TEXTO PARA DISCUSSÃO

ISSN 0103-9466

499

Aspectos econômicos da propriedade intelectual no setor farmacêutico

Antônio Márcio Buainain
Adriana Carvalho Pinto Vieira
Roney Fraga Souza

Agosto 2026

UNICAMP
instituto de economia

Aspectos econômicos da propriedade intelectual no setor farmacêutico [1]

Antônio Márcio Buainain [2]
Adriana Carvalho Pinto Vieira [3]
Roney Fraga Souza [4]

Sumário

Sumário Executivo 2
Introdução..... 6
Inovação na indústria farmacêutica 10
Uma indústria movida à inovação. 10
Inovações baseadas na Ciência.....10
Complexidade da inovação.....10
Inovações biológicas são mais complexas e incertas.....11
Complexidade e consórcios de pesquisa 11
A colaboração é necessária e a propriedade intelectual é estratégica 12
É longo o percurso da inovação no setor farmacêutico 13
Fases da pesquisa de um medicamento. 13
Fases do desenvolvimento de medicamentos. 14
Objetivos da fase da pesquisa clínica e incerteza. 15
Custo de desenvolvimento elevado. 15
Diferentes estudos convergem em relação aos elevados custos de desenvolvimento de novas drogas. 16
Taxa de êxito é pequena. 16
Percurso da inovação é longo e afunilado. 17
Custos de desenvolvimento elevados e crescentes. 17
Fatores que incidem sobre os custos.....18
Desafio da produtividade da P&D.....19
PI, Concorrência e Inovação na Indústria Farmacêutica 20
Concorrência baseada a inovação. 20
Importância da proteção patentária na dinâmica da indústria farmacêutica. 20
Preços e inovações: as principais polêmicas em torno da PI na indústria farmacêutica. 21
Gap entre a vigência das patentes e exclusividade comercial. 21
Tempo de exclusividade comercial inferior ao da patente.....22
Patent cliff e o desafio de sustentabilidade da indústria farmacêutica.....23
Patentes e concorrência na indústria farmacêutica. 25
Inovação radical amplia o mercado e estimula mais inovações.....25

(1) Essa pesquisa contou com financiamento da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., por meio de convênio com a Funcamp/Unicamp e com a UFMT.

(2) Professor Doutor do Instituto de Economia da Unicamp, Pesquisador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Políticas Públicas, Estratégia e Desenvolvimento (INCT/PPED) e do Centro de Economia Aplicada, Agrícola e Meio Ambiente (CEA+/IE/Unicamp). E-mail: buainain@unicamp.br. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1779-5589.

(3) Pesquisadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Políticas Públicas, Estratégia e Desenvolvimento (INCT/PPED). E-mail: dricpvieira@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9408-721X.

(4) Professor Doutor da Faculdade de Economia da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). E-mail: roneyfraga@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5750-489X.

O caso dos antidepressivos 26
Propriedade intelectual e o mercado de genéricos e biossimilares. 27
Genéricos estimulam a concorrência e potencializam benefícios pós-patentes 28
Genéricos reduzem preços, facilitam o acesso a medicamentos que não existiriam sem o sistema de proteção da propriedade intelectual 28
Considerações finais 30
Contribuições para o ganho de bem-estar 30
Referências bibliográficas 33
Apêndice 42

Resumo

Este artigo analisa o papel da propriedade intelectual na dinâmica de inovação e concorrência da indústria farmacêutica, setor no qual a tensão entre os incentivos privados à inovação e o interesse social no acesso a medicamentos se manifesta de forma particularmente intensa. Com base em revisão da literatura e em evidências sobre o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D), custos, riscos, proteção patentária, formação de preços e expansão do mercado de medicamentos genéricos, argumenta-se que a avaliação dos efeitos da propriedade intelectual requer uma perspectiva dinâmica. O desenvolvimento de novos medicamentos envolve investimentos elevados, longos períodos de maturação, altas taxas de insucesso e um período de exclusividade comercial significativamente inferior ao prazo formal de vigência das patentes. Nesse contexto, as patentes constituem importante mecanismo de apropriabilidade e de incentivo ao investimento, mas a exclusividade que conferem pode também gerar poder de mercado e, em determinadas circunstâncias, preços elevados e comportamentos que comprometem o equilíbrio entre proteção e interesse social. O artigo sustenta, entretanto, que patente não deve ser automaticamente equiparada a monopólio econômico, uma vez que medicamentos protegidos frequentemente concorrem com outras alternativas terapêuticas e com novas gerações de produtos inovadores. A análise destaca ainda a complementaridade entre os segmentos de medicamentos inovadores e genéricos. A expiração das patentes permite a entrada de genéricos, reduz preços e amplia o acesso, ao mesmo tempo que a perspectiva dessa concorrência limita a capacidade de sustentação dos preços dos medicamentos de referência e reforça os incentivos à continuidade da inovação. Conclui-se que o desafio central das políticas públicas não consiste em optar entre proteção da propriedade intelectual e acesso a medicamentos, mas em aperfeiçoar instituições e mecanismos regulatórios capazes de preservar os incentivos à inovação, promover a concorrência e coibir abusos que comprometam o acesso e a própria legitimidade do sistema de propriedade intelectual.

Palavras-chave: Propriedade intelectual; Indústria farmacêutica; Inovação; Patentes; Concorrência; Medicamentos genéricos; Preços de medicamentos.
JEL: O31; O34; I11; L65.

Abstract

Intellectual property, innovation and competition in the pharmaceutical industry: incentives, prices and access to medicines

This article examines the role of intellectual property in shaping innovation and competition in the pharmaceutical industry, a sector in which the tension between private incentives for innovation and the social interest in access to medicines is particularly pronounced. Drawing on the literature and evidence on research and development (R&D), costs, risks, patent protection, drug pricing, and the expansion of generic medicines, the article argues that the effects of intellectual property should be assessed from a dynamic perspective. The development of new medicines involves substantial investment, long development periods, high failure rates, and an effective period of commercial exclusivity that is significantly shorter than the formal patent term. In this context, patents constitute an important appropriability mechanism and incentive for investment, but the exclusivity they confer may also generate market power and, under certain circumstances, high prices and practices that undermine the balance between protection and the broader social interest. The article argues, however, that patent protection should not automatically be equated with economic monopoly, since patented medicines frequently compete with alternative therapies and successive generations of innovative products. Particular attention is given to the complementary relationship between innovative and generic medicines. Patent expiration enables generic entry, lowers

prices, and expands access, while the prospect of generic competition also constrains the ability to sustain prices of originator medicines and reinforces incentives for continued innovation. The article concludes that the central policy challenge is not to choose between intellectual property protection and access to medicines, but to improve institutions and regulatory mechanisms capable of preserving incentives for innovation, promoting competition, and curbing abuses that undermine access and the legitimacy of the intellectual property system.

Keywords: Intellectual property; Pharmaceutical industry; Innovation; Patents; Competition; Generic medicines; Drug prices.

Sumário Executivo

Importância da inovação e do ambiente institucional. A inovação permeia as possibilidades e as soluções para tratar dos temas relacionados ao meio ambiente, à qualidade de vida, à pobreza e desigualdade, à saúde humana, animal e ambiental, à democracia e à paz mundial. Por isso é necessário desenvolver e manter um ambiente institucional e econômico apropriado, que estimule e viabilize a inovação.

Papel da Propriedade Intelectual (PI) no processo de inovação. A PI é um componente importante do ambiente institucional e as evidências apontam que a proteção e respeito aos direitos de propriedade intelectual (DPI) é fundamental para estimular os investimentos em P&D, a geração e a difusão da inovação, e se constitui em um fator determinante da dinâmica de concorrência em mercados intensivos em inovação, como o da indústria farmacêutica. No entanto, evidências sobre a importância da PI não são suficientes para pacificar polêmicas que se manifestam na academia e, principalmente, no âmbito mais geral da sociedade, com envolvimento diferentes atores, interesses, temporalidade e visões.

A propriedade intelectual é importante. Com base em ampla revisão da literatura disponível, neste estudo sustentamos que a propriedade intelectual (PI) tem um papel importante e estratégico na dinâmica da indústria farmacêutica, que o mercado farmacêutico é caracterizado por intensa concorrência entre as empresas e que essa concorrência tem assegurado o fluxo de inovações que alarga o alcance e a efetividade do combate às enfermidades e tem ampliado o acesso da população a tratamentos eficazes para a imensa maioria das doenças conhecidas.

A indústria farmacêutica é movida à inovação e a investimentos em P&D. A indústria farmacêutica é diversificada, com a presença de grandes, médias e pequenas empresas, a inovação é central e permeia toda a cadeia produtiva, liderada pelas grandes empresas que são líderes em investimento em P&D e inovação. A despeito das controvérsias sobre o montante preciso dos investimentos em P&D realizados pela indústria farmacêutica, os autores convergem em relação à afirmação de que os investimentos e os riscos envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos são muito elevados.

Inovações complexas, baseadas na ciência e em redes e consórcios. A inovação na indústria farmacêutica é inteiramente baseada no uso de princípios científicos aplicados na pesquisa industrial. A complexidade do processo de inovação marca a dinâmica, estratégias e necessidades regulatórias do setor, e a colaboração perpassa todo o processo produtivo, da descoberta, desenvolvimento, fabricação até a comercialização; exige elevada capacidade de gestão do processo de inovação, dos ativos intangíveis e mecanismos fortes de apropriação do valor criado, no qual a patente tem papel de destaque.

Colaboração entre a indústria farmacêutica e a academia. A colaboração entre o setor, a academia e os órgãos reguladores é intensa e vital para a P&D da indústria farmacêutica. Os projetos de pesquisa colaborativa envolvendo universidades, pesquisadores acadêmicos, organizações de assistência médico-hospitalar e fabricantes farmacêuticos são benéficos, melhoram o desempenho da P&D, reduzem custos e os riscos e se traduzem em externalidades positivas para todos os envolvidos, em particular para as instituições acadêmicas e científicas.

O percurso da inovação no setor farmacêutico é longo. A inovação tecnológica na indústria farmacêutica envolve um demorado processo de capacitação e aprendizagem cumulativa e coletiva, e o percurso entre a descoberta/desenvolvimento de um medicamento e sua chegada ao mercado é longo, custoso, incerto e povoado de riscos. As informações sobre a duração do processo são divergentes, com autores apontando para um prazo entre 12 a 15 anos e de 10.5 anos para as fases 1, 2, 3 e a aprovação final. Independentemente da precisão des estimativas, o desenvolvimento da maioria das drogas inovadoras é de fato longo, envolve riscos elevados e exige investimento e tempo considerável. Quanto a isso não há polêmica!

Custo de desenvolvimento é elevado. Alguns autores questionam as cifras apresentadas pela indústria sobre o custo de desenvolvimento de novas drogas. Estimativas mais recentes apontam que o custo médio para o desenvolvimento, aprovação e pós aprovação de uma droga é de US$2,9 bilhões. Portanto, é possível discutir se o custo é um pouco maior ou menor do que o indicado pelas diferentes estimativas, mas ainda que os custos efetivos se desviem das estimativas, não mudaria a conclusão de que são altos e arriscados.

E crescentes. Além de elevados, os custos de desenvolvimento têm crescido ao longo do tempo. Alguns autores estimaram um crescimento de 2,45 vezes em relação à década de 1990 até meados dos anos 2000. Os fatores que incidem sobre a elevação dos custos incluem: a crescente complexidade da ciência e da infraestrutura e tecnologia necessárias para realizar as pesquisas sobre doenças também mais complexas; exigências regulatórias mais rigorosas; "custos da precaução" para evitar penalidades milionárias associadas a eventuais danos provocados pelo uso da droga; o acirramento da concorrência no mercado farmacêutico, baseada em produtos inovativos mais seguros e eficazes; aumento da taxa fracasso, da duração da P&D e do custo do capital.

Taxa de êxito é pequena. A incerteza que envolve as pesquisas é grande e resulta em um número de fracassos, cujo custo deve ser contabilizado e compensado pelos casos de sucesso. Esse ponto é regularmente ignorado em análises sobre a precificação de medicamentos inovadores. Estudos recentes indicam que a taxa de êxito é pouco superior a 10%. Isso significa que os projetos exitosos precisam compensar o custo dos projetos que fracassam.

Desafio da produtividade da P&D. A literatura tem apontado a estagnação e queda da produtividade da P&D da indústria farmacêutica, o que é muito sério. Esta produtividade da P&D, medida pelo número de novas drogas aprovadas por dólar gasto em termos reais, vem caindo desde os anos 1950, e mais ainda nas décadas de 1980 e 2000, após a emergência de novo paradigma científico que, pelo menos em teoria, deveria elevar a produtividade.

Concorrência baseada a inovação. As empresas farmacêuticas competem principalmente por meio da inovação, centrada na introdução de produtos novos. A inovação no setor depende de escala para

sustentar os custos e incertezas do processo de descoberta, desenvolvimento, aprovação e pós-aprovação.

Patentes e marcas são chaves na dinâmica competitiva da indústria farmacêutica. As patentes são estratégicas para viabilizar as inovações que caracterizam a concorrência entre as empresas farmacêuticas e para a formação e crescimento do mercado de genéricos após expiração da proteção. E a construção de marcas fortes é parte da estratégia competitiva em todos os segmentos do mercado, em particular no mercado de genéricos, onde opera como diferencial entre produtos tecnicamente homogêneos.

Preços, inovações e concorrência na indústria farmacêutica. É difícil avaliar a precificação de drogas inovadoras em relação aos gastos de P&D. A proteção patentária não elimina a concorrência na indústria farmacêutica —ao contrário, contribui para fortalecer a concorrência baseada na inovação— e o direito de exploração exclusiva assegurado pela patente não pode ser equiparado ao monopólio econômico. Salvo exceções, a maioria das drogas inovadoras não são as únicas opções disponíveis e nem tornam as alternativas obsoletas.

Drogas órfãs e monopólio natural. Neste caso, a empresa inovadora pode exercer uma posição de monopólio. Trata-se do que os economistas denominam de monopólio natural, quando o mercado é pequeno e uma única empresa —em geral a pioneira— é suficiente para atender a demanda de forma eficiente e a concorrência de uma segunda e ou terceira empresa produziriam resultados negativos para as empresas e para a sociedade em geral. Mas mesmo nesta situação de monopólio natural, que em muitos casos demanda acompanhamento dos órgãos reguladores da concorrência, não se pode perder de vista que, ao final da vigência das patentes, novos competidores que não incorreram nos custos e riscos do desenvolvimento poderão produzir os medicamentos para determinadas doenças rara (droga órfã), gerando preços mais acessíveis para a população.

A propriedade intelectual estimula a concorrência na indústria farmacêutica. Embora alguns autores sustentem que a propriedade intelectual não seja relevante para as inovações, a ampla maioria considera que a propriedade intelectual estimula a concorrência e a inovação, com notáveis ganhos de bem-estar para a sociedade em geral.

Tempo de exclusividade comercial inferior ao da patente. Para as empresas o mais relevante é o tempo de exclusividade para comercializar o medicamento inovador. No caso da indústria farmacêutica, o tempo necessário para colocar a nova droga no mercado é grande, com estimativas que variam de 10 a 15 anos. Isto significa que as empresas têm entre 10 e 5 anos de exploração exclusiva da nova droga, cuja comercialização deve remunerar todos os gastos incorridos nas fases de descoberta, testes clínicos, aprovação, pós-aprovação e gastos correntes com a fabricação e comercialização.

***Patent cliff* e o desafio de sustentabilidade da indústria farmacêutica**. Um componente da dinâmica competitiva da indústria farmacêutica é a forte queda das receitas das companhias farmacêuticas antes mesmo da perda de exclusividade da comercialização de drogas importantes (*Patent Cliff*). Essa queda reforça a necessidade de investir em inovação, o que se coloca como um desafio no contexto da queda de produtividade da P&D, do aumento dos custos e riscos de desenvolvimento de novas drogas.

Genéricos estimulam a concorrência e potencializam benefícios pós-patentes. O mercado de genéricos é resultado direto do sistema de propriedade intelectual, que coloca em domínio público as invenções após a expiração do período de concessão exclusiva concedido ao titular do ativo/invenção. Os medicamentos genéricos estimulam a concorrência no mercado farmacêutico em geral, ao oferecer alternativas econômicas aos medicamentos de marca e estimular os investimentos das empresas líderes em medicamentos inovadores para manter a receita. Em grande medida, a realização dos investimentos depende do ambiente institucional e do regime de proteção da propriedade intelectual que garanta os direitos do inventor, eliminando e ou reduzindo os riscos de associados ao oportunismo e caronismo por parte de empresas concorrentes.

Introdução

A chave para o enfrentamento dos desafios globais e nacionais, sintetizados na Agenda 2030 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (United Nations, 2015), é a inovação em sentido amplo e multidimensional. **A inovação permeia as possibilidades e as soluções para tratar dos temas relacionados ao meio ambiente, à qualidade de vida, à pobreza e desigualdade, à saúde humana, animal e ambiental, à democracia e à paz mundial**. Por isso a inovação ganhou, ao longo das últimas décadas, um valor que vai bem além da concorrência entre empresas para conquistar e manter mercado. **Trata-se, no contexto de hoje, sem incorrer no risco do exagero, de condição *sine qua non* para a sustentabilidade da sociedade global, dos países que a integram e, porque não dizer, do planeta**.

