

PROPOSTA DE PROJETO

Nome do candidato: Denise Braz Golgher
Orientadora PPDE: Ana Célia Castro

- Tema 1 - Política Macroeconômica
- Tema 2 - Política Fiscal
- Tema 3 - Reforma Previdenciária
- Tema 4 - Reforma Trabalhista
- Tema 5 - Abertura Econômica – Comércio e Investimento
- Tema 6 - Política de Concessões - Infraestrutura e Logística
- Tema 7 - Financiamento do Desenvolvimento
- Tema 8 - Risco Regulatório
- Tema 9 - Ambiente de negócios
- Tema 10 - Reforma Tributária
- Tema 11 - Desenvolvimento é Cultura
- Tema 12 - Política de Inovação, Ciência e Tecnologia
- Tema 13 - Política de Saúde
- Tema 14 - Política de Educação
- Tema 15 - Política da Economia Criativa
- Tema 16 - Política para Jovens
- Tema 17 - Política para Idosos
- Tema 18 - Política para Petróleo e Gás
- Tema 19 - Política de Sustentabilidade Ambiental

Título: Inovação em Biotecnologia aplicada à Saúde Humana no Brasil.

1.1) Contextualização da proposta quanto à inserção das EMENTAS DOS OBJETIVOS ESTRATÉGICOS do IPEA:

Os EUA, foi o berço da indústria de Biotecnologia, que nasceu com a descoberta de novas drogas aplicadas à Saúde Humana. Além de pioneiro, o país é, sem dúvida, o primeiro lugar em inovação em novos medicamentos e tecnologias aplicadas à Saúde Humana, posição que dificilmente perderá (Owen G e Hopkins MM, 2016). O modelo americano, fomentado desde a década de 70, não pode, e nem deve (porque o contexto é bastante peculiar e dificilmente adaptável a outros países) ser imitado. Os países que almejam estar inseridos na cadeia de desenvolvimento global de inovações biotecnológicas aplicadas à Saúde Humana, especialmente os menos desenvolvidos, precisam criar seu próprio modelo.

Como gerar inovação em Biotecnologia da Saúde Humana no Brasil? Parcos recursos financeiros, desembolsados de forma descontínua e pouco consistente, caracterizam a pesquisa biológica no país, que é principalmente executada em instituições públicas que, raras as exceções, são burocráticas e pouco flexíveis. O ambiente em geral impede e/ou desencoraja projetos longos de maior risco e um processo mais iterativo com o setor privado, fatores fundamentais para o fomento da Biotecnologia em qualquer lugar no mundo (Owen G e Hopkins MM, 2016).

Com um cenário nacional muito distante do ótimo, o país precisa criar o seu próprio modelo para o desenvolvimento de inovação em Saúde Humana. Existe uma oportunidade para que hospitais nacionais, com infraestrutura para pesquisa clínica, possam realizar a inserção do Brasil na cadeia de desenvolvimento de biotecnologias aplicadas à Saúde Humana. Este projeto pretende analisar melhor esta oportunidade e gerar um modelo que contribua para o desenvolvimento da Biotecnologia nacional. O estudo descrito a seguir está em desenvolvimento como projeto de pós doutorado no Instituto de Economia da UFRJ, PPEd, sob a supervisão de Ana Célia Castro.

1.2) Objetivo geral: O objetivo geral deste projeto é, a partir da análise da experiência internacional nas redes de pesquisa e inovação relacionadas com o câncer, propor um modelo que possa contribuir para geração de inovação em biotecnologias aplicadas à Saúde Humana.

1.3) Objetivos específicos:

- Identificar e analisar hospitais com iniciativas empreendedoras no exterior; mapear a rede de relações destas instituições;
- Analisar os fatores correlacionados ao sucesso empreendedor e à eficácia dessas instituições;
- Utilizando-se referenciais teóricos derivados da economia da inovação, desenhar um modelo que possa ser implementado em hospitais no Brasil;
- Apontar para algumas melhorias institucionais e ações em políticas públicas que possam contribuir para a implementação do modelo proposto.

1.4) Justificativa

Pelo menos 20 países consideram Biotecnologia como área crítica para desenvolvimento econômico (Carlson R, 2016). De acordo com as estimativas publicadas no artigo da *Nature Biotechnology* em 2016, o setor nos EUA atingiu USD 324 bilhões, o equivalente a mais do que 2% do PIB, com um crescimento anual de mais de 10% na última década (Carlson R, 2016). Somente no Estado de Nova Iorque (EUA) a indústria de Biotecnologia/farmacêutica empregava, em 2005, 54.469 pessoas e, para cada emprego nessas indústrias, um era criado fora desses setores, somando 110.000 empregos e uma atividade econômica de USD 18.1 bilhões (Hevesi AG e Bleiwas KB, 2005).

