

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Inovação aberta e o processo de Pesquisa e Desenvolvimento de
novas terapias**

Rachel Pereira Trunk

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2021

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	7
3. MATERIAL E MÉTODOS	7
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	7
4.1 O processo de Pesquisa e Desenvolvimento Tradicional.....	7
4.2 As causas da baixa produtividade do P&D Tradicional e suas limitações para a sustentabilidade da inovação	8
4.3 A Inovação aberta.....	11
4.4 A Inovação aberta na indústria farmacêutica	12
4.4.1 Exemplos de inovação aberta na indústria farmacêutica	13
4.4.1.1 Modelo tradicional de parceria indústria-Academia	13
4.4.1.2 Centros de excelência acadêmica	14
4.4.1.3 Co-criação e investimento em startups.....	16
4.4.1.4 <i>Open Source</i>	19
4.4.1.4.1 <i>The Medicines for Malaria Venture</i>	20
4.4.1.4.2 <i>The Global Alliance for Tuberculosis Drug Development</i>	20
4.4.1.4.3 <i>Drugs for Neglected Diseases Initiative</i>	20
4.4.1.5 <i>Crowdsourcing</i>	21
4.4.1.5.1 Eli Lilly	21
4.4.1.5.2 Bayer HealthCare	22
4.4.1.5.3 AstraZeneca	23
4.4.1.6 Modelo de risco compartilhado	24
4.4.1.7 Centros de inovação.....	25
4.4.1.7.1 Bayer HealthCare	26
4.4.1.7.2 Johnson & Johnson	26
4.5 Perspectivas	27
5. CONCLUSÃO.....	30
6. BIBLIOGRAFIA	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AZ	AstraZeneca
CTI	<i>Centers of Therapeutic Innovation</i>
DNDI	<i>Drugs for Neglected Diseases Initiative</i>
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations</i>
ELF	<i>European Lead Factory</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G4T	<i>Grants4Targets</i>
GSK	GlaxoSmithKline
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTS	<i>High-throughput screening</i>
IA	Inovação aberta
ID	Identificação
IMI	<i>Innovative Medicines</i>
IPO	<i>Initial Public Offering</i>
J Labs	Janssen Labs
J&J	Johnson & Johnson
MMV	<i>Medicines for Malaria Ventures</i>
NME	<i>New Molecular Entity</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PD ²	<i>Phenotypic Drug Discovery Initiative</i>
PPP	Parceria Público-Privado
R&D	<i>Research and development</i>
ROI	Retorno sobre o Investimento
SME	<i>Small and medium-sized enterprises</i>
TD ²	<i>Target Drug Discovery</i>
UCSF	Universidade da Califórnia em São Francisco
VAL	Validação
WIP	<i>Work in progress</i>

RESUMO

TRUNK, R.P. **Inovação aberta e o processo de Pesquisa e Desenvolvimento de novas terapias**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica, Inovação aberta, Pesquisa e Desenvolvimento

INTRODUÇÃO: A indústria farmacêutica está sob crescente pressão de uma série de fatores externos, incluindo perdas de receita devido à expiração de patentes e requisitos regulatórios mais exigentes. Para superar esses desafios e garantir o lançamento sustentável de terapias como meio de evitar os possíveis impactos na saúde e qualidade de vida da população, as empresas farmacêuticas estão adotando diferentes estratégias de inovação aberta. **OBJETIVO:** Este trabalho objetiva apresentar os resultados de uma revisão bibliográfica sobre as diferentes iniciativas de inovação aberta implementadas pela indústria farmacêutica e seus potenciais benefícios em aumentar a produtividade do processo de Pesquisa e Desenvolvimento de novas terapias como meio de evitar uma lacuna na inovação do setor. **MATERIAL E MÉTODOS:** A pesquisa bibliográfica focou em artigos publicados nos últimos 15 anos e foi conduzida nas bases de dados do *PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo* e *ScienceDirect*. Foram selecionados artigos que envolvem discussões sobre o processo de Pesquisa e Desenvolvimento, a indústria farmacêutica e a inovação aberta. **RESULTADOS:** Os resultados revelaram que o processo tradicional de P&D adotada pela indústria farmacêutica apresenta várias limitações que culminam na baixa produtividade. Em contrapartida, todas as diferentes iniciativas de inovação aberta apresentam resultados positivos. Além disso, foi identificado que a maioria dos estudos focam nas etapas iniciais do processo de inovação. Também foram observados fatores restritivos para a adoção de abordagens mais abertas pelo setor, incluindo, principalmente, fatores culturais de controle e gestão. **CONCLUSÃO:** Todas as diferentes iniciativas de inovação aberta apresentam vantagens. Um modelo único e ideal não existe. A escolha consciente e baseada na cultura e no objetivo da empresa é a melhor estratégia para alcançar o sucesso na implementação. Ainda assim, o engajamento da indústria farmacêutica com a inovação aberta é limitado. Para explorar plenamente o potencial da inovação aberta, o setor necessita passar por uma transformação cultural sustentada por um modelo de gestão que garanta uma verdadeira entrega de valor para a saúde e qualidade de vida da população.

1. INTRODUÇÃO

A inovação fundamenta e fortalece a indústria farmacêutica desde muito tempo e pode ser considerada como um aspecto fundamental para o desenvolvimento de diversas terapias que melhoram a saúde e a qualidade de vida da população (MUNOS, 2009).

Atualmente, várias doenças e necessidades médicas são tratadas e gerenciadas de forma eficaz devido ao lançamento de diferentes medicamentos pelo setor (MUNOS, 2009; PAUL et al., 2010). Nesse contexto, a indústria farmacêutica sempre alocou valores acima do mercado em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (KHANNA, 2012), ocupando o segundo lugar entre os setores que mais investem, aproximadamente 17% dos lucros (FINANCIALNEWSMEDIA, 2019; INVESTOPEDIA, 2019). Globalmente, os investimentos em P&D do setor cresceram 6,5% de 2017 para 2018, somando um valor de, aproximadamente, 179 bilhões de dólares em 2018. Além disso, há uma expectativa de crescimento de 3% ao ano, estimando um total de 213 bilhões de dólares em 2024 (EVALUATE, 2019). Mesmo assim, a produtividade da indústria farmacêutica vem diminuindo (CUATRECASAS, 2006; KHANNA, 2012; MUNOS, 2009). O Retorno sobre investimento (ROI) das 12 maiores empresas farmacêuticas apresentou o menor nível em 9 anos, 1,9% em 2018, comparado a 10,1% em 2010 (SINGH, 2019).

Esse cenário destaca os grandes desafios enfrentados pela indústria farmacêutica que ameaçam o lançamento de novas terapias (LEE; YOO, 2019; PAUL et al., 2010). Entre eles salientam-se as maiores pressões externas, a redução dos lucros e da perspectiva de crescimento do setor, os requerimentos regulatórios mais exigentes e o envelhecimento da população (KHANNA, 2012; LAMATTINA, 2011; PAUL et al., 2010; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Em relação a lucratividade do setor, a queda das patentes, juntamente com o aumento das prescrições de genéricos, estima uma perda nas vendas de 198 bilhões de dólares entre 2019 a 2024 (EVALUATE, 2019). Como resultado há a diminuição do capital investido em novas pesquisas e, conseqüentemente, a ameaça em gerar uma vacância de novas terapias no portfólio das empresas (EVALDSSON; LJUNGDAHL; SUTER, 2012; KHANNA, 2012; PAUL et al., 2010). Um aspecto fundamental para esse problema é a redução no número e na taxa de aprovação de novas moléculas inovadoras. Entre os anos de 2005-2010 houve uma queda de 50% na aprovação de

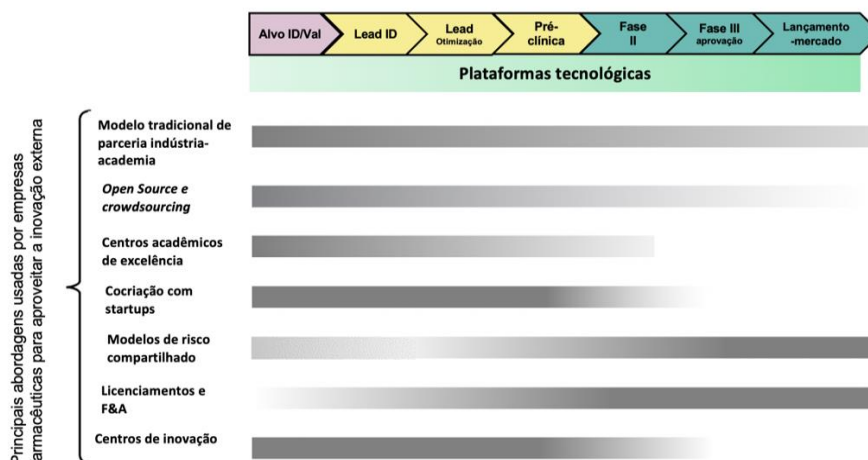
NME (New Molecular Entity) pela FDA e outras agências regulatórias (PAUL et al., 2010). Estima-se que de 2008 a 2017 foram aprovados uma média de 31 novos fármacos por ano (FDA, 2017), sendo apenas 17% considerados de primeira linha (2009). Na perspectiva comercial, o número de lançamentos com potencial de geração de lucro, em cima da porcentagem gasta no P&D, têm caído drasticamente (PAUL et al., 2010), apenas 29% das aprovações alcançaram a marca de *blockbuster* em 2014 (MULLARD, 2015).