As empresas se mantêm como protagonistas do processo de inovação, e a concorrência se mantém como o principal acicate da inovação, mas em ambiente mais complexo e desafiador, que envolve múltiplos atores, parcerias público-privada, privada-privada, redes de pesquisa, extensas cadeias globais de conhecimento, pesquisa e desenvolvimento e de produção (Etzkowitz, 2002; Baum; Calabrese; Silverman 2000; Tidd; Bessant; Pavitt, 2020). O marco e ambiente institucional, que segundo North (1990) envolve uma dimensão formal (leis e regulamentos para resolver problemas específicos, de cumprimento obrigatório e domínio público) e o outra informal, de domínio privado (regras não-escritas, convenções, cultura, hábitos e valores, de cumprimento voluntário e *self enforcement*), impõem restrições e exigências no sentido de alinhar os objetivos e interesses dos agentes privados aos desafios globais e nacionais, buscando atender às demandas da sociedade em geral, que são pautados na agenda política e social por organizações da sociedade civil e de representação do próprio setor privado e empresarial, governos, organizações internacionais e ou tratados e acordos supranacionais. Deve ficar claro que em muitos casos e situações, as regras não formalizadas, as demandas sociais e contestações vocalizadas por organizações da sociedade civil e as pressões difusas oriundas de vários movimentos, têm tido mais efetividade e força para impor restrições e orientar as ações do setor privado e público do que as leis e os marcos regulatórios aprovados e vigentes.

Nesse contexto, é necessário desenvolver e manter um ambiente institucional[5] e econômico que estimule e viabilize a inovação (Broberg *et al.* 2013, Arabiyat *et al.* 2019). Isto exige apoio à

(5) Para North (1990) o ambiente institucional tem por objetivo definir as regras do jogo, diminuir as incertezas e os custos de transação associadas às transações econômicas e à vida em sociedade. No entanto, ainda que esse seja o papel das instituições, não há nenhuma garantia de que as instituições sejam efetivamente funcionais. Resultado das interações

educação e à ciência, incentivos aos investimentos realizados pelos setores público e privado, e mais especificamente aos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) feitos pelas empresas em geral, e regras claras e estáveis que pautem o comportamento dos agentes e a dinâmica dos mercados em conformidade com os legítimos incentivos privados e os objetivos mais amplos da sociedade (Lundvall *et al*. 1992; Freeman, Soete 2008; Asheim, Gertler 2006). Os direitos de propriedade intelectual —peça fundamental do ambiente institucional pró-inovação— têm sua origem, evolução e aperfeiçoamento associados ao incentivo à inovação, buscando em última análise a promoção do bem-estar das sociedades. Trata-se de uma dimensão importante e estratégica do marco institucional (He; Tian, 2020) no qual se desenrola o jogo econômico, o funcionamento dos mercados e o processo de inovação.

Na economia no século XXI os ativos intangíveis, regulados pelos institutos da propriedade intelectual e que se expressam em patentes, direitos de autor/copyrights, desenho industrial, marcas, software, bases de dados, habilidades, capacitações e know-how, têm um papel estratégico como fatores determinantes do desenvolvimento, tendo em muitos campos desbancado os ativos tangíveis (máquinas, equipamentos e construções) (Corrado; Haltiwanger; Sichel 2005). A propriedade intelectual (PI) tem como principal objetivo impulsionar o avanço do conhecimento em geral, em particular o do científico e tecnológico, provendo incentivos para a realização do esforço criativo e criando melhores condições para a valorização econômica e social dos resultados alcançados.

Cada mecanismo previsto pela PI tem regras e dinâmicas próprias, mas o princípio fundamental por trás da organização e funcionamento do sistema de PI é contribuir para melhorar a qualidade de vida da sociedade, incentivando a geração do conhecimento, de novas ideias, da criatividade e das invenções, e ao mesmo tempo garantindo o acesso ao conhecimento e à cultura gerados pelo intelecto humano. A busca desse duplo objetivo se resolve na concessão do direito de exploração exclusivo e transitório, e de mecanismos garantir que esse direito não se traduza em práticas comerciais injustas e abusivas (Buainain, Vieira e Souza, 2023), e que findo o período de exclusividade o ativo passe ao domínio público, podendo ser utilizado por qualquer um sem ônus devido ao ex-proprietário.

A propriedade de ativos intangíveis consagrados no sistema de propriedade intelectual, como patentes, direitos de autor ou quaisquer outros, garante aos proprietários o direito de exclusividade para utilizá-los durante o período definido pela lei. Por outro lado, também impõe limitações e responsabilidades aos direitos privados com o objetivo claro de favorecer a coletividade. Os direitos e deveres ligados à propriedade em geral, os quais são definidos pela sociedade, são como irmãos siameses, que devem seguir juntos na mesma trajetória. A busca por equilíbrio entre direitos e deveres, entre os benefícios concedidos aos proprietários e os interesses mais amplos da sociedade, tem sido uma preocupação desde as primeiras leis voltadas para a proteção da propriedade intelectual (Buainain; Vieira; Souza, 2023).

Buainain, Vieira, e Souza (2023) indicam que não deixa de ser paradoxal que em pleno século XXI os direitos de propriedade intelectual sejam questionados em debates enviesados por visões ideológicas que, independentemente das motivações envolvidas, distorcem a análise da dinâmica do desenvolvimento, tomam exceções como regras, e chegam a proposições que, se levadas à prática,

sociais –em sentido amplo— as instituições são imperfeitas, incorporam interesses dos agentes e não raramente operam como empecilhos e não como propulsoras e facilitadoras do desenvolvimento.

poderiam provocar danos que vão bem além dos prejuízos que teriam os proprietários dos ativos, e atingiriam a economia e a sociedade em geral, no presente e no futuro.

Esse é o caso de muitas das polêmicas que cercam em particular o papel das patentes no processo de inovação. A esse respeito, Buainain, Vieira e Souza (2023) sustentam que, independentemente das polêmicas, a propriedade intelectual é importante e estratégica porque "(…) define a propriedade dos ativos que assumem importância crescente como forma de riqueza na sociedade de hoje, e que são estratégicos para a organização e controle da produção social e para o desenvolvimento em geral….". E que, por isso mesmo, "(…) as polêmicas não podem ser ignoradas, e o debate deve ser enfrentado com equilíbrio, buscando elucidar tanto o papel da PI como incentivo à inovação como eventuais distorções do funcionamento do sistema de proteção que possam comprometer os fundamentos e objetivos do próprio sistema de PI, que em última análise visa garantir (…) os interesses privados e o bem-estar social que resulta da boa aplicação e uso a propriedade intelectual, e maior efetividade e eficácia do sistema de proteção hoje vigente" (p. 11-12).

Uma das polêmicas mais frequentes, intensas e acaloradas se refere ao papel da PI no processo de inovação, onde existem teses opostas. As evidências mais contundentes apontam que a PI é um componente essencial do marco institucional pró-inovação e pró-desenvolvimento, e que o reconhecimento e respeito às patentes é importante para estimular os investimentos em P&D, para a geração e difusão da inovação, e se constitui em um fator determinante da dinâmica de concorrência em mercados intensivos em inovação (Branstetter, 2017; Grabowski, 2003; Slinn, 2008; Veiga *et al*., 2013). Evidências contundentes sobre o papel da PI para estimular os investimentos em P&D não são suficientes para pacificar a polêmica, e é preciso reconhecer que alguns autores relevantes contestam essa tese utilizando resultados de modelos analíticos. Contudo, tais modelos retratam um recorte da sociedade que não considera a propriedade intelectual como uma instituição secular, enraizada no processo de tomada de decisão dos agentes econômicos (Hall; Harhoff, 2012). O fato de muitas empresas não fazerem uso extensivo de alguns institutos da propriedade intelectual não significa que a PI não seja relevante e não tenha peso na tomada de decisão. O fato é que os modelos que sugerem uma melhor alocação dos recursos com regras de propriedade intelectual fracas, ou inexistentes, não conseguem capturar a mudança nas ações dos agentes no longo prazo diante das mudanças nos incentivos, o que de fato aconteceria se as regras de PI fossem relaxadas ou suprimidas. A propriedade intelectual está enraizada na tomada de decisão e representa, mesmo no pior cenário, um importante marco para a criação de demanda por mais pesquisa (Hall; Harhoff, 2012).

Outra polêmica envolve o exercício do poder de monopólio por parte dos detentores de patentes vis-à-vis os benefícios proporcionados pela publicização das informações tecnológicas contidas nas cartas de patentes, pela própria inovação e, posteriormente, pelo livre acesso à invenção protegida após a expiração da patente. Voltaremos a esse tema adiante.

A indústria farmacêutica está no centro dessas polêmicas. De um lado, é sem dúvida uma das atividades cujos produtos estão mais diretamente associados à inovação e que têm maior impacto direto sobre o bem-estar da população em geral. De outro, justamente por envolver a saúde, consagrado como direito da pessoa humana, a indústria farmacêutica acaba inevitavelmente envolvida — e muitas vezes responsabilizada — pelas restrições de acesso de milhões de pessoas aos medicamentos em geral, e em especial aos medicamentos que estão na fronteira da inovação e carregam preços elevados. Naturalmente que em grande medida as polêmicas ignoram ou minimizam

a natureza da dinâmica inovativa da indústria farmacêutica, que envolve riscos e investimentos elevados para a obtenção de novos medicamentos, e tampouco valorizam o impacto positivo das inovações e, posteriormente, dos medicamentos genéricos sobre o bem-estar da população. Mais adiante esses temas serão discutidos com mais detalhes.

A pandemia de Covid-19 destacou a importância da inovação para promover um futuro mais saudável e com maior qualidade de vida. Decorrente dos constantes investimentos em P&D realizado pelas empresas por anos, houve a possibilidade em acelerar o desenvolvimento e distribuição de vacinas e medicamentos para a sociedade mundialmente. Durante o período da crise sanitária sem precedentes, mais de 400 testes clínicos para tratar o coronavírus foram realizados, de acordo com informações da *National Library of Medicine* (NLM). A colaboração entre os laboratórios farmacêuticos para aumentar a produção só foi viável devido às garantias proporcionadas pela Propriedade Intelectual (PI)[6]. Neste cenário, pode ser afirmado, que a Propriedade Intelectual permite a exploração contínua por soluções inovadoras nos mais diferentes setores industriais e econômicos, sendo elas fundamentais para a sociedade. Não acontece a inovação sem que ocorra primeiro a pesquisa (Interfarma, 2023)[7]. A segurança jurídica (sistema de PI forte) permitiu que as 15 maiores empresas farmacêuticas investissem em P&D, em 2022, o montante de US$ 138 bilhões (Interfarma, 2022).[8]

De fato, o desejo intenso e generalizado da humanidade por boa saúde e maior longevidade torna o setor farmacêutico essencial e altamente atraente, gerando uma demanda consistente (Jung; Hwang; Yoo, 2020) que requer bilhões em investimentos em pesquisa e desenvolvimento para responder aos desafios e atender a demanda (González e Pérez-Castrillo, 2016). Ao mesmo tempo, o torna centro de demandas e pressões por parte de múltiplos atores sociais, dos consumidores, ONGs e sociedade civil aos governos, passando pelos planos de saúde, órgãos reguladores e organizações internacionais e multilaterais. O tema da propriedade intelectual e suas implicações para as inovações, concorrência e dinâmica do mercado de medicamentos é central nos debates e pressões envolvendo o setor.

Não é possível e nem é nosso objetivo enfrentar todas as polêmicas relacionadas à propriedade intelectual e sua utilização pela indústria farmacêutica, ver Hancher e Sauter (2016). Nosso objetivo, aqui, é bem mais modesto. Sustentamos, com base na literatura disponível, **que a propriedade intelectual (PI) tem um papel importante na dinâmica da indústria farmacêutica, que o mercado farmacêutico é caracterizado por intensa concorrência entre as empresas e que essa concorrência tem assegurado não apenas o fluxo de inovações que alarga o alcance e a efetividade do combate às enfermidades como também tem ampliado o acesso da população a tratamentos eficazes para a imensa maioria das doenças conhecidas**. Ao que tudo indica, a farmacêutica tem sido julgada com base em casos especiais, e até mesmo a partir de distorções que deveriam ser tratadas como tais, e não a partir do que poderia ser considerado o caso geral.

(6) Disponível em: https://pifazacontecer.com.br/wp-content/uploads/2023/02/manifesto_ip.pdf.

(7) Disponível em: https://pifazacontecer.com.br/wp-content/uploads/2023/02/manifesto_ip.pdf.

(8) Disponível em: https://pifazacontecer.com.br/.

Inovação na indústria farmacêutica

Uma indústria movida à inovação

A indústria farmacêutica é diversificada, com a presença de grandes empresas, médias e pequenas empresas (Newton, 2007), mas se pode dizer que a inovação é central para toda a cadeia produtiva (Galan, 2016; Szmelter, 2019). As dinâmicas e estratégias são distintas, com um grupo de empresas que investe pesadamente em P&D como base do processo de inovação, e outro que se beneficia destes investimentos e participa ativamente do mercado de medicamentos. Mesmo para essas empresas que licenciam tecnologia e ou utilizam tecnologia que caiu em domínio público, a inovação é central (Ni *et al.* 2015; Trombini, 2012).

A indústria farmacêutica é intensiva em investimentos em P&D. As estimativas da proporção desses investimentos variam, mas os autores convergem em relação à afirmação de que os investimentos e os riscos envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos são elevados. Danzon (2006) indica que 17% das vendas são investidas em P&D; Lakdawalla (2018) estima que as bigpharmas investem $75,376 dólares por funcionário, a média para todas as indústrias é $12,453, dados de 2011; Laermann-Nguyen (2021) afirma que em 2018 a indústria investiu 15% das receitas líquidas em P&D, enquanto a de software e serviços de computação investiu 8,4% e a de equipamentos elétricos e eletrônicos foi de 4,9% (EFPIA 2019, p. 10).

Inovações baseadas na Ciência

A inovação na indústria farmacêutica é inteiramente baseada na ciência e no uso de princípios científicos aplicados na pesquisa industrial. Essa abordagem científica do desenvolvimento de medicamentos permite uma experimentação mais sistemática e racional, impactando as estratégias das empresas, a estrutura do mercado e a produtividade geral de pesquisa e desenvolvimento (P&D) no setor farmacêutico (Gambardella, 1995). As relações entre as grandes empresas farmacêuticas e os fornecedores menores e intensivos em pesquisa também desempenham um papel crucial no ciclo de inovação, afetando a forma como as empresas competem em termos de descoberta e desenvolvimento de medicamentos (Gambardella, 1995).

Complexidade da inovação

O processo de inovação na indústria farmacêutica é extremamente complexo, e a complexidade marca a dinâmica, estratégias e necessidades regulatórias do setor. A inovação envolve a mobilização e a combinação de múltiplos recursos, capacidades e instituições —financeiros, instalações/infraestrutura, tecnologia, know-how, informação e regras/legislações—, de diferentes empresas e organizações. No passado, as inovações dependiam, fundamentalmente, de conhecimentos científicos gerados no ambiente acadêmico, de livre circulação, e de pesquisas cujo eixo central era a química, realizadas nas próprias indústrias e ou em laboratórios associados. Ao longo dos últimos 50 anos a pesquisa farmacêutica, acompanhando a evolução da própria ciência, incorporou novas áreas, em particular a biologia, nanotecnologia e computação, e novos instrumentos, mais caros, sofisticados e exigentes em termos de instalações e capacitações, tornando-se mais complexa e demandando o envolvimento de mais atores externos à cada firma (Bower, 1993).

Inovações biológicas são mais complexas e incertas

Os sistemas biológicos são mais complexos do que a mais complexa tecnologia atual (Bogatyreva *et al.* 2004). A despeito de todos os avanços científicos, inovações baseadas em biologia continuam mais incertas do que aquelas baseadas na engenharia (Sloan; Gómez-Borraz, 2023), em particular quando estão conectadas com os avanços imprevisíveis da ciência básica, como é o caso na indústria farmacêutica. A integração da biologia e da tecnologia é um processo dinâmico, influenciado pelas motivações e avanços que ocorrem nas duas áreas (Fields, 2001), e que apresenta desafios únicos devido à complexidade e à "intenção de objetivo" dos sistemas vivos (Bogatyreva *et al.* 2004). A geração e a difusão de novidades tecnológicas na biotecnologia são influenciadas pela natureza das atividades tecnológicas e pela incerteza de seus benefícios (Gigena; Arora, 2015). Como exemplo, temos os medicamentos de sucesso descobertos por efeitos secundários inesperados (Ozempic®, Viagra®, Aspirina®, AZT®, Minoxidil®, penicilina e anestesia), projetos desenvolvidos para uma finalidade que geraram, "efeitos adversos" positivos não esperados em outra área.