No Brasil, um “setor de Biotecnologia” também foi considerado estratégico pelo governo da última década e motivo de incentivo por muitas políticas públicas (Freire CT *et al*, 2015). O interesse governamental pelo setor é justificável, não somente pelo potencial de crescimento econômico, mas também pelo déficit orçamentário do Ministério da Saúde em medicamentos biotecnológicos. Com uma indústria farmacêutica que amadureceu com genéricos e que, praticamente não inova, importações preenchem grande parte das necessidades médicas no país. A importação de medicamentos cresceu de USD 1.4 bilhões em 2002 para USD 6.5 bilhões em 2013. Enquanto houve um aumento de 375% no total de medicamentos importados, a fatia de biológicos cresceu 13.000% durante o mesmo período. Os produtos biológicos representam 51% dos recursos financeiros do Ministério da Saúde. Compreendem 12% dos medicamentos distribuídos pelo SUS, mas consomem 61% dos recursos (Dados da Interfarma, 2015; Golgher, D *et al* 2016).

A maior parte dos biológicos que consomem os recursos do Ministério da Saúde é para doenças crônicas, especialmente, oncologia. O câncer está entre as maiores causas de morte no mundo, com aproximadamente 8.2 milhões de casos em 2012. A expectativa é de um aumento de 70% até 2032 (OMS). De acordo com as estimativas do INCA para o biênio 2016/2017, o número de novos casos de câncer por ano no Brasil, é de 420.000 (subtraindo-se o número de casos de câncer de pele não melanoma) (INCA, 2016). Em 2015, 393 mil pacientes foram atendidos com câncer pelo SUS, representando um aumento de 34% em relação a 2012. Também houve aumento dos recursos investidos entre 2010 e 2015, passando de R\$ 2,1 bilhões para R\$ 3,5 bilhões (<http://cvirtual-economia.saude.bvs.br/>, acessado em 15.08.2016).

A análise de ensaios clínicos para o desenvolvimento de novas drogas em câncer no mundo mostra uma tendência crescente de tratamentos baseados em protocolos complicados, com a combinação de diferentes tipos de moléculas (pequenas, biológicas) e tratamentos (radioterapia). Isso se aplica principalmente a medicamentos/terapias desenvolvidos para estimular o sistema imunológico do paciente com câncer, uma sub-área da oncologia denominada imuno-oncologia (Golgher D e Pinho RR, 2016).

A imuno-oncologia tem-se mostrado tão promissora que não é somente a aposta de todas as grandes farmacêuticas, mas se tornou um programa nos EUA (*Cancer Moonshot*), que estabeleceu uma coalizão nacional de imunoterapia (NIC para *National Immunotherapy Coalition*). O NIC vai testar mais do que 60 moléculas em diferentes combinações em 20 tipos de cânceres.

Em imuno-oncologia, diferentes moléculas e protocolos estão sendo testados para todos os tipos de câncer. Com várias combinações terapêuticas sendo administradas juntas em pacientes (Kaufman HL *et al*, 2015), não será nada fácil entender o que está funcionando, por que está funcionando e qual paciente poderá se beneficiar mais do tratamento.

O avanço da imuno-oncologia demanda estratégias diferentes, uma vez que é uma terapia que induz uma gama de mudanças nas células tumorais e no sistema imunológico, que por sua vez, pode gerar reações biologicamente bastante complexas (Beechem, JM 2016). É justamente uma área em que o Brasil tem forças para desenvolver projetos de relevância na Biotecnologia mundial: podemos contar com excelentes imunologistas nas ICTs do país, assim como excelentes oncologistas nos hospitais. A necessidade de se ter uma avaliação da resposta de alta complexidade de pacientes durante o desenvolvimento de ensaios clínicos com combinações terapêuticas em imuno-oncologia é uma oportunidade. Hospitais clínicos nacionais podem mudar relações que tradicionalmente são verticalizadas (a indústria contrata, o hospital presta o serviço) para relações de parceria horizontalizadas (os dois lados contribuem, existe geração de conhecimento e, conseqüentemente, novos produtos).

E quais são os novos produtos possíveis de uma parceria horizontalizada entre a empresa que precisa de ensaios clínicos e hospitais com capacidade para executá-los?

- (1) Biomarcadores moleculares e geração de novas patentes;
- (2) Aperfeiçoamento da tecnologia e geração de novas patentes.

Os resultados esperados são:

- (1) Estabelecimento de parcerias entre os hospitais e ICTs (pesquisadores nacionais);
- (2) Contratação de mestres e doutores para a equipe de P & D dos hospitais;
- (3) Geração de novos serviços para os hospitais;
- (4) Geração de *Know-how* e capacitação nos hospitais;
- (5) Parcerias entre os hospitais e empresas de diagnóstico para o desenvolvimento de kits de diagnóstico baseados em biomarcadores moleculares identificados;
- (6) Melhores tratamentos para os pacientes com câncer.

Existe, claramente, uma movimentação nacional no sentido de criação de centros de inovação em hospitais, com uma preocupação em relação à geração de propriedade intelectual e desenvolvimento de capacitações internas (comunicação pessoal, diretores do Sírio Libanês, Albert Einstein, Hospital Mário Penna e Rede D'Or). Diversos hospitais já criaram ou estão criando suas próprias faculdades, grande maioria já possui programas de pós-graduação credenciados.

