

DANIEL WAX VON DREIFUS

**APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE VALORAÇÃO PARA UM PROJETO DE
BIOTECNOLOGIA REALIZADO NO BRASIL**

São Paulo

2017

DANIEL WAX VON DREIFUS

APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE VALORAÇÃO PARA UM PROJETO DE
BIOTECNOLOGIA REALIZADO NO BRASIL

Trabalho de Formatura apresentado à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo para
obtenção do Diploma de Engenheiro de
Produção

São Paulo

2017

DANIEL WAX VON DREIFUS

APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE VALORAÇÃO PARA UM PROJETO DE
BIOTECNOLOGIA REALIZADO NO BRASIL

Trabalho de Formatura apresentado à Escola
Politécnica da Universidade de São Paulo para
obtenção do Diploma de Engenheiro de Produção

Orientador: Prof. Doutor Mario Sergio Salerno

São Paulo

2017

Catálogo-na-publicação

von Dreifus, Daniel

APLICAÇÃO DE MÉTODOS DE VALORAÇÃO PARA UM PROJETO DE BIOTECNOLOGIA REALIZADO NO BRASIL / D. von Dreifus -- São Paulo, 2017.

98 p.

Trabalho de Formatura - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Produção.

1.Biotecnologia 2.Valoração 3.Fluxo de caixa descontado 4.Opções reais 5.Taxas de sucesso I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de Produção II.t.

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todos os gestos de incomensurável dedicação feitos em prol de nossa família.

Aos meus amigos de infância, obrigado por todos estes anos de crescimento e diversão. Sem vocês nada disso seria possível.

Ao professor Doutor Mario Salerno, pelo ensinamento, apoio e paciência durante a orientação deste trabalho.

A todos os amigos que fizeram parte da minha jornada na Escola Politécnica, em especial às pessoas incríveis que conheci através do Centro Acadêmico da Engenharia de Produção.

A minha querida e inestimável equipe de Poliatletas. Agradeço hoje e sempre pela experiência única de representar a minha universidade e, sobretudo, pelas lições de vida que o esporte me trouxe – seja através do companheirismo dos amigos de treino tão quanto pela relação com meus técnicos.

Aos acionistas da empresa que me abriram as portas para a realização deste trabalho e pela simpática colaboração durante o desenvolvimento desta monografia.

One question is always relevant: How can I use this to move forward?

Rebbetzin Tziporah Heller

RESUMO

Este trabalho propõe a aplicação de dois métodos de avaliação financeira para projetos de inovação na área de biotecnologia. A criação de novas drogas, sobretudo por meio de biotecnologia, é uma atividade que recebe muita atenção do setor científico e farmacêutico – sobretudo devido à lucratividade dos medicamentos campeões de vendas, denominados “*blockbusters*”. O mercado objeto deste trabalho é aquele que compõe tratamentos para o câncer, em específico, para as indicações de melanoma e câncer de pulmão de células não pequenas (CNPC). O projeto de desenvolvimento de novas drogas, embora seja um procedimento padronizado e regulamentado, é notadamente sujeito à incerteza que torna a decisão de investimento extremamente delicada. Dessa forma, ferramentas tradicionais para a avaliação de projetos, tal como o valor presente líquido (VPL), mostram-se pouco eficazes para auxiliar decisões estratégicas importantes, tais como aquisições de empresas de biotecnologia e o licenciamento de produtos promissores. Neste trabalho, buscou-se junto a uma empresa farmacêutica valorar projeto em andamento de anticorpo monoclonal para combate ao câncer, com o objetivo de auxiliá-la na determinação do valor potencial e na negociação com eventuais licenciadores.

Palavras-Chave: Biotecnologia. Câncer. Opções Reais. Incerteza. Valor presente líquido.

ABSTRACT

This study proposes the application of two methods of financial valuation for a project involving the development and commercialization of a new drug in the field of biotechnology. The creation of new drugs, specially through biotechnology, is an activity that has gained growing attention from the scientific and pharmaceutical sectors – overall due to the outstanding profitability of medicine best-sellers, also known as blockbusters. The market studied in this paper regards that of the treatment of cancer patients, specifically those diagnosed with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). Although the process of developing new drugs is well known and regulated, it is highly subjectable to uncertainties - which makes the investment decision an extremely delicate topic. In this sense, traditional financial tools to value projects, such as the net present value (NPV), have shown to be less efficient and versatile when needed to assist strategic decisions such as acquisitions and drug licensing deals. This document is a result of a collaboration between the student and a Brazilian biotechnology company. The objective is the elaboration of a valuation tool to estimate the potential value of a project centered in the development of a monoclonal antibody for treatment of cancer patients. This tool is made available to assist the company during eventual licensing deal.

Key-words: Biotechnology. Cancer. Real Options. Uncertainty. Net Present Value.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Projeção mercadológica dos principais segmentos da imunoterapia.....	21
Figura 2 - Nº de biosimilares aprovados pela FDA entre 1982-2002	22
Figura 3 - Preço da ação em dólares americanos (NYSE:LLY) entre 2002-12.....	23
Figura 4 – Esquema ilustrativo de um anticorpo e antígeno.....	24
Figura 5 - Estágios do desenvolvimento de novas drogas	27
Figura 6 – Vantagens e desvantagens de cada método de valoração.....	30
Figura 7 – Resumo das variáveis para mensuração do mercado potencial.....	32
Figura 8 - Ilustração da curva de vendas ao longo da vida do antiPD1	34
Figura 9 – Margens operacionais de Pharmas e Biotechs.....	35
Figura 10 - Taxas de sucesso	36
Figura 11 - Projeções e probabilidade acumulada	37
Figura 12 - Comparação entre simulação convencional e restrita	37
Figura 13 - Estrutura das entradas do modelo.....	39
Figura 14 - Taxa de desconto por tipo de portfólio.....	41
Figura 15 - Valor pago por companhias produtoras de anticorpos monoclonais.....	42
Figura 16 - Divisão do projeto entre licenciada e licenciadora.....	43
Figura 17 – Resumo das variáveis e drivers de valor para cada parte do acordo	45
Figura 18 - Priorização de oportunidade de licenciamento na Bristol-Myers Squibb	46
Figura 19 – Ilustração da árvore de Lattice e da opção de abandono	49
Figura 20 - Projeções do projeto entre 2018 e 2026	52
Figura 21 – Cálculo do fluxo de caixa descontado ao risco e do valor presente líquido	53
Figura 22 - Data table da simulação de Monte Carlo	53
Figura 23 - Aba dos principais resultados.....	54
Figura 24 – Probabilidade condicional de sucesso para a indicação de câncer de pulmão	55
Figura 25 - Cálculo do custo do capital na indústria farmacêutica.....	57
Figura 26 - Cálculo do custo do capital na indústria de biotecnologia	59
Figura 27 - Projeções durante o desenvolvimento das duas indicações	63
Figura 28 – Projeções durante a comercialização das duas indicações	64
Figura 29 - Receitas e custos para a farmacêutica na indicação de melanoma.....	64
Figura 30 – Receita de royalties da BRBIOTECH na indicação de melanoma.....	65
Figura 31 - Receitas e custos para a farmacêutica na indicação de câncer de pulmão	65
Figura 32 - Receita de royalties da BRBIOTECH na indicação de câncer de pulmão.....	65
Figura 33 - Resultados por nº de iterações.....	66