Alguns fatos indicam que o modelo de P&D tradicional adotado pela indústria farmacêutica está no limite da sustentabilidade. Dentre eles, pode-se citar o aumento contínuo do custo de lançamento de um novo medicamento, mensurado em até 2,1 bilhões de dólares em 2017 (SINGH, 2019). Assim, a redução do número de NMEs inovadoras, somado a queda nos lucros devido à competição com genéricos e, ainda, a diminuição do tempo de exclusividade de mercado de novos medicamentos (PAUL et al., 2010) – de 10 anos, em 1970, para 1,2 anos para terapias de primeira linha, reduzem as perspectivas para o limite da sustentabilidade (SINGH, 2019). Com isso, melhorar a produtividade do P&D é crítico para manter um nível satisfatório de inovação como meio de superar as pressões externas e, assim, garantir o lançamento substancial e sustentável de terapias que assegurem a qualidade de vida da população, sem desencadear gastos insustentáveis (PAUL et al., 2010).

A necessidade de tratamentos inovadores de maior qualidade e custo-efetivos se intensifica quando se analisa o impacto na saúde e bem-estar da população e nas demandas socioeconômicas. Entre os anos de 1986 a 2000 o aumento de 2 anos de expectativa de vida é 40% consequente da introdução de novos fármacos (PAUL et al., 2010). No entanto, o envelhecimento da população, o aumento do número de pacientes diabéticos e da obesidade infantil, indica um risco de diminuir a expectativa de vida e aumentar os custos do Sistema de Saúde (EVALUATE, 2019). Além disso, há de se considerar o efeito causado pela atual negligência de doenças consideradas não rentáveis (EVALDSSON; LJUNGDAHL; SUTER, 2012). Por fim, é imaginável o potencial impacto na saúde da população consequente do atraso ou do não lançamento de terapias para doenças cada vez mais complexas (PAUL et al., 2010).

Diante desse cenário desafiador, o setor farmacêutico tem adotado diferentes estratégias para modificar e complementar os modelos tradicionais de negócio, com o objetivo de aumentar a produtividade do P&D (KHANNA, 2012; PAUL et al., 2010). Entre elas, há uma série de abordagens de inovação aberta sendo exploradas e que cobrem toda a cadeia de valor do processo. Desde modelos tradicionais de parcerias indústria-Academia, licenciamento, fusões e aquisições, até novos formatos como *crowdsourcing*, *open source*, centros acadêmicos de excelência, co-criação e investimento em startups, modelos de risco compartilhado e centros de inovação (KHANNA, 2012; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Um resumo dos tipos de abordagens e suas coberturas na cadeia de valor do P&D pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Modelos variados de inovação aberta e a cobertura na cadeia de valor do P&D



Fonte: Adaptado de Wang, Plump e Ringel (2015)

O modelo tradicional de parceria entre a indústria farmacêutica e a Academia se fundamenta no propósito compartilhado de melhorar a saúde humana. Essa colaboração se caracteriza pela complementaridade das forças da indústria farmacêutica - excelência no processo de desenvolvimento de medicamentos e na medicina translacional - e da Academia - experiência em descobertas revolucionárias. Assim, as empresas farmacêuticas oferecem investimentos e recursos em troca do conhecimento e da contribuição nas pesquisas que acontecem dentro das universidades. Há ainda a possibilidade de alianças estratégicas em larga escala, isto é, firmar contratos em nível institucional entre as indústrias e uma ou mais

universidades, com a eventual alocação de cientistas dos laboratórios farmacêuticos na academia. Essa parceria é denominada de "Centros Acadêmicos de Excelência". Além disso, os modelos de licenciamento, aquisições e fusões continuam a ser uma alternativa de estratégia externa para impulsionar portfólios escassos, os quais apresentaram crescimento nos últimos anos (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Outra abordagem é o *Crowdsourcing*. Fundamentado em interesses mútuos, ele consiste na criação de concursos pela indústria farmacêutica que incentivam a participação de pesquisadores e cientistas a submeter propostas e/ou ideias. Em retorno, eles recebem direito e acesso a ferramentas, reagentes e conhecimento em desenvolvimento de fármacos, além do potencial colaborativo a longo prazo (KHANNA, 2012). Já no *Open Source*, qualquer indivíduo pode participar da criação e desenvolvimento de um projeto e, posteriormente, compartilhar os resultados, muitas vezes, não monetário. Ele permite às empresas farmacêuticas acessar o conhecimento e ideias do ecossistema externo para solucionar problemas e desenvolver tecnologias, impulsionando a inovação (SCHUHMACHER et al., 2018).

Um modelo emergente de parceria são os de co-criação e investimento em startups, no qual a indústria, além do investimento, contribui com ativos e orientação. Isso possibilita influenciar as startups em direção às necessidades da companhia, além de acessar a agilidade e de aproximar de grandes ideias (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Encontram-se também iniciativas de risco compartilhado entre diferentes indústrias farmacêuticas ou entre elas e instituições públicas, com o objetivo de co-desenvolver potenciais candidatos clínicos compartilhando os custos e os riscos (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Por último, uma nova abordagem de colaboração externa são os Centros de inovação. Caracterizados como centros regionais, são construídos pela indústria farmacêutica em locais estratégicos para facilitar, através da proximidade física, a colaboração entre potenciais parceiros e representantes locais, oferecendo uma vantagem competitiva de pilotar parcerias e contratos (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Logo, diante do cenário desafiador e da conseqüente urgência de evitar uma possível lacuna na inovação do setor farmacêutico e seus impactos na saúde da população, esse trabalho analisou o potencial dos diferentes modelos de inovação aberta adotadas

pela indústria farmacêutica como meio de aumentar a produtividade do processo de Pesquisa e Desenvolvimento de novas terapias.

2. OBJETIVOS

Este projeto tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o potencial benefício da adoção de estratégias de inovação aberta no aumento da produtividade do processo de Pesquisa e Desenvolvimento de novas terapias como meio de preencher a lacuna da inovação.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para a revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados da *PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo* e *ScienceDirect*. A pesquisa foi realizada por meio da seleção de artigos dentro do período de 2006 a 2021. As palavras chaves utilizadas, em português e inglês, respaldadas pelos sinônimos da plataforma DeCS/MeSH, foram: indústria farmacêutica, Inovação, *Open Innovation*, R&D, *Crowdsourcing*, Parcerias Público-Privadas, *Open Source*.

Após a exclusão das duplicatas, a seleção inicial foi realizada através da revisão dos títulos e dos resumos de cada artigo. Trabalhos que não apresentaram relação com Inovação Aberta, Pesquisa e Desenvolvimento ou com a indústria farmacêutica foram excluídos.

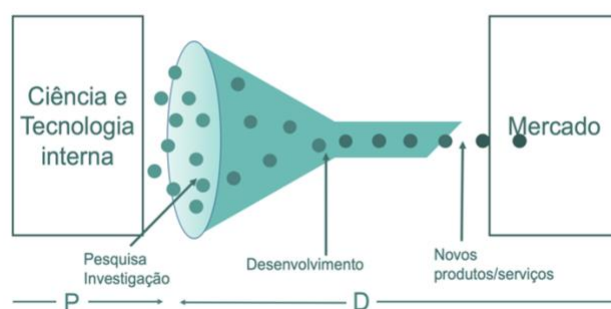
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 O processo de Pesquisa e Desenvolvimento Tradicional

O modelo de negócio tradicional da indústria farmacêutica é fundamentado em elevados investimentos em P&D, confidencialidade, controle, propriedade intelectual defensiva (EVALDSSON; LJUNGDAHL; SUTER, 2012) e na métrica do retorno sobre investimento. Com isso, o processo de inovação é centralizado (SCHUHMACHER et al., 2018). Isto é, as pesquisas internas levam a produtos desenvolvidos internamente que serão distribuídos pela própria empresa. Portanto, esse método é fechado: os projetos

só podem começar de uma maneira, no início, e só podem sair de uma forma, entrando no mercado (CHESBROUGH; VANHAVERBEKE; WEST, 2006). A figura 2 representa o processo de integração vertical que caracteriza o modelo tradicional de P&D, onde os projetos são originados apenas da ciência e tecnologia interna. Durante o processo alguns deles são suspensos e outros seguem para as demais fases. Por fim, apenas alguns chegam ao mercado (SCHUHMACHER et al., 2018).

Figura 2 - Sistema fechado de inovação



Fonte: Adaptado de Schuhmacher *et al.* (2018)

Em relação a avaliação de performance, a eficiência do processo de P&D é tradicionalmente mensurada através de indicadores que focam, principalmente, nas fases após a identificação do candidato clínico, como por exemplo o número e o custo por lançamento. Com isso, dependem de análises retrospectivas do processo inteiro, desde a ideação até comercialização (CARROLL et al., 2017).

4.2 As causas da baixa produtividade do P&D Tradicional e suas limitações para a sustentabilidade da inovação

A produtividade da Pesquisa e Desenvolvimento de novas terapias é definida como a junção entre a eficiência e a efetividade do processo. A eficiência é a habilidade de traduzir os investimentos, ideias e capital, em resultados esperados, como a aprovação regulatória e o lançamento. Já a efetividade se caracteriza pela capacidade de produzir resultados com qualidades desejáveis, como por exemplo, valor comercial e médico. Logo, um processo eficiente é aquele que consegue gerar novas terapias com o menor custo, dentro do período desejado. E um P&D efetivo fornece maior valor para o

paciente através de medicamentos inovadores com informações de qualidade (PAUL et al., 2010).

Diante dessa definição, a produtividade do P&D pode ser representada por uma função de diferentes fatores: o número de pesquisas científicas e clínicas em andamento, a probabilidade de sucesso e o possível valor comercial e médico, dividido pelo tempo e custo de determinado ciclo definido. A equação 1 representa a relação entre as variáveis:

$$P \propto \frac{WIP \times p(TS) \times V}{CT \times C}$$

Equação 1: Produtividade como uma função do número de pesquisas (WIP), probabilidade de sucesso, valor, ciclo de tempo e custo. Abreviações: WIP, *work in progress*, p(TS), probabilidade da taxa de sucesso, V, valor, CT, ciclo de tempo, C, custo.