Complexidade e consórcios de pesquisa

Para gerenciar a complexidade tecnológica, controlar custos e riscos crescentes, o setor incorporou o conceito de consórcios de pesquisa como modelo de geração de conhecimento. E não é uma novidade, uma vez que há décadas as empresas constroem a sua base de conhecimento por meio da colaboração com universidades, centros de investigação, empresas de biotecnologia e de equipamentos, combinando forças, expertise e recursos no desenvolvimento de novos medicamentos e compostos (Bianchi *et al.* 2011; Cammarano *et al.* 2017; Zhang, 2016). Em alguns casos, os consórcios assumem a forma de "inovação aberta", que possibilita a apropriação de conhecimentos gerados por atores externos ao consórcio, com impactos potenciais diretos sobre a dinâmica competitiva do mercado e sobre a própria expectativa de ganhos por parte dos membros financiadores do consórcio.[9] Independentemente do formato e dos objetivos específicos, os consórcios se formam com base em interesses comuns entre os participantes —no caso das pesquisas a criação de conhecimento e valor para os membros do grupo— mas inevitavelmente comportam tensões relacionadas à captura do valor pelos próprios membros e por não membros. Mesmo em iniciativas voltadas fundamentalmente para a geração de conhecimento, a apropriabilidade dos resultados é um aspecto central e as atividades colaborativas no âmbito da indústria farmacêutica carregam custos de transação, tanto para elaboração de contratos —nos quais a definição dos direitos de propriedade intelectual é um aspecto central— como os associados aos riscos decorrentes da incompletude dos contratos. E na indústria farmacêutica a propriedade intelectual, em particular a proteção patentária, desempenha um papel estratégico para assegurar a apropriabilidade, provavelmente maior do que em qualquer outro setor, e por isso mesmo são também foco das mais intensas controvérsias e disputas de interesse (ver, por exemplo, Grabowski, 2003; 2006; Slinn, 2008; Veiga *et al*., 2013, sobre a

(9) Faz-se a ressalva de que, tal como entendemos, qualquer consórcio de pesquisa pode ser caracterizado como inovação aberta. Do nosso ponto de vista, a ideia que quando a empresa colabora com membros externos ao consórcio começa a inovação aberta é conceitualmente errada. Inovação aberta é qualquer colaboração no processo de inovação, mesmo que comprar tecnologia de uma universidade. No texto a referência à inovação aberta indica cooperação que envolve atores externos ao consórcio.

importância das patentes para o desenvolvimento de novos produtos na indústria farmacêutica e de biotecnologia).

Os consórcios de pesquisa são fundamentais para o setor farmacêutico, facilitando a colaboração entre o setor, a academia e os órgãos reguladores (Mattes *et al.* 2010). Eles permitem a criação e a captura de valor, especialmente em um setor de grande sucesso como o farmacêutico (Olk; West, 2019). A rede internacional de P&D do setor, incluindo alianças cooperativas, é essencial para a inovação (Bower; Whittaker, 1993). A colaboração entre o setor acadêmico e o setor também é vital para a P&D (Bácskay *et al.,* 2023). Além disso, projetos de pesquisa colaborativa, como ensaios clínicos, melhoram o desempenho de P&D (Ippoliti; Ramello; Scherer, 2019).

A importância da cooperação em pesquisa no setor é evidente, com um papel central para as empresas dos EUA (Calero; Leeuwen; Tijssen, 2007). A colaboração bem-sucedida entre universidade e setor requer atributos e organização específicos (Dooley; Kirk, 2007). Por fim, a colaboração na pesquisa clínica entre pesquisadores acadêmicos, organizações de assistência médico-hospitalar e fabricantes farmacêuticos é benéfica (Kong; Wertheimer, 1998) e se traduz em externalidades positivas para todos envolvidos, em particular para as instituições acadêmicas e científicas. As principais fontes de benefícios das universidades são: as fontes auxiliares de financiamento (Bkakeskee, 2012), e o acesso a competências e equipamentos específicos das indústrias (Santoro; Chakrabarti, 1999).

Olk e West (2019) identificaram mais de 300 consórcios de P&D apenas nos EUA, aplicados a diferentes fases da pesquisa farmacêutica, examinaram 141 consórcios que contavam com a participação de 2 ou mais firmas do grupo das 30 maiores companhias farmacêuticas e identificaram 5 principais motivações para os consórcios: (i) acelerar o desenvolvimento de novas drogas/tecnologia; (ii) compartilhamento de investimentos e riscos; (iii) criação e disseminação de conhecimento útil para as empresas; (iv) criar/padronizar tecnologias e (v) explorar novos produtos e novas terapias (p. 119). Também identificaram que os consórcios não são suficientes para mudar o modelo de negócio das empresas, baseado em investimentos pesados e de alto risco em pesquisa e desenvolvimento, voltados para inovações radicais com potencial para se transformar em um campeão de vendas (*blockbuster*) (p. 120).

Isso significa que a intensa concorrência no mercado farmacêutico, baseada fundamentalmente em investimentos focados em P&D e em inovação, não excluiu a colaboração de uma diversificada rede de atores e empresas (Schuhmacher *et al*., 2018). Adiante argumentaremos que, a despeito das controvérsias, a inovação no setor farmacêutico se traduz em consideráveis e crescentes ganhos de bem-estar para a sociedade em geral (Landau, 1999).

A colaboração é necessária e a propriedade intelectual é estratégica

Segundo Martinez-Grau e Alvim-Gaston (2019), a necessidade de colaborar externamente ao longo de todo o processo de descoberta, desenvolvimento, fabricação e comercialização é um imperativo na indústria farmacêutica. A colaboração exige elevada capacidade de gestão do processo de inovação, dos ativos intangíveis e mecanismos fortes de apropriação do valor criado, no qual a patente tem papel de destaque. A literatura indica que o tempo de desenvolvimento é mais longo quando as empresas colaboram (DiMasi; Grabowski; Hansen, 2016; Kim; Lee; Lee, 2023). Entre as possíveis causas apontam a renovação das cooperações, com a exclusão e inclusão de participantes,

a incerteza em relação ao aporte de recursos, as exigências contratuais que demandam tempo para análise e aprovação e a frequente necessidade de ajustes de objetivos, procedimentos e infraestrutura resultante da própria marcha da pesquisa. Com dados de 1973, em estudo muito citado, Mansfield (1986) sustenta que 60% dos investimentos em P&D do setor farmacêutico depende diretamente da proteção patentária. Não encontramos trabalhos mais recentes medindo a contribuição da proteção para a decisão de investimentos, mas a literatura indica que o sistema de propriedade intelectual desempenha um papel estratégico e viabilizador das próprias decisões de investimento em P&D que sustentam o desenvolvimento de novos produtos e o processo de inovação na indústria farmacêutica (Grabowski, 2003; 2006, Slinn, 2008; Veiga *et al*., 2013).

É longo o percurso da inovação no setor farmacêutico

É preciso ter claro que a inovação tecnológica na indústria farmacêutica envolve um longo processo de aprendizagem cumulativa e coletiva (Lazonick; Tulum, 2011). O percurso entre a descoberta/desenvolvimento de um medicamento e sua chegada ao mercado é longo, custoso, incerto e povoado de riscos. Tão arriscado que, segundo Chesbrough e Chen (2013), é comum que um pesquisador trabalhando na indústria farmacêutica nunca veja um dos seus projetos ser lançado no mercado, mesmo ao longo de uma carreira de trinta anos.

As informações sobre a duração do processo são divergentes, com autores com elevada credibilidade apontam para um prazo entre 12 a 15 anos (Sloan; Hsieh, 2017). Kim, Lee e Lee (2023) investigaram o tempo de desenvolvimento de novos medicamentos para as fases 1, 2, 3 e a aprovação final e chegaram a um tempo médio de 10.5 anos para as fases analisadas, o que é consistente com prazo de 12 a 15 anos indicado por Sloan e Hsieh. No entanto, alguns autores (Subbaraman, 2011; Goozner, 2017) contestam esses prazos, arguindo que a indústria tem interesse em aumentar tantos os investimentos em P&D quanto o prazo para o desenvolvimento e comercialização das drogas. Independentemente da precisão do prazo, e ainda que se aplique um desconto aos prazos informados pela indústria, o desenvolvimento da maioria das drogas inovadoras envolve riscos elevados e exige investimento e tempo considerável.

Esse percurso incluiu muitas etapas, que a maioria dos autores divide em pelo menos 5, algumas envolvendo diferentes atividades. Vale a pena percorrê-lo para explicitar as principais características da inovação na indústria farmacêutica, que justificam a necessidade de mecanismos fortes de apropriação do valor gerado pelos investimentos em P&D e marcos regulatórios complexos que, sem ceder no objetivo principal de proteger a sociedade, não criem dificuldades adicionais para a inovação, por si só um processo extremamente complexo.

Fases da pesquisa de um medicamento

O desenvolvimento de um novo produto farmacêutico possui duas etapas: Pesquisa experimental ou fase pré-clínica: antes de começar os testes em seres humanos, os pesquisadores realizam testes em células e em animais. Pesquisa clínica: nesta fase o objetivo principal é testar a segurança e a eficácia deste novo medicamento em seres humanos (Inca, 2022).

Quadro 2
Fase clínica de desenvolvimento de um novo medicamento

Fases	Número de participantes da pesquisa	Tempo de duração	Objetivos
I	Pequenos grupos de participantes de pesquisa (20-100)	Vários meses	Segurança, avaliação preliminar.
II	Número limitado de participantes de pesquisa	Vários meses até 2 anos	Eficácia, definição da dose eficaz. Em paralelo, a segurança.
III	Grandes e variados grupos de participantes de pesquisa	1 a 4 anos	Segurança, eficácia comparativa, risco/benefício. Aumenta-se o número de pacientes. Tem a intenção de registrar o novo medicamento.
IV	Milhares de participantes de pesquisa	Vários anos	Farmacovigilância. Promover experiência com o produto, avaliar novas indicações para eles.

Fonte: Inca (2022).

Fases do desenvolvimento de medicamentos

A pré-descoberta é intensiva em pesquisa básica voltada para entender a doença e definir possíveis estratégias e abordagens, e por mais que a decisão de investir seja tomada a partir de uma base sólida e abrangente de conhecimentos científicos disponíveis e de percepções e insights de casos anedóticos e de observações clínicas relatadas na literatura médica, o estágio da pré-descoberta se caracteriza por um grau de incerteza elevadíssimo, e em muitos casos pode ser caracterizado como procurar uma agulha no palheiro, sem usar detector de metal. Na sequência, o estágio da descoberta envolve pesquisa com mais foco para selecionar, sintetizar e purificar o princípio ativo a partir das indicações da fase anterior. A descoberta se mescla com os estudos pré-clínicos, que já requerem o envolvimento das organizações reguladoras e novas complexidades decorrentes da maior rigidez e exigências das regras. Um exemplo são as restrições à utilização de animais para testes pré-clínicos, em sintonia com a crescente preocupação da sociedade em relação à saúde e à proteção dos animais. Em geral, o pedido de registro de patente é feito antes dos estudos pré-clínicos, para assegurar a proteção da descoberta caso sua validade seja confirmada nas etapas sucessivas. Ao contrário do que pode parecer ao leigo, a descoberta da droga e sua aprovação em estudos pré-clínicos é apenas um passo no longo percurso, e não oferece nenhuma garantia de sucesso.

Os estudos clínicos, divididos em 3 fases, são provavelmente a etapa mais desafiadora. Envolvem os testes em humanos para avaliar a segurança e eficácia das drogas. Como não poderia deixar de ser, é uma etapa com forte controle regulatório, que exige desenhos metodológicos robustos e seguros para serem aprovados. Para a maioria dos casos não existe atalho para a demonstração da eficácia e da segurança da droga, e é preciso acompanhar os grupos amostrais durante meses e, em muitos estudos, durante anos para que os resultados e a segurança/insegurança se manifestem. Não raramente, no meio do caminho, é preciso redesenhar o estudo, redefinir as dosagens, complementar os grupos amostrais, elevando custos, riscos e o tempo para chegar à aprovação da droga e o lançamento comercial. A aprovação é sem dúvida um marco, mas não é uma garantia de sucesso e retorno dos investimentos. É preciso enfrentar o mercado, que mesmo para drogas inovadoras é marcado por elevada competição (voltaremos ao tema adiante). E seguir monitorando o medicamento

após o lançamento, não em termos do desempenho comercial, mas em relação à eficácia, toxidade, reações adversas etc.

Objetivos da fase da pesquisa clínica e incerteza

Avaliar preliminarmente a segurança do medicamento (vários meses de pesquisa); com número reduzido de participantes na pesquisa — avalia-se a eficácia, se faz a definição da dose que será eficaz (vários meses de pesquisa até dois anos); quando se faz com um número maior de pacientes — se faz a avaliação comparativa, risco e benefício do medicamento (é a fase que se inicia o processo de registro) (de 1 a 4 anos) ; milhares de participantes na pesquisa — é a fase da Farmacovigilância, procura-se oferecer a experiência com o produto, avaliar novas indicações para os mesmos (vários anos) (INCA, 2022). A partir deste cenário, pode-se inferir que nas fases de pesquisas há muita incerteza e riscos elevados para que um medicamento realmente seja adotado para combater determinada doença, tendo em vista o período para se ter resultados considerados eficientes, com altos investimentos em P&D e C, T&I.

O tamanho, diversidade e heterogeneidade da população brasileira (203.062.512 de pessoas de acordo com o Censo Demográfico de 2022, IBGE) e das condições socioeconômicas, climáticas e culturais colocam o Brasil em posição de destaque para a realização de pesquisas clínicas, etapa que mobiliza grande volume de investimentos e instituições locais de pesquisa e ensino, gerando externalidades positivas e beneficiando a população como um todo. A viabilização desse potencial exige um robusto sistema de proteção da propriedade intelectual e regulamentação própria e apropriada para proteger os interesses de todos os envolvidos, das empresas aos participantes das pesquisas. Em abril de 2024 foi aprovado no Congresso Nacional o Projeto de Lei sobre Pesquisa Clínica (PL n° 6007/2023) no Senado Federal. A norma tem por objetivo criar regras específicas para pesquisas relacionadas aos seres humanos.[10]

Custo de desenvolvimento elevado

Discute-se muito sobre o custo do desenvolvimento de novas drogas, com autores (Subbaraman, 2011; Goozner, 2017) que questionam as cifras apresentadas pela indústria. Mais uma vez, independentemente das polêmicas, não se questiona que os custos são efetivamente elevados. Os pesquisadores do Tufts Center for the Study of Drug Development — CSDD vêm acompanhando o assunto nas últimas décadas, e oferecendo estimativas acreditadas pela indústria e pela comunidade acadêmica. O artigo mais recente, provavelmente o mais completo sobre o assunto, é de 2016 (DiMasi; Hansen; Grabowski, 2016), no qual os autores atualizam a análise dos custos de desenvolvimento de novas drogas e comparam com os estudos anteriores ((Hansen,1979; DiMasi *et al*., 1991, 2003). No estudo publicado em 2016, DiMasi, Hansen e Grabowsi analisaram informações de uma amostra de 10 empresas farmacêuticas, de tamanhos variados, colhida da base de dados do CSDD sobre as pesquisas realizadas pelas 50 maiores empresas. As empresas incluídas na amostra representavam 35% das vendas e dos gastos em P&D das 50 maiores empresas, e os custos se referem ao desenvolvimento de 106 drogas que entraram na fase de estudos clínicos entre 1995 e 2007. A

(10) Disponível em: https://pifazacontecer.com.br/wp-content/uploads/2023/11/O-que-o-Brasil-precisa-para-se-destacar-no-ranking-global-de-inovacao-e-pesquisa-CNN.pdf e https://www.interfarma.org.br/com-aprovacao-de-pl-de-pesquisa-clinica-brasil-caminha-para-ser-protagonista-na-area-afirma-interfarma/.

conclusão é que o custo médio para o desenvolvimento, aprovação e pós aprovação de uma droga é de US$2,9 bilhões, assim distribuídos: US$1,4 bilhões desembolsados pela empresa; US$1,2 bilhões lucros e dividendos retidos ao longo do período de desenvolvimento da droga, superior a 10 anos, e US$312 milhões em desenvolvimento após a aprovação.

Diferentes estudos convergem em relação aos elevados custos de desenvolvimento de novas drogas

A estimativa de DiMasi, Grabowski e Hansen (2016) é de certa forma validada por estudos anteriores, que estimam os custos de pelo menos parte do desenvolvimento de novas drogas em diferentes períodos. O primeiro estudo de DiMasi et al. (2003), para drogas em estudos clínicos entre 1983 e 1994, estimou o custo de US$802 milhões); Adamas e Branter (2006) estimaram custo semelhante, de US$868 milhões (US dólares de 2000), para drogas em estudo que entraram em estudo clínico entre 1989 e 2002; os mesmos autores Adamas e Branter (2010), com base em informações de gastos de P&D de 183 empresas entre 1985 e 2001, para drogas em estudo clínico no mesmo período, estimaram o custo de desenvolvimento mais elevado, de US$1,2 bilhões(US dólares de 2000); DiMasi e Grabowski (2007) estimaram custos de US$1,2 bilhões (US dólares de 2005) para o desenvolvimento de drogas (*large molecule*) em estudos clínicos entre 1990 e 2003; Gilbert et al. (2003), chegaram ao custo de US$1,7 bilhões (US dólares de 2003) para drogas lançadas entre 200 e 2002, enquanto O'Hogan e Farks (2009) estimaram custos de US$2,2 bilhões (US dólares de 2009) para drogas lançadas em 2009 e Paul et al. (2010) de US$1,8 bilhões (US dólares de 2008) para drogas lançadas em 2007. Mestre Ferrandiz *et al*. (2012), para drogas em desenvolvimento clínico entre 1997 e 1999, estimaram custos de US$ 1.5 bilhões (US dólares de 2011).