Figura 34 - Histograma do valor presente líquido por parte e por taxa de desconto.....	69
Figura 35 - Análise de sensibilidade para cada variável	70
Figura 36 - Histograma do VPL (Mkt. Share CNPC para Desv. Padrão 12%).....	71
Figura 37 - Histograma do VPL (Royalties para Desv. Padrão 5%).....	72
Figura 38 - VPL da BRBIOTECH em função das variáveis elencadas	72
Figura 39 - Novo VPL da BRBIOTECH em função das variáveis elencadas	73
Figura 40 – TIR da Big Pharma em função das variáveis elencadas	73
Figura 41 - %VPL da BRBIOTECH no projeto em função das variáveis elencadas.....	74
Figura 42 - Configuração ótima de Royalties e market share projetado	74
Figura 43 - Esquema ilustrativo do cronograma com a antecipação	75
Figura 44 - Histograma por parte e por custo do capital com a antecipação.....	76
Figura 45 - VPL da BRBIOTECH com a antecipação	77
Figura 46 - TIR esperada pela Big Pharma com a antecipação	77
Figura 47 - %VPL da BRBIOTECH no projeto com a antecipação	78
Figura 48 - Configuração ótima de royalties e market share com a antecipação	78
Figura 49 - Retorno anual do índice Nasdaq de biotecnologia durante 2017.....	79
Figura 50 - Árvore binomial para volatilidade de 10%	83
Figura 51 - Árvore binomial para volatilidade de 30%	84
Figura 52 - VPL do projeto em função da volatilidade atribuída.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Taxa de sobrevivência entre Nivolumab e Docetaxel	20
Tabela 2 - Novas drogas lançadas em 2016.....	20
Tabela 3 – Margem bruta e EBITDA de empresas do setor	34
Tabela 4 - Divisão do valor do projeto	42
Tabela 5 - Royalties históricos vs momento do licenciamento.....	44
Tabela 6 - Taxas de sucesso para a indicação de Melanoma	55
Tabela 7 - Resumo do custo de capital em termos nominais e reais.....	59
Tabela 8 - Resumo das variáveis e premissas do modelo	60
Tabela 9 – Frequência do sucesso de cada indicação por etapa do desenvolvimento	67
Tabela 10 - Frequência de cada possível cenário.....	68
Tabela 11 - Taxa interna de retorno por cenário	68
Tabela 12 - Valor presente líquido ajustado ao risco.....	69
Tabela 13 – Variáveis elencadas para a análise	71
Tabela 14 - Frequências de cada cenário com a antecipação.....	75
Tabela 15 - Taxa interna de retorno para cada cenário com a antecipação	76
Tabela 16 – Valor presente líquido ajustado ao risco para cada custo do capital com a antecipação.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNPC	Câncer de pulmão de células não pequenas
FCD	Fluxo de Caixa Descontado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MBa	<i>Monoclonal antibodies</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
NPV	<i>Net Present Value</i>
TIR	Taxa Interna de Retorno
VPL	Valor Presente Líquido
rVPL	Valor Presente Líquido ajustado ao risco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Descrição da empresa.....	17
1.1.1	Informações gerais	17
1.1.2	Parcerias	19
1.2	O mercado de tratamentos para o câncer.....	19
1.2.1	A indústria de biotecnologia	21
1.2.2	O anticorpo monoclonal.....	23
1.3	Definição do problema	25
1.4	Objetivos e justificativa da relevância do trabalho	25
1.5	Motivação.....	26
1.6	Organização da monografia.....	26
2	REVISÃO DA LITERATURA E MODELOS DE VALORAÇÃO	27
2.1	Aspectos fundamentais do desenvolvimento de drogas	27
2.2	Escolha da metodologia.....	29
2.2.1	Métodos de valoração	29
2.2.2	Métodos de valoração em projetos de biotecnologia	29
2.3	Metodologia de valoração do projeto	30
2.3.1	Contrato de licença.....	31
2.3.2	Investimentos durante o desenvolvimento	31
2.3.3	Receitas e custos durante a comercialização.....	32
2.3.4	Fluxo de caixa descontado ajustado ao risco e valor presente líquido.....	35
2.3.5	Simulação de Monte Carlo.....	38
2.3.6	Taxa de desconto.....	39
2.3.7	Valoração dos contratos de licenciamento	41
2.3.8	Opções reais e volatilidade	46
2.3.9	Valoração de projetos com múltiplas indicações	50

3	MÉTODO DO MODELO.....	51
3.1	Painel de controle.....	51
3.2	Modelagem do fluxo de caixa descontado.....	52
3.3	Simulação de Monte Carlo	53
3.4	Resultados e indicadores.....	53
4	DEFINIÇÃO DAS ENTRADAS DO MODELO	55
4.1	Taxas de sucesso	55
4.2	Royalties e milestones	56
4.3	Número e custo por paciente durante os testes clínicos.....	56
4.4	Cronograma	56
4.5	Custo de aprovação e lançamento.....	57
4.6	Tamanho de mercado, market-share e preço por tratamento	57
4.7	Determinação da taxa de desconto.....	57
4.8	Resumo das premissas do modelo e fluxograma do modelo	60
5	APLICAÇÃO DO MODELO DO FLUXO DE CAIXA DESCONTADO PARA DUAS INDICAÇÕES.....	63
5.1	Simulação de Monte Carlo e Histograma	66
5.2	Análise de sensibilidade.....	70
5.3	Antecipação da fase III para melanoma.....	74
5.4	Conclusões	78
6	APLICAÇÃO DO MODELO DE OPÇÕES REAIS PARA A INDICAÇÃO DE MELANOMA	81
6.1	Árvore binomial	81
6.2	Valor adicionado pela opção de desistência	84
6.3	Conclusões	87
7	POTENCIAIS INVESTIDORES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	87
7.1	Eurofarma	87
7.2	Hypermarcas	88

7.3	Cristália	88
8	CONCLUSÕES	89
8.1	Visão acerca da metodologia e dos resultados obtidos	89
8.2	Dificuldades do trabalho e sugestões para próximos estudos	90
8.3	Comentário finais	91
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
	ANEXO A – Painel de controle das entradas do modelo	95
	ANEXO B – Taxas de sucesso para diferentes indicações	96
	ANEXO C – Risco Brasil segundo o índice EMBI+	97
	ANEXO D - Notas do tesouro americano	97
	ANEXO E – Cálculo do β_l e β_u	98
	ANEXO F – Cálculo da inflação implícita	98

1 INTRODUÇÃO

A introdução deste trabalho de formatura apresenta a descrição da empresa alvo, características do mercado de biotecnologia, a definição do problema e o objetivo central. Por último, menciona as motivações que levaram ao desenvolvimento do trabalho e a estrutura desta monografia.

O tema deste trabalho é a valoração de projetos para o desenvolvimento e a comercialização de produtos biotecnológicos. O trabalho foi realizado em uma empresa brasileira de biotecnologia, da qual o aluno possui relacionamento pessoal com o acionista fundador. As metodologias de precificação e as informações internas da empresa foram ambas fornecidas pelos acionistas e as atividades se desenvolveram ao longo do ano de 2017.

Os resultados registrados no fim deste trabalho foram apresentados aos acionistas e diretores da empresa, conforme combinado no início do projeto.

1.1 Descrição da empresa

1.1.1 Informações gerais

A companhia objeto desta monografia é uma empresa brasileira de biotecnologia dedicada à pesquisa e ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais (MAbs) a serem usados no tratamento do câncer.

Em razão da necessidade de confidencialidade, o nome da empresa não será revelado e, para efeito de texto, será usado o pseudônimo BRBIOTECH. Pela mesma razão, será aplicado um ajuste multiplicador aos valores numéricos internos da empresa.

A BRBIOTECH, criada há cerca de 10 anos, surgiu de uma iniciativa envolvendo um grupo de empreendedores brasileiros com reconhecida experiência na coordenação e desenvolvimento de projetos de pesquisa e uma instituição baseada nos Estados Unidos da América. A partir desta colaboração o grupo de empreendedores brasileiros criaram uma empresa de biotecnologia no Brasil, cujo objetivo é desenvolver e levar a testes clínicos anticorpos monoclonais identificados e pesquisados pela instituição americana. O surgimento da BRBIOTECH é resultado também, das oportunidades que o Brasil oferece para atividades de P&D em biotecnologia associada à área de saúde humana. Assim, os seguintes elementos de viabilidade podem ser destacados:

- a) Parcerias com Instituições de pesquisa: a riqueza de cientistas altamente qualificados nas universidades brasileiras e institutos de pesquisa cria uma excelente oportunidade de parcerias, que são atualmente subutilizados pelo sistema de inovação do país, mesmo com os subsídios oferecidos pelo governo. Estas parcerias podem diminuir substancialmente os custos de pesquisa e, ao mesmo tempo, adicionar força científica e tecnológica.
- b) Recursos Governamentais de Financiamento: a indústria de desenvolvimento de fármacos e biotecnologia é classificada como prioritária pela PITCE. Com isso a BRBIOTECH se qualifica de forma prioritária para receber empréstimos e subsídios de diversas fontes públicas. Além disso, sendo classificada como uma empresa de pesquisa, passa também a se qualificar para receber incentivos de agências como a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).
- c) Custo de mão de obra: o custo estimado para mão de obra de todos os níveis é substancialmente inferior ao que é o praticado nos EUA e na União Europeia. Além disso, parcerias com instituições públicas de pesquisa permitem que a BRBIOTECH contrate pessoal através de bolsas de pesquisa. A maior parte dos pesquisadores da BRBIOTECH está contratada por meio de Bolsas de Pesquisa.
- d) Acesso a pacientes para a realização de testes clínicos: O recrutamento de voluntários para os Testes Clínicos Fases I e II é muito mais simples no Brasil, por dois fatores:
 - i. A quase inexistência de Testes Clínicos Fases I e II no Brasil: A maioria dos testes conduzidos no Brasil é de Fase III ou IV. Esses testes são conduzidos por grandes empresas multinacionais. O paciente de câncer brasileiro não tem a oportunidade de participar de testes que possam oferecer-lhe terapias alternativas, visando a cura ou uma maior expectativa de vida paralelamente a uma melhora na qualidade de vida. Por outro lado, nos EUA e União Europeia os testes clínicos têm que competir entre si para obter pacientes, o que pode ser um fator limitante e pode aumentar de forma significativa tanto os custos como a duração dos experimentos.