A análise da produtividade do modelo tradicional de P&D demonstra que aproximadamente 63% dos custos de cada NME lançado é proveniente da etapa de desenvolvimento clínico, dos quais 53% são da fase II ao lançamento (excluindo as fases prévias da seleção do alvo) (PAUL et al., 2010). Além dos elevados gastos com os testes clínicos, o custo com recursos humanos e cientistas de alta qualificação também aumenta os valores brutos do processo de P&D (SCHUHMACHER et al., 2013).

Um fator crucial desse cenário é o fato dos estudos de fase II se destacarem como os de maior vulnerabilidade. Nos anos de 2008-2009 a taxa de sucesso observado foi de apenas 18%, salientando que, aproximadamente, 70% das causas estariam relacionadas a desafios técnicos (eficácia clínica insuficiente, falta de diferenciação competitiva e problemas de segurança) (KHANNA, 2012).

Logo, a baixa taxa de sucesso das fases clínicas é decisiva para os altos custos do processo. Entre 2011 a 2020, previa-se que apenas 8% das NMEs selecionadas na fase pré-clínica seguiriam para o lançamento (BIO, QLS, 2021). Dessa maneira, são necessárias 9 moléculas na fase clínica para lançar um único NME por ano (PAUL et al., 2010). Esses números, entretanto, raramente são atingidos até pelas maiores empresas farmacêuticas, o que demonstra a carência de um número de pesquisas

suficiente durante todas as etapas do P&D, principalmente na fase inicial (KHANNA, 2012; MULLARD, 2011).

Essa situação é piorada pelo fato de o tempo médio do P&D de um novo NME ser de, aproximadamente, 13,5 anos, sem considerar a etapa inicial de identificação e validação do alvo terapêutico (PAUL et al., 2010). Um agravante da duração do processo foi o aumento da rigidez regulatória observada nos últimos anos, que desencadeou no tempo médio - entre a fase clínica e a aprovação - de 95 meses a partir dos anos 2000, contra 77 meses observados em 1900 (EVALDSSON; LJUNGDAHL; SUTER, 2012; KHANNA, 2012).

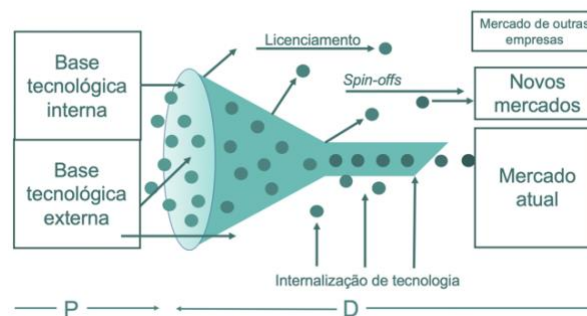
Outro fator que restringe o processo tradicional e fortalece a baixa produtividade é a tradição do modelo de negócio baseado na estratégia dos *blockbusters*. Isto é, apenas produtos com vendas de mais de 1 bilhão de dólares por ano são viabilizados (TRALAU-STEWART et al., 2009), o que gera a descontinuação de diversas pesquisas e a consequente perda dos possíveis resultados com valor para pacientes, médicos e até fontes pagadoras (PAUL et al., 2010). Assim, a falta de um número de pesquisas suficiente, juntamente com a duração do processo atual de P&D, indica uma provável lacuna substancial no portfólio da indústria farmacêutica incapaz de ser preenchida apenas pelo modelo tradicional (PAUL et al., 2010), tornando-o cada vez mais limitado e dependente de inovação (KHANNA, 2012; LAMATTINA, 2011).

Por fim, a análise geral do modelo tradicional demonstra que os gastos operacionais com o P&D não são distribuídos de maneira apropriada entre as várias fases do processo. Isto é, grande parte dos recursos são alocados apenas nas etapas finais de desenvolvimento de candidatos, os quais apresentam baixas taxa de sucesso e pouco suporte após o lançamento do medicamento no mercado. Essa má gestão dos recursos é destacada como um dos principais agravantes dos desafios enfrentados pelas empresas farmacêuticas (PAUL et al., 2010). Logo, um modelo gerenciado e sustentado por uma tradição que limita as oportunidades de novas pesquisas (EVALDSSON; LJUNGDAHL; SUTER, 2012) não contempla as necessidades da indústria farmacêutica de aumentar a produtividade do negócio ao endereçar doenças mais complexas e raras (afetam menos de 200 mil pessoas) (SCHUHMACHER et al., 2018; TRALAU-STEWART et al., 2009).

4.3 A Inovação aberta

O conceito de inovação aberta foi introduzido por Henry Chesbrough e inicialmente aplicado no setor de tecnologia de *hardware* e *software*. Posteriormente expandiu para diferentes indústrias, academias e governos, como meio de estimular a inovação. Segundo o autor, há um contínuo entre modelos completamente abertos e totalmente fechados onde o grau de abertura dependerá de fatores internos e externos que afetam cada empresa, como a propriedade intelectual e as regulamentações (CARROLL et al., 2017). Diferente do modelo tradicional de P&D, no qual todo conhecimento é internalizado e controlado pela empresa, a inovação aberta propõe que as organizações podem e devem usar ideias externas, bem como internas, e caminhos internos e externos para o mercado, como meio de acelerar a inovação (CHESBROUGH; VANHAVERBEKE; WEST, 2006). A figura 3 representa esse modelo onde os projetos podem se originar de diferentes fontes de tecnologia, as quais também podem entrar no processo durante vários estágios. Por fim, os resultados chegam ao mercado de diversas maneiras e em canais de vendas variados (SCHUHMACHER et al., 2018).

Figura 3 - Sistema aberto de inovação



Fonte: Adaptado de Schuhmacher *et al.* (2018)

A Inovação aberta pode ser caracterizada de três maneiras, como representado na Figura 4. A primeira delas é o *Inbound* ou *Outside-in*, que é o estabelecimento de relações para acessar competências técnicas e científicas externas. O *Outbound* ou *Inside-out* representa tecnologias não utilizadas na empresa que são adquiridas por organizações externas cujos modelos de negócios são mais adequados para

comercializá-las, como a venda de propriedade intelectual ou transferência de tecnologia (MICHELINO et al., 2015; WASS; VIMARLUND, 2016). E o Processo acoplado - junção do *Inside-out* e *Outside-in* – realizado através do estabelecimento de alianças com parceiros externos (WASS; VIMARLUND, 2016).

Figura 4 - Os três tipos de Inovação Aberta



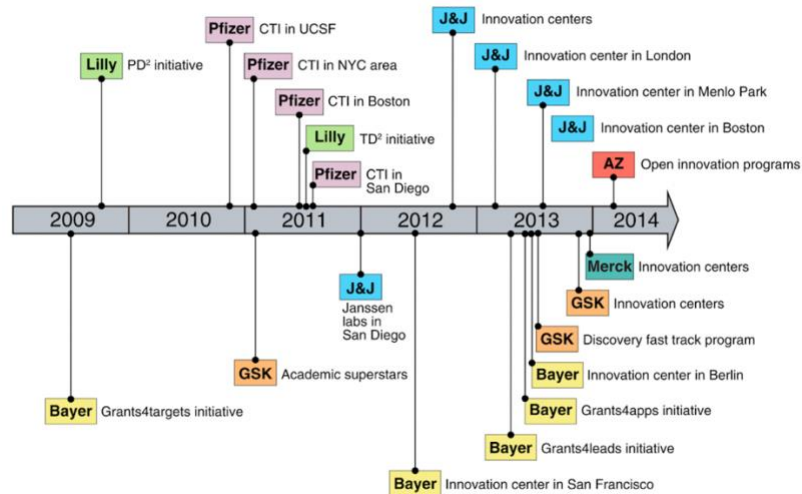
Fonte: Adaptado de Evaldsson, Ljungdahl e Suter (2012)

4.4 A Inovação aberta na indústria farmacêutica

Apesar do setor farmacêutico ser um ambiente altamente regulamentado e caracterizado por uma propriedade intelectual extremamente privada (CARROLL et al., 2017) (possíveis entraves para a adoção de abordagens de inovação aberta), são observadas várias iniciativas sendo adotadas pelas empresas farmacêuticas como estratégia para aumentar a produtividade do P&D (SCHUHMACHER et al., 2018; SHERIDAN, 2011).

A figura 5 traz um recorte desse cenário das diferentes abordagens implementadas pela indústria farmacêutica. Na sessão seguinte, detalham-se algumas delas, juntamente com seus respectivos resultados e potenciais benefícios.