A oportunidade vislumbrada para o mercado nacional conta com e os seguintes fatores existentes:

- a vontade/necessidade dos hospitais brasileiros em inovar;
- a vontade/necessidade dos hospitais em interagir com o setor

biotecnológico/farmacêutico privado;

- a sofisticada infraestrutura e capacitação médica existentes para condução de estudos clínicos (muitos dos hospitais nacionais já conduzem estudos clínicos fase 3, no entanto, em geral, como prestadores de serviços);
- uma grande quantidade de empresas de Biotecnologia no exterior com tecnologia proprietária inovadora necessitando de parceiros para o desenvolvimento de suas tecnologias;
- a existência de capital de risco para imuno-oncologia e empresas farmacêuticas interessadas em parcerias novas;
- a tendência das grandes farmacêuticas e empresas de Biotecnologia de estabelecer parcerias extra-muros;
- o tamanho do mercado brasileiro para medicamentos oncológicos e
- uma grande quantidade de pacientes com câncer que podem se beneficiar de tecnologias inovadoras sendo testadas em ensaios clínicos.

Adicionalmente, as seguintes forças estão presentes no país:

- uma comunidade científica em ciências biológicas (especialmente de imunologistas) muito bem preparados;
- uma sofisticada comunidade médica.

Além disso, a mesma movimentação para inovar e estabelecer parcerias observada em hospitais está acontecendo nas empresas de diagnóstico no país (comunicação pessoal, entrevistas realizadas com os diretores dos laboratórios Fleury, Hermes Pardini, DASA e DLE).

1.5) Referencial teórico

Muitos dos estudos sobre inovação em hospitais têm como foco a introdução de novas tecnologias/procedimentos e a disseminação interna do conhecimento com o objetivo de melhorar cuidados clínicos e gestão financeira (Edmonson, AC, 2001).

Este projeto pretende estudar a inovação de hospitais sob um ângulo diferente. A proposta é analisar a atividade empreendedora de hospitais no exterior e sua contribuição para a geração de propriedade intelectual, novas tecnologias, e *startups* com potencial comercial. Adicionalmente, pretende avaliar as iniciativas, infraestrutura e capacitações intra hospitalares favoráveis ao empreendedorismo e exploração comercial de novas tecnologias geradas internamente.

A questão não é simplesmente entender a importância da propriedade intelectual e núcleos de inovação tecnológica destes hospitais, esse conhecimento já está bem disseminado no Brasil. O objetivo é entender as bases do empreendedorismo hospitalar e, a partir daí, construir um modelo que possa ser adequado às instituições brasileiras, que resulte em mais projetos e produtos competitivos na Biotecnologia mundial.

Como suporte teórico para esta pesquisa será utilizada a literatura sobre capacitações dinâmicas (Teece DJ *et al*, 1997) e inovação secundária (Wu X *et al*, 2006).

Teece DJ e colaboradores (1997) propuseram o “*framework*” de capacitações dinâmicas, como uma abordagem para o estabelecimento de uma vantagem competitiva em empresas pertencentes a “ecossistemas” dinâmicos. A pretensão foi de construir uma melhor teoria para o desempenho de empresas em ambientes muito competitivos, assim como instituir práticas de gestão que permitissem o estabelecimento de vantagens competitivas.

Capacitações dinâmicas constitui o conjunto de competências com capacidade para avaliar o ambiente e tendências externas, avaliar a oportunidade e necessidade, internalizar e transmitir conhecimento internamente para aperfeiçoar competências e rotinas operacionais. Também é a capacidade de explorar os benefícios adquiridos em outros contextos e disseminá-los, aumentando a inovação.

“We define dynamic capabilities as the firm's ability to integrate, build, and reconfigure internal and external competences to address rapidly changing environments. Dynamic capabilities thus reflect an organization's ability to achieve new and innovative forms of competitive advantage given path dependencies and market positions” (Teece et al, 1997).

O modelo de inovação secundária, proposto por Wu, Xu e colaboradores (2006), é mais recente e trata de uma estrutura analítica para entender melhor a nível micro, os sistemas de inovação e construção de capacitações em países em desenvolvimento.

“In a word, the secondary innovation model provides a useful analytical framework for better understanding the micro-level systems of learning, innovation and capability building in developing countries”.

Além disso, este estudo tem como objetivo apontar para algumas melhorias institucionais e ações em políticas públicas que possam contribuir para a implementação do modelo proposto. O referencial teórico será o de governança do conhecimento, que não somente considera as políticas industriais e de competição, de propriedade intelectual e regulação, mas que busca investigar como os conflitos de interesse entre estas políticas podem ser geridos de uma forma adequada (Burlamaqui, Castro e Kattel, 2012) `a elevação da Biotecnologia nacional a um patamar competitivo no mundo.

1.6) Metodologia proposta

O papel de hospitais de pesquisa nos EUA como co-participantes na indústria da Biotecnologia em Saúde Humana é indiscutível. Isso se deve, principalmente, ao fato de que grande parte destas instituições conta com uma excelente infraestrutura para o desenvolvimento de pesquisa básica e aplicada, associadas `a Faculdades de Medicina. Para estudiosos de novas tecnologias aplicadas `a Saúde Humana, a menção de inovação em pesquisas biológicas sempre remete aos hospitais de pesquisa, como, por exemplo, os hospitais associados `a Harvard University, Johns Hopkins University, UCSF, University of Pennsylvania, complexo de Houston, entre outros. Hospitais de pesquisa de outros países também se tornaram importantes na geração de novas tecnologias. No caso de Israel, por exemplo, são mais importantes do que a indústria farmacêutica do país. Israel

possui uma grande empresa farmacêutica, a Teva, que, de maneira similar às empresas farmacêuticas nacionais, foi criada para o mercado de genéricos.