- ii. Disponibilidade de amostras de tumores para análise imuno-histoquímica (técnica para determinar a presença do antígeno em células tumorais e sadias): Os hospitais universitários dispõem de uma vasta coleção destas amostras e que podem ser utilizadas pela BRBIOTECH através de parcerias com pesquisadores empenhados em conduzir projetos científicos envolvendo a imuno-histoquímica dos MAb's que compõem portfólio da empresa.

1.1.2 Parcerias

Em virtude da necessidade de conduzir as atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), a BRBIOTECH criou parcerias com centros de excelência – estabelecendo um modelo de apoio e financiamento à pesquisa. A empresa, conta com a colaboração de cientistas de diversas filiais de um instituto norte-americano para a validação científica e tecnológica dos projetos. Entre as principais parcerias destacam-se: Instituto Butantã, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Filial de São Paulo do Instituto Norte-Americano e hospitais de excelência da capital paulista.

1.2 O mercado de tratamentos para o câncer

Em virtude do desenvolvimento da tecnologia na medicina, existe hoje uma demanda concreta e crescente para novos tratamentos contra o câncer. Estudos desenvolvidos nos últimos 40 anos indicam que as opções terapêuticas pós-cirurgia tradicionais para controle e prevenção de metástases - quimioterapia e radioterapia - têm baixa taxa de sucesso. Além disso, os efeitos colaterais advindos destes procedimentos afetam negativamente a qualidade de vida de muitos pacientes. Nesse sentido, novas terapias direcionadas vêm gerando grande interesse por parte da população e da indústria farmacêutica, visto a possibilidade de atacar células cancerígenas de maneira eficiente, sem implicar em um limite à qualidade de vida do paciente. Nesse contexto, os MAb's são considerados uma das formas mais promissoras de terapia com tratamento direcionado¹. Um dos ensaios comparativos entre formas de tratamento foi concluído pela Bristol-Myers Squibb em maio de 2015 e publicado pela *New England Journal of Medicine*. A tabela apresenta resultados do teste clínico fase três para o agente imunoterápico denominado Opdivo:

¹ The American Cancer Society medical and editorial content team (2016)

Tabela 1 - Taxa de sobrevivência entre Nivolumab e Docetaxel

Tratamento para CNPC em estado avançado	Taxa de sobrevivência
Nivolumab ou Opdivo (Bristol-Myers Squibb) - Imunoterapia	42%
Docetaxel ou Taxotere (Sanofi) - Quimioterapia	24%

Fonte: Borghaei; Paz-ares e Horn (2015)

O uso dessas terapias já é conhecido no tratamento de uma série de patologias, vide abaixo os últimos tratamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA):

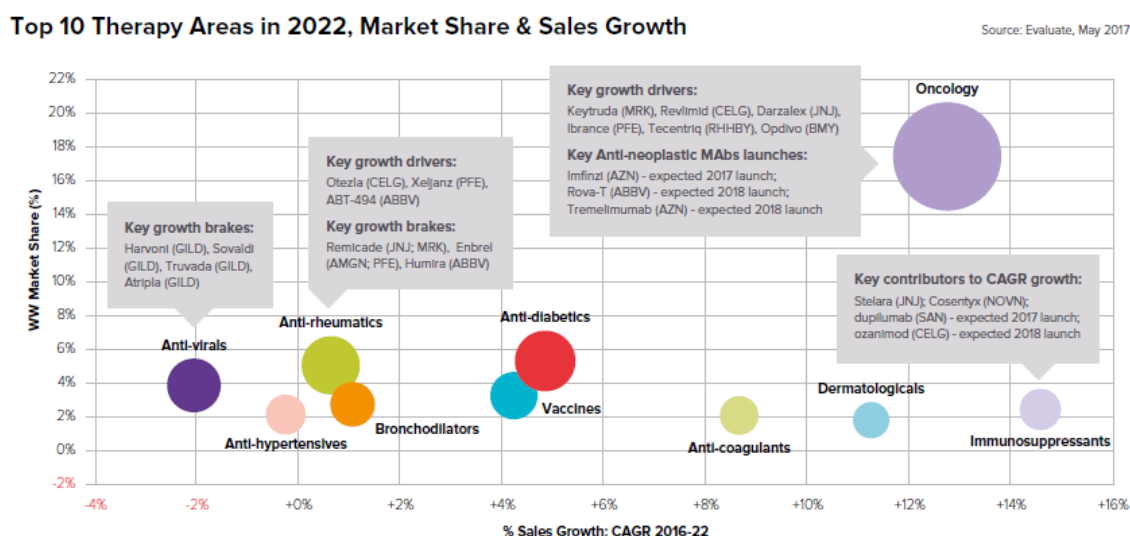
Tabela 2 - Novas drogas lançadas em 2016

Nome	Indicação	Empresa	Data de aprovação
Zinplava	Insuficiência de Clostridium	Merck Sharp Dohme	21/10/2016
Lartruvo	Sarcoma dos tecidos mole	Eli Lilly and Co	10/19/2016
Tencetriq	Câncer de pulmão (Metástico)	Genentech Inc	10/18/2016
Stelara	Psoríase em placas/ Doença de Crohn	Janssen Biotech	9/23/2016
Amjevita	Artrite psoriática/ Doença de Crohn	Amgen Inc	9/23/2016
Zymbrita	Esclerose múltipla	Biogen	5/27/2016

Fonte: Cai (2017)

Com o avanço da especificidade e eficiência de novos produtos, o segmento de oncologia se consolidou multibilionário. Farmacêuticas, como a Roche, já lucraram bilhões de dólares com a venda da Avastin (bevacizumab). A figura seguinte, retirada da Evaluate Group, apresenta a distribuição de market share (%) e crescimentos em vendas das diferentes áreas de terapia através biotecnologia.

Figura 1 – Projeção mercadológica dos principais segmentos da imunoterapia



Fonte: EvaluatePharma (2017)

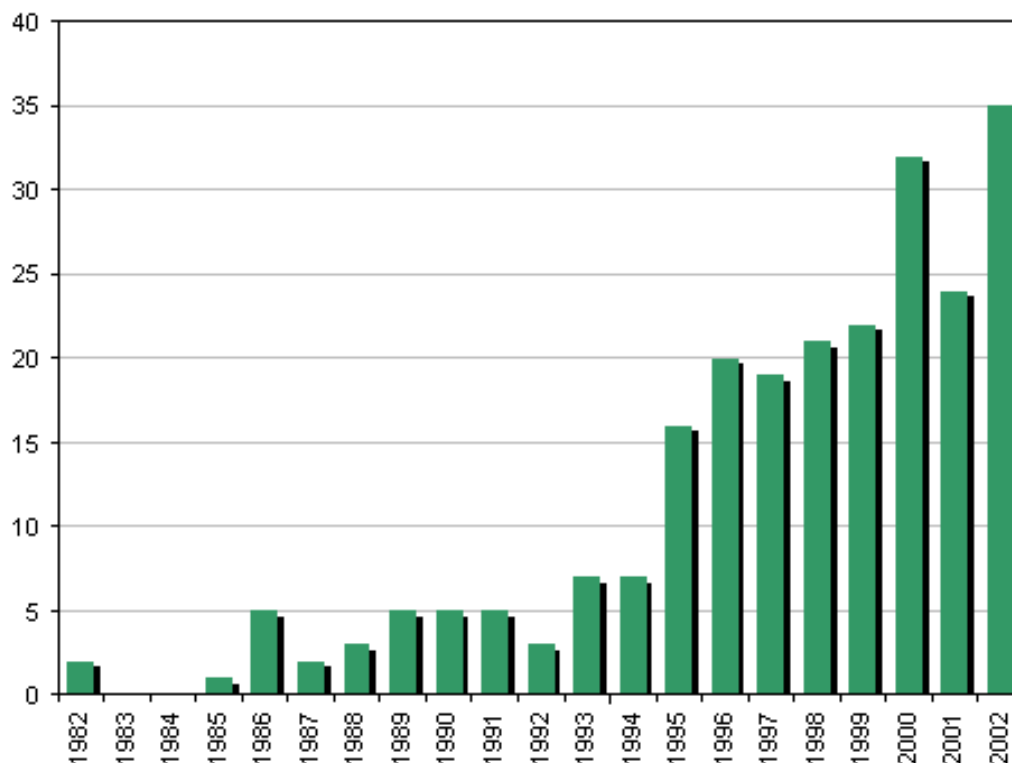
Não obstante, muitas inovações e testes deste mercado são introduzidas e conduzidas por pequenas empresas de biotecnologia ao redor do mundo. Essas empresas de P&D, assim como a BRBIOTECH, em algum momento do desenvolvimento procuram parceiros comerciais com o objetivo de viabilizar o desenvolvimento e lançamento da droga.

1.2.1 A indústria de biotecnologia

Segundo Bogdan e Villiger (2010) a indústria de biotecnologia pode ser dividida em três partes: a academia, as empresas de biotecnologia (biotechs) e as grandes empresas farmacêuticas (*Pharmas*).

A academia compreende as universidades que possuem núcleos de pesquisa dedicados à descoberta e ao desenvolvimento de soluções com biotecnologia. De acordo com Bogdan e Villiger (2010), o licenciamento de drogas e princípios ativos desenvolvidos por instituições de pesquisa tem se tornado uma das principais fontes de verbas no mundo acadêmico.