Mesmo levando em conta que as estimativas utilizam metodologias e amostras distintas, não cobrindo exatamente as mesmas fases do ciclo de desenvolvimento dos produtos, e são reportadas em valores correntes de diferentes anos, é inquestionável a conclusão de que o custo de desenvolvimento de novas drogas é elevado. Pode-se, portanto, discutir se o custo é um pouco maior ou menor do que as diferentes estimativas, mas ainda que os custos efetivos se desviem um pouco das estimativas, não mudaria a conclusão de que são altos e arriscados. Neste contexto, cabe a pergunta sobre a decisão das empresas realizarem os investimentos em um ambiente institucional de proteção fraca dos ativos de propriedade intelectual, no qual os resultados dos esforços realizados poderiam ser apropriados por agentes caronistas/oportunistas que não incorreram nos custos e riscos de desenvolvimento. No caso específico do setor farmacêutico, não parece haver dúvidas quanto à importância da proteção para a viabilidade desses investimentos.

Taxa de êxito é pequena

Um fator que incide diretamente sobre o custo das inovações na indústria farmacêutica é a incerteza que envolve as pesquisas e o grande número de fracassos, entendido como projetos que são interrompidos em alguma das fases do processo de desenvolvimento por variadas razões, desde resultados de estudos pré-clínicos negativos, clínicos desfavoráveis, mudanças regulatórias que invalidam o projeto até dificuldades não previstas para a produção da droga e restrições financeiras e concorrenciais. Naturalmente que os fracassos resultam em aprendizado e acumulação de conhecimento que está na base da capacidade de inovação das empresas no setor, e eventualmente será aproveitado em outros projetos e na descoberta e lançamento de novas drogas. De qualquer

forma, o custo do fracasso deve ser contabilizado e compensado pelos casos de sucesso, sendo um fator que incide diretamente sobre o custo total do desenvolvimento de novas drogas. Esse ponto é regularmente ignorado em análises sobre a precificação de medicamentos inovadores. No levantamento feito por DiMasi, Hansen e Grabowsi (2016) sobre estudos de custos de desenvolvimento de novas drogas, a taxa de sucesso clínico variou de 30,2% (DiMasi; Grabowsky, 2007) a 8% (Gilbert *et al*., 2003). A taxa de sucesso utilizadas por DiMasi, Hansen e Grabowsi (2003) foi de 21,5; os estudos de Adams e Brantner, (2006) e (2010) estimaram taxas de 24,0%; Paul et al. (2010) e Mestre-Ferrandiz *et al*. (2012) chegaram a 11,7% e 10,7%, respectivamente. No trabalho mais recente DiMasi, Hansen e Grabowsi (2016) estimaram a probabilidade de sucesso clínico em 11,83%, inferior à taxa do estudo de 2003, mas consistente com os resultados dos demais estudos (p. 4).

Percurso da inovação é longo e afunilado

Difícil encontrar estimativas para o fracasso na fase da pré-descoberta, que em muitos casos envolve buscas randomizadas, que podem pré-identificar centenas de princípios com algum potencial para serem considerados pela pesquisa, e apenas alguns chegam à fase pré-clínica. Por isso, as informações disponíveis se referem aos compostos/drogas que chegam ao estágio do estudo clínico. Uma estimativa geral, amplamente utilizada é de que apenas 10% das drogas descobertas e que entram na fase de estudos clínicos chegam ao mercado. No estudo de DiMasi, Hansen e Grabowsi (2016) 45,9% das drogas foram abandonadas na fase I, 43,5% na fase II e 10,6% na fase III. Essas estimativas variam entre as empresas, mas em termos mais gerais as estimativas de êxito para a fases I é elevada, em torno de 70%, e o funil se estreita na fase seguinte, com a aprovação de em torno de 25% entre a fase II e III.

Custos de desenvolvimento elevados e crescentes

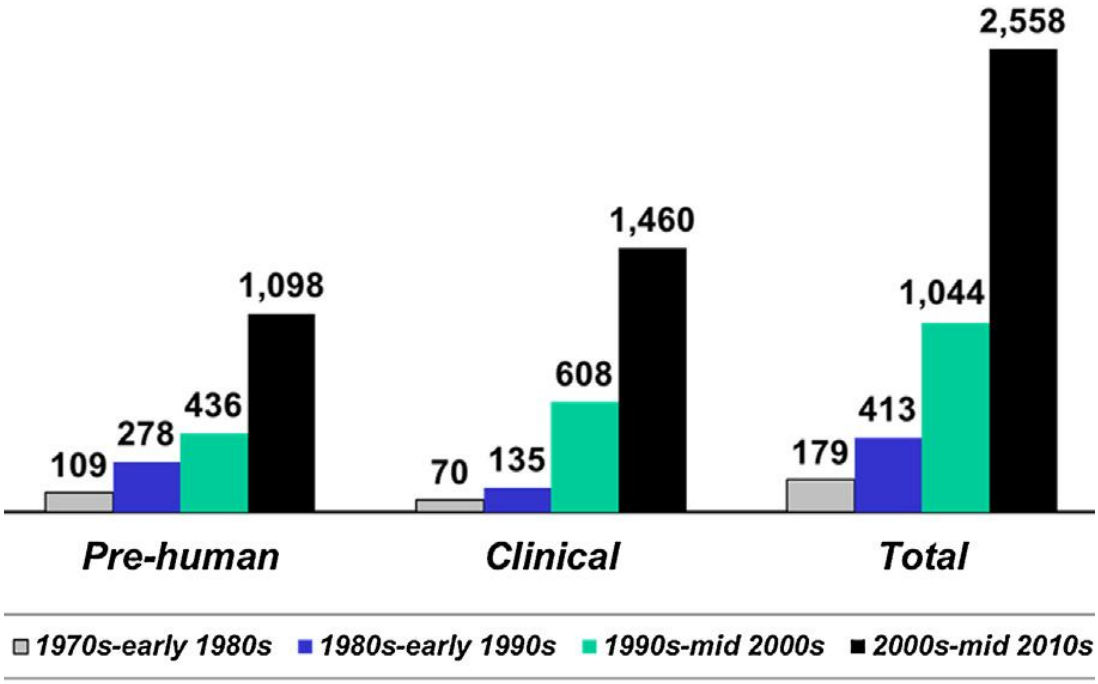
Morgan *et al*. (2011) analisaram um conjunto de artigos publicados entre 1980 e 2009 sobre o custo de desenvolvimento de novas drogas e concluíram que faltava transparência em muitos estudos e que não existia uma estimativa padrão ouro (*gold stardard estimate*). Devido às diferenças de metodológicas, bases de dados e de períodos as estimativas variaram em mais de 9 vezes, de gastos desembolsados de US$ 92 milhões (US$ 161 milhões capitalizados) até US$ 883,6 milhões desembolsados (US$ 1,8 bilhões capitalizados). Provavelmente essa conclusão não tenha mudado na última década, mas mesmo a levando em conta e assumindo cautela diante das estimativas, é inegável a trajetória de crescimento dos custos de desenvolvimento de novas drogas. Em trabalho publicado em 2003, DiMasi, Hansen e Grabowsky (2003) já apontavam que o custo de introdução de uma nova droga tinha quase triplicado entre 1991 e 2003, saltando de US$ 516,8 milhões para US$1,4 bilhões, em dólares de 2003. A despeito de diferenças nas amostras e do tempo de duração dos testes clínicos entre os diferentes estudos, a tendência do crescimento dos custos de desenvolvimento de novas drogas é inegável. Na estimativa de Dimasi, Hansen e Grabowsky (2016), o custo total passou de US$ 1.400 bilhões para US$ 2.558 bilhões, um crescimento de 2,45 vezes em relação à década de 1990 até meados dos anos 2000. Os mesmos autores estimaram crescimento nos custos após aprovação, elevando o custo total para US$ 2,870 bilhões.

Fatores que incidem sobre os custos

Vários fatores incidem sobre os custos, desde a crescente complexidade da ciência e da infraestrutura e tecnologia necessárias para realizar as pesquisas sobre doenças também mais complexas até exigências regulatórias mais rigorosas, "custos da precaução" para evitar penalidades milionárias associadas a eventuais danos provocados pelo uso da droga e o acirramento da concorrência no mercado farmacêutico, baseada em produtos inovativos mais seguros e eficazes. Tudo isso tem levado a ensaios clínicos mais longos e custosos, que implicam na elevação dos custos de gestão do longo ciclo de P&D.

A literatura tem destacado o impacto das taxas de sucesso e fracasso, a duração da P&D e o custo do capital como principais vetores do aumento do custo de desenvolvimento de novas drogas (DiMasi; Hansen; Grabowsky, 2003, 2016; Mestre-Ferrandiz *et al.* 2012). Dickson (2004) e DiMasi, Hansen e Grabowsky (2016) indicam ainda o impacto das mudanças no ambiente que governa a P&D no setor farmacêutico, incluindo as demandas dos próprios consumidores e o papel dos governos e seguros de saúde em países chaves para a indústria. No último estudo, DiMasi, Hansen e Grabowsky (2016) indicam que "A taxa de aumento observada no presente estudo foi impulsionada principalmente por aumentos nos custos reais de desenvolvimento de medicamentos individuais e por taxas de fracasso muito mais altas para medicamentos que são testados em seres humanos, mas não particularmente por mudanças no tempo de desenvolvimento ou no custo de capital" (p. 33, tradução nossa).

Figura 1
Tendências do custo por droga aprovada, para as fases pré-clínica, clínica e total



Fontes: 1970s-early 1980s, Hansen (1979; 1980s-early 1990s, DiMasi *et al*. (1991); 1990s-mid 2000s, DiMasi *et al*. (2003); 2000s-mid 2010s, Current Study.

Desafio da produtividade da P&D

Ao lado da elevação dos custos totais de desenvolvimento de novas drogas, a literatura tem apontado a estagnação e queda da produtividade da P&D da indústria farmacêutica, o que é muito sério. A P&D tem um papel central na dinâmica do setor, e pode ser entendida como a principal — na maioria dos casos a única— fonte de produtos da indústria. No entanto, não se trata de um problema recente. Em estudo publicado em 1993, Graves e Langowitz (1993) já indicavam que produtividade da inovação na indústria vinha apresentando rendimentos decrescentes à escala à medida que os custos da P&D estavam aumentando. Naquele contexto, de reestruturação da indústria principalmente pela fusão de várias empresas, os autores sugeriram que os retornos decrescentes poderiam estar associados aos processos de reestruturação, que exigem tempo para amadurecer e apresentar resultados. Não parecia um problema estrutural e nem uma fonte de preocupação, como viria a se manifestar a partir da década de 2000, quando o 'déficit' de inovação passou a ganhar destaque e a ser objeto de polêmica nos estudos sobre o setor.

Vários autores (Scannell *et al.* 2012; Gittelman, 2016) apontam que a produtividade do P&D, medida pelo número de novas drogas aprovadas por dólar gasto em termos reais vem caindo desde os anos 1950, e mais ainda nas décadas de 1980 e 2000, após a emergência de novo paradigma científico que, pelo menos em teoria, deveria elevar a produtividade. Outros questionam as evidências. Por exemplo, no estudo "Is the Pharmaceutical Industry in a Productivity Crisis?", publicado em 2006 (Cockburn, 2006), questiona a associação da queda da aprovação de novas drogas a partir de 1996 com a queda da produtividade da P&D na década de 1990. Ele argumenta que tanto a queda na aprovação quanto a elevação dos gastos são "fortemente exagerados", e que pelo menos parte do aumento dos gastos poderiam render drogas inovadoras e proporcionar bons retornos no futuro.

Mas mesmo quem questiona a precisão dos números não minimiza a importância dos gastos para aprovação de novas drogas, classificando-o como "uma séria causa de preocupação, particularmente quando esta situação é motivada por custos de transação e outras ineficiências no mercado de pesquisa básica, e pelo abandono do desenvolvimento da droga numa fase avançada dos projetos por razões puramente econômicas". Do lado mais positivo, Pammolli *et al*. (2020), com base na análise de dados de mais de 50.000 projetos entre 1990 e 2017, identificam algumas tendências da P&D na indústria farmacêutica, como por exemplo a concentração da P&D em projetos de alto risco e alto potencial de retorno, a redução do tempo para a descontinuação de projetos e o crescimento de projetos voltados para terapias avançadas, e identificam uma melhora na produtividade, provavelmente associada a projetos mais focados e inovadores.

O fato é que o tom dominante entre os autores é que o desafio da P&D tornou-se particularmente difícil de ultrapassar no setor farmacêutico, e ameaça o modelo e a dinâmica competitiva da indústria, à medida que a proteção patentária dos campeões de venda (*blockbusters*) caduca sem que as empresas consigam lançar novas drogas para manter o fluxo de renda. Alguns consideram que sem substancial aumento da produtividade da P&D as perspectivas do modelo vigente da indústria farmacêutica são sombrias (Paul *et al.* 2010). O custo de desenvolvimento de um novo medicamento aumentou, tal como as despesas totais de P&D, enquanto a taxa de introdução de novas entidades moleculares (NME) permaneceu, na melhor das hipóteses, aproximadamente constante (Munos, 2009; Pammolli; Magazzini; Riccaboni, 2011). As principais causas da elevação

dos gastos já foram apontadas acima, e a queda da aprovação pode estar associada à maior complexidade das pesquisas, à concentração de investimentos em áreas com maior risco de falha (Pammolli; Magazzini; Riccaboni, 2011), como as drogas órfãos (Kakkar, 2015; Kakkar; Dahiya, 2014), a estratégias de pesquisas menos focadas, envolvendo vários compostos, na expectativa de que um mostre-se viável.

PI, Concorrência e Inovação na Indústria Farmacêutica

Concorrência baseada a inovação

As empresas farmacêuticas competem principalmente por meio da inovação (Hunter 2010), que envolve a introdução de produtos novos e valiosos que atendem a demandas de consumidores não atendidas anteriormente (Capo; Brunetta; Boccardelli, 2014; Gambardella, 1995; Hunter; Stephens, 2010; Jung; Yoo, 2024). Essa estratégia não só atende às necessidades imediatas do mercado, mas também garante alta lucratividade sustentada, pois cada inovação pode manter a posição de alto desempenho de uma empresa, apesar da possível erosão dos retornos ao longo do tempo (Roberts, 1999). Os incentivos para a inovação nesse setor são impulsionados por fatores microeconômicos, relativos às empresas, e de mercado (Maier-Rigaud 2021), sendo a difusão do conhecimento do produto outro elemento da concorrência entre medicamentos (Guseo, 2016). A inovação no setor depende também de escala para sustentar os custos e incertezas do processo de descoberta, desenvolvimento, aprovação e pós-aprovação (Beesley, 2013; Carrier, 2007; Jung; Yoo, 2024).

No entanto, a despeito de a relação entre inovação, concorrência e lucratividade ser complexa, alguns estudos apontam uma ligação entre a alta propensão inovadora e a lucratividade registrada pelas empresas líderes (Roberts, 1999). Nas décadas mais recentes (século XXI) o cenário competitivo no setor farmacêutico tem sido influenciado pela capacidade das empresas de inovar em resposta às pressões regulatórias e do mercado, conforme observado durante a pandemia da COVID-19, quando houve uma notável corrida por patentes (Maier-Rigaud, 2021).

Importância da proteção patentária na dinâmica da indústria farmacêutica

O mercado farmacêutico é dominado por um grupo pequeno de empresas inovadoras, que investem pesadamente em P&D, mas a concentração não exclui a participação de médias e pequenas empresas, operando em todos os elos da cadeia, da pesquisa à comercialização. Nesse mercado, patentes e marcas são chaves na dinâmica competitiva da indústria farmacêutica. As patentes contribuem para as inovações que caracterizam a concorrência entre as empresas inovadoras, e para a formação e crescimento do mercado de genéricos após expiração da proteção. E a construção de marcas fortes é parte da estratégia competitiva em todos os segmentos do mercado, em particular no mercado de genéricos onde opera como diferencial entre produtos tecnicamente homogêneos.

A inovação no setor depende de escala para sustentar os elevados custos e incertezas do processo de descoberta, desenvolvimento, aprovação e pós-aprovação (Beesley, 2013; Carrier, 2007; Jung; Yoo, 2024). A maioria dos autores sustenta que as patentes são fundamentais para o setor farmacêutico, fornecendo proteção para o desenvolvimento de novos medicamentos e permitindo que as empresas se apropriem dos benefícios da inovação (Cockburn; Long, 2015; Gawel, 2016; Grabowski, 2002; Mohan *et al*., 2014; Raska *et al*., 2014). Por fim, a patente representa o principal

pilar do setor devido à natureza do processo de desenvolvimento, com traços que o aproxima dos bens públicos, e do baixo custo de imitação (Scott Morton; Kyle 2012). Ademais, na maioria dos casos, no setor farmacêutico, cada invenção é protegida apenas por uma patente.

Preços e inovações: as principais polêmicas em torno da PI na indústria farmacêutica

Umas das principais polêmicas envolvendo a propriedade intelectual na indústria farmacêutica se refere aos preços de novas drogas praticados pelas empresas. Mesmo levando em conta a possibilidade de ocorrência de sobre estimações dos gastos de P&D, riscos e proporção de fracassos no desenvolvimento de novas drogas, parece inegável que todos esses parâmetros são muito elevados, e que as empresas de fato incorrem em gastos e riscos elevados em busca de remuneração também elevada que compense os gastos, os riscos e os fracassos. É difícil avaliar a precificação de drogas inovadoras em relação aos gastos de P&D, especialmente com base em evidências empíricas. Sem excluir a ocorrência de distorções e abusos, alinhamo-nos aos autores (Hull, 2010; Hancher; Sauter, 2016) que sustentam que a proteção patentária não elimina a concorrência —ao contrário, contribui para fortalecer a concorrência baseada na inovação— e não pode ser equiparada ao monopólio econômico. De fato, salvo exceções, a maioria das drogas inovadoras não são as únicas opções disponíveis. Podem ser mais eficazes e seguras, características que têm importância especial na comercialização de um produto que envolve a saúde do consumidor, mas não são únicas e nem tornam as alternativas obsoletas. A maior evidência disso é o dinamismo do mercado de genéricos, que comercializa drogas cujo princípio ativo caiu em domínio público, e a comercialização de drogas lançadas há mais de 50 anos, dos quais a aspirina é o principal, mas não único, exemplo.