1.6.1) Identificar e analisar hospitais com iniciativas empreendedoras no exterior; mapear a rede de relações destas instituições.

A identificação de hospitais no exterior com iniciativas empreendedoras será realizada com a coleta de informações das seguintes fontes:

- Sítios de hospitais com pesquisa dos EUA, Inglaterra, Alemanha, França e Israel. A escolha desses países foi feita baseada em sua importância no setor de Biotecnologia mundial (Owen G e Hopkins MM, 2016).
- Dois artigos publicados recentemente realizaram uma análise complexa de patentes em oncologia (Dara A e Sangamwar AT, 2015; Zhang T *et al* 2015). Enquanto Dara A e Sangamwar AT mapearam as redes de patentes em oncologia, identificando instituições e inventores, Zhang T e colaboradores investigaram áreas em oncologia com tendências de crescimento e pontos técnicos dentro dessas áreas. Neste projeto será feita uma análise qualitativa do portfólio de patentes de hospitais.
- Será realizada uma busca no banco de dados da Associação de gestores de tecnologias de universidades (AUTM) para identificar hospitais de pesquisa com sucesso em transferência de tecnologias.

1.6.2) A partir da identificação de hospitais empreendedores, serão selecionados 4 para mapeamento de rede de relações. O mapeamento será feito a partir de visitas aos hospitais e entrevistas com ego focais dessas instituições.

1.6.3) Utilizando o “*framework*” de capacitações dinâmicas e o de inovação secundária, entender os fatores correlacionados ao sucesso empreendedor dessas instituições.

Apesar de uma vasta literatura em capacitações dinâmicas em diferentes setores. Pouco se publicou sobre o tema em hospitais (Edmondson AC *et al* 2001), farmacêuticas (Narayanan VK *et al* 2009) e empresas de Biotecnologia (Deeds *et al* 1999). Não foram identificados artigos sobre o potencial de hospitais em gerar tecnologias e patentes importantes para o setor de Biotecnologia, apesar da notória atividade em pesquisa nos diversos hospitais no exterior.

1.6.4) A partir do conhecimento gerado nos itens 1-3 e a realidade nacional, construir um modelo para inovação em biotecnologias em hospitais, apontando para ações internas e ações externas que possam contribuir/facilitar a implementação do modelo.

1.7) Atividade e cronogramas

Atividades	Meses					
	1	2	3	4	5	6
Identificação de hospitais no exterior	X					
Preparo de entrevistas		X				
Visitas aos hospitais			X	X		
Mapeamento de relações				X	X	
Análise dos resultados e elaboração de modelo						X

1.8) Resultados esperados

Um relatório da pesquisa, notas técnicas, apresentação contendo análises dos resultados e um artigo.

1.9) Outras informações relevantes

O empreendedorismo dos hospitais internacionais foi criado para a exploração de tecnologias geradas pela pesquisa interna, que é bem financiada e está, muitas vezes, em consonância com necessidades do mercado. Dentro de um bom ecossistema de inovação, não falta financiamento para o desenvolvimento de novas tecnologias que buscam suprir uma necessidade médica.

Como dito anteriormente, a realidade brasileira em Biotecnologia aplicada à Saúde Humana é completamente diferente. O estudo desta proposta tem como objetivo propor um modelo para posicionar instituições nacionais como participantes importantes na Biotecnologia mundial.

Foram feitos muitos estudos e entrevistas para avaliar a viabilidade desta proposta. Ela é resultado de observações de 13 anos de consultoria no Brasil: vários projetos realizados na Fundação Biominas, que tem como missão incentivar o empreendedorismo em Biotecnologia, em diferentes empresas de Biotecnologia (Biocâncer, Biocod (agora Hermes Pardini), Biozeus (que desenvolve projetos a partir de tecnologias de ICTs nacionais)), para instituições de pesquisa (INCA, Fiocruz e BioRio), cientistas empreendedores (diversos), e para investidores de capital de risco (Fir Capital e BBI) e escritórios de propriedade intelectual (Licks Attorneys). Adicionalmente, foram 4 anos de consultoria para o Medical Genetics Laboratories da Baylor College of Medicine (EUA), que resultou no estabelecimento de parcerias entre a instituição americana e diversos laboratórios de diagnóstico no Brasil (DASA, Hermes Pardini, Fleury entre outros).

O modelo proposto é baseado principalmente na infraestrutura, capacitações e incentivos governamentais existentes. Além da infraestrutura hospitalar, capacitação médica e massa crítica de imunologistas citadas acima, existem dois incentivos que podem ajudar muito o modelo proposto. O programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde, PROADI-SUS, instituído pelo Decreto 2.536 de 1998 determinou que entidades de filantropia poderiam se beneficiar de isenções fiscais por meio de projetos voltados para o SUS (Decit, 2011). Atualmente, 6 hospitais são beneficiados pelo programa, Alemão Oswaldo Cruz, Hospital do Coração, Albert Einstein, Moinhos de Vento, Samaritano e Sírio Libanês. Esta parceria público-privada

tem sido bem sucedida e, além de gerar benefícios para o SUS, constitui uma fonte de recursos que é aplicada em pesquisa, boa parte em ensaios clínicos (Decit, 2011). O Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON) (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/se/se-desid-pronon>) também está correndo, o Hospital Mário Penna de Belo Horizonte (MG), por exemplo, está desenvolvendo uma série de projetos de pesquisa com recursos derivados deste programa.