As empresas de biotecnologia surgiram em grande número durante o início do século XXI – período em que o financiamento global em *biotech* cresceu aceleradamente.

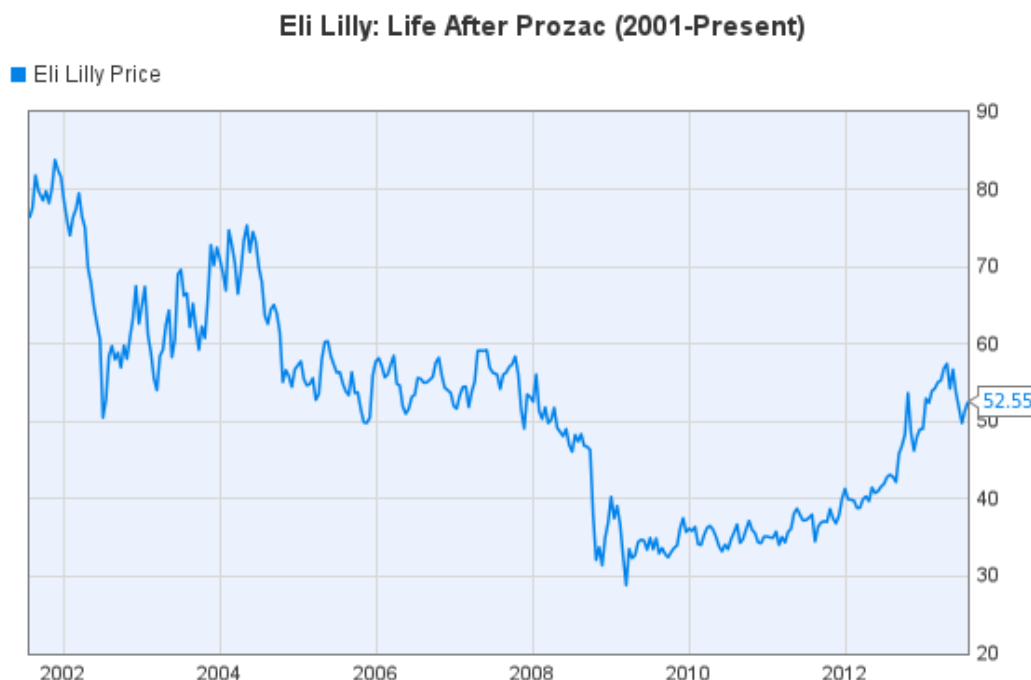
Figura 2 - Nº de biosimilares aprovados pela FDA entre 1982-2002

Fonte: Biotechnology Industry Organization (2002)

Apenas em 2005, investimentos do setor no mundo atingiram US\$ 7 bilhões, que resultaram na abertura de capital de diversas empresas e na aprovação de mais de 50 produtos. Embora houvesse grande fluxo de capital para dentro do setor, empresas de biotecnologia são usualmente enxutas e não possuem capital próprio para o desenvolvimento completo e a eventual comercialização dos seus produtos em portfólio. Desse modo, acordos de licenciamento com grandes farmacêuticas são uma prática muito comum, pois significam por um lado financiamento para a empresa de biotecnologia e por outro, introdução de produtos inovadores para as *Pharmas*.

As empresas de farmacêuticos são responsáveis pela produção em massa dos fármacos demandados pela população. Durante a virada do milênio, grandes empresas do setor apresentaram queda de crescimento devido à quebra de patentes de seus produtos de maior receita – denominados *blockbusters*. A Eli Lilly, criadora do antidepressivo Prozac, apresentou quedas prolongadas no valor de suas ações após o vencimento de sua patente.

Figura 3 - Preço da ação em dólares americanos (NYSE:LLY) entre 2002-12

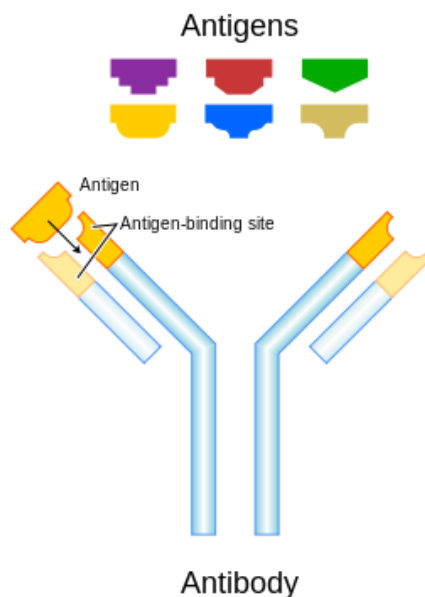


Fonte: Google Finance

A substituição do mercado por genéricos e as mudanças na duração de patentes tem causado impacto significativo no crescimento dos grandes grupos e influenciado mudanças nas atividades de pesquisa e desenvolvimento. Hoje empresas menores e independentes (*biotechs*) assumem papel fundamental, dedicado à pesquisa e desenvolvimento de novas drogas – ocupando uma posição de fornecedoras para o portfólio das grandes farmacêuticas.

1.2.2 O anticorpo monoclonal

Anticorpos são proteínas do sistema imunológico com a função de reconhecer corpos estranhos/invasores possibilitando a neutralização dos mesmos. As células estranhas, tal como as bactérias, os vírus e as células tumorais, apresentam em sua superfície algumas proteínas denominadas antígenos. A presença destes antígenos estimula o corpo a produzir anticorpos que se ligam a esses antígenos – afinidade análoga a relação entre chave e fechadura. Essa ligação, por fim, é o que sinaliza a ação para que outros elementos do sistema imunológico destruam as células estranhas. O anticorpo é uma proteína naturalmente produzida e secretada por pelo sistema imunológico em resposta à estimulação por antígenos.

Figura 4 – Esquema ilustrativo de um anticorpo e antígeno

Fonte: National Human Genome Research Institute

Os anticorpos monoclonais são produzidos em laboratório por um único clone de linfócito B (célula do sistema imunitário) e, portanto, idênticos quanto à suas estruturas físico-químicas e biológicas. Esses MAb's podem ser gerados para reconhecer e se ligar a qualquer antígeno de interesse. Tal procedimento foi descrito pela primeira vez em 1975². Por esse feito, ambos dividiram o Prêmio Nobel de Medicina no ano de 1984 com Niels Kaj Jerne.

Esse novo recurso faz parte da imunoterapia, que é a estimulação do sistema imunológico do paciente por meio da introdução de anticorpos ou antígenos (vacinas). O sistema imunológico é um complexo de órgãos, com células altamente especializadas, que trabalha com o propósito de eliminar infecções e invasores do corpo humano. A produção de anticorpos é um dos mecanismos utilizados pelo Sistema Imunológico para essa finalidade. Os anticorpos circulam no sangue e se unem a antígenos dos corpos invasores, e agem diretamente ou indiretamente na destruição do tumor. Na área de oncologia, uma nova geração de medicamentos em desenvolvimento está baseada na capacidade dos MAb's em reconhecer antígenos de tumores e induzir uma resposta imune contra as células cancerosas. Além disso, os MAb's podem ser modificados de forma a atuarem como portadores de radioisótopos ou toxinas às células cancerosas, ampliando seu espectro de aplicação terapêutica.

² KÖHLER, Georges; MILSTEIN, Cesar. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, v. 256, n. 5517, p. 495-497, 1975.

Uma das vantagens desse tipo de terapia é que, diferentemente das formas convencionais de tratamento de câncer, como a quimioterapia, os MAb's atacam apenas as células alvo.

1.3 Definição do problema

O processo de valoração para startups e empresas pequenas, sobretudo quando existe grande potencial para inovação, é uma atividade imprescindível para acionistas/empreendedores. Não obstante, empresas e projetos dessa natureza, sujeitos a grande risco, dificultam a utilização dos métodos de avaliação econômica mais comuns. O método do fluxo de caixa descontado, por exemplo, pode ser pouco aplicável em vista das diferentes decisões gerenciais que podem ocorrer ao longo do tempo neste tipo de empreendimento. Gestores possuem opções, isto é, podem tomar diferentes decisões dependendo da evolução do projeto. Essa flexibilidade pode levar a concretização de cenários distintos, com impacto relevante para a valoração do projeto. De forma a contornar essas questões, a teoria das Opções Reais apresenta métodos de valoração para situações em que cenários distintos possam vir a se concretizar de acordo com diferentes probabilidades, trazendo resultados mais confiáveis na avaliação de projetos, tal como no setor de P&D em biotecnologia.

A valoração de ativos no mercado de biotecnologia tem forte dependência com decisões em momentos críticos da empresa, como na captação de recursos, nos licenciamentos das drogas, na gestão do portfólio e/ou na fusão ou aquisição da empresa. No caso da BRBIOTECH, já houve dois trabalhos realizados no sentido de valorar os seus projetos com anticorpos - um conduzido por alunos do MBA do MIT (Massachusetts Institute of Technology) e outro por alunos da Escola Politécnica. Ambos os trabalhos tiveram o intuito de auxiliar a empresa durante uma designada rodada de captação monetária para o desenvolvimento de outros produtos do portfólio.