Figura 5 - Cronograma de algumas iniciativas de inovação aberta adotadas pela indústria farmacêutica



Fonte: Wang, Plump e Ringel (2015)

4.4.1 Exemplos de inovação aberta na indústria farmacêutica

4.4.1.1 Modelo tradicional de parceria indústria-Academia

Entre os anos de 1998 e 2007, mais de 50% dos NMEs com novos mecanismos e, aproximadamente, 70% dos medicamentos órfãos aprovados, originaram dentro de universidades ou pequenas *biotechs* (KNELLER, 2010). De fato, grande parte das pesquisas básicas e das descobertas revolucionárias que geram novas terapias, acontecem dentro das universidades. Isso porque elas se destacam por apresentar conhecimento profundo do mecanismo e das diferentes vias de ação das doenças, possuem experiência com dados e plataformas tecnológicas assim como prática na identificação de alvos e testes de hipóteses (TRALAU-STEWART et al., 2009; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Por outro lado, para transformar as descobertas iniciais em terapias e comprovar a relevância de seus achados para a saúde humana, a Academia conta, historicamente, com a experiência da indústria farmacêutica nas áreas de medicina translacional, estratégia comercial, propriedade intelectual, descoberta e desenvolvimento de medicamentos e testes e validação de alvos terapêuticos (KHANNA, 2012; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Conseqüentemente, várias parcerias entre empresas farmacêuticas e universidades no desenvolvimento de diversos projetos são

observadas. Como por exemplo, os estudos sobre o anticorpo TNF- α originados no *Kennedy Institute*, *Imperial College* e *Cambridge Antibody Technology*, que através da indústria farmacêutica, resultaram em medicamentos *blockbusters* para tratamento de artrite reumatoide e psoríase (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) (KHANNA, 2012; TRALAU-STEWART et al., 2009). Assim, como estratégia de redução de custos, a maioria das empresas farmacêuticas estão diminuindo o foco e os investimentos internos nas pesquisas básicas iniciais e realizando grandes reduções nos departamentos de P&D, sendo Merck, AstraZeneca e Pfizer os maiores exemplos (SCHUHMACHER et al., 2018; TRALAU-STEWART et al., 2009; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

4.4.1.2 Centros de excelência acadêmica

Os modelos mais tradicionais da parceria indústria-academia tendem a ser específicos para um projeto ou área terapêutica (TRALAU-STEWART et al., 2009) e se caracterizam pelo trabalho independente das partes, sustentado em seus respectivos pontos fortes (KHANNA, 2012). Entretanto, diferenças culturais levaram a excessivos investimentos em tecnologias de interesse limitado para a indústria e outras associações e, conseqüentemente, resultaram em novos alvos terapêuticos na lacuna translacional (TRALAU-STEWART et al., 2009). Além disso, o agravamento da baixa produtividade e da complexidade das doenças crônicas têm estimulado as grandes empresas farmacêuticas a irem além dos modelos tradicionais de parcerias externas (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Somado a esse fator, a redução mundial dos investimentos do governo e das agências privadas impulsionaram a Academia a renovar e simplificar sua abordagem de parceria com a indústria para facilitar o suporte à pesquisa (KHANNA, 2012).

Com isso, a barreira entre a Academia e a indústria farmacêutica está cada vez mais permeável (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). As novas iniciativas de parceria encontradas nos últimos anos apresentam um perfil mais estratégico e de larga escala, com relações mais profundas e de contínua colaboração (KHANNA, 2012; TRALAU-STEWART et al., 2009; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Para as empresas, essa é uma estratégia para fortalecer e firmar contratos de parceria a longo prazo, com mais de um projeto pontual, garantindo acesso às melhores instituições e ao melhor da

ciência e tecnologia, diminuindo assim os investimentos internos em P&D na pesquisa básica. Em contrapartida, a Academia prevê facilitar os investimentos, acesso a recursos e experiência comercial e de desenvolvimento e, por fim, acelerar a tradução das pesquisas em terapias (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

O exemplo de escopo mais abrangente são os Centros de Inovação Terapêutica (*Centers of Therapeutic Innovation* (CTI)) da Pfizer (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Lançados em 2010, através de um modelo colaborativo entre instituições acadêmicas e cientistas, eles têm como objetivo acelerar a transformação de hipóteses em terapias de grande potencial para os pacientes com necessidades ainda não atendidas (PFIZER CTI, 2020; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Um fator essencial que diferencia esse modelo dos mais tradicionais é o fato do sucesso ser fundamentado na necessidade de uma estrutura colaborativa e não apenas no licenciamento de ideias específicas e comercialmente viáveis. Isto é, o estabelecimento de um relacionamento próximo entre a empresa e a Academia, através do desenvolvimento conjunto entre seus cientistas, e do compartilhamento de recursos, da tomada de decisão e da propriedade intelectual (GUDIENSEN et al., 2008; PFIZER CTI, 2020). Até abril de 2020, o CTI da Pfizer iniciou noventa e cinco projetos, com vinte e um em andamento e sete candidatos a novo fármaco em fase clínica, estando três em fase II. Com operações em quatro locais diferentes - São Francisco, San Diego, Boston e Nova York - o CTI da Pfizer conta com mais de vinte instituições globais parceiras, como a Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF) e a Universidade de Boston (PFIZER CTI, 2020).

Outros exemplos de uma rede de colaboração mais abrangentes são: (i)Parceria entre GSK, AstraZeneca e a Universidade de Manchester para fundação do "*Manchester Centre for Inflammation Research*", que objetiva transformar a pesquisa básica em novas terapias para doenças inflamatórias; (ii)Bayer e UCSF, um acordo geral de dez anos de parceria em P&D; (iii)Sanofi e UCSF para pesquisa em trauma cerebral, oncologia e diabetes (KHANNA, 2012; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Todos esses modelos reforçam o crescimento da tendência de reduzir os custos internos com P&D nas etapas mais iniciais, e apresentam uma oportunidade de aumentar a taxa de sucesso através da ampliação do número de opções de novos candidatos a fármaco (KHANNA, 2012).

Entretanto, um dos grandes desafios desse modelo é a diferença cultural e de prioridade entre os parceiros. A Academia necessita que as descobertas de fase inicial sejam publicadas o quanto antes, uma vez que a publicação é a principal métrica de sucesso e é essencial para progressão na carreira. Em contrapartida, a indústria farmacêutica procura proteger o investimento através da propriedade intelectual. Esse conflito exige um processo de gerenciamento delicado das prioridades e o estabelecimento de acordos de colaboração que garantam tanto a possibilidade de publicação, quanto o tempo necessário de avaliação do potencial de patente (SCHUHMACHER et al., 2018; TRALAU-STEWART et al., 2009). Além disso, essa estratégia é vulnerável às forças do mercado, como a fusão entre diferentes empresas farmacêuticas, o que pode levar à mudança de foco e estratégia e, conseqüentemente, à rescisão da parceria (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Para que esses modelos funcionem eles precisam ser flexíveis, receber investimento adequado de diferentes parceiros e recompensar a todos os participantes (TRALAU-STEWART et al., 2009).

4.4.1.3 Co-criação e investimento em startups

As startups de biotecnologia também são reconhecidas por várias aprovações de novas terapias de primeira escolha e/ou de doenças órfãs (KNELLER, 2010). Em 2018, aproximadamente metade dos medicamentos aprovados originaram de pequenas biofarmacêuticas (GEILINGER; LEO, 2019). Entretanto, atualmente, a taxa de sucesso da descoberta de novas terapias está baixa tanto para grandes quanto para pequenas empresas, como as startups. Para as grandes companhias, alguns fatores internos podem agravar esse cenário. Por exemplo, processos engessados, cultura hierárquica corporativa e pressão por sucesso imediato, que culminam na falta de comprometimento a longo prazo e, conseqüentemente, em decisões que priorizam a maior quantidade de moléculas no *pipeline* clínico, mesmo com perfil não favorável, depreciando a qualidade do portfólio (KHANNA, 2012).

Já as startups, apesar de serem reconhecidas pelo comprometimento a longo prazo, maior flexibilidade e processos menos burocráticos, sofrem pela falta de investimento inicial que sustente testes primordiais e decisivos para o avanço apenas de candidatos

ideais para as fases clínicas. Isso resulta em alvos com maior probabilidade de falha devido a necessidade de conseguir resultados rápidos para garantir investimentos de sobrevivência (KHANNA, 2012).

Assim, para trazer novas terapias para os pacientes, modelos mais colaborativos entre startups e grandes empresas farmacêuticas são adotados para aumentar a probabilidade de sucesso no desenvolvimento de novos medicamentos. Neles, a indústria farmacêutica se destaca pela experiência e conhecimento do processo de desenvolvimento de novas terapias, enquanto as pequenas empresas contribuem com a geração de ideias inovadoras (MELCHNER VON DYDIOWA; VAN DEVENTER; COUTO, 2021). Essa parceria se caracteriza, portanto, pelo compartilhamento dos riscos e das tecnologias como meio de validar alvos terapêuticos e lançar novos medicamentos (KHANNA, 2012).

As tendências mais recentes apresentam não somente investimentos financeiros, mas também acesso a recursos, conselhos e plataformas tecnológicas. Com isso, as startups economizam anos de arrecadação de recursos e, por outro lado, a indústria farmacêutica se beneficia da eficiência e flexibilidade delas (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Nesse contexto, várias empresas farmacêuticas estão fundando seus próprios fundos de investimento de risco (*venture capital*) ou aumentando sua participação nos já existentes para ampliar o fomento de ideias inovadoras (KHANNA, 2012). A colaboração pode ocorrer em diferentes etapas de desenvolvimento da startup e de várias maneiras, como destacado na Figura 6 (MELCHNER VON DYDIOWA; VAN DEVENTER; COUTO, 2021). Alguns exemplos de agentes podem ser observados no quadro 1.

Figura 6 - Envolvimento das grandes empresas farmacêuticas durante o ciclo de vida da startup



Fonte: Adaptado de Melchner Von Dydiowa, Van Deventer e Couto (2021)

Quadro 1 - Exemplos de agentes em diferentes estágios da vida da startup

Fase	Descrição	Exemplos
Ideação	Foco na geração de ideia e na fase embrionária	Biogeneration Ventures: fundo de investimento focado em empresas em fase inicial. Apresenta Eli Lilly e Bristol Myers Squibb como investidores.
Desenvolvimento	Foco nos testes e na validação para acelerar ideias iniciais	Atlas Ventures, Forbion, Aretus, Lilly-Mirror Fund, Third Rock, Velocity Pharma Development, Astra-Medimmune, Biopoints Alliance.
Saída	Foco nas fases finais de aprovação da molécula	Sofinnova Ventures, apresenta 48 IPOs e 20 aprovações de medicamentos pelo FDA.