***Gap* entre a vigência das patentes e exclusividade comercial**

A proteção concedida pelas patentes é de 20 anos, período que para muitos é demasiado longo (Harris; Nicol; Gruen, 2013; Vogel, 2002) e que a indústria farmacêutica considera relativamente curto para remunerar os gastos em P&D e manter todo o processo produtivo (Clift, 2008; Sibbald, 2001). É preciso, inicialmente, explicitar que o período de proteção da patente não coincide com o período de geração de receita pelas empresas em geral. Em algumas indústrias, como a farmacêutica, a diferença de tempo de proteção da patente e de tempo de exploração comercial pode ser grande e relevante. Como regra geral, na indústria farmacêutica o pedido de patente é feito após a descoberta, ainda na fase de testes pré-clínicos. E é raro que os testes clínicos tenham início imediatamente após o registro da patente. Primeiro, o mais comum é que após o registro do composto descoberto a empresa ainda queira avaliar melhor sua potencialidade antes de passar à fase dos testes clínicos, sabidamente custosos. Segundo, porque o início dos testes clínicos exige a preparação do projeto de pesquisa, com a modelagem detalhada, plano amostral, protocolos de segurança dos participantes, avaliação ética de todo o processo, definição precisa de riscos e potenciais benefícios, autorização dos órgãos reguladores (as exigências e órgãos variam de país para país),[11] treinamento do pessoal,

(11) No Brasil os testes clínicos devem ser autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e registrados no Sistema de Ensaios Clínicos (SISNEP), e em condições normais o prazo para a aprovação é de aproximadamente 12 meses, podendo variar em função da complexidade do projeto, da qualidade das informações e da própria capacidade da ANVISA fazer a avaliação sem necessidade de recorrer extensivamente a especialistas externos, inclusive internacionais. A apreciação pelo CONEP é mais rápida, mas não é

identificação e contratação de instituições idôneas que participarão dos testes clínicos (em geral hospitais, postos de saúde, universidades e institutos/laboratórios de pesquisa biomédica) e seleção dos participantes.

As estimativas do tempo transcorrido entre a submissão e a aprovação do início dos testes clínicos varia bastante entre países, e naturalmente, de acordo com a droga. Lasagna (2012) menciona que o tempo pode variar de 30 dias nos EUA até 2 anos na Austrália. O trabalho mais recente que encontramos sobre o tema foi o de Vokinger (2023), que analisou submissões para realização de testes clínicos feitos nos Estados Unidos e na Europa entre 2011 e 2020, e estimou 39 semanas nos Estados Unidos e 44 na Europa. Ou seja, um total de 10 meses (EUA) a 1 ano (Europa) apenas para aprovar o início dos testes clínicos. Não encontramos estimativa para o tempo necessário para que a empresa inicie, efetivamente, os testes clínicos, mas dada a necessidade de treinar o pessoal, identificar e engajar os participantes, pode-se estimar a necessidade de pelo menos alguns meses adicionais.

Tempo de exclusividade comercial inferior ao da patente

Do ponto de vista das empresas, o mais relevante é o tempo necessário para colocar a nova droga no mercado, que marca o início da geração das receitas pelos detentores da patente. As estimativas desse tempo variam, de país para país, de estudo para estudo. De acordo com Sahajwalla; Lesko; Huang (2013), a avaliação clínica dura, em média, 5 a 7 anos, o tempo médio para a revisão regulamentar é de 6 a 10 meses e o tempo total desde a avaliação pré-clínica até à aprovação no mercado pode levar até 15 anos. Assumindo que o processo tenha se iniciado imediatamente após o registro das patentes, no caso de um prazo de 15 anos para colocar a droga no mercado, a empresa teria apenas 5 anos para exploração comercial, com exclusividade assegurada pela patente. Trata-se, sem dúvida, de um tempo insuficiente para que as empresas remunerem os investimentos realizados na nova droga. Atenta a essa situação, a Food and Drug Administration — FDA está promovendo programas para acelerar o processo regulatório e o tempo de desenvolvimento clínico (Expedited Regulatory Programs and Clinical Development Times), o que vem permitindo considerável redução deste prazo. Ainda assim, entre o registro da patente, que marca o início do prazo de vigência, e o início da comercialização da droga, passam-se anos. Isto significa que o tempo de exploração exclusiva da invenção protegida pela patente não é de 20 anos, mas bem inferior. Lexchin (2021) analisou drogas aprovadas entre 2014 e 2018, no Canadá, e estimou em 11 anos e 8 meses o tempo entre o registro da patente e a entrada da droga no mercado, sendo 10 anos entre o registro da patente e a submissão do pedido de comercialização da nova (New Drug Submission-NDS) droga (pre-NDS time).[12]

Isto significa que as empresas têm, segundo a estimativa dele, em média, 8 anos e 4 meses de exploração exclusiva da nova droga, cuja comercialização deve remunerar todos os gastos incorridos nas fases de descoberta, testes clínicos, aprovação, pós-aprovação e gastos correntes com a fabricação e comercialização. Nos EUA e Europa, justamente para reduzir a perda do direito à exclusividade

imediata, uma vez que a Comissão tem uma composição multidisciplinar, envolvendo diferentes áreas e atores, e todo o processo exige máxima transparência e ampla consideração da parte dos participantes.

(12) Interessante indicar que o autor não encontrou diferenças estatísticas significantes no pré-NDS time entre os EUA e o Canadá, e indica que a despeito das exigências e burocracias, parte do tempo que transcorre entre o registro da patente e o lançamento da droga no mercado se deve a decisões da empresa, ligadas à estratégia competitiva e situação do mercado.

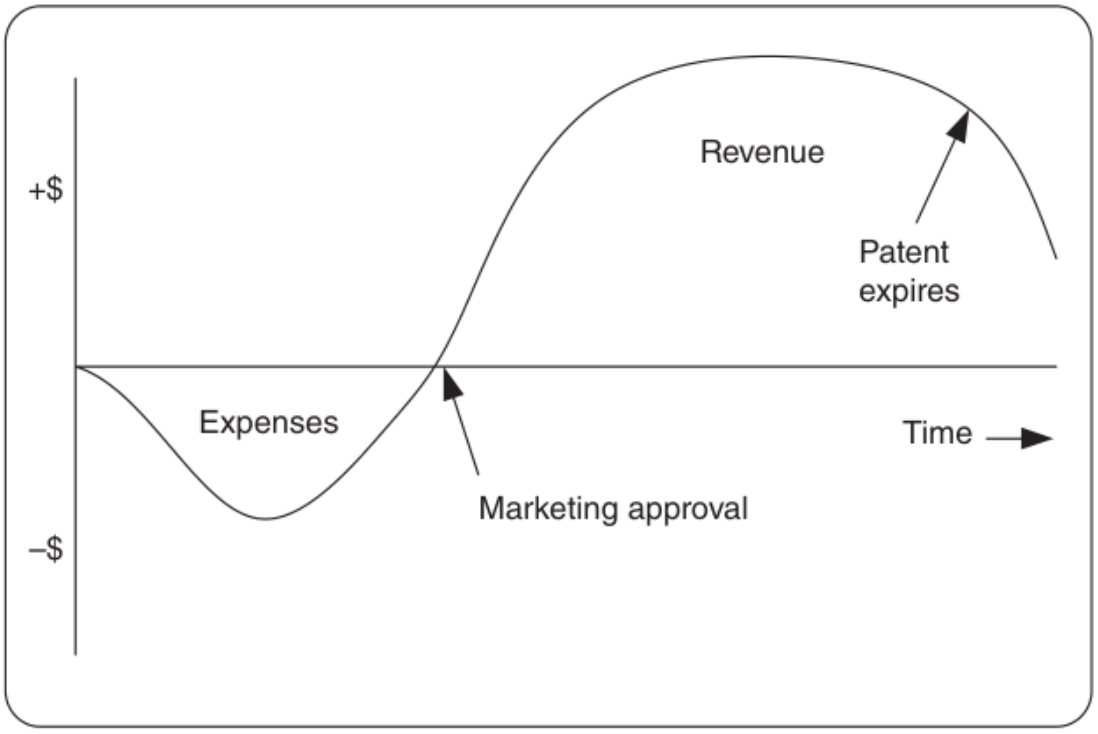
concedido pela patente devido ao longo processo de aprovação da comercialização da nova droga, tanto o Escritório de Patente dos EUA (US Patent Office) como o Instituto Europeu de Patentes (European Patent Office) pode conceder um tempo adicional (US Patent Term Extension — PTE e European Suppemental Protection Certificate (SPC), que pode chegar a 14-15 anos de exclusividade após a concessão da patente (Dunn, 2011). Ainda assim, mesmo naqueles casos em que as empresas se beneficiam destes mecanismos, o tempo de exclusividade para exploração comercial —que pode chegar ao máximo de 14 a 15 anos— é 25% menor do que prazo concedido pela patente. Alguns autores, como Grabowski e Moe (2008), argumentam que o encurtamento do período efetivo de exclusividade para a exploração comercial devido ao longo, complexo e custoso processo de aprovação da nova droga, resulta "em um tempo insuficiente para que a maioria dos novos medicamentos recupere os gastos de P&D e gere um retorno positivo para esses investimentos" (p. 88).

Patent cliff e o desafio de sustentabilidade da indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica vem enfrentando enormes pressões. De um lado, as provenientes das crescentes exigências dos órgãos reguladores e, principalmente, da própria sociedade que enfrenta despesas crescentes com a saúde e identifica, no preço dos medicamentos, o principal vilão. De outro, sofre pressões endógenas associadas ao custo crescente da P&D, queda da produtividade da P&D, expiração de patentes e acirramento da concorrência, em especial dos genéricos. Neste contexto, o chamado *Patent Cliff*, termo utilizado pela literatura para indicar a queda das receitas das companhias farmacêuticas devido à perda de exclusividade da comercialização de drogas importantes, é uma das principais fontes de pressão e desafio enfrentado por muitas empresas inovadoras. *Patent Cliff* é central na dinâmica competitiva da indústria, nas estratégias adotadas pelas diferentes firmas e para o mercado de medicamentos —incluindo o bem-estar dos consumidores— e relativamente mal compreendido fora do âmbito puramente acadêmico.

A Figura 2 ilustra o processo de desenvolvimento e comercialização de uma nova droga, e a abrupta queda da receita após a expiração da patente. O desenho representa apenas a dinâmica do processo, no qual a empresa inovadora incorre em despesas durante um período (gastos de P&D e custos operacionais) para descobrir e lançar uma droga nova, cuja comercialização —se bem-sucedida— gera receitas crescentes durante o período de exclusividade da exploração, que cai abruptamente após a expiração da patente. Tanto o tempo de desenvolvimento/aprovação e exclusividade como o volume e formato das curvas de despesas e receitas variam consideravelmente, de droga para droga e entre países/regiões, e dependem da complexidade da droga e dos ensaios clínicos, marco e processo regulatório, do próprio sucesso comercial da droga e da concorrência. Em muitos casos, talvez a maioria, os preços e a receita começam a cair antes da expiração da patente, devido a entrada de novas drogas lançadas por empresas concorrentes.

Figura 2
Curva de despesas e receitas de uma nova droga

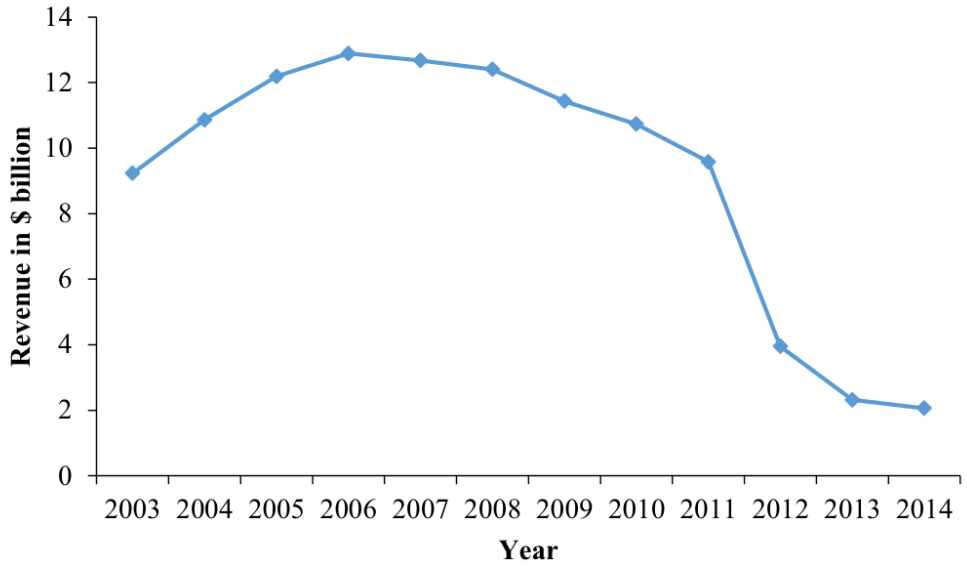


Fonte: Ng (2015).

As estimativas da velocidade e da dimensão da queda dos preços e da perda de receita também variam de estudo para estudo, períodos adotados, grupos de empresas, mas talvez esse seja a única unanimidade que encontramos em nossa revisão de literatura: os estudos comprovam a queda de receita, a importância para as empresas e o desafio que coloca para a sustentabilidade do modelo de negócio predominante na indústria. Ver, por exemplo, Denoon e Vollebregt (2010), Hahn (2016), Song e Han (2016), Montez e Marxen (2020), Burk (2009), Enricght (2014), Li You-hu (2015) e Sabatini e Silva (2020).

Song e Han (2016) discutem as possíveis estratégias para a indústria farmacêutica enfrentar o *patent cliff*, e utilizam o relatório da Comissão Europeia, destacando que, se de um lado a redução dos preços contribui para aliviar as pressões sobre o orçamento público da saúde e o orçamento dos consumidores, de outro coloca pressões sobre as empresas inovadoras devido à queda das receitas. Uma questão que temos colocado em outros trabalhos (ver Buainain, Vieira e Souza, 2023) diz respeito aos impactos sobre os incentivos à inovação liderada pelas empresas farmacêuticas e sobre o a capacidade de resposta aos desafios da saúde no longo prazo.

Figura 3
Evolução da receita mundial do Pfizer's Lipitor® 2003-2014



Fonte: Relatório Anual e Financeiro da Pfizer apud Song e Han (2016).

Um bom exemplo empírico desta dinâmica é o do Pfizer's Lipitor®, que mostra a queda das vendas após o final do período de exclusividade em 2012. Importante notar que a queda, embora suave, teve início 4 anos após o início da comercialização, e que se acentuou após o quinto ano, certamente em decorrência da entrada de novos concorrentes. Essa evolução mostra tanto a queda de receita devido à força da competição e da inovação na indústria farmacêutica, mesmo durante a vigência do período de exclusividade da droga pioneira, como após a perda de exclusividade e a entrada de medicamentos genéricos no mercado.

Patentes e concorrência na indústria farmacêutica

Outra polêmica importante se refere às relações entre PI, concorrência e inovação. Alguns autores sustentam que a propriedade intelectual não é relevante para as inovações (Muwanguzi, 2007), mas a ampla maioria, entre os quais nos alinhamos (ver Bader, 2005; Dewing, 2017; ver Hall; Harhoff, 2012; Lelarge, 2009; Nguyen, 2019), tem ponto de vista contrário e considera que a propriedade intelectual estimula a concorrência e a inovação, com notáveis ganhos de bem-estar para a sociedade em geral. O mercado de estimulantes sexuais masculinos ilustra a dinâmica da concorrência na indústria farmacêutica baseada em uma inovação radical que chegou ao mercado em 1998 e que, em menos de uma década já contava com diversos concorrentes relevantes.

Inovação radical amplia o mercado e estimula mais inovações

Veiga *et al.* (2017) analisaram o mercado dos inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), que surgiram como uma inovadora alternativa no tratamento da disfunção erétil masculina, facilitando a vasodilatação do pênis e o aumento do fluxo sanguíneo. A jornada começou com a descoberta de forma casual pela Pfizer durante estudos de tratamento de hipertensão e outras complicações cardiovasculares em 1985, revelando o potencial inesperado do citrato de sildenafil na indução de ereções prolongadas. Essa revelação estimulou os esforços subsequentes da Pfizer para

validar a eficácia do citrato de sildenafila especificamente para a disfunção erétil, culminando com a aprovação do Viagra® pela FDA em 1998, marcando uma mudança de paradigma tanto na inovação terapêutica quanto nas percepções culturais da sexualidade masculina.