Um trabalho interno de valoração, além de auxiliar na priorização de projetos, tem papel importante nas negociações com as grandes *Pharmas*. A apresentação de projeções e premissas organizadas e defensíveis ajudam os acionistas a conquistarem uma precificação mais atraente e a negociar termos contratuais com mais credibilidade e força.

1.4 Objetivos e justificativa da relevância do trabalho

Em conversa com o Vice-Presidente, foi acordado que o tema do trabalho seria a criação de um modelo para a valoração de um projeto que acaba de ser aprovado no teste clínico Fase I. A empresa concordou em disponibilizar os detalhes do projeto relacionado ao anticorpo

denominado *antiPD1*, possibilitando o desenvolvimento de um modelo de valoração e a elaboração de um plano estratégico de prospecção para parceiros comerciais (a princípio empresas farmacêuticas). É importante notar que ainda não foi feito um trabalho de valoração desse produto que, em particular, apresenta um princípio de ação diferente das outras soluções desenvolvidas pela empresa.

Como sugestão da BRIOTECH, a metodologia principal utilizada foi aquela apresenta na obra conjunta de Boris Bogdan e Ralph Villiger, dois profissionais especializados na área de biotecnologia.

1.5 Motivação

Todos conhecemos câncer como o grande mal da saúde humana moderna. De fato, acredito ser muito incomum um adulto do século XXI nunca ter tido alguma experiência com essa doença na sua família ou ciclo social. Pessoalmente, ambos meus avôs foram vítimas de uma das formas mais comuns de câncer no homem – o câncer de próstata.

Infelizmente eu tenho a impressão que há uma certa acomodação das pessoas em relação ao câncer. Muitos acreditam que eventualmente desenvolverão algum tipo de tumor e devido a esta inevitabilidade acabam por não investir em hábitos saudáveis e preventivos. Seja qual for a causa, tanto o aumento da longevidade do ser humano e a prevalência de certos hábitos na sociedade levam a crer que a incidência de câncer tende a aumentar.

Acredito na possibilidade de tratamentos além da tradicional quimioterapia, menos invasivos e mais eficazes. Me traria grande satisfação pessoal colaborar com um grupo de pessoas que devotam o trabalho de suas vidas pela saúde dos outros.

1.6 Organização da monografia

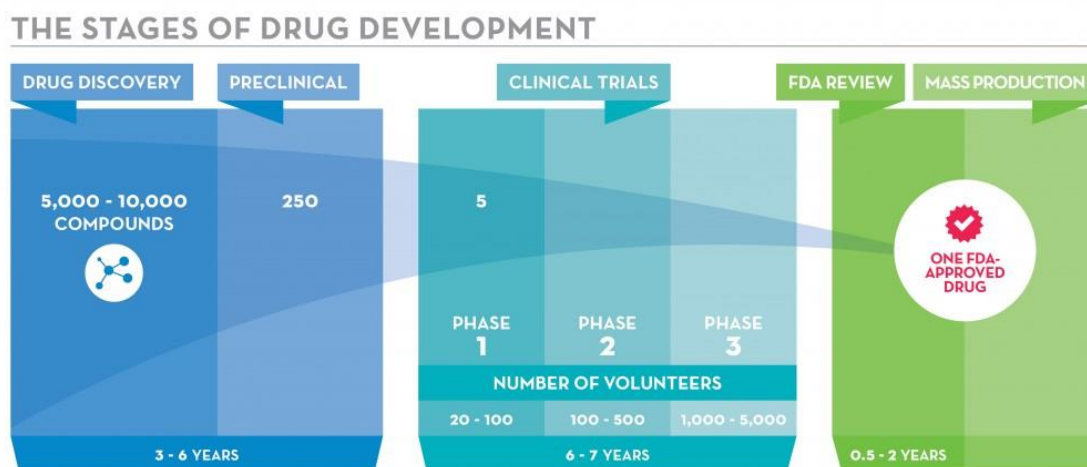
Na primeira parte apresentamos conceitos utilizados na valoração de empresas. Em seguida, definimos as variáveis a serem utilizadas no modelo de valoração de projetos em biotecnologia que consideramos neste trabalho. Essa etapa foi muito importante para o entendimento da dinâmica do mercado e, sobretudo, para auferir as variáveis de desenvolvimento e vendas que mais impactam no valor final projetado. Por fim, a aplicação do modelo e dos resultados faz parte de um futuro acompanhamento das negociações de parceria para o sucesso da droga tratada nesta monografia.

2 REVISÃO DA LITERATURA E MODELOS DE VALORAÇÃO

2.1 Aspectos fundamentais do desenvolvimento de drogas

Embora seja frequente o surgimento de novas drogas e dispositivos médicos, cada novo produto passa por um longo processo de desenvolvimento, envolvendo uma série de entidades reguladoras e, sobretudo, um volume relevante de investimento. A figura 5 ilustra uma visão geral de como é estruturado cada estágio.

Figura 5 - Estágios do desenvolvimento de novas drogas



Fonte: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2015)

Utilizando de referência a obra de Bogdan e Villiger (2010), segue o detalhamento de cada etapa.

O primeiro estágio denominado descoberta envolve quatro fases: identificação, validação, formação de leads e otimização de leads.

- **Identificação:** pesquisas biológicas estudam a nível celular os diferentes elementos e estruturas atuantes nas mais diversas patologias. A comparação entre objetos em estado saudável e afetados ajudam na identificação destes elementos, que são normalmente proteínas receptoras. Depois de escolhido um elemento alvo, são realizados testes para a formulação do modelo da patologia – o mecanismo de interação entre os diferentes elementos, levando em conta fatores biológicos e bioquímicos.
- **Validação:** estuda-se o elemento alvo de cada patologia elencada a fim de se determinar o potencial de avaliação biológica e interatividade com reagentes.
- **Formação de leads:** para um determinado elemento testa-se a reação com diversas substâncias, tendo em vista uma mudança específica. Usualmente bibliotecas com

milhões de moléculas são utilizadas e, caso alguma resulte na mudança esperada, categoriza-se como um lead.

- Otimização de lead: momento em que o químico-medicinal tenta aprimorar a molécula para alcançar resultados melhores em relação à atividade, biodisponibilidade e segurança. Normalmente esta etapa inclui o uso de seres vivos na forma in-vitro para comparação dos leads, sobretudo de como cada um é metabolizado e seus efeitos sobre os grupos celulares.

Antes de testar o composto em seres humanos é necessária uma avaliação denominada teste pré-clínico. O objetivo principal desse teste é avaliar a segurança do lead através de testes em animais vivos. Parâmetros como toxicidade, vias metabólicas e excreção são vistos no detalhe. É muito comum a necessidade de reformulação da droga nessa etapa - que pode impactar no cronograma do projeto estendendo substancialmente o tempo de desenvolvimento – além de por vezes levar a decisão de abandonar o projeto.

No caso da confirmação de segurança de um ou grupo pequeno de compostos iniciam-se os testes clínicos.

- A Fase I representa a primeira etapa de testes em seres humanos. Um grupo pequeno de voluntários saudáveis (cerca de 20-80) são avaliados nos mesmos parâmetros da fase anterior – visando entender como é a absorção dos compostos no corpo assim como a o mecanismo de ação no homem. Permite-se assim concluir se a droga é segura e quais são as dosagens que não representam ameaça ao organismo. Essa atividade necessita de uma licença governamental antes de iniciar aplicação em humanos, no Brasil, por exemplo, é concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essa fase é historicamente a maior barreira (apresenta a maior taxa de falha) dentro do processo inteiro.
- A Fase II estuda os efeitos da droga em um grupo de pessoas com a respectiva patologia (cerca de 100-300). A fase é dividida em subfases
 - a) que procura definir uma dose (quantidade administrada para fins terapêuticos)
 - b) que procura comprovar a eficácia da droga.
- A Fase III trata de expandir o espaço amostral, levando a droga para um grupo de pacientes muito maior (entre 500-20.000). Nessa etapa o objetivo é avaliar o quão eficiente a droga é, sobretudo comparativamente com os produtos competidores do mercado.

- No caso de sucesso, a empresa pode aplicar para uma aprovação do órgão regulador. Nesse momento pode ocorrer a necessidade de mais testes clínicos, caso sejam necessárias mais evidências. Esse processo e suas eventuais revisões pode levar de 1 a 2 anos.
- A Fase IV, que não é imprescindível, ocorre durante a comercialização da droga e é responsável por gerar mais informações acerca da segurança e eficiência da droga.