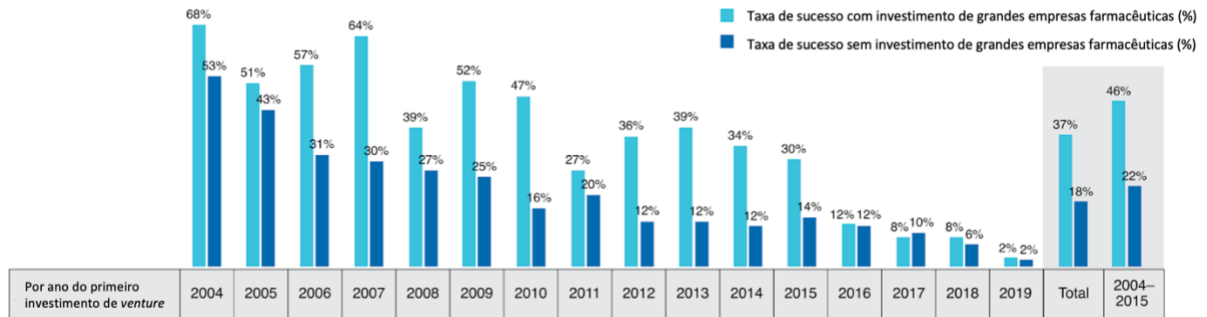
Fonte: Wang, Plump e Ringel (2015); Biogeneration Ventures (2021); Sofinnova Investments (2021)

Sob o programa “*Mirror Portfolio*”, a Eli Lilly investe aproximadamente 20% em capital (juntamente com outros fundos de investimento) e oferece acesso a candidatos e alvos terapêuticos do portfólio de desenvolvimento interno. Apresenta, também, um braço da organização com uma estrutura de gerenciamento mais eficiente destinado a parcerias com startups (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Outro exemplo é o programa “*Sunrise*” da Sanofi que, juntamente com outros fundos de investimento, como a Third Rock Ventures, objetiva co-investir em startups, através de capital, recursos e compartilhamento de diferentes conhecimentos (KHANNA, 2012; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Roche, Bayer e GSK são outras empresas que se destacam nesse modelo de parceria (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). A GSK, juntamente com a Avalon Ventures, construiu um fundo de US\$ 495 milhões para investir em startups de biotecnologia, o qual nos primeiros anos fundou 3 novas empresas: Sitari, Silarus Therapeutics e Thyitope (MELCHNER VON DYDIOWA; VAN DEVENTER; COUTO, 2021).

No geral, as análises das interações atuais demonstram que acordos formais entre startups e grandes empresas farmacêuticas aumentam a probabilidade de sucesso das primeiras - considerando sucesso como: receber investimentos, êxito em IPO, aquisições e licenciamentos ou ter um medicamento aprovado - em uma taxa de sucesso de 18% para 37%, como apresentado na Figura 7. Destaca-se também o

aumento na probabilidade de sucesso tanto na fase pré-clínica (de 19% para 25% na taxa de sucesso) quanto na fase clínica (de 32% para 38%). Em relação aos quatro últimos anos, se observa a demora padrão entre o primeiro financiamento de risco e o resultado (MELCHNER VON DYDIOWA; VAN DEVENTER; COUTO, 2021).

Figura 7 - Taxa de sucesso das startups com e sem investimento das grandes empresas farmacêuticas



Fonte: Adaptado de Melchner Von Dydiowa, Van Deventer e Couto (2021)

Por fim, essa estratégia permite que a indústria farmacêutica tenha acesso a potenciais ideias que resultarão em novas terapias, sem os elevados custos fixos em projetos internos. Além disso, ela consegue compartilhar os riscos de investimento com outros fundos de risco (*venture capital*) e se beneficiar da flexibilidade e agilidade das startups para testar hipóteses mais rapidamente. Isso resulta em um modelo mais custo-efetivo de inovação que permite, também, o desenvolvimento de áreas que seriam comercialmente inviáveis para apenas um investidor (doenças órfãs e mais complexas) (TRALAU-STEWART et al., 2009; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

4.4.1.4 **Open Source**

O *Open source* é um modelo de parceria que engloba diferentes participantes, como a Academia, empreendedores, grandes e pequenas empresas farmacêuticas, e que se baseia no livre acesso à informação e ao conhecimento científico para os membros, com o intuito de solucionar problemas e desenvolver tecnologias de forma colaborativa (KHANNA, 2012; SCHUHMACHER et al., 2018). A grande maioria dos exemplos atuais focam na busca por novas terapias para doenças negligenciadas, em uma colaboração entre a indústria farmacêutica, organizações sem fins lucrativos e o governo (SCHUHMACHER et al., 2018).

4.4.1.4.1 *The Medicines for Malaria Venture*

“*The Medicines for Malaria Venture*” foi fundado por diversos governos europeus, com o patrocínio do Banco Mundial, e tem como objetivo diminuir os prejuízos causados pela Malária. Como parceiros apresenta a Fundação Bill e Melinda Gates, Novartis, Sanofi, Merck Serono e Takeda (BATHURST; HENTSCHEL, 2006). Como resultados, destacam-se milhões de medicamentos fornecidos para crianças, 18 mil profissionais da saúde treinados para administrar os medicamentos e 19 candidatos a fármacos nomeados para a fase de desenvolvimento clínico. Além disso, desde 2010, 25 candidatos foram movidos para o desenvolvimento pré-clínico (MMV, 2019). Por fim, destaca-se a aprovação pela FDA do primeiro medicamento de dose única em 2018 (Tafenoquina, GSK) contra malária *vivax*, depois de mais de 60 anos sem um novo tratamento (MMV, 2018).

4.4.1.4.2 *The Global Alliance for Tuberculosis Drug Development*

“*The Global Alliance for Tuberculosis Drug Development*” é uma iniciativa de instituições governamentais e não-governamentais, que tem como colaboradores as empresas: Sanofi, Bayer, GSK e Novartis (TB ALLIANCE, 2014). Fundado em 2000, objetiva descobrir e desenvolver terapias para a tuberculose. Atualmente, ela apresenta o maior portfólio de novos medicamentos para a doença e contém sete novas oportunidades na fase de desenvolvimento clínico (SCHUHMACHER et al., 2018). Em 2020, um novo tratamento para tuberculose altamente resistente a medicamentos desenvolvimento pela organização foi aprovada pela Comissão Europeia (Pretomanid) (TB ALLIANCE, 2020).

4.4.1.4.3 *Drugs for Neglected Diseases Initiative*

A iniciativa “*Drugs for neglected diseases*” disponibiliza uma plataforma colaborativa para o descobrimento e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças negligenciadas como Leishmaniose, Doença do sono, Doença de chagas e HIV infantil, sem fins lucrativos (SCHUHMACHER et al., 2018). Como patrocinadores apresenta diversas universidades, centros de pesquisa, organizações governamentais, empresas de biotecnologia e várias farmacêuticas, como AstraZeneca, Bayer Healthcare, Bristol-

Myers Squibb, Fundação Novartis, GSK, Pfizer, Sanofi e Takeda (SCHUHMACHER et al., 2018). Desde 2003, a Iniciativa desenvolveu oito novos medicamentos para o tratamento de doenças negligenciadas e planeja entregar vinte e cinco até 2028 (DNDI, 2021).

4.4.1.5 Crowdsourcing

Crowdsourcing é um modelo que recorre a especialistas internacionais para solucionar problemas. Através de publicações de desafios específicos, a indústria farmacêutica convoca diversos profissionais a apresentar soluções. Em resposta, oferecem, principalmente, retorno financeiro (SCHUHMACHER et al., 2018; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Alguns exemplos são:

4.4.1.5.1 Eli Lilly

Reconhecida como pioneira em inovação aberta, com o objetivo de facilitar a pesquisa mundial por moléculas que tenham potencial de desenvolvimento em novos medicamentos, a Eli Lilly lançou a iniciativa *Phenotypic Drug Discovery Initiative* (PD²), em 2009. Ela consiste em uma plataforma online onde pesquisadores submetem novas moléculas químicas que serão avaliadas segundo seu potencial terapêutico. O objetivo é identificar medicamentos que atuam por novos mecanismos ou vias, e ajudem, em última instância, a compor o portfólio da empresa (ELI LILLY, 2011; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). No fim, caso a molécula apresente atividade biológica, negociações de licenciamento e/ou colaboração a longo prazo são uma possibilidade (CARROLL et al., 2017; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Devido ao sucesso da iniciativa, a Eli Lilly expandiu para uma nova plataforma em 2011, a "*Open Drug Discovery Platform*". Ela conta com um novo componente de triagem de moléculas baseado em alvos moleculares e seu potencial de interação com conhecidos alvos de doenças, o *Target Drug Discovery* (TD²) (ELI LILLY, 2011; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). No fim, um relatório com os dados obtidos é compartilhado com o participante. Caso a molécula apresente potencial positivo, a Eli Lilly tem direito às primeiras negociações de colaboração, porém sem comprometer obrigatoriamente, além da propriedade intelectual permanecer com o participante (CARROLL et al., 2017; ELI LILLY, 2011). Como resultados, centenas de cientistas em mais de quatrocentas instituições afiliadas,

de mais de trinta países, aderiram ao programa e estão ativamente envolvidos, com uma taxa de crescimento anual de 57,6% em submissões (CARROLL et al., 2017). Em 2017, o programa gerou mais de 1,8 milhões de dados como resultado dos testes biológicos de, aproximadamente, cinquenta mil compostos, dos trezentos mil que foram filtrados das submissões virtuais. Por fim, 1800 foram promovidos para as próximas etapas e avaliados para possíveis colaborações, representando 4% de taxa de acerto para todos os projetos. Aproximadamente quinhentos novos compostos são submetidos por mês, o que amplia a diversidade de potenciais oportunidades. Ademais, 86% dos participantes responderam estar muito satisfeitos com o programa (2017) o que demonstra o bom engajamento e sustentabilidade da rede (CARROLL et al., 2017). Além de adotar o teste de hipóteses como potencial de otimizar o impacto na saúde humana, as iniciativas diminuem os riscos por apresentar a redução nos custos de infraestrutura (ELI LILLY, 2009; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Isso porque a geração de dados (principal atração de participantes) não apresenta nenhum custo adicional, uma vez que é integrado ao fluxo interno de pesquisa, pago pela infraestrutura da operação trivial (CARROLL et al., 2017).