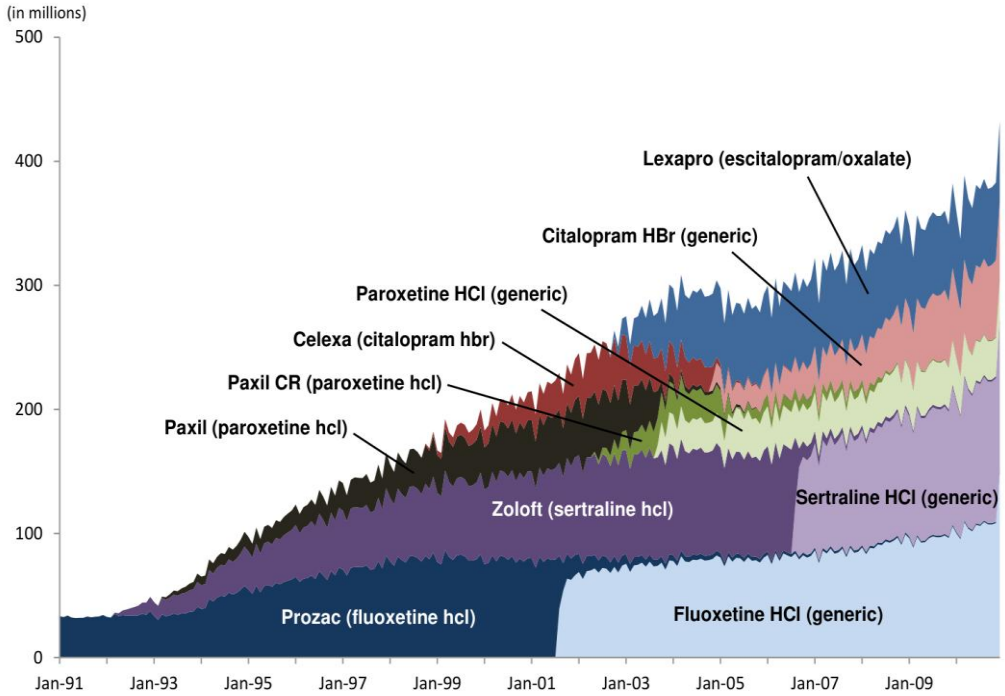
O caso do Viagra®

A descoberta seminal do Viagra®, uma inovação radical (Veiga et al., 2017), desencadeou uma cascata de desenvolvimentos no campo do tratamento da disfunção erétil, estimulando a exploração de compostos químicos análogos e possíveis alternativas farmacológicas. Esse esforço levou à aprovação pela FDA de três inibidores adicionais de PDE-5: Levitra® (vardenafil) e Cialis® (tadalafil) em 2003, e Stendra® (avanafil) em 2012. Inovações subsequentes foram aprovadas em outros mercados, como Zydena® (udenafil), Helleva® (lodenafil) e Mvix® (mirodenafil), evidenciando um cenário crescente de terapias para disfunção erétil. O fato é que em pouco mais de uma década, o mercado recém-aberto amadureceu, ofertando diversos medicamentos e recebendo centenas de patentes sobre o tema (Veiga *et al.* 2017).

O caso dos antidepressivos

O mercado de antidepressivos foi estudado por Taylor (2014) utilizando uma base de dados singular, com informações de vendas diárias de medicamentos. Na Figura 4 é possível perceber que o mercado foi inaugurado pelo Prozac®, lançado nos EUA em 1988, e já na primeira metade de 1990 começou a enfrentar concorrência, por ordem de lançamento: Zoloft® (cloridrato de sertralina), Paxil® (cloridrato de paroxetina), Celexa® (cloridrato de citalopram), e Lexapro® (escitalopram).

Figura 4
Vendas mensais de quantidade para as principais moléculas de SSRI com doses diárias padronizadas

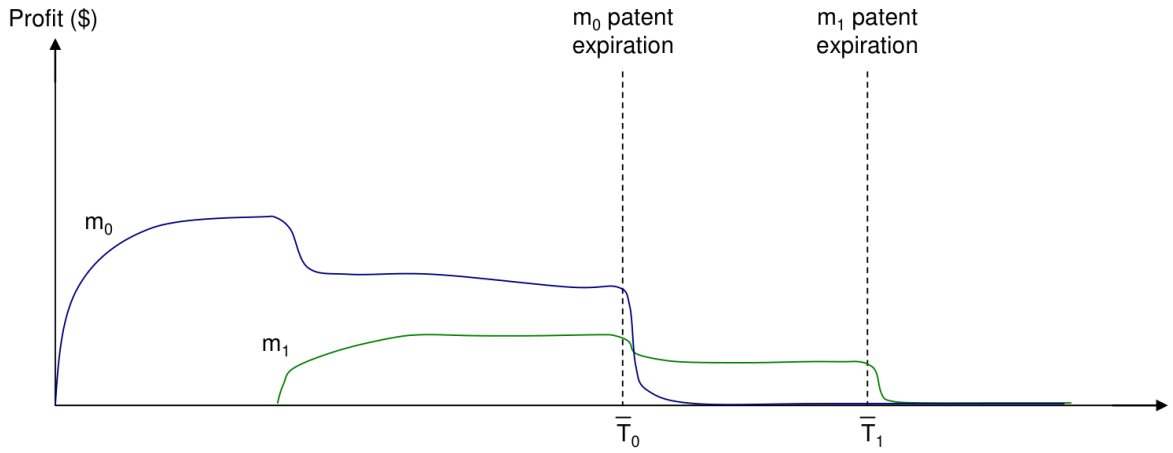


Fonte: Taylor (2014).

Pioneiro recebe prêmio maior

A entrada de novos produtos é pilar do aumento da receita na indústria farmacêutica (Kakani; Chernew; Chandra, 2022). Taylor (2014) sustenta que a empresa pioneira, que desenvolve um segmento no mercado recebe um prêmio, e que as empresas seguidoras, que desenvolvem produtos similares, mas utilizando diferentes moléculas, obtêm uma menor parcela do mercado. O prêmio do pioneiro estimula a competição entre as empresas para ser a primeira em mercados identificados como de elevado potencial. Ao analisar o mercado para medicamentos antidepressivos entre 1991 e 2010, o Prozac® (fluoxetina) foi o medicamento pioneiro, na Figura 5 assume a curva m_0 enquanto o segundo concorrente, o Zoloft® (cloridrato de sertralina) assume a posição m_1. A empresa pioneira consegue vender seu produto por um preço maior que a empresa seguidora.

Figura 5
Demonstrativo do atual sistema de patentes



Fonte: Taylor (2014).

Propriedade intelectual e o mercado de genéricos e biossimilares

O cenário competitivo no setor farmacêutico também é influenciado pela capacidade das empresas de inovar em resposta às pressões regulatórias e do mercado, conforme observado durante a pandemia da Covid-19, quando houve uma notável corrida por patentes (Maier-Rigaud; Lauer; Robles, 2021). O principal marco regulatório que impactou a concorrência no setor farmacêutico foi a introdução dos medicamentos genéricos, resultados diretos do sistema de propriedade intelectual, o qual assegura um período de exclusividade para a exploração do ativo protegido com a contrapartida de disponibilizar o ativo para a sociedade findo o período de proteção. Trata-se, sem dúvida, de uma evidência clara dos benefícios sociais criados pelo sistema. Os medicamentos genéricos são fundamentais para aumentar a concorrência no mercado farmacêutico, levando à redução dos preços dos medicamentos e a economias significativas para os consumidores e o sistema de saúde. É preciso ter claro que esse mercado é resultado direto do sistema de propriedade intelectual, que coloca em domínio público as invenções após a expiração do período de concessão exclusiva concedido ao titular do ativo/invenção.

Genéricos estimulam a concorrência e potencializam benefícios pós-patentes

Os medicamentos genéricos estimulam a concorrência no mercado farmacêutico ao oferecer alternativas econômicas aos medicamentos de marca, resultando em reduções substanciais de preço e economia para os consumidores. Ao entrar no mercado, os medicamentos genéricos têm preços significativamente mais baixos do que seus equivalentes de marca. Isso obriga os fabricantes de medicamentos de marca a reduzir seus preços para manter a participação no mercado. A introdução de um concorrente genérico pode reduzir os preços dos medicamentos para 70-80% do preço do medicamento de marca, com o produto genérico capturando rapidamente uma parcela significativa do mercado (Hemphill, 2019). Nguyen *et al.* (2021) destaca que a proporção da redução do preço do medicamento depende da quantidade de vendedores, de 20% para três competidores, a 80% para dez ou mais competidores. Os autores concordam que à medida que mais versões genéricas se tornam disponíveis, seus preços podem cair ainda mais.

Genéricos reduzem preços, facilitam o acesso a medicamentos que não existiriam sem o sistema de proteção da propriedade intelectual

Denoon e Vollebregt (2010), citam o relatório da Comissão Europeia sobre o Inquérito do Setor Farmacêutico, publicado em 2009 (European Commission, 2009), que indica uma queda de 20% e 25% do índice de preços médios dos medicamentos após 1 e 2 anos da entrada dos genéricos (European Commission, 2009, p. 78), e que o preço médio dos genéricos é 40% abaixo do preço dos medicamentos de referência. Em alguns países, como Suécia, Finlândia, Dinamarca, Áustria, Alemanha, Bélgica e Luxemburgo, o preço médio dos genéricos é mais de 50% abaixo do preço do medicamento originário antes do lançamento dos genéricos (id., p. 85). Denoon e Vollebregth (2010) indicam que a redução dos preços após a expiração das patentes e entrada dos genéricos pode provocar uma redução das vendas em 80% (p. 687) e estimam que a *Patent Cliff* pode implicar em uma perda de mais de US$ 100 bilhões nos anos seguintes após a queda das patentes, com impacto significativo sobre as finanças das empresas.

Um papel importante dos medicamentos genéricos são as economias que representam para a sociedade (Magazzini; Pammolli; Riccaboni, 2004). Lionberger e Uhl (2019) atribui o sucesso dos medicamentos genéricos ao esforço colaborativo dos diversos atores no ecossistema dos medicamentos genéticos. Só nos Estados Unidos, em 2017, 90% das prescrições médicas foram de medicamentos genéricos, que representaram 23% dos gastos totais com medicamentos. Por outro lado, os medicamentos não genéricos foram responsáveis por 10% do total de medicamentos comercializados nos EUA, mas custando 77% dos gastos totais com medicamentos. No total, os medicamentos genéricos representaram uma economia de 1.67 trilhões de dólares entre 2007 e 2015 (Association for accessible medicines, 2018).

A disponibilidade dos medicamentos genéricos é uma peça central da concorrência na indústria farmacêutica. A redução dos preços dos medicamentos que tiveram as patentes expiradas (ver Tabela 1) força as empresas líderes a desenvolverem novos medicamentos para manter a receita.

Tabela 1
Preços de medicamentos de referência e genéricos

Nome do medicamento	Preço pré-expiração	Preço do genérico equivalente (2017)
Lipitor® (atorvastatin)	$3.29	$0.11
Zofran® (ondansetron)	$21.67	$0.17
Prilosec® (omeprazole)	$3.31	$0.08
Neurontin® (gabapentin)	$1.02	$0.07
Zocor® (simvastatin)	$2.62	$0.03
Crestor® (rosuvastatin)	$5.78	$0.11
Crestor® (rosuvastatin)	$1.54	$0.02
Abilify® (aripiprazole)	$21.68	$1.07
Singulair® (montelukast)	$3.74	$0.11
Seroquel® (quetiapine)	$6.00	$0.42

Fonte: Association for accessible medicines (2018), IQVIA. https://www.iqvia.com.

A motivação das empresas em investigar novos medicamentos é associada à expectativa de receita futura gerada pela comercialização em segmentos com elevado número de potenciais consumidores que comportam a ação das diferentes empresas competindo por uma fatia do mercado. Em grande medida, a transformação da motivação em investimentos depende do ambiente institucional e do regime de proteção da propriedade intelectual que garanta os direitos do inventor, eliminando e ou reduzindo os riscos associados ao oportunismo e caronismo por parte de empresas concorrentes.

Contudo, um outro segmento que tem atraído investimentos é o das doenças raras, com um número reduzido de potenciais consumidores. Neste caso, o cenário é diferente: a inovação tecnológica gerada pela empresa líder pode ter carácter de monopólio, pelos menos durante o período de vigência da patente, pois, o mercado não é grande o suficiente para comportar a participação de concorrentes. Trata-se do que os economistas denominam de monopólio natural, quando o mercado é pequeno e uma única empresa —em geral a pioneira— é suficiente para atender a demanda de forma eficiente e a concorrência de uma segunda e ou terceira empresa produziriam resultados negativos para as empresas e para a sociedade em geral.

De fato, não se pode esquecer que o tamanho do mercado do setor farmacêutico desempenha um papel crucial na promoção da inovação, conforme discutido por Acemoglu e Linn (2003).[13] O tamanho do mercado não apenas influencia a entrada de novos medicamentos, mas também molda o cenário competitivo no setor farmacêutico, conforme destacado por Jung e Yoo (2024). Mas mesmo nesta situação de monopólio natural, que em muitos casos demanda acompanhamento dos órgãos reguladores da concorrência, não se pode perder de vista que, ao final da vigência das patentes, novos competidores poderão produzir os medicamentos para determinadas doenças rara (droga órfã), gerando preços mais acessíveis para a população.

(13) Os autores exploraram o impacto do tamanho do mercado na entrada de novos medicamentos e na inovação farmacêutica, enfatizando a relação entre a dinâmica do mercado e o desenvolvimento de novas soluções farmacêuticas.

Considerações finais

Contribuições para o ganho de bem-estar

A indústria farmacêutica desempenhou um papel importantíssimo para a significativa melhora de bem-estar da população mundial, que se traduz em um conjunto de indicadores, desde o aumento da expectativa de vida ao nascer e a redução da taxa de mortalidade associadas a enfermidades para as quais não havia medicamento/tratamento e a grupos populacionais específicos, em particular crianças, até na redução de dias de trabalho perdidos devido a enfermidades. Naturalmente que a evolução dos indicadores de bem-estar se deve a um conjunto de fatores, como as condições de saneamento e habitação, alimentação, acesso a serviços, educação e políticas públicas em geral, incluindo aquelas que atuam diretamente na prevenção e controle de enfermidades, com programas de vacinação e acompanhamento de pacientes com doenças crônicas e ou de tratamento prolongado, e na promoção do acesso aos medicamentos. Mas em praticamente todos esses campos a disponibilidade de medicamentos seguros e cada vez mais eficazes é um componente importante da receita para a melhoria do bem-estar no campo da saúde.

O papel positivo da indústria farmacêutica ficou claro para todos durante a pandemia da COVID-19, quando a parceria da indústria e governos viabilizou o desenvolvimento final de vacinas em um tempo recorde, e posterior acesso da população, o que salvou diretamente pelo menos 20 milhões de vida, em estimativa publicada pela revista The Lancet Infectious Diseases, publicado em meados de 2022.

A despeito da reconhecida contribuição, a indústria farmacêutica encontra-se sob múltiplas pressões. O segmento mais inovador da indústria sofre pressões associadas à elevação dos custos de P&D e redução da produtividade da pesquisa; a demandas regulatórias cada vez mais exigentes; aos custos e incertezas decorrentes da judicialização de casos envolvendo medicamentos; a expiração de patentes de medicamentos blockbusters e ao acirramento da própria concorrência no mercado.

De outro lado, as pressões externas não são menos intensas. Para os consumidores, a elevação dos custos com a saúde em geral se materializa no preço dos medicamentos e do prêmio dos seguros privados de saúde. A população é muito sensível à variação nominal de preços dos alimentos e dos medicamentos, não importando o preço real. E, de fato, em muitos países o preço real dos medicamentos apresenta uma tendência de queda e a elevação real de preços é restrita aos medicamentos novos introduzidos no mercado. Ainda assim, parece ser que a percepção dos consumidores é fortemente influenciada pela elevação nominal dos preços e pelos preços dos novos medicamentos, o que gera uma onda de insatisfação que recai sobre a imagem da indústria farmacêutica. Para os sistemas públicos e privados de saúde, a elevação dos custos se traduz em uma forte pressão sobre a indústria para reduzir os preços dos medicamentos, item sem dúvida importante na planilha de custos de ambos.

Esse conjunto de pressões tem se materializado em diagnósticos que consideram que a indústria pratica preços abusivos lastreados no monopólio associado à proteção patentária. Esse tipo de análise, por sua vez, tem se traduzido em propostas de mudanças no marco institucional da propriedade intelectual —algumas em discussão no Congresso Nacional no Brasil— e em ameaças de intervenção na indústria, utilizando preceitos legais presentes na legislação, para quebrar as patentes e fazer licenciamento compulsório. Tais propostas desconhecem, completamente, a

complexidade envolvida na produção de moléculas/drogas, e no próprio processo de fabricação, cujas exigências são muito superiores às que recaem sobre outros segmentos industriais. E estão embasados em diagnósticos que, ao nosso ver, são equivocados.

Em primeiro lugar, como já afirmamos, mas não é demais repetir, não é possível confundir o período de exclusividade comercial de um produto protegido por patente com o monopólio econômico. O monopólio econômico se refere a uma situação particular de mercado, que conta com a presença de apenas um vendedor para um produto sem substituto próximo e com fortes barreiras à entrada de potenciais concorrentes. Neste contexto, o vendedor monopolista tem liberdade para fixar o preço e seu poder de mercado só é limitado pelo formato da curva de demanda e pela estratégia da empresa. O monopólio não elimina as regras básicas que regem a demanda para os bens normais, que associam a quantidade demandada ao preço.