2.2 Escolha da metodologia

2.2.1 Métodos de valoração

Segundo Damodaram (2012) e Rosenbaum e Pearl (2013), existe uma variedade de modos para se avaliar um projeto ou negócio. Entre as metodologias mais consideradas por estes autores estão a avaliação por valor contábil do patrimônio líquido, avaliação através de múltiplos de transações comparáveis e de empresas de capital aberto e, por fim, pelos fluxos de caixas projetados e descontados a valor presente.

A adequação de cada uma dessas abordagens depende do tipo de negócio a ser analisado e, também, do estado de maturidade da empresa/projeto.

De acordo com Damodaran (2012), a avaliação via valor contábil do patrimônio líquido é usual quando o objeto de estudo é uma empresa madura, desprovida de ativos intangíveis e perspectiva de crescimento.

A abordagem por fluxo de caixa descontado, por outro lado, é fundamentalista, isto é, leva em consideração a situação econômica atual do negócio e as suas projeções para o futuro. Não obstante, mesmo sendo a metodologia mais comum no mercado financeiro, os resultados são muito expostos às incertezas relativas às vendas, mudanças de margens e demais premissas consideradas na construção das projeções.

A avaliação por múltiplos de negociação de companhias comparáveis de capital aberto e de aquisições de candidatos semelhantes consiste na aplicação de múltiplos como Valor da Companhia/Receita e Valor da Companhia/EBITDA. A implementação deste método pode não ser viável devido à dificuldade em elencar bons comparáveis, isto é, empresas e transações que reflitam as mesmas características de negócio da empresa-objeto. Além disso, a ocorrência de crises e as divergências entre as economias regionais podem gerar distorções nos múltiplos escolhidos.

2.2.2 Métodos de valoração em projetos de biotecnologia

De acordo com Bogdan e Villiger (2010), não existe um consenso de como valorar empresas e projetos de biotecnologia. Devido à inconstância de resultados na aplicação de diferentes métodos, existe uma insegurança relevante dos profissionais no que diz respeito à valuation em biotecnologia. Constatase que, comparado com outras indústrias, a valoração de projetos dessa natureza traz maiores desafios visto a complexidade e o tempo dedicado na pesquisa e desenvolvimento (P&D).

Existem duas metodologias que se destacam nessa indústria: o fluxo de caixa descontado (FCD) e o método de opções reais. Embora a análise via fluxo de caixa descontado tenha sido o método mais utilizado ao longo dos anos³, profissionais do setor e acadêmicos tem cada vez dado mais atenção às opções reais. De fato, muitos projetos são refutados logo no início se forem avaliados segundo o modelo tradicional do Valor Presente Líquido (VPL) ou *Net Present Value* (NPV). A desistência é muito comum nos momentos iniciais do desenvolvimento, quando ainda existe muita incerteza em relação à dimensão do pico de vendas, dos custos de produção e, sobretudo, em relação ao sucesso técnico da droga. O método de opções reais, nesse sentido, tem sido utilizada para superar os principais entraves do FCD em projetos com muita incerteza. De acordo com Bogdan e Villiger, opções reais é uma expansão do FCD onde leva-se em consideração a flexibilidade administrativa dos gestores, isto é, das possíveis decisões durante o desenvolvimento do produto. A figura 6 resume comparativamente os dois métodos de valoração.

Figura 6 – Vantagens e desvantagens de cada método de valoração

	Vantagens	Desvantagens
Fluxo de caixa descontado ajustado ao risco (rNPV)	▪ Implementação e entendimento simples ▪ Metodologia padrão em todos os segmentos da economia	▪ Perde o valor da flexibilidade e incerteza do mercado ▪ Não é apropriado para gestão do risco
Opções Reais	▪ Captura a incerteza de mercado e habilidade de reação do gestor ▪ Apropriado para gestão do risco ▪ Aprimora o pensamento estratégico se for entendido corretamente	▪ Depende de mais hipóteses e necessita de mais dados ▪ Requer mais técnica na execução

Fonte: Adaptado de Bogdan e Villiger (2010)

2.3 Metodologia de valoração do projeto

³ SVENNEBRING, A.; WIKBERG, A. **Net present value approaches for drug discovery**. Springerplus, 2013

2.3.1 Contrato de licença

Segundo Bogdan e Villiger (2010), a maioria das grandes empresas de biotecnologia cresceram e construíram seus próprios centros de pesquisa através da receita gerada por projetos de sucesso. Todavia, novas descobertas não são necessariamente geradas e desenvolvidas nessas mesmas companhias – a BRBIOTECH, por exemplo, não possui as mesmas capacidades de produção e comercialização de grandes farmacêuticas. É por essa e outras razões que o licenciamento de drogas em desenvolvimento/aprovação é muito comum no setor de biotecnologia. De acordo com os autores, existem benefícios mútuos de se realizar um acordo de licenciamento:

- Formar alianças com parceiros capazes de viabilizar o progresso do desenvolvimento da droga.
- Formar alianças para viabilizar a produção da droga.
- Formar alianças para viabilizar a comercialização e a distribuição da droga.
- Formar alianças para agregar expertise e novas oportunidades de inovação.

De forma simplificada, o licenciador (BRBIOTECH) abre mão de parte do valor do projeto para receber algum tipo de pagamento do licenciado (*Big Pharma*), parte que compra o projeto. Existem uma série de estruturas de pagamento, incluindo o uso de ações, pagamentos por marcos (*milestones*), financiamento dos testes clínicos entre outras. Não obstante, o mais comum é a atribuição de *royalties* – estrutura que será explorada nesse trabalho. As subseções seguintes descrevem quais as principais variáveis do modelo, como é mensurado o valor do projeto e como cada uma das partes precifica a sua participação final.

2.3.2 Investimentos durante o desenvolvimento

Durante o período de desenvolvimento, o projeto só incorre em custos e despesas. Embora os gastos durante os ensaios clínicos tenham diversas fontes (custo produção do medicamento, do corpo médico, das auditorias, da internação dos candidatos e etc.), simplificou-se essa variável na seguinte equação:

$$\text{Gastos do teste clínico} = \text{custo por paciente} \times n^{\circ} \text{ de pacientes} \quad (1)$$

O número necessário de pacientes para comprovar a funcionalidade e segurança da droga é conhecido. O custo depende de uma série de variáveis, mas, como a empresa já realizou os ensaios com outras drogas, foi decidido estimar esse custo em função dos exercícios anteriores.

Além desses custos, também são incluídas as despesas de aplicação do NDA⁴ – necessário para aprovação da ANVISA no Brasil e do FDA nos Estados Unidos da América.

Por último, também é levado em consideração o custo de lançamento inicial do produto, que é normalmente arcado pela licenciada.

2.3.3 Receitas e custos durante a comercialização

A receita do projeto é o resultado das vendas da droga no mercado. Em muitos casos de valoração de produtos farmacêuticos, é necessário dimensionar o mercado potencial das indicações. Como mencionado anteriormente, o objetivo do projeto de desenvolvimento é aprovar o anticorpo-monoclonal para o tratamento de melanoma e do câncer de pulmão de células não pequenas (CNPC). Para mensurar estes mercados foram utilizados os dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), a *International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN) que é um projeto liderado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). A incidência foi extraída pela estimativa do ano de 2016 publicada pelo INCA, a taxa de mortalidade foi retirada da GLOBOCAN e o tamanho do mercado privado foi uma aproximação pela fração da população brasileira com acesso à planos de saúde, segundo a ANS.

Figura 7 – Resumo das variáveis para mensuração do mercado potencial

	Mercado Privado – Planos de Saúde	Mercado Público - SUS	Mercado em R\$
 CNPC	▪ Incidência no Brasil: 6.559 pacientes ▪ Taxa de mortalidade: 83% ▪ Market Share estimado: 20% ▪ Preço médio estimado: R\$ XXX,00	▪ Incidência no Brasil: 21.661 pacientes ▪ Taxa de mortalidade: 83% ▪ Market Share estimado: 20% ▪ Preço médio estimado: R\$ XXX,00	R\$ XXX milhões por ano
 Melanoma	▪ Incidência no Brasil: 1.331 pacientes ▪ Taxa de mortalidade: 32% ▪ Market Share estimado: 40% ▪ Preço médio estimado: R\$ XXX,00	▪ Incidência no Brasil: 4.339 pacientes ▪ Taxa de mortalidade: 32% ▪ Market Share estimado: 40% ▪ Preço médio estimado: R\$ XXX,00	R\$ YYY milhões por ano

Fonte: Incidência (INCA). Mortalidade (GLOBOCAN). Mercado Privado (ANS).