4.4.1.5.2 Bayer HealthCare

A *Grants4Targets* (G4T) é uma iniciativa que oferece contribuição financeira para validar alvos terapêuticos e testar hipóteses através da submissão de candidatos na área de oncologia, ginecologia, cardiovascular e hematologia. O objetivo é facilitar e agilizar o desenvolvimento de medicamentos (BAYER, 2019a). Após a submissão do alvo terapêutico e sua avaliação, o participante recebe além do suporte financeiro, um contato focal da Bayer com experiência para auxiliar na validação do processo e na colaboração futura. Além disso, a propriedade intelectual permanece com o candidato, o que diminui as dificuldades e entraves burocráticos. Dessa forma, a Bayer obtém acesso a ideias mundiais de novos alvos terapêuticos que, potencialmente, enriquecerão seu *pipeline* de P&D (BAYER, 2019a; SCHUHMACHER et al., 2018). Até 2015, a G4T apresentou mais de mil e cem aplicações, com dez projetos de pesquisa de fármacos que levaram a seis gerações de *leads* e uma otimização, resultando em dois projetos de desenvolvimento de fármacos (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

4.4.1.5.3 AstraZeneca

A AstraZeneca lançou um portal online “*Open Innovation web portal*” que apresenta diferentes programas que englobam diversas fases da Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos. Entre eles, destacam-se 2 exemplos:

1. Banco de compostos pré-clínicos e clínicos: acesso ao banco de dados de compostos com propriedades farmacológicas otimizadas e/ou com perfil favorável em humanos e cobertura do alvo. É uma oportunidade de explorar a biologia e o mecanismo de ação de doenças, a pesquisa translacional e a clínica para, possivelmente, desenvolver novas terapias (ASTRAZENECA, 2021; SCHUHMACHER et al., 2018; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015);
2. Desafios: compartilhamento de desafios específicos do P&D interno da empresa com o intuito de co-solucionar com participantes externos (ASTRAZENECA, 2021);

Além de apresentar a possibilidade de acelerar a pesquisa e o desenvolvimento de potenciais novas terapias, o programa oferece oportunidades de investimento através de parcerias com fundos governamentais e instituições acadêmicas nos Estados Unidos, Reino Unido, Taiwan, Austrália e Singapura. Em relação à propriedade intelectual, o programa assegura sua manutenção ao participante e caso seja desenvolvido em colaboração, ela será compartilhada. Como resultados a plataforma apresenta duzentos e cinquenta colaborações iniciadas, duzentos e cinquenta mil compostos disponíveis na biblioteca, dezenove desafios, trinta e quatro estudos clínicos iniciados e dezesseis finalizados (ASTRAZENECA, 2021).

Logo, a estratégia de *Crowdsourcing* oferece a possibilidade de acessar uma comunidade científica global de maneira rápida e menos burocrática (SCHUHMACHER et al., 2013). Dessa maneira, reduz o risco ao compartilhar os desafios do P&D de novas terapias com um grupo de diversas capacidades, conhecimentos e perspectivas. Além disso, integra o conhecimento externo, amplia o acesso a novas tecnologias, resolve desafios que não seriam solucionados internamente e reduz os custos gerais com infraestrutura e processos (MARCELLO, R., CARROLL, G., GAURAV, V., VIOLINI, 2015; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

As dificuldades de implementar uma estratégia de *crowdsourcing* são baixas, destacando a importância da iniciativa ser bem divulgada, o processo de submissão ser simples e pouco burocrático e os desafios bem definidos, para que aumente a probabilidade de sucesso (SCHUHMACHER et al., 2018).

4.4.1.6 Modelo de risco compartilhado

A pesquisa concomitante do mesmo alvo terapêutico por diferentes empresas farmacêuticas gera múltiplas perdas financeiras para toda a indústria, pois apenas um alcançará o sucesso. Uma forma de evitar esse prejuízo seria através de parcerias entre as diferentes empresas. Entretanto, essa colaboração se mostra complexa quando considerado o perfil competitivo natural dessa indústria. Diante desse cenário, o modelo mais comum observado é o de Parcerias Público-Privado (PPP) (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

A PPP tem sido avaliada como mais custo-efetiva para o P&D de novas terapias (GOLDMAN; COMPTON; MITTLEMAN, 2013) por ser financiada e operada por diversos grupos: acadêmicos, indústria farmacêutica, instituições públicas e beneficentes. Dentre as grandes empresas farmacêuticas, os atores mais ativos são: Sanofi, GSK, J&J, AstraZeneca. Nessa parceria, os participantes trocam dados, experiência, recursos e propriedades intelectuais, com intuito de diminuir os riscos e unir sinergias na descoberta de novos medicamentos (SCHUHMACHER et al., 2018).

Entre as maiores PPP, a iniciativa "*Innovative Medicines (IMI)*" se destaca. Estabelecida entre a União Europeia e a Federação Europeia de Associações e Indústrias Farmacêuticas (EFPIA), ela tem como objetivo fortalecer a competitividade do setor farmacêutico na Europa para acelerar o desenvolvimento de tecnologias e metodologias, como forma de priorizar a eficácia e a segurança para doenças complexas e, conseqüentemente, o lançamento de medicamentos melhores (KHANNA, 2012; SCHUHMACHER et al., 2018). Em 2018, 86 consórcios com 593 times de colaboradores do EFPIA, 1214 grupos de acadêmicos e 249 equipes com outros pesquisadores, eram apoiados pelo IMI. Esses consórcios endereçam diversos tópicos de alta complexidade operacional, científica e de elevada necessidade médica. Como

por exemplo: doenças infecciosas, enfermidades do Sistema Nervoso Central e biomarcadores (SCHUHMACHER et al., 2018).

O projeto mais proeminente do IMI é o “*European Lead Factory (ELF)*” que objetiva buscar novos alvos terapêuticos para diferentes doenças. Até 2017, o projeto contava com 30 parceiros do setor público e privado, incluindo AstraZeneca, Bayer e Sanofi. Como parte do programa qualquer cientista de uma instituição acadêmica europeia ou de uma pequena ou média empresa (SME) pode apresentar a proposta de alvo terapêutico para compor a biblioteca de compostos e passar pela Triagem de alto desempenho (HTS) (KARAWAJCZYK et al., 2015). Ao final de 2015, o ELF avaliou positivamente 60 propostas de alvos terapêuticos e mais de 50 candidatos foram movidos para as instituições acadêmicas e SMEs para continuar o desenvolvimento de medicamentos. Além disso, ao final de 2017, entregou 300.000 novos compostos químicos para integrar a biblioteca europeia de compostos (*Joint European Compound Library*) (SCHUHMACHER et al., 2018).

Esse modelo além de diminuir os custos, auxilia na redução da fragmentação do conhecimento e possibilita endereçar tópicos que não seriam analisados pelas empresas sem um incentivo. Assim, sua adoção é utilizada como estratégia para aumentar a escala de projetos e produtividade do P&D, compartilhar os riscos, integrar o conhecimento de diferentes grupos e acessar o financiamento público (LAVERTY; GUNN; GOLDMAN, 2012; SCHUHMACHER et al., 2018).

4.4.1.7 Centros de inovação

Os centros de inovação surgiram para oferecer serviços centralizados em um único local para diferentes agentes do sistema de saúde e tecnologia. Isto é, apresentam um espaço único onde as startups, cientistas e acadêmicos podem trabalhar em sinergia com os colaboradores da indústria farmacêutica, trocar experiências, conhecimentos e recursos para solucionar problemas, construir novas soluções e lançar medicamentos inovadores (SCHUHMACHER et al., 2018).

Diferentes empresas farmacêuticas adotaram esse modelo como forma de facilitar o acesso à inovação e ao conhecimento externo. Alguns exemplos são Bayer

HealthCare, Johnson & Johnson, GSK, Merck e Novartis (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

4.4.1.7.1 Bayer HealthCare

Para simplificar o acesso dos seus cientistas à Academia e aos pesquisadores do ecossistema de biotecnologia, a Bayer fundou em 2012 o seu primeiro centro de inovação na cidade de São Francisco juntamente com o programa “*CoLaborator*”, o qual objetiva estabelecer parcerias na pesquisa e desenvolvimento de novas terapias (BAYER, 2019b; SCHUHMACHER et al., 2018). O centro de inovação oferece a startups e pequenas empresas um espaço de incubação, sala de escritório e laboratório, equipamentos e mentoria para a etapa de pesquisa. Atualmente, o modelo expandiu para as cidades de Berlim, Moscou e Kobe, e conta com mais de 25 startups participantes (BAYER, 2019b).