A infraestrutura, capacitações e incentivos governamentais existem, mas podem e precisam ser aperfeiçoados e/ou modificados, este estudo pretende apontar os caminhos.

1.10) Referências Bibliográficas

Adams JL et al, 2015. Big Opportunities for small molecules in immune-oncology *Nat Rev Drug Discov.* 14(9):603-22.

Beechem JM e Warren SE 2016. OMICS Tutorial. Biomarker Development for Immuno-Oncology. *Genetic Engineering and Biotechnology News.* 36(2).

BURLAMAQUI, L.; CASTRO A. C.e KATTEL, R. 2012. Knowledge governance: reasserting the public interest. London: Anthem Other Canon Economics.

Castro, Ana Célia 2016. Políticas de inovação e capacidades estatais comparadas: Brasil, China e Argentina em Capacidades Estatais em Países Emergentes, IPEA

Carlson R, 2016. Estimating the biotech sector's contribution to the US Economy. *Nature Biotechnology* 34(3): 247-255.

Dara A e Sangamwar AT. 2014 Clearing the fog of anticancer patents from 1993-2013 through an in-depth technology landscape & target analysis from pioneer research institutes and universities worldwide. *PLOS ONE* 9(8):1-20.

Decit, Departamento de Ciência e Tecnologia, Ministério da Saúde.

Easterby-Smith M e Prieto IM, 2008. Dynamic Capabilities and Knowledge Management: an Integrative Role for Learning? *British Journal of Management* 19: 235-249.

Edmondson AC et al, 2001 Disrupted Routines: Team Learning and New Technology Implementation in Hospitals. *Administrative Science Quarterly* Harvard University

Freire CT et al, 2015. Human Health biotechnology: Can Brazil advance? *Journal of Commercial Biotechnology* 21(2):20-30.

Golgher D et al 2015. Biosimilars in Brazil: Developments in 2015 and Business Perspectives. *Journal of Commercial Biotechnology* 21(4): 44-50.

- Golgher D e Pinho, RR, 2016. The Business of Immuno-oncology. *Genetic Engineering and Biotechnology News*, Fevereiro 1.
- Guerrini CJ et al, 2016. Persistent confusion and controversy surrounding gene patents. *Nature Biotechnology* 34(2):145.
- Hevesi AG e Bleiwas KB. 2005. The Economic Impact of the Biotechnology and Pharmaceutical Industries in New York.
- Interfarma. (2015) Comparações Internacionais no Comércio de Produtos Farmacêuticos e Balança Comercial Brasileira de Medicamentos. Interfarma report, Maio, <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/70-balanaa-comercial-site.pdf>, acessado em 1 Outubro 2015.
- INCA, disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>, acessado em 17.07.2016.
- Jacobides MG et al, 2006 Benefiting from innovation: Value creation, value appropriation and the role of industry architectures. *Research Policy* 35:1200-1221.
- Kaufman HL et al, 2015. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nature Reviews. Drug Discovery* 14(): 642.
- McKinsey & Company. 2013. Personalized Medicine. The path forward. Pharmaceutical and Medical Products Practice.
- Narayanan VK et al, 2009. Building Organizational and Scientific Platforms in the Pharmaceutical Industry: A Process Perspective on the Development of Dynamic Capabilities. *British Journal of Management* 20, S25-S40.
- OMS, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>, acessado em 15.08.2016.
- Owen G e Hopkins MM. 2016 Science, the State & the City. Britain's Struggle to Succeed in Biotechnology. Oxford University Press.
- Protogerou A et al. 2008 Dynamic Capabilities and their indirect impact on firm performance. Paper presented at the 25th Celebration Conference 2008 on Entrepreneurship and innovation. Copenhagen, Denmark, June 17-20.
- Teece DJ. 2009. Dynamic Capabilities and Strategic Management: Organizing for Innovation and Growth. OUP Oxford.
- Teece DT, Pisano G e Shuen A. 1997. Dynamic Capabilities and Strategic Management. *Strategic Management Journal* 18(7): 509-533.
- Zhang T, Chen J, Jia X. 2015. Identification of the Key Fields and Their Key Technical Points of Oncology by Patent Analysis. *PLOS ONE*.

Title: Clinical trial regulation: public interest or hindering factor for entrepreneurial activities and innovation?

Authors: Golgher D and Castro AC.

Institution: The program of Public Policies, Strategies and Development (PPED), Institute of Economics, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil.

Clinical trials in Brazil are regulated by the CEP/CONEP system and by ANVISA. CONEP (National Committee for Ethics in Research) was created in 1996 by a resolution based in international documents, such as the Nuremberg code and the Helsinki declarations, among others. It is a federal governmental commission, located in Brasilia. The ethical conduct of research on human subjects is its main responsibility, work done in conjunction with approximately 700 local CEPs (Research Ethics Committees), spread throughout the country.