A incidência é uma medida anual, nesse caso refletindo todos os casos documentados em 2016 para esses dois tipos de diagnóstico. O cálculo do potencial valor das vendas anuais segue a seguinte estrutura:

⁴ New Drug Application

$$\text{Projeção do pico de vendas} = \text{incidência} \times \text{market share} \times \text{preço médio} \quad (2)$$

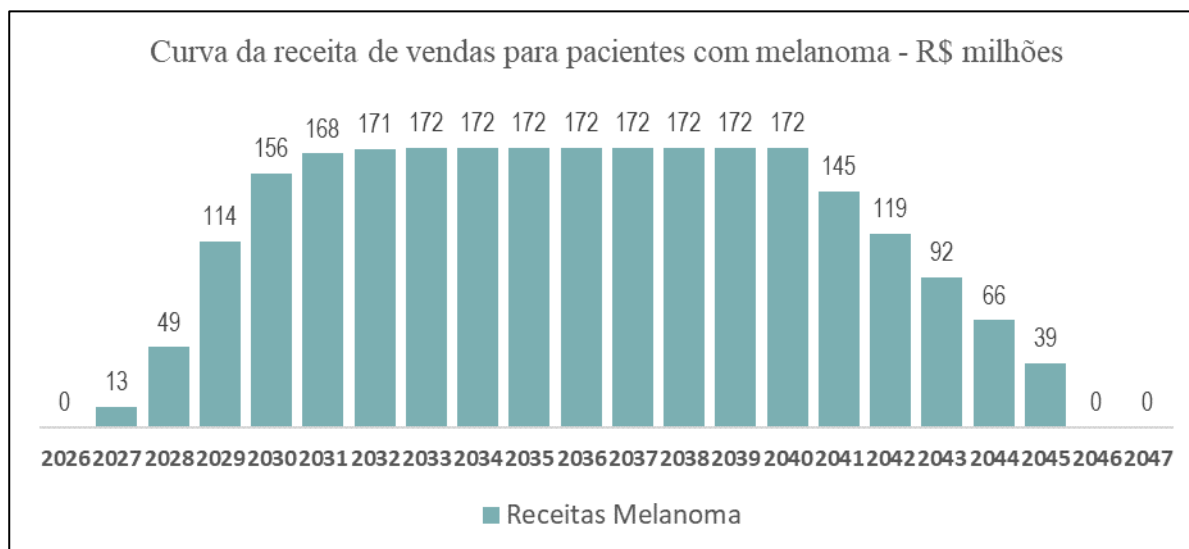
Sobre esse cálculo, seguem os seguintes comentários:

- Incidência foi considerada constante ao longo dos anos – mesmo com o argumento de que a popularização de hábitos saudáveis pode acarretar na diminuição dos casos de câncer, o aumento e envelhecimento da população ainda são forças relevantes que podem tender a manter a incidência constante.
- Market-Share é ainda um tópico subjetivo, visto que o produto nem sequer entrou no mercado. Em discussão com os acionistas, os valores definidos condizem com a mortalidade de cada tipo de câncer e, sobretudo, e com o fato de não existirem tratamentos desse tipo no Brasil – tanto na rede pública quanto na privada.
- O preço médio é uma estimativa dos acionistas frente ao preço de produtos similares e da expectativa de preço do setor público e privado brasileiro. Nota-se que preço não será reajustado pela inflação, isto é, o modelo recebe e devolve valores em termos reais. Isso é importante visto que as projeções realizadas são referentes a um horizonte distante, no qual não há expectativa de se utilizar estimativas macroeconômicas confiáveis – exemplo taxa Selic.

No modelo as variáveis para *market-share* e preço do tratamento não são consideradas como constantes. O resultado obtido para cada indicação apresentado na Figura 7 é uma esperança matemática do potencial de receita bruta durante a comercialização e foi o cenário base utilizado nas projeções do modelo.

Além disso, também foi sugerida uma curva de vendas, ou seja, uma estimativa de como o volume de vendas se comportaria entre lançamento, quebra de patente e declínio. Para isso, foram definidos três parâmetros usados como variáveis no modelo de valoração:

- Todas as indicações atingiriam pico de vendas N anos após o lançamento.
- A patente expira M anos após o lançamento da primeira indicação.
- Não haveriam mais vendas P anos após o lançamento.

Figura 8 - Ilustração da curva de vendas ao longo da vida do antiPD1

Fonte: Criação do autor

Os custos e despesas da operação foram mensurados em uma única métrica denominada de margem operacional:

$$\text{Margem Operacional} = 1 - \frac{\text{Custos e Despesas Operacionais}}{\text{Receita Bruta Licenciada}} \quad (3)$$

Para empresas de capital fechado pode-se estimar esse percentual utilizando-se margens de empresas que operam nesse mercado. A margem bruta é o resultado da operação após a dedução dos custos da mercadoria vendida. A margem EBITDA (Lucros antes de juros, impostos, depreciação e amortização) é o correspondente mais próximo da margem operacional da empresa. A figura a seguir cita 5 multinacionais farmacêuticas com forte atuação nesse mercado:

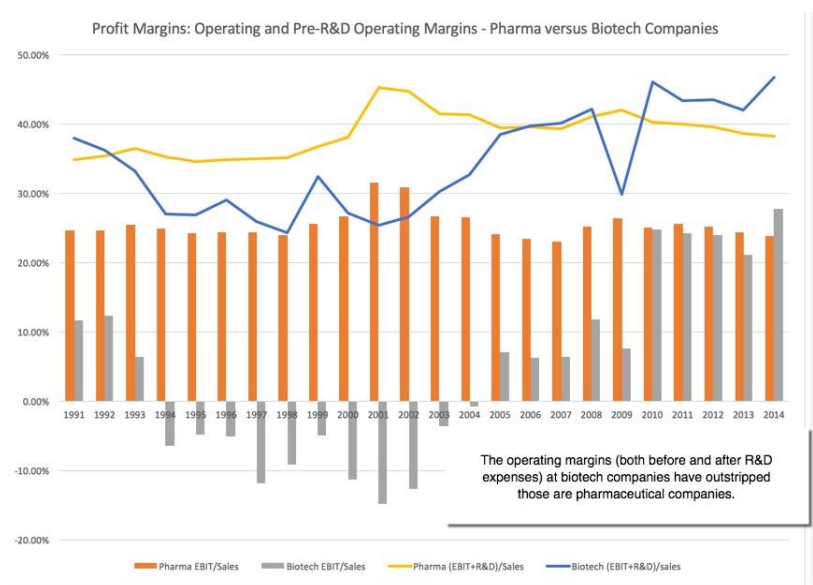
Tabela 3 – Margem bruta e EBITDA de empresas do setor

Identificação da empresa	Margem Bruta %	Margem EBITDA %
Bristol-Myers Squibb Company (NYSE:BMJ)	74,3%	34,5%
Pfizer Inc. (NYSE:PFE)	77,6%	37,1%
AstraZeneca PLC (LSE:AZN)	82,7%	26,2%
Roche Holding AG (SWX:ROG)	71,3%	39,2%
Merck & Co., Inc. (NYSE:MRK)	67,5%	38,0%

Fonte: Base de dados da S&P Global Market Intelligence

Em conversa com os acionistas constatou-se que a margem de um único produto de biotecnologia não poderia ser considerada próximo à operação inteira de uma multinacional farmacêutica. Na realidade, empresas dedicadas à biotecnologia possuem margens operacionais maiores que a média do setor farmacêutico.

Figura 9 – Margens operacionais de *Pharmas* e *Biotechs*



Fonte: Damodaran (2015)

A margem operacional para a produção e venda do potencial anticorpo é uma das variáveis do modelo.

2.3.4 Fluxo de caixa descontado ajustado ao risco e valor presente líquido

A avaliação por meio do fluxo de caixa ajustado ao risco necessita de um aprofundamento considerável naquilo que, de fato, gera caixa no projeto. No contexto deste trabalho, muitos destes parâmetros serão simplificados, pois ainda não existe sequer receita no projeto. Todavia, vale destacar os aspectos fundamentais dessa metodologia:

- Volume do fluxo: a receita advinda da venda de um fármaco resulta em acréscimo ao caixa ao passo que os custos e eventuais despesas representam um decréscimo.
- Tempo do fluxo: o momento em que um fluxo ocorre implica diretamente no valor do montante, variável ajustada por uma taxa de desconto.
- Probabilidade do fluxo: além da magnitude e do tempo em que ocorreram os fluxos, é imprescindível determinar a probabilidade deles de fato se materializarem

Um projeto de desenvolvimento e comercialização da droga, sem a presença de um contrato de licenciamento tem, portanto, a seguinte forma:

$$F_t = Receita_t \times Margem Operacional - Gastos do teste clínico_t \quad (4)$$

Os últimos passos são o ajuste do fluxo de caixa pela probabilidade de materialização e o cálculo do valor presente líquido por meio da aplicação de uma taxa de desconto:

$$Valor\ presente\ líquido\ ajustado\ ao\ risco = \sum_{t=1}^T \frac{p_t F_t}{(1+r)^t} \quad (5)$$

p_t = probabilidade do fluxo se materializar

r = Taxa de desconto utilizada sobre os fluxos de caixa

T = período final do projeto

O ajuste (p_t) do fluxo de caixa devido ao risco de a droga não ser aprovada em alguma etapa dos testes clínicos ou aprovação da ANVISA é um ponto de discussão importante. Na área de pesquisa e desenvolvimento voltado para a biotecnologia, inúmeros projetos são refutados devido ao insucesso em alguma das etapas previamente descritas. Tradicionalmente⁵, a maioria dos autores e os investidores no mercado farmacêutico utilizam-se da probabilidade acumulada de sucesso. A probabilidade acumulada é o produto das probabilidades de transição estimadas para uma determinada droga em desenvolvimento. A figura a seguir mostra um estudo com as probabilidades de transição e a acumulada para drogas biológicas no mercado oncológico e não-oncológico.