É evidente que os medicamentos são semelhantes aos alimentos básicos; trata-se de bens necessários e os consumidores farão todo sacrifício possível para ter acesso a eles, o que aumenta o poder de mercado dos agentes que controlam a oferta —monopolistas ou não. No entanto, para a maioria das enfermidades, o lançamento de um produto inovador não elimina a segurança e a eficácia dos medicamentos já disponíveis no mercado, que se mantém como opções válidas para o tratamento da maioria dos consumidores/enfermos. Isso significa que os detentores de patentes não são, de fato, monopolistas no sentido econômico, uma vez que enfrentam, no mercado, a concorrência de bens substitutos, em alguns casos substitutos quase perfeitos.

É claro que existem exceções, e as drogas órfãs e as terapias muito específicas podem sim se constituir em monopólios naturais, nos quais o tamanho do mercado vis a vis a escala mínima necessária para viabilizar a produção excluem/limitam a possiblidade de entrada eficiente de um segundo concorrente. Estes casos devem ser tratados no âmbito próprio das autoridades responsáveis pela regulação da concorrência e de mercados com essas características, sem, no entanto, inviabilizar a provisão do serviço e penalizar as empresas inovadoras que desenvolveram medicamentos para enfrentar enfermidades complexas e que oferecem substancial ganho de bem-estar para seus usuários.

Em segundo lugar, preços mais elevados não podem ser entendidos, a priori, como preços abusivos, decorrentes de um poder de monopólio que na realidade não existe. A pesquisa feita neste trabalho não teve como foco avaliar os preços dos medicamentos, mas a bibliografia consultada oferece abundantes argumentos para associar os preços de medicamentos inovadores à remuneração dos investimentos realizados e aos riscos incorridos pela indústria farmacêutica para colocá-los no mercado, sem, no entanto, avaliar o quanto os preços remuneram os investimentos realizados. Alguns autores, como Spitz e Wickham (2012) questionam os preços cobrados pelos novos medicamentos, apontando que a indústria mantém lucros elevados, e que haveria espaço para redução sem comprometer os incentivos. Outros, como Holzer e Pogge (2020), não questionam os lucros elevados proporcionados pelos markups praticados em medicamentos inovadores, protegidos por patentes, e argumentam que os lucros têm sustentado elevados investimentos em P&D e soluções inovadoras para a sociedade. E alguns autores, entre os quais Grabowski e Moe (2008), consideram que em alguns casos o período de proteção efetiva —de exploração comercial— e os preços praticados não são suficientes para remunerar os investimentos realizados, comprometendo a sustentabilidade das empresas.

O preço dos medicamentos é de fato uma variável crucial para a sustentabilidade de todo o sistema de saúde, e precisa ser objeto de uma regulação inteligente, que leve em conta a complexidade do assunto, com uma visão de médio e longo prazo. Não há dúvida de que é no preço que se manifesta a tensão criada pela proteção concedida pela propriedade intelectual entre os incentivos para os investimentos em P&D e inovação e os benefícios para a sociedade. Temos argumentado, em outros trabalhos (ver Buainain; Vieira e Souza, 2003 e Buainain; Bonacelli; Mendes, 2015), que essa equação dificilmente se fecha com respostas imediatistas e de curto prazo. Como temos dito, "o problema da visão de curto prazo é justamente ignorar que depois do curto vem o longo prazo, e que não parece sensato sacrificar, no altar do curto prazo, os incentivos às inovações geradas pelo setor privado se a sociedade depende delas para enfrentar seus principais desafios e para manter em funcionamento a própria máquina da economia" (Buainain; Vieira e Souza, 2023, p. 82). É importante perguntar se as empresas investiriam em P&D, assumiriam os riscos relacionados à inovação e lidariam com os fracassos de muitos projetos sem contar com a proteção da propriedade intelectual, que concede incentivos para os investimentos e a oportunidade — sem nenhuma garantia — de capturar parte do valor gerado por seus investimentos e esforços. E se elas não o fizessem, quem faria?

Um dos fundamentos da propriedade intelectual, em particular das patentes, é a concessão, pelo poder público, de um direito de exclusividade temporária para explorar o ativo protegido —a invenção que é base e ou integra a inovação— tendo como contrapartida benefícios tangíveis para a sociedade. Esse tema é detalhadamente apresentado em Buainain, Vieira e Souza (2023), e interessa destacar aqui apenas 2 aspectos dessa contrapartida que são sumamente relevantes para o caso da avaliação da propriedade intelectual na indústria farmacêutica.

O primeiro se refere à principal contrapartida esperada, os benefícios gerados pelas inovações. No caso, por qualquer dos indicadores disponíveis, é inegável que as inovações da indústria farmacêutica têm impacto positivo para o bem-estar da população: número de medicamentos novos lançados, efetividade e segurança dos medicamentos, percentual da população com acesso aos medicamentos etc.

O segundo benefício incluído no instituto da patente se refere à transitoriedade da propriedade, que cai em domínio público após o transcurso do prazo de proteção de 20 anos. Como indicamos acima, o prazo de exclusividade comercial é bem menor do que o prazo da patente, uma vez que a comercialização do medicamento está sujeita a um longo e custoso processo de pesquisa clínica e de aprovação pelas autoridades competentes. Mas o importante a destacar que, dentre todos os setores, talvez seja precisamente na indústria farmacêutica que esse benefício se revele com mais força e impacto. Com a expiração das patentes, os medicamentos têm sido introduzidos rapidamente no mercado de genéricos, com preços substancialmente inferiores aos preços dos medicamentos de referência, ampliando o acesso da população.

Esse benefício tende a ser minimizado nos debates relacionados à propriedade intelectual no setor farmacêutico. Percebe-se uma polarização entre os dois segmentos, como se o mercado de genéricos não fosse resultado direto dos investimentos em P&D realizados sob a proteção da PI, e que sem a continuidade desses investimentos perderia o dinamismo que vem apresentando e não teria capacidade para responder aos desafios colocados pela evolução das enfermidades e demandas da sociedade.

Ainda que esse não tenha sido o objeto deste documento, não há dúvidas de que existe espaço para aperfeiçoamento do sistema de propriedade intelectual e sua utilização pelo setor farmacêutico. O crescente número de litígios envolvendo os direitos de propriedade intelectual evidencia a necessidade aperfeiçoar o marco legal para evitar abusos, reduzir os conflitos e restabelecer o equilíbrio entre os direitos do proprietário e da sociedade, sempre e onde estiverem desbalanceados. Tampouco há dúvidas da necessidade e oportunidade para melhorar a governança do mercado farmacêutico visando assegurar e fomentar a concorrência, reduzir abusos e melhorar o acesso da população aos medicamentos que necessita. No entanto, é preciso ter claro que essas intervenções não podem e não deveriam comprometer os incentivos para os investimentos em P&D realizados pela indústria farmacêutica, da qual dependemos para continuar ofertando soluções mais eficazes e seguras para o tratamento das enfermidades que comprometem o bem-estar da população.

Nossa avaliação nos leva a concordar com Badcott (2005, p. 250) que conclui que, a despeito da validade de muitas críticas feitas à indústria farmacêutica, o modelo de uma indústria competitiva, movida pela busca de lucratividade, "não é intrínseca e nem necessariamente inaceitável, e pode ser a maneira mais satisfatória de alcançar inovação e progresso terapêutico." E Brody (2008, p. 5), citado por Badcott (2005), conclui que "se eliminarmos a indústria e seus produtos, uma parte considerável do poder da medicina científica para ajudar o doente desaparece."

Referências bibliográficas

ACEMOGLU, Daron; LINN, Joshua. Market size in innovation: theory and evidence from the pharmaceutical industry. [S. l.], 2003. Disponível em: https://doi.org/10.3386/w10038.

ADAMS, Christopher P.; BRANTNER, Van V. Estimating the cost of new drug development: is it really $802 million? *Health Affairs*, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 420-428, 2006.

ADAMS, Christopher P.; BRANTNER, Van V. Spending on new drug development. *Health Economics*, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 130-141, 2010. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:205852795.

AITKEN, M. *et al*. *The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023*. USA: IQVIA, 2019.

AKHOON, Neha. Precision medicine: a new paradigm in therapeutics. *International Journal of Preventive Medicine*, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 12, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_375_19.

ARABIYAT, Talah S. *et al*. The influence of institutional and conductive aspects on entrepreneurial innovation: evidence from GEM data. *Journal of Enterprise Information Management*, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 366-389, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1108/JEIM-07-2018-0165.

ARIA, Massimo; CUCCURULLO, Corrado. Bibliometrix: an R-tool for comprehensive science mapping analysis. *Journal of Informetrics*, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 959-975, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.joi.2017.08.007.

ASHEIM, Bjørn T.; GERTLER, Meric S. *The geography of innovation*: regional innovation systems. [S. l.]: Oxford University Press, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199286805.003.0011.

ASSOCIATION FOR ACCESSIBLE MEDICINES. *Generic drug access & savings in the U.S.* [S. l.]: Association for Accessible Medicines, 2018. Disponível em: https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2018_aam_generic_drug_access_and_savings_report.pdf.

ATUN, Rifat A.; GUROL-URGANCI, Ipek; SHERIDAN, Desmond. Uptake and diffusion of pharmaceutical innovations in health systems. *International Journal of Innovation Management*, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 299-321, 2007.

BÁCSKAY, Ildikó et al. The importance of collaboration between academia and industry in pharmaceutical R&D. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, [S. l.], v. 69, n. 3, p. 93-94, 2023.

BADER, Martin A. *Intellectual property management in the nanotech sector*. [s. n. t.], 2005.

BAUM, Joel A. C.; CALABRESE, Tony; SILVERMAN, Brian S. Don't go it alone: alliance network composition and startups' performance in Canadian biotechnology. *Strategic Management Journal*, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 267-294, 2000. Disponível em: https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0266(200003)21:3<267::AID-SMJ89>3.0.CO;2-8.

BEESLEY, M. E. Schumpeter and UK pharmaceuticals. In: PRIVATIZATION, regulation and deregulation. [S. l.]: Routledge, 2013. p. 461-496.

BHATT, Pankaj et al. Artificial intelligence in pharmaceutical industry: revolutionizing drug development and delivery. *The Chinese Journal of Artificial Intelligence*, [S. l.], v. 2, 2023.

BIANCHI, Mattia et al. Organisational modes for open innovation in the bio-pharmaceutical industry: an exploratory analysis. *Technovation*, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 22-33, 2011.

BLAKESLEE, Wesley D. Licensing, partnering, strategic alliances and university relationships. *Journal of Commercial Biotechnology*, [S. l.], v. 18, n. 2, 2012.

BLONDEL, Vincent D. et al. Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, [S. l.], v. 2008, n. 10, p. P10008, 2008.

BODADE, Sumedh M. et al. Artificial intelligence in pharmaceutical industry. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*, [S. l.], p. 366-375, 2023.

BOGATYREVA, O. A. et al. Means, advantages and limits of merging biology with technology. *Journal of Bionic Engineering*, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 121-132, 2004.

BOWER, D. Jane. New product development in the pharmaceutical industry: pooling network resources. *Journal of Product Innovation Management*, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 367-375, 1993.

BRANSTETTER, L. G. Intellectual property rights, innovation and development: is Asia different? *Millennial Asia*, [S. l.], v. 8, p. 25-35, 2017.

BROBERG, J. Christian et al. Political institutional structure influences on innovative activity. *Journal of Business Research*, [S. l.], v. 66, n. 12, p. 2574-2580, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2012.05.014.

BUAINAIN, Antônio Márcio; VIEIRA, Adriana Carvalho de Pinto; SOUZA, Roney Fraga. *Propriedade intelectual, royalties e inovação na agricultura*. [S. l.]: No prelo, 2023.

BURK, Dan L.; LEMLEY, Mark A. *The patent crisis and how the courts can solve it*. [S. l.]: University of Chicago Press, 2019.

CALERO, Clara; VAN LEEUWEN, Thed N.; TIJSSEN, Robert J. W. Research cooperation within the bio-pharmaceutical industry: network analyses of co-publications within and between firms. *Scientometrics*, [S. l.], v. 71, n. 1, p. 87-99, 2007.

CAMMARANO, Antonello et al. Open innovation and intellectual property: a knowledge-based approach. *Management Decision*, [S. l.], v. 55, n. 6, p. 1182-1208, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1108/MD-03-2016-0203. Acesso em: 24 ago. 2026.

CAPO, Francesca; BRUNETTA, Federica; BOCCARDELLI, Paolo. Innovative business models in the pharmaceutical industry: a case on exploiting value networks to stay competitive. *International Journal of Engineering Business Management*, [S. l.], v. 6, p. 23, 2014.

CARRIER, Michael A. Two puzzles resolved: of the Schumpeter-Arrow stalemate and pharmaceutical innovation markets. *Intellectual Property Law eJournal*, [S. l.], 2007. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:58912634.

CHESBROUGH, Henry; CHEN, Eric L. Recovering abandoned compounds through expanded external IP licensing. *California Management Review*, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 83-101, 2013.

CLIFT, Charles. The value of patent term extensions to the pharmaceutical industry in the USA. *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector*, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 201-208, 2008.

COCKBURN, Iain; LONG, Genia. The importance of patents to innovation: updated cross-industry comparisons with biopharmaceuticals. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, [S. l.], v. 25, n. 7, p. 739-742, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1040762.

CORRADO, Carol; HULTEN, Charles; SICHEL, Daniel. Measuring capital and technology: an expanded framework. In: MEASURING capital in a new economy. [S. l.]: University of Chicago Press, 2005.

DENOON, Alex; VOLLEBREGT, Erik. Can regenerative medicine save Big Pharma's business model from the patent cliff? *Regenerative Medicine*, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 687-690, 2010. DOI: https://doi.org/10.2217/rme.10.68.

DEWING, Michael. Intellectual property: a tool for innovation and change: how do we maximize its effectiveness? *FAU Undergraduate Law Journal*, [S. l.], p. 35-35, 2017.

DIMASI, J. A. et al. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 272-277, 2010. DOI: https://doi.org/10.1038/clpt.2009.295.

DIMASI, Joseph A.; GRABOWSKI, Henry G. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial and Decision Economics*, [s. l.], v. 28, n. 4-5, p. 469-479, 2007.

DIMASI, Joseph A.; GRABOWSKI, Henry G.; HANSEN, Ronald W. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, [s. l.], v. 47, p. 20-33, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.

DIMASI, Joseph A.; HANSEN, Ronald W.; GRABOWSKI, Henry G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 151-185, 2003. DOI: https://doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00126-1.

DOOLEY, Lawrence; KIRK, David. University-industry collaboration. *European Journal of Innovation Management*, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 316-332, 2007.

ENRIGHT, Shane; DALTON, Mary. The impact of the patent cliff on pharma-chem output in Ireland. *Journal of the Statistical and Social Inquiry Society of Ireland*, [s. l.], v. 43, p. 91, 2013.

ETZKOWITZ, Henry. Networks of innovation: science, technology and development in the Triple Helix era. *International Journal of Technology Management & Sustainable Development*, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 7-20, 2002. DOI: https://doi.org/10.1386/ijtm.1.1.7.

FIELDS, Stanley. The interplay of biology and technology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [S. l.], v. 98, n. 18, p. 10051-10054, 2001.

FONSECA, Elize Massard da. How can a policy foster local pharmaceutical production and still protect public health? Lessons from the health-industry complex in Brazil. *Global Public Health*, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 489-502, 2017. DOI: https://doi.org/10.1080/17441692.2017.1396354.

FREEMAN, Chris; SOETE, Luc. *A economia da inovação industrial*. Campinas: Editora da Unicamp, 2008.

GALAN, Alexandra-Maria. The R&D and the internationalization of business organizations: the case of pharmaceutical companies. *USV Annals of Economics and Public Administration*, [S. l.], v. 16, p. 154-163, 2016. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:158038675.

GAMBARDELLA, Alfonso. *Science and innovation: the US pharmaceutical industry during the 1980s*. [S. l.]: Cambridge University Press, 1995.

GAWEL, Claus Roland. Patent protection as a key driver for pharmaceutical innovation. *Pharmaceuticals Policy and Law*, [s. l.], v. 18, n. 1-4, p. 45-53, 2016. DOI: https://doi.org/10.3233/PPL-160431.

GIGENA, Manuel; VEUGELERS, Reinhilde; ARORA, Ashish. Generation and diffusion of technological novelty in biotechnology. In: DRUID ACADEMY 2015, 2015, Aalborg, Denmark. *Proceedings [...]*. [S. l.: s. n.], 2015.

GITTELMAN, Michelle. The revolution re-visited: clinical and genetics research paradigms and the productivity paradox in drug discovery. *Research Policy*, [S. l.], v. 45, n. 8, p. 1570-1585, 2016.

GONZÁLEZ, Paula; MACHO-STADLER, Ines; PÉREZ-CASTRILLO, David. Private versus social incentives for pharmaceutical innovation. *Journal of Health Economics*, [S. l.], v. 50, p. 286-297, 2016.

GOOZNER, Merrill. A much-needed corrective on drug development costs. *JAMA Internal Medicine*, [S. l.], v. 177, n. 11, p. 1575, 2017. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4997.

GRABOWSKI, H. Patents, innovation and access to new pharmaceuticals. *Journal of International Economic Law*, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 849-860, 2002. DOI: https://doi.org/10.1093/JIEL/5.4.849.