Any clinical trial must first be approved by a local CEP and then submitted to CONEP. Not every project has to be submitted to CONEP, but in practical terms, most of them are. The third layer of regulation is made by the Brazilian regulatory agency, ANVISA. Clinical trials must be registered at the agency, which regulates the importation of products to be tested and, eventually, their commercialization.

The CEP-CONEP system was created as a sound proposal to regulate clinical trials in the country. Having the participation of the civil society to ensure social control over research, the system was born taking into consideration the horrors committed during the second world war in the name of human health, and historical reports of unethical conduct by the pharmaceutical industry.

Today, it is a consensus that the system hinders the development of businesses and innovation that the country badly needs, affecting directly and indirectly the very subjects that it aims to “protect”.

The paper’s ambition is to answer the following:

1. Can it be said that CEP-CONEP system is an example of institutional pathology? In what sense?
2. If so, how to explain the existence of institutional pathologies connected with discourses about legitimacy? Vicious cycle organizational routines? Inaccurate conventions or shared beliefs? Rent seeking and/or corruption?
3. How do notions of institutional pathologies connect with discourses about legitimacy, efficient and effective goal-attainment, institutional rationality and irrationality?
4. Can conceptualizations of disease, illness, malady be modified and re-constructed in ways that make them heuristically applicable to diverse social institutions, organizations, and networks?

The paper starts with the explanation of how the CEP-CONEP-ANVISA system works in Brazil. It follows with a synthesis of main actor’s interviews that carry a subjective evaluation of the institutional arrangement, using mainly discourse analysis. The third part concludes with references to conceptual ideas around institutional pathologies.

To be submitted to Commentary at Nature Biotechnology

Commentary

Commentary is a very flexible format, focusing on the scientific, commercial, ethical, legal, societal, or political issues surrounding biotechnology research. Commentary articles should be topical, readable, provocative and introduce new concepts/points of view, providing a personal perspective on a biotechnology-based matter of public or scientific importance. The main criteria are that they should be of immediate interest to a broad readership and should be written in an accessible, non-technical style. Their length is typically 1-4 pages, although some may be longer. Because the content is variable, the format is also flexible. Commentaries do not normally contain primary research data, although they may present 'sociological' data (funding trends, demographics, bibliographic data, etc.). References should be used sparingly (10-25), and article titles are omitted from the reference list

Title: Breaking through asphalt: The private sector takes the lead in biomedical innovation in Brazil.

Authors: Golgher D*, Rodrigues R, Olmos M and Castro AC.



For a while now, headlines about Brazil have not been good news. The newsreader has had a daily reminder of the worst economic /political crisis that has taken hold of this country of more than 208 million¹ people. In the midst of what seems like a never-ending crisis, it is refreshing to observe a different side. No effort is needed to sense the growth of an unprecedented entrepreneurial environment: a plethora of initiatives aiming at stimulating startups and innovation is spreading². Innovation, startups, incubators, accelerators, investors, seed money, alongside digital technology, artificial intelligence, fintechs and innovation for human health are now part of the conversation. And the private sector is pushing the businesses forward. This is good news.

Human health innovation in Brazil

Genomics and digital health fueled an engine that was inexistent 5-7 years ago. Local venture capitalists and mature companies seized the opportunity of investing in ventures that were not as risky, expensive and time consuming as the development of new drugs (table 1). Most of the commercial and financial interest raised by genomics relied on the potential of selling high-value molecular diagnostic tests to hospitals and patients. Diagnostic tests (based on next generation sequencing) applied to oncology³ are a major drive, but not the only one. These tests are performed by small specialized laboratories, medium-sized and the big laboratories such as DASA, Hermes Pardini and Fleury.

Innovation, not only sales, is on the agenda. Acquisitions of smaller laboratories were made by Hermes Pardini and DASA. Two molecular diagnostic laboratories, Biocod and Progenética, were bought by Hermes Pardini while DASA acquired SalomãoZoppi, a medium-sized laboratory with a very good reputation on molecular diagnostic of cancer. Both, DASA and Hermes Pardini, are investing in innovation. DASA has launched GeneOne, its genomics brand and has partnered with Cubo Itaú, a center for entrepreneurship, founded by Itaú Bank and VC firm Redpoint ventures. Hermes Pardini has set up an innovation center within its own premises and established collaboration with the Biominas Foundation, a non-profit institution dedicated to developing businesses in life sciences. Meanwhile, Fleury, a laboratory with a longer track record in research and development, recently opened a space at inovaBra Habitat (an innovation hub set up by Bradesco Bank) and partnered with the cancer hospital AC Camargo. A previous collaboration between Fleury, Barretos Cancer Hospital, the Federal University of Maranhão and the startup ONKOS (gene-expression profiling of tumors) successfully resulted in a diagnostic test that is currently being offered to cancer patients ⁴.