4.4.1.7.2 Johnson & Johnson

Para acelerar e diminuir os custos da conversão de ideias e tecnologias, de fase inicial, em produtos que transformam vidas, a J&J fundou quatro centros de inovação em Boston, Califórnia, Londres e Shanghai (J&J, 2021a). Como parte dos Centros de Inovação, os *Janssen Labs* (J Labs) são uma rede global de incubadoras que proporcionam colaborações entre acadêmicos, startups e empreendedores, como meio de acelerar as pesquisas na etapa inicial e alavancar o potencial de desenvolvimento de novos medicamentos, sustentado por estratégias de redução de obstáculos (J&J, 2021b, 2021a; SCHUHMACHER et al., 2018). Localizados em pontos geograficamente relevantes, são ambientes que oferecem mentoria, acesso a experiência de mercado, recursos e espaço físico para os cientistas testarem suas hipóteses (J&J, 2021b). Além disso, é um modelo sem comprometimento, ou seja, permite que empreendedores mantenham a propriedade intelectual. Entre os mais de oito centros, a JLab de San Diego apresenta mais de setenta startups incubadas e desenvolvendo soluções terapêuticas em parceria (J&J, 2021a).

O modelo de centros de inovação beneficia não apenas a indústria farmacêutica por facilitar o acesso ao conhecimento e o processo de parceria com o ecossistema

externo, mas também favorece as instituições acadêmicas e startups através do contato com a experiência em P&D de medicamentos e de recursos financeiros, agilizando, por exemplo, a etapa de busca por investidores (SCHUHMACHER et al., 2018).

4.5 Perspectivas

O futuro da indústria farmacêutica é certamente externo. A análise do setor revela que a maioria das descobertas mais inovadoras e revolucionárias acontecem fora das grandes empresas, destacando a contribuição da Academia e das *biotechs* (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Isso já é percebido pela indústria farmacêutica que tem adotado diferentes estratégias de inovação aberta (KHANNA, 2012).

Uma dificuldade encontrada na avaliação dos modelos de inovação serem melhores que os tradicionais em relação a produtividade do P&D é a limitação de separar o que é resultado apenas de esforços internos ou externos, uma vez que as ideias entram no processo em diversas etapas e complementam as pesquisas em andamento, não existindo assim um modelo padrão de avaliação (CARROLL et al., 2017).

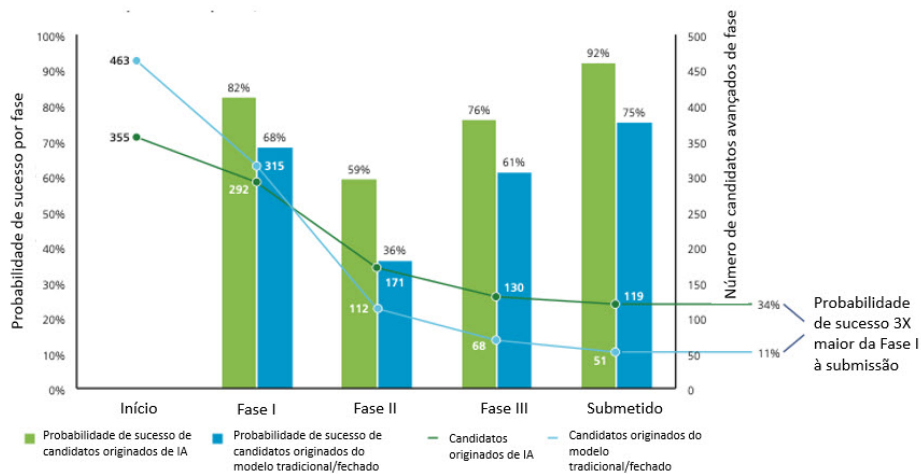
Contudo, a análise geral do cenário é positiva (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015). Os diversos modelos de inovação externa explorados pela indústria farmacêutica têm se mostrado efetivos para diminuir os custos, aumentar o número de pesquisas em andamento, mover candidatos para as fases clínicas, criar portfólios mais transformativos com terapias diferenciadas (além dos similares) e lançar medicamentos de qualidade com melhores custos-benefícios e agilidade (KHANNA, 2012; MARCELLO, R., CARROLL, G., GAURAV, V., VIOLINI, 2015; WANG; PLUMP; RINGEL, 2015), o que impacta diretamente no aumento da saúde e qualidade de vida da população (MUNOS, 2009; SCHUHMACHER et al., 2013).

A redução dos custos é observada não apenas pela diminuição do investimento interno em cientistas altamente qualificados, mas também pelo compartilhamento dos riscos e dos recursos com diferentes agentes, como as empresas farmacêuticas, fundos de investimento e governos. Como consequência, o gerenciamento das pesquisas e dos projetos é realizado de maneira mais eficiente, o que possibilita investir em doenças mais complexas e/ou atualmente negligenciadas, e amplia, assim, o número de pesquisas científicas e clínicas em andamento (PAUL et al., 2010; SCHUHMACHER et

al., 2013). Outro fator que contribui para o maior número de pesquisas é o aumento na diversidade de potenciais oportunidades através da criação de uma rede diversa e multidisciplinar de participantes, o que facilita o acesso a dados, tecnologias e ideias, sem altos investimentos internos (SCHUHMACHER et al., 2013, 2018).

Em relação a probabilidade de sucesso, a análise dos anos entre 1988 e 2012 demonstra um êxito 3 vezes maior nas fases clínicas quando o medicamento é desenvolvido através da inovação aberta (MARCELLO, R., CARROLL, G., GAURAV, V., VIOLINI, 2015). A figura 8 demonstra esse cenário por meio da análise de 281 biofarmacêuticas e destaca as maiores chances de sucesso nas etapas clínicas mais tardias das abordagens colaborativas.

Figura 8 - Medicamentos provenientes de Inovação aberta e a maior taxa de sucesso nas fases clínicas tardias, dentro de 281 biofarmacêuticas, entre 1988-2012



Fonte: Adaptado de Marcello, Carrol, Gaurav e Violini (2015)

Apesar dos claros benefícios da implementação de modelos mais abertos (SCHUHMACHER et al., 2018), a tendência observada é a adoção de abordagens que se adequam mais ao processo tradicional fechado, aproximadamente 80% das iniciativas (MARCELLO, R., CARROLL, G., GAURAV, V., VIOLINI, 2015), com a predominância de modelos de gestão de inovação mais introvertidos (SCHUHMACHER et al., 2013). Assim, a maior barreira enfrentada pela indústria farmacêutica para adotar

iniciativas mais abertas pode ser a capacidade de realizar uma mudança cultural que sustente mais recursos para iniciativas externas (WANG; PLUMP; RINGEL, 2015).

Diante dessa barreira, a proposta de reformular a noção de sucesso a partir de métricas que mensuram o nível de abertura se reforça como uma possível solução para acessar todo o potencial da inovação aberta, juntamente com indicadores de qualidade e de valor das parcerias (PAUL et al., 2010). Essa avaliação qualitativa pode ser realizada através de quatro categorias de análise, retratadas no quadro 2:

Quadro 2 - Categorias de avaliação das iniciativas de Inovação aberta

Categoria	Descrição	Utilidade	Exemplos
Investimento	Fornecer a visão geral sobre os recursos utilizados para promover a inovação aberta	Guiar decisões de escalar ou cancelar iniciativas com base no cenário financeiro e operacional da empresa, identificando oportunidades de aumentar a eficiência	Compostos, equipamentos, recursos humanos, incentivos e tecnologias, % de recurso do P&D destinado para ações externas, % de investimentos compartilhados (fundos de risco)
Pipeline de oportunidades	Demonstra a amplitude e a variedade de ideias e oportunidades disponíveis	Demonstrar quantas e quais possibilidades de inovação estão aparecendo e como agregam novas ideias, além do trabalho desenvolvido internamente	Número de inscrições, ideias diferentes submetidas, dados coletados e publicações
Retornos	Mensura os resultados de cada programa de IA através de hipóteses testadas (comprovada ou rejeitada) e novos resultados de pesquisa disponíveis para a organização	Expressar o valor agregado gerado pela iniciativa e justificar o investimento contínuo no programa	Variedade de áreas que se beneficiam dos insumos externos, número de oportunidades avançadas para outras etapas, número de PI geradas, quantidade de novos mecanismos e/ou vias inovadoras
Cultura & capacidades	Reflete a diversidade e sustentabilidade da rede de participantes e as capacidades oferecidas para ambas as partes de maneira recíproca	Mostrar como IA de sucesso cria uma rede de participantes engajada; e como as capacidades internas são alavancadas para incentivar a colaboração	Número de parceiros, ideias e hipóteses diferentes, taxa de satisfação com o programa, diversidade geográfica

Fonte: Paul et al. (2010); Carroll et al. (2017)

Para alcançar completamente o sucesso da adoção de estratégias de inovação aberta como meio de melhorar a produtividade do P&D é necessário considerar algumas premissas e assegurar a sua implementação (PAUL et al., 2010; SCHUHMACHER et al., 2018). Entre elas, destacam-se: o fortalecimento de um ambiente multidisciplinar com diferentes ideias, a seleção de parceiros que fomentem a cooperação e que busquem cada vez mais ampliar a rede de colaboração, o incentivo a cientistas e lideranças que sejam abertos a ideias geradas externamente, o compartilhamento não

apenas conhecimentos, tecnologias e resultados, mas também da gestão do P&D ao considerar o potencial de cada parceiro em contribuir durante o processo como um todo (da pesquisa à comercialização) (MARCELLO, R., CARROLL, G., GAURAV, V., VIOLINI, 2015; SCHUHMACHER et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

Atualmente a indústria farmacêutica enfrenta grandes desafios e pressões externas. As baixas taxas de sucesso, os elevados custos dos processos e os portfólios enfraquecidos promoveram uma das piores fases de produtividade do setor, o que coloca em risco a sustentabilidade da inovação e o consequente lançamento de novas terapias. Com isso, é crucial aumentar a produtividade da Pesquisa e Desenvolvimento como meio de superar esse cenário. Entre as diferentes causas do baixo rendimento do processo, a principal razão é o modelo tradicional de P&D do setor, o qual se encontra no limite da capacidade de geração de inovação substancial e sustentável.