GRABOWSKI, Henry G.; MOE, Jeffrey L. Impact of economic, regulatory, and patent policies on innovation in cancer chemoprevention. *Cancer Prevention Research*, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 84-90, 2008.

HAHN, S. Key business strategy tools to survive a patent cliff in the biopharmaceutical industry. In: *Anais [...]*, 2016. [S. l.: s. n.], 2016. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:116048968.

HALL, Bronwyn H.; HARHOFF, Dietmar. Recent research on the economics of patents. *Annual Review of Economics*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 541-565, 2012. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-economics-080511-111008.

HANCHER, Leigh; SAUTER, Wolf. A dose of competition: EU antitrust law in the pharmaceuticals sector. *Journal of Antitrust Enforcement*, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 381-410, 2016. DOI: https://doi.org/10.1093/JAENFO/JNW001.

HARRIS, T.; NICOL, Dianne; GRUEN, Nicholas. Pharmaceutical patents review. In: *Anais [...]*, 2013. [S. l.: s. n.], 2013. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:166459099.

HEMPHILL, Thomas A. Generic drug competition: the pharmaceutical industry "gaming" controversy. *Business and Society Review*, [S. l.], v. 124, n. 4, p. 467-477, 2019.

HE, Jie (Jack); TIAN, Xuan. Institutions and innovation. *Annual Review of Financial Economics*, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 377-398, 2020. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-financial-032820-083433.

HUNTER, Jackie; STEPHENS, Susie. Is open innovation the way forward for big pharma? *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 87-88, 2010.

IPPOLITI, Roberto; RAMELLO, Giovanni B.; SCHERER, Frederic M. Partnership and innovation in the pharmaceutical industry: the case of clinical research. *Economics of Innovation and New Technology*, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 317-334, 2019.

JAYADEV, Arjun; STIGLITZ, Joseph. Two ideas to increase innovation and reduce pharmaceutical costs and prices. *Health Affairs*, [S. l.], v. 27, n. Suppl. 1, p. w165-w168, 2008.

JUNG, Ye Lim; HWANG, Jin-Ki; YOO, Hyoung Sun. Disease burden metrics and the innovations of leading pharmaceutical companies: a global and regional comparative study. *Globalization and Health*, [S. l.], v. 16, 2020. DOI: https://doi.org/10.1186/s12992-020-00610-2.

JUNG, Ye Lim; YOO, Hyoung Sun. Competition and pharmaceutical innovation: the moderating role of size and age of leading companies in the market. *IEEE Transactions on Engineering Management*, [S. l.], 2024. DOI: https://doi.org/10.1109/TEM.2022.3204676.

KAKANI, Pragya; CHERNEW, Michael; CHANDRA, Amitabh. The contribution of price growth to pharmaceutical revenue growth in the United States: evidence from medicines sold in retail pharmacies. *Journal of Health Politics, Policy and Law*, [S. l.], v. 47, n. 6, p. 629-648, 2022. DOI: https://doi.org/10.1215/03616878-10041079.

KAKKAR, Ashish Kumar. Patent cliff mitigation strategies: giving new life to blockbusters. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, [S. l.], v. 25, n. 12, p. 1353-1359, 2015. DOI: https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1088833.

KAKKAR, Ashish Kumar; DAHIYA, Neha. The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Development Research*, [S. l.], v. 75, n. 4, p. 231-234, 2014. DOI: https://doi.org/10.1002/ddr.21176.

KIM, Ho-Kyoung; LEE, Hyesung; LEE, Sang-Won. Does firm's alliances increase new drug development time? A multiple regression analysis of clinical development time. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, [S. l.], 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s12247-023-09773-y.

KUMAR, Vijay; SUNDARRAJ, R. P. The societal value of pharmaceutical innovation. In: *India studies in business and economics*. [S. l.]: Springer India, 2018. p. 147-187.

KYLE, Margaret K. The alignment of innovation policy and social welfare: evidence from pharmaceuticals. *Innovation Policy and the Economy*, [S. l.], v. 20, p. 95-123, 2020.

LAKDAWALLA, Darius; SOOD, Neeraj. Innovation and the welfare effects of public drug insurance. *Journal of Public Economics*, [S. l.], v. 93, n. 3-4, p. 541-548, 2009.

LANDAU, Ralph; ACHILLADELIS, Basil; SCRIABINE, Alexander. *Pharmaceutical innovation: revolutionizing human health*. [S. l.]: Chemical Heritage Foundation, 1999. v. 2.

LAZONICK, William; TULUM, Öner. US biopharmaceutical finance and the sustainability of the biotech business model. *Research Policy*, [S. l.], v. 40, n. 9, p. 1170-1187, 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.respol.2011.05.021.

LELARGE, Claire. Innovation and intellectual property rights. In: *Innovation in firms*. [S. l.]: OECD, 2009. p. 157-190.

LEXCHIN, Joel. Time to market for drugs approved in Canada between 2014 and 2018: an observational study. *BMJ Open*, [S. l.], v. 11, n. 7, p. e047557, 2021.

LIONBERGER, Robert; UHL, Kathleen. Generic drugs: expanding possibilities for clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [S. l.], v. 105, 2019. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:73416028.

LUNDVALL, Bengt-Ake et al. *National systems of innovation: towards a theory of innovation and interactive learning*. [S. l.]: Pinter, 1992.

MAGAZZINI, Laura; PAMMOLLI, Fabio; RICCABONI, Massimo. Dynamic competition in pharmaceuticals: patent expiry, generic penetration, and industry structure. *The European Journal of Health Economics*, [S. l.], v. 5, p. 175-182, 2004.

MARIA, Mariana Reis; BALLINI, Rosangela; SOUZA, Roney Fraga. Evolution of green finance: a bibliometric analysis through complex networks and machine learning. *Sustainability*, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 967, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/su15020967.

MARTINEZ-GRAU, Maria Angeles; ALVIM-GASTON, Maria. Powered by open innovation: opportunities and challenges in the pharma sector. *Pharmaceutical Medicine*, [S. l.], v. 33, p. 193-198, 2019.

MATTES, William B. et al. Research at the interface of industry, academia and regulatory science. *Nature Biotechnology*, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 432-433, 2010.

MAIER-RIGAUD, Frank P.; LAUER, Robert; ROBLES, Laura. Innovation incentives in the pharmaceutical sector: rethinking competition and public policy? *World Competition*, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 307-332, 2021.

MOHAN, Chandra et al. Patents: an important tool for pharmaceutical industry. *Research & Reviews: Journal of Pharma Nanotechnology*, [S. l.], v. 2, p. 12-16, 2014.

MONTEZ, João; MARXEN, Annabelle. Licensing at the patent cliff and market entry. *CEPR: Industrial Organization (Topic)*, [S. l.], 2020. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:219345491.

MUNOS, Bernard. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 8, n. 12, p. 959-968, 2009.

MORTON, Fiona Scott; KYLE, Margaret. Markets for pharmaceutical products. In: HANDBOOK of health economics. [S. l.]: Elsevier, 2011. p. 763-823.

MUWANGUZI, Patrick K. Intellectual property: an option to or mechanism of innovation in the ICT and hi-tech industries. *SSRN Electronic Journal*, [S. l.], 2007. Disponível em: https://doi.org/10.2139/SSRN.1006314.

NARAYANAN, Ravi Ram; DURGA, Narayanamoorthy; NAGALAKSHMI, Sethuraman. Impact of artificial intelligence (AI) on drug discovery and product development. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, [S. l.], v. 56, n. 3s, p. s387-s397, 2022.

NATIONS, United. *Transforming our world: the 2030 Agenda for sustainable development (A/RES/70/1)*. [S. l.]: UN General Assembly, 2015. Disponível em: https://sdgs.un.org/2030agenda.

NEWTON, C. G. The role of small- or medium-sized enterprises in drug discovery. In: COMPREHENSIVE medicinal chemistry II. [S. l.]: Elsevier, 2007. p. 489-525. DOI: https://doi.org/10.1016/B0-08-045044-X/00016-X.

NGUYEN, Nguyen Xuan et al. Effect of competition on generic drug prices. *Applied Health Economics and Health Policy*, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 243-253, 2022.

NGUYEN, Xuan-Thao. The history of intellectual property taxation: promoting innovation and other intellectual property goals? [S. l.], 2019.

NI, Jingyun et al. Pharmaceutical technology licensing: an analysis in the field of cardiovascular disease. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 34-45, 2016. DOI: https://doi.org/10.1007/s12247-015-9234-5.

NORTH, D. *Institutions, institutional change and economic performance*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.

OLK, Paul; WEST, Joel. The relationship of industry structure to open innovation: cooperative value creation in pharmaceutical consortia. *R&D Management*, [S. l.], v. 50, n. 1, p. 116-135, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/radm.12364.

PAMMOLLI, Fabio; MAGAZZINI, Laura; RICCABONI, Massimo. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 428-438, 2011. DOI: https://doi.org/10.1038/nrd3405.

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

PETERSEN, Alexander M. et al. Methods to account for citation inflation in research evaluation. *Research Policy*, [S. l.], v. 48, n. 7, p. 1855-1865, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.respol.2019.04.009.

R CORE TEAM. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2023. Disponível em: https://www.R-project.org/.

RASKA, S. B. et al. Patents: an important tool for pharmaceutical industry. *Research & Reviews: Journal of Pharmaceutics and Nanotechnology*, [S. l.], v. 2, p. 12-16, 2014. Disponível em: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:168183412.

ROBERTS, Peter W. Product innovation, product-market competition and persistent profitability in the US pharmaceutical industry. *Strategic Management Journal*, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 655-670, 1999.

KONG, S.; WERTHEIMER, A. Outcomes research: collaboration among academic researchers, managed care organizations, and pharmaceutical manufacturers. *American Journal of Managed Care*, [S. l.], 1998.

SABATINI, Marco T.; SILVA, Miguel. Patent cliffs in the era of complex therapies and biologics. *Pharmaceutical Medicine*, [S. l.], v. 34, p. 271-278, 2020.

SANTORO, Michael D.; CHAKRABARTI, Alok K. Building industry-university research centers: some strategic considerations. *International Journal of Management Reviews*, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 225-244, 1999.

SCANNELL, Jack W. et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 191-200, 2012.

SHIBATA, Naoki et al. Detecting emerging research fronts based on topological measures in citation networks of scientific publications. *Technovation*, [S. l.], v. 28, n. 11, p. 758-775, 2008. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166497208000436.

SIBBALD, Barbara. *Drug patent protection: how long is long enough? Canadian Medical Association Journal*, [S. l.], 2001.

SLOAN, William T.; GÓMEZ-BORRAZ, Tania L. Engineering biology in the face of uncertainty. *Interface Focus*, [S. l.], v. 13, n. 4, 2023.

SLOAN, Frank A.; HSIEH, Chee-Ruey. *Health economics*. [S. l.]: MIT Press, 2017.

GOSWAMI, Sourajyoti; SINGH, Mohit Kumar. Artificial intelligence used in pharmaceutical and healthcare industry: a review. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*, [S. l.], p. 428-438, 2023.

SOUZA, Roney Fraga et al. Bioenergy research in Brazil: a bibliometric evaluation of the BIOEN research program. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 191-206, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/bbb.2441.

SOUZA, Roney Fraga. *Detecção de linhas de pesquisas emergentes em redes de publicações científicas*. 2016. Tese (Doutorado)–Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.

SOUZA, Roney Fraga et al. Is entrepreneurship an emerging area of research? A computational response. *REGEPE – Revista de Empreendedorismo e Gestão de Pequenas Empresas*, [S. l.], 2021. DOI: https://doi.org/10.14211/ibjesb.e1742.

SUBBARAMAN, Nidhi. Flawed arithmetic on drug development costs. *Nature Biotechnology*, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 381-381, 2011. DOI: https://doi.org/10.1038/nbt0511-381a.

SZMELTER, Agnieszka. Global pharmaceutical industry: characteristics and trends. In: *Advances in logistics, operations, and management science*. [S. l.]: IGI Global, 2019. p. 57-85. DOI: https://doi.org/10.4018/978-1-5225-5921-4.CH003.

TAYLOR, Yair. *Essays on innovation, competition and regulation in the pharmaceutical industry*. 2014. Tese (Doutorado)–Citeseer, [S. l.], 2014.

TIDD, Joseph; BESSANT, John; PAVITT, Keith. *Managing innovation: integrating technological, market and organizational change*. [S. l.]: London Printer, 2020.

TROMBINI, Giulia. *Technology licensing in markets for ideas: empirical evidence from the biopharmaceutical industry*. [S. l.: s. n.], 2012.

TSIACHRISTAS, Apostolos; GOUDRIAAN, René; GROOT, Wim. The welfare effects of innovative pharmaceuticals: an international perspective from the Dutch experience. *Applied Economics*, [S. l.], v. 45, n. 9, p. 1219-1226, 2013.

VEIGA, Cássia Rita Pereira da et al. More than one decade of Viagra: what lessons can be learned from intellectual property rights in the erectile dysfunction market? In: EXPLOITING intellectual property to promote innovation and create value. [S. l.]: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2017. p. 223-252.

VOGEL, Ronald J. Pharmaceutical patents and price controls. *Clinical Therapeutics*, [S. l.], v. 24, n. 7, p. 1204-1222, 2002.

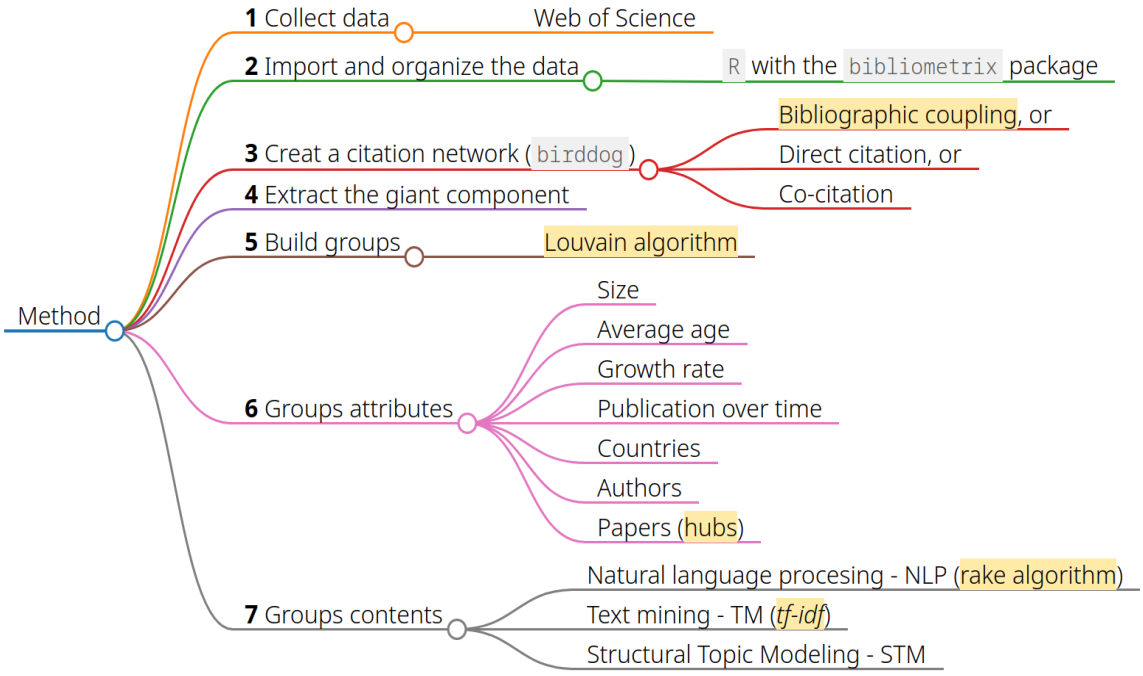
VOKINGER, Kerstin N. et al. Regulatory review duration and differences in submission times of drugs in the United States and Europe, 2011 to 2020. *Annals of Internal Medicine*, [S. l.], v. 176, n. 10, p. 1413-1418, 2023.

ZHANG, Jing. Facilitating exploration alliances in multiple dimensions: the influences of firm technological knowledge breadth. *R&D Management*, [S. l.], v. 46, n. S1, p. 159-173, 2016.

Apêndice

A seleção e organização da literatura científica foi realizada seguindo uma metodologia desenvolvida pelos autores. Foram aplicadas 7 etapas, ver Figura A.1, que é um avanço do método proposto por Shibata *et al.* (2008). A proposta central é mapear o conhecimento científico utilizando modelos computacionais não supervisionados (Maria; Ballini; Souza, 2023; Souza, 2016; Souza *et al.*, 2021, 2022).

Figura A.1
Resumo da metodologia



Os procedimentos consistem em 1) coletar dados de artigos científicos, utilizamos a plataforma Web of Science, e 2) importar e organizar os dados, via linguagem de programação e pacote estatístico R (R Core Team, 2023), e pacote *bibliometrix* (Aria; Cuccurullo, 2017). A etapa 3) construir uma rede de citação, realizada utilizando o pacote *birddog* (Souza, 2024; no prelo). Como os artigos científicos se organizam em grupos, via citações, os passos 3 e 4 são aplicados para explicitar os grupos formados na comunidade científica (Blondel *et al.*, 2008). A próximo passo (6) é encontrar os atributos dos grupos, as propriedades intrínsecas que permitem compreender sua formação, e por fim, etapa 7, analisar o conteúdo de cada grupo via análises dos textos dos artigos que compõem cada grupo.