Hospitals as hubs for innovation

Albert Einstein, a philanthropic hospital from São Paulo, is doing extraordinary work to stimulate the creation and growth of new companies and has rapidly become a hub for innovation. It already had a very active innovation center when its incubator, Eretz.bio, was inaugurated in 2017. Associated companies have access to an infrastructure and entrepreneurial environment that is very special for startups. Two other hospitals in São Paulo have their own initiatives. Sírio-Libanês is starting an innovation center in 2018 but has had partners to stimulate the creation and growth of new enterprises, the Consulting Company Everis (they promote an annual prize for entrepreneurs/startups) and Endeavor Brazil. The hospital A.C. Camargo Cancer Center is also establishing very interesting and promising alliances. It is undergoing joint research with the diagnostic laboratory Fleury to discover novel biomarkers and develop possible cancer diagnostics. In collaboration with ITA (the Technological Institute of Aeronautics), talented engineers are addressing joint research projects focused on cancer. A multidisciplinary team under the coordination of Dr Kenneth Gollob is working closely with the clinical staff of the hospital, with the goal of not only advancing immunology research but also developing innovation for immuno-oncology. This teaching hospital has world class laboratory facilities and is a pioneer in Brazil with a program dedicated to this competitive field.

A bigger picture

The world is betting on genomics and digital health⁵ and Brazil is on the same path. In many instances, more advanced ecosystems can teach us a lot. In the arena of new digital health technologies, for example, it will be exciting to keep an eye on startups from Israel. Its hospitals and health systems have been digitalized for a long time; with their innovative streak, if great digital health enterprises can be generated, there are good chances they will start there. Growing in the direction of cultivating excellency in digital health and genomics is definitely a course that can be taken by Brazil. Nonetheless, for a developing country with one of the biggest public universal health care systems in the world (SUS) and a fast aging population, this has to be part and a step towards a bigger picture. There is no doubt that Israel had a bigger picture to start with. The establishment of a national system of innovation was a priority for the country, which can now boast of having a very good dynamic to exploit results from its well-funded research institutions⁶. Having an output in other complex areas of biomedical sciences, such as development of new therapies/drugs, for example, is certainly feasible for them. Kite Pharma,

the cancer immunotherapy company bought by Gilead for USD 12 billions is a great case, just to quote one. The Brazilian landscape is rather different.

With scarce and inconsistent resources for science and research at governmental Universities/Research institutions (which are responsible for most of the patents and research in the country) it is difficult to imagine that the linear model Universities/ Research Centers-Startups-Biotechs-Big pharma/IPO, will ever represent a big chunk of our bio-economy. However, there is an embedded understanding by the private and public sectors of the importance of innovation for economic development. As our biomedical ecosystem unfolds, it is important to think about how to make the most out of our entrepreneurial efforts and fight for policies that can accelerate the build up of our own “bigger picture”.

A biomedical innovative ecosystem, where hospitals take center stage can be promising. Although hospitals are always thought of as an important part of innovative biomedical ecosystems, there is very little literature on the role of hospitals as outputs for innovation⁸. There are more studies on the crucial contribution of the medical community for the development of novel technologies⁹, especially, medical devices¹⁰⁻¹³. As co-developers¹⁰, generators of user innovation¹², inventors in patents¹⁴ (according to Ali A and Gittelman M, inventions by teams composed of MDs have a higher rate of licensing) and as leaders in projects that solve unmet medical needs^{10, 15}. As a matter of fact, some of the successful cases in biomedical research in Brazil were created and developed by MDs. Biobrás was a joint venture between Professor Marcos dos Mares Guia, who developed the technology to produce recombinant insulin and a venture capitalist. Founded in 1971, it went public in 1980 and was acquired by Novo Nordisk in 2002. Ferrara Ophthalmics, a company created in 1999 by Dr Paulo Ferrara, developed the Ferrara rings, which are exported to several countries for the treatment of patients with keratoconus. A partnership with the University of Valladolid (IOBA) gave rise to Ferrara & Hijos, a company located at the Biotechnical Park of Boecillo (Spain). The hospital Biocor, specialized in cardiovascular diseases, with the objective to create a safe and effective device at lower costs, developed a porcine cardiac valve. The technology was bought by St Jude Medical (now Abbott).

An ecosystem for biomedical discoveries based on our strengths.

Brazil is home to sophisticated medical and scientific communities⁷. Investing in an ecosystem where research hospitals take center stage, having policies to incentivize the clinical community to engage in research and starting joint programs between basic scientists and MDs, might be a good way forward. Associating this with digital/ genomics expertise that already exists can lead to the formation of very capable multidisciplinary teams to solve unmet medical needs. SUS, with its more than 100 million patients, is a potential source of patients and data, valuable assets to the advancement and refinement of new technologies.

According to the excellent book by Clayton M Christensen and collaborators, “*The innovator’s Prescription*”, a focus on diagnostics is a good bet¹⁸. It is possible that, by not being able to afford to be part of the small group of world biotechnology leaders that compete in the very expensive drug development arena, we will approach biomedical innovation through a different perspective. Our biomedical ecosystem could indeed, have diagnostics as a major focus, a great contribution to a more sustainable health system. As mentioned above, innovation hubs were launched by two of our biggest private banks, Itaú and Bradesco. These provide cohabitation of expertise from our banking system (probably one of the most advanced in the world) and clinical diagnostic laboratories eager to innovate, a promising environment. The initiative coordinated by AC Camargo Cancer Center, with its program focusing on novel biomarkers, being connected to the diagnostic laboratory Fleury - which is in turn part of a

digital technology entrepreneurial center - may be just the right melting pot for the generation of novel diagnostics for the early detection of cancer or the stratification of patients that can benefit from immunotherapy.