As diversas iniciativas de inovação aberta adotadas pela indústria farmacêutica, como forma de renovar o modelo tradicional de P&D, têm apresentado resultados positivos no aumento da produtividade do processo. Logo, o futuro do Sistema de saúde é certamente externo, com a abordagem diversificada como primordial para o sucesso da indústria farmacêutica. Todas as diferentes iniciativas apresentam vantagens e riscos. Um modelo único e ideal ainda não existe. Em vez disso, a escolha deve se basear na estratégia, nas necessidades e nos objetivos específicos de cada empresa farmacêutica. É certo, porém, que modelos mais abertos tendem a apresentar melhores resultados. Com isso, a indústria farmacêutica apresenta oportunidades de gerar maiores impactos para a saúde da população ao acessar o potencial completo das estratégias de inovação aberta.

6. BIBLIOGRAFIA

ASTRAZENECA. **Collaboration Opportunities**. Disponível em:

<<https://openinnovation.astrazeneca.com/>>. Acesso em: 14 mar. 2021.

BATHURST, I.; HENTSCHEL, C. Medicines for Malaria Venture: sustaining antimalarial drug development. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 7, p. 301–307, 2006.

BAYER. **Grants4Targets Pharmaceuticals | Innovate with us!** Disponível em:

<<https://innovate.bayer.com/programs/grants4targets-pharmaceuticals>>. Acesso em: 14 mar. 2021a.

BAYER. **CoLaborator**. Disponível em:

<<https://innovate.bayer.com/programs/colaborator>>. Acesso em: 6 jun. 2021b.

BGV. **BioGeneration Ventures BGV IV fund closes at €140 million** - Biogeneration

Ventures. Disponível em: <<https://www.biogenerationventures.com/news-releases/biogeneration-ventures-bgv-iv-fund-closes-at-e140-million/>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

BIO, QLS, I. **Clinical Development Success Rates**. 2021. Disponível em:

<<https://www.bio.org/clinical-development-success-rates-and-contributing-factors-2011-2020>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

CARROLL, G. P. et al. Measuring the effectiveness and impact of an open innovation platform. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 5, p. 776–785, 1 maio 2017.

CHESBROUGH, H. W.; VANHAVERBEKE, W.; WEST, J. **Open innovation: researching a new paradigm**. 1. ed. Oxford: Oxford University Press, 2006.

CUATRECASAS, P. Drug discovery in jeopardy. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 11, p. 2837–2842, 1 nov. 2006.

DNDI. **Strategy | DNDi**. Disponível em: <<https://dndi.org/about/strategy/>>. Acesso em: 4 jun. 2021.

ELI LILLY. **Eli Lilly and Company Announces New Drug Discovery Initiative**.

Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/eli-lilly-and-company-announces-new-drug-discovery-initiative>>. Acesso em: 14 mar. 2021.

ELI LILLY. **Lilly Launches Open Innovation Drug Discovery Platform to Help Find Potential New Medicines Where Medical Need is Great | Eli Lilly and Company**.

Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-launches-open-innovation-drug-discovery-platform-help-find>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

EVALDSSON, J.; LJUNGDAHL, T.; SUTER, F. **The Emergence of Crowdsourcing and Open Source Models in Drug Development**. 2012. 2012. Disponível em:

<<http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:bth-2794>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

EVALUATE. World Preview 2019, Outlook to 2024. **Evaluate Pharma**, n. 12th Edition, June, p. 1–26, 2019.

FINANCIALNEWSMEDIA. **Why Pharmaceutical R&D Global Spending Could Exceed \$200 Billion By 2024**. Disponível em: <<https://www.prnewswire.com/news-releases/why-pharmaceutical-rd-global-spending-could-exceed-200-billion-by-2024-300973308.html>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

GEILINGER, U.; LEO, C. **HBM New Drug Approval Report**. HBM Partners. 2019. Disponível em: <<https://www.hbmpartners.com/media/docs/industry-reports/Analysis-of-FDA-Approvals-2018-and-Previous-Years.pdf>>.

GOLDMAN, M.; COMPTON, C.; MITTLEMAN, B. B. Public-private partnerships as driving forces in the quest for innovative medicines. **Clinical and Translational Medicine**, v. 2, n. 1, 15 dez. 2013.

GUDIENSEN, M. et al. What drives success for specialty pharmaceuticals? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. July, p. 563–567, 2008.

INVESTOPEDIA. **Pharmaceutical Companies' Average R&D Costs**. Disponível em: <<https://www.investopedia.com/ask/answers/060115/how-much-drug-companys-spending-allocated-research-and-development-average.asp>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

J&J. **Innovation Centers | JNJ Innovation**. Disponível em: <<https://jnjinnovation.com/innovation-centers>>. Acesso em: 6 jun. 2021a.

J&J. **Vision | JLABS**. Disponível em: <<https://jllabs.jnjinnovation.com/vision>>. Acesso em: 6 jun. 2021b.

KARAWAJCZYK, A. et al. Expansion of chemical space for collaborative lead generation and drug discovery: the European Lead Factory Perspective. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 11, p. 1310–1316, nov. 2015.

KHANNA, I. Drug discovery in pharmaceutical industry: Productivity challenges and trends. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 19–20, p. 1088–1102, 2012.

KNELLER, R. The importance of new companies for drug discovery: Origins of a decade of new drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 11, p. 867–882, 2010.

LAMATTINA, J. L. The impact of mergers on pharmaceutical R&D. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 8, p. 559–560, 2011.

LAVERTY, H.; GUNN, M.; GOLDMAN, M. Improving R&D productivity of pharmaceutical companies through public–private partnership: Experiences from the Innovative Medicines Initiative. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes**

Research, v. 12, n. 5, p. 545–548, 2012.

LEE, K.; YOO, J. How does open innovation lead competitive advantage? A dynamic capability view perspective. **PLoS ONE**, v. 14, n. 11, p. 1–18, 2019.

MARCELLO, R., CARROLL, G., GAURAV, V., VIOLINI, A. **Executing an open innovation model : Cooperation is key to competition for biopharmaceutical companies**. Washington: Deloitte. 2015. Disponível em: <<https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-open-innovation.pdf>> <<http://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-open-innovation.pdf>>.

MELCHNER VON DYDIOWA, G.; VAN DEVENTER, S.; COUTO, D. S. How large pharma impacts biotechnology startup success. **Nature Biotechnology**, 2021.

MICHELINO, F. et al. Open Innovation in the Pharmaceutical Industry: An Empirical Analysis on Context Features, Internal R&D, and Financial Performances. **IEEE Transactions on Engineering Management**, v. 62, n. 3, p. 421–435, 2015.

MMV. **First single-dose medicine to prevent the relapse of P. vivax approved by US FDA | Medicines for Malaria Venture**. Disponível em: <<https://www.mmv.org/our-impact/achievements/first-single-dose-medicine-prevent-relapse-p-vivax-approved-us-fda>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

MMV. **>25 drug targets validated since 1999 | Medicines for Malaria Venture**. Disponível em: <<https://www.mmv.org/our-impact/achievements/25-drug-targets-validated-1999>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

MULLARD, A. 2010 FDA drug approvals. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, n. 2, p. 82–85, 2011.

MULLARD, A. 2014 FDA drug approvals. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 14, n. 2, p. 77–81, 2015.

MUNOS, B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, n. 12, p. 959–968, 2009.

PAUL, S. M. et al. How to improve RD productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 3, p. 203–214, 2010.

PFIZER CTI. **Centers for Therapeutic Innovation**. Disponível em: <<https://www.pfizercti.com/>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

SCHUHMACHER, A. et al. Models for open innovation in the pharmaceutical industry. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23–24, p. 1133–1137, 2013.

SCHUHMACHER, A. et al. Open innovation and external sources of innovation. An opportunity to fuel the R&D pipeline and enhance decision making? **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, p. 119, 8 dez. 2018.

SHERIDAN, C. Industry continues dabbling with open innovation models. **Nature biotechnology**, v. 29, n. 12, p. 1063–1065, 2011.

SINGH, A. **Pharmaceutical R&D global spending trends in 2019 - PreScouter - Custom Intelligence from a Global Network of Experts**. Disponível em: <<https://www.prescouter.com/2019/06/pharmaceutical-rd-global-spending-trends-in-2019/>>. Acesso em: 10 abr. 2021.

SOFINNOVA. **Home | Sofinnova**. Disponível em: <<https://www.sofinnova.com/>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

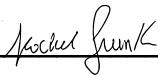
TB ALLIANCE. **Novartis Provides Drug Candidate Compounds to TB Alliance | TB Alliance**. Disponível em: <<https://www.tballiance.org/news/novartis-provides-drug-candidate-compounds-tb-alliance>>. Acesso em: 8 mar. 2021.

TB ALLIANCE. **Pretomanid and the BPAL Regimen**. Disponível em: <<https://www.tballiance.org/access/pretomanid-and-bpal-regimen>>. Acesso em: 6 jun. 2021.

TRALAU-STEWART, C. J. et al. Drug discovery: new models for industry–academic partnerships. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 1, p. 95–101, 2009.

WANG, L.; PLUMP, A.; RINGEL, M. Racing to define pharmaceutical R&D external innovation models. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 3, p. 361–370, 2015.

WASS, S.; VIMARLUND, V. Healthcare in the age of open innovation – A literature review. **Health Information Management Journal**, v. 45, n. 3, p. 121–133, 2016.



Rachel Pereira Trunk 14/06/2021



Prof. Dr. João Paulo Fabi 14/06/2021