *Research Policy*, v. 13, n. 6, p. 343-373, 1984.
- PRICEWATERHOUSECOOPERS. *Pharma 2020: the vision. Which path will you take?*, 2007.
- QUENTAL, C. *Pesquisa clínica para avaliação de medicamentos: Capacitação nacional para apoiar o processo de inovação farmacêutica*. Relatório de Pesquisa, Projeto Inovação em Saúde (Fiocruz), Rio de Janeiro, 2006.
- SAHOO, A. "Pharmaceutical outsourcing strategies: market expansion, offshoring and strategic management in the CRO and CMO marketplace". *Business Insights*, 2006.
- SPIPKER, B. A. *The drug discovery, development and approval process. New drugs approvals in 2001*. Washington, D.C.: PhRma, 2001.
- WEBSTER, G. K. et al. "Considerations when implementing automated methods into GxP Laboratories". *Journal of the Association Laboratory Automation*, 2005.

## Sites Consultados

- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2009.
- AXA FRAMLINGTON. Disponível em: <<http://www.axaframlington.com/>>. Acesso em: 12 de janeiro de 2009.
- ACRO – ASSOCIATION OF CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION. Disponível em: <<http://www.acrohealth.org/>>. Acesso em: 5 de janeiro de 2009.
- CICRP – THE CENTER FOR INFORMATION AND STUDY ON CLINICAL RESEARCH PARTICIPATION. Disponível em: <<http://www.ciscrp.org/>>. Acesso em: 13 de janeiro de 2009.
- DNDI – DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. Disponível em: <<http://www.dndi.org.br/Portugues/default.aspx>>. Acesso em: 6 de janeiro de 2009.
- FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponível em: <<http://www.fda.gov/>>. Acesso em: 5 de janeiro de 2009.
- IMS HEALTH. Disponível em: <<http://www.imshealth.com>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2009.

INMETRO – INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. Disponível em: <<http://www.inmetro.gov.br/index.asp>>. Acesso em: 4 de janeiro de 2009.

PHRMA – THE PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA. Disponível em: <<http://www.phrma.org/>>. Acesso em: 7 de janeiro de 2009.