Concluding remarks

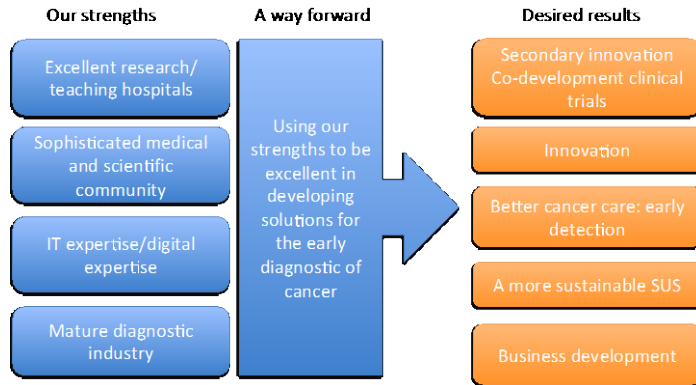
The title of this article awes the private sector involved with biomedical innovation in Brazil. It is well deserved. The entrepreneurial environment that has taken hold of the country and the new businesses created are the result of relentless work and the vision of entrepreneurs, private investors and other professionals. Nevertheless, the fundamental role of the State and many of its employees must be acknowledged. The Brazilian Development Bank (BNDES) and the Brazilian company for research and innovation (FINEP), for example, are major investors in venture capital funds dedicated to technology-based businesses, among other initiatives. The hospitals quoted above, born from initiatives from MDs and/or private associations/individuals, are now philanthropic institutions conducting successful public-private partnerships.

In order to realize our potential, there are institutional challenges ahead. A private/public effort is essential to overcome these challenges. Transforming Brazil into a more welcoming country for the execution of clinical trials is a must. Attracting foreign institutions to conduct early stage clinical trials in our hospitals is not only a business opportunity; it is a chance to establish alliances for the co-development of technologies that can lead to proprietary technology. Another problem that needs to be addressed is a new regulatory scheme related to the registration of health devices, an issue still being debated by the Brazilian regulatory agency (ANVISA). 2017 was a landmark year in the development of a sound regulatory landscape for digital health around the globe. The current guidelines (RDC 185/2001) addressing software aiming in the prevention, diagnosis, treatment of health needs an update that will provide a safe framework for business development.

Table 1

Small dedicated genomics companies		
Venture Capital investment	Company	Comments
Cventures http://www.cventures.com.br/	Neoprosecta https://neoprosecta.com/	Molecular analysis/diagnostic of microorganisms.
FinHealth http://www.finhealth.com.br/	Mendelics http://www.mendelics.com/	Pioneered clinical exome analysis in the country, leader in the diagnostic of rare diseases. Second round of venture capital.
Primatec http://www.fundoprimatec.com.br/pt-BR	Myleus http://myleus.com/	DNA sequencing and analysis of microorganisms, first investment of the Primatec fund.
SP ventures http://spventures.com.br/	Genotyping http://genotyping.com.br	Genetic tests for cardiology, oncology and genetic diseases in general.
	Tismo0 http://www.tismo0.us/pb/	Specialized in autism spectrum disorders.
	Progenética http://www.progenetica.com.br/	Diagnostics and identification of mutations associated with human diseases. Bought by Hermes Pardini.
	Genomika https://www.genomika.com.br/	Diagnostics and identification of mutations associated with human diseases. Bought by Albert Einstein Hospital.
	Gntech https://gntech.med.br/	Focus on pharmacogenetics (responses to medication for the treatment of CNS disorders).
	Idengene http://www.idengene.com.br/	Focus on cancer. The founder, an oncologist from Sirio Libanês hospital, is now a scientific member of Grupo Oncoclínicas (a big network of clinics for cancer care, divested Fir Capital).

Figure 1



References (terminar)

- 1- IBGE <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?&t=destaques>, access on 28.02.2018.
- 2- Maruyama, FM; Polli, M and Torres-Freire, C. CEBRAP, v. 36, p. 51-78, 2017
- 3- For the company Illumina, progress in oncology has been particularly impressive in Latin America and Brazil leads the business in the region. <https://www.illumina.com/company/news-center/feature-articles/growth-in-americas-region-driven-by-sequencing--clinical-markets.html>, access on 8.3.2018.
- 4- http://www.fleury.com.br/imprensa/press-release/Pages/fleury-teste-para-classificar-tumor-tot-cup.aspx?src_yr=2018, access on 8.1.2018.
- 5- Nature, 2017. Comment 551:23.
- 6- (Roper S, Ref).
- 7- (Torres CF et al 2016)
- 8- (Editorial / Research Policy 45 (2016)
- 9- (Thune T and Mina A 2016; Gittelman M, 2016)
- 10- Nelson RR et al 2011-13
- 11- Morlacchi, P and Nelson RR, 2011;
- 12- Smith SW and Skefas A;
- 13- Kesselheim A et al PLOS one).
- 14- Ali A and Gittelman M (2016)
- 15- Xu S and Kesselheim AS
- 16- (Interfarma QuintilesIMS)
- 17- (Interfarma 2016).
- 18- Chrsitensen CM, Grossman JH and Hwang J (2009) McGraw Hill.