Figura 10 - Taxas de sucesso

Phase Success		Phase I to Phase II		Phase II to Phase III		Phase III to NDA/BLA		NDA/BLA to Approval	
		Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success
Likelihood of Approval	Oncology	1222	62.8%	1416	24.6%	349	40.1%	176	82.4%
	Non-Oncology	2360	63.5%	2446	34.3%	1142	63.7%	874	85.9%
		Phase I to Approval		Phase II to Approval		Phase III to Approval		NDA/BLA to Approval	
		LOA n	Phase LOA	LOA n	Phase LOA	LOA n	Phase LOA	LOA n	Phase LOA
Likelihood of Approval	Oncology	3163	5.1%	1941	8.1%	525	33.0%	176	82.4%
	Non-Oncology	6822	11.9%	4462	18.7%	2016	54.7%	874	85.9%

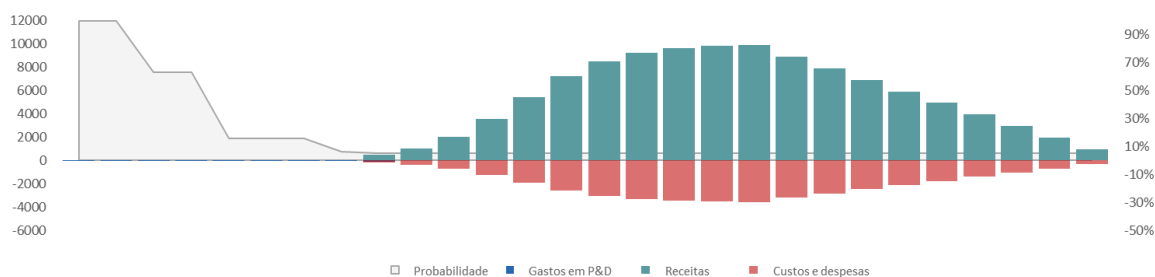
Fonte: THOMAS (2016)

Uma prática comum do mercado, segundo Walker; Turner e Johnson (2015), é ponderar os fluxos de caixa pelas probabilidades acumuladas (em inglês *Likelihood of Approval*) sobre os

⁵ WALKER, A.; TURNER, S.; JOHNSON, R. **Pharma and biotech valuations: divergent perspectives**, 2015.

fluxos de caixa para cada período do projeto. A figura seguinte mostra como a probabilidade acumulada de sucesso decresce ao longo do projeto.

Figura 11 - Projeções e probabilidade acumulada

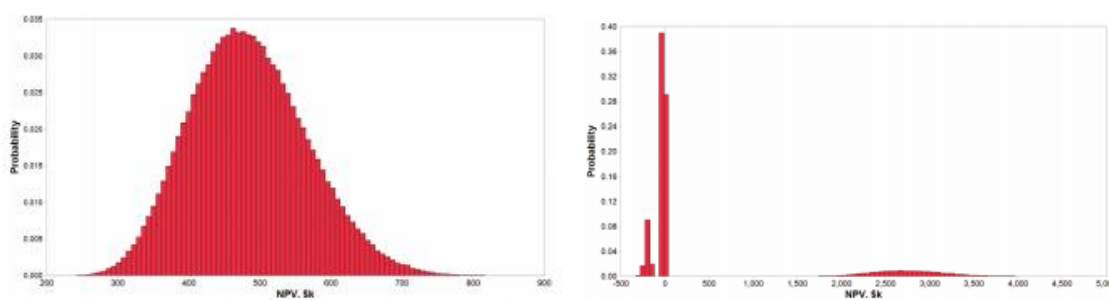


Fonte: Criação do autor

Embora seja a prática de mercado, autores como Walker, Turner e Johnson (2015) apontaram algumas falhas neste modelo convencional do fluxo de caixa ajustado ao risco. Segundo os Walker, Turner e Johnson (2015), o valor ponderado do fluxo de caixa não fornece informações sobre a dinâmica dos fluxos de caixa. Em empreendimentos em biotecnologia na prática não existe fluxo de caixa parcial – ou há vendas integrais com o sucesso do projeto ou não há receita alguma.

As figuras a seguir ilustram duas possibilidades de dinâmica de fluxo de caixa, dos quais os resultados coincidem. O da direita representa os fluxos de caixa ponderados ao risco (convencional) e o da esquerda os fluxos de caixa sem ponderação (restrito).

Figura 12 - Comparação entre simulação convencional e restrita



Fonte: Walker; Turner e Johnson (2015)

A sugestão dos autores é utilizar simulações de Monte Carlo para criar todos os possíveis cenários de desfecho do projeto. Com um número de iterações suficiente, as frequências de cada possível cenário deverão corresponder aproximadamente à probabilidade de sucesso do projeto.

$$\text{Valor presente líquido ajustado ao risco} \cong \sum_{n=1}^N VPL_n \times \text{Frequência}_n \quad (6)$$

Nesse caso, espera-se que a média ponderada do VPL de cada cenário obtido se aproxime do valor obtido pelo método tradicional (probabilidade acumulada).

Para este trabalho, os acionistas concordaram com a criação e a aplicação de um modelo de Monte Carlo para que fosse possível visualizar cada potencial desfecho do projeto.

2.3.5 Simulação de Monte Carlo

Em modelos com número relevante de variáveis – nesse caso mais de vinte – é comum efetuar simulações de Monte Carlo. Uma simulação de Monte Carlo é uma rotina de sucessivas simulações baseadas em amostras aleatórias. Nesse trabalho, o objetivo das simulações será analisar o perfil de probabilidade para cada possível valor resultante do projeto.

As simulações são implementadas através do Office Excel utilizando uma ferramenta chamada de *data table*. Essa ferramenta permite ao usuário receber as principais saídas do modelo, como o valor presente líquido, condicionados a diferentes valores de entrada – como market-share estimado, preço da droga, tempo até o pico de vendas, custo de capital, margem operacional entre outros. A simulação de Monte Carlo é construída através de um *data table* – ferramenta que permite gerar uma tabela cuja saída de cada iteração varia conforme as mudanças das entradas.

A simulação de cada possível desfecho do projeto é gerada aleatoriamente com o auxílio da função randômica do Microsoft Excel. Cada momento de transição decide se os fluxos futuros existirão ou não. Para isto, no início de cada nova etapa – exemplo a fase de teste clínico III – gera-se um número aleatório entre 0 e 1 tal que:

- Se o número gerado for menor do que a taxa de sucesso da fase n para fase m , os fluxos seguintes ocorrem.
- Caso contrário, o projeto falhou e não existe receita ou custo futuro.

Um outro ponto importante sobre o modelo é que cada entrada pode ser definida pelo usuário como fixa ou volátil. Essa flexibilidade torna possível examinar como cada variável impactou no valor final do projeto. Essa possibilidade é inserida com o uso da função *NORMINV(probabilidade, média, desv_padrão)*, que retorna o inverso da distribuição cumulativa normal para uma média específica e desvio padrão. A figura a seguir ilustra essa ferramenta para o preço do tratamento no mercado privado de melanoma:

Figura 13 - Estrutura das entradas do modelo

Melanoma Privado Preço	Desvio Padrão	Esperado	Valor
Fixa	22,5	75	=IF(T6="Fixa";V6;NORM.INV(RAND();V6;U6))

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel

Se o usuário escolher a opção “Fixa”, o preço desse tratamento não mudará durante as simulações. Porém, caso a escolha seja “Volátil”, para cada cenário gerado durante a simulação, o valor do preço irá variar aleatoriamente (a distribuição cumulativa é a saída da função *rand()*⁷), segundo uma média e um desvio padrão estabelecidos. A utilização dessas funções assume a simplificação de que todas as variáveis do modelo possuem uma distribuição de probabilidade normal.

2.3.6 Taxa de desconto

De acordo com Bogdan e Villiger (2010), a taxa de desconto é a taxa média pela qual as partes interessadas, seja em uma empresa ou um projeto, esperam que o capital investido acresça. Usualmente, pode-se diferenciar as partes interessadas em dois grupos: os acionistas e os credores. A aplicação de investimento, seja na forma da compra de ações ou de dívida, requer que ambas as partes interessadas sejam recompensadas pelo risco assumido. Como cada forma de investimento (ações e dívidas) espera uma taxa de retorno diferente, Rosenbaum e Pearl (2013) sugerem a construção do custo do capital ponderado da seguinte maneira:

$$\text{Custo do capital } (r) = \frac{D}{D+E} \times k_d \times (1 - T) + \frac{E}{D+E} \times k_e \quad (7)$$

(D) é o valor total da dívida na empresa.

(E) é o valor do patrimônio líquido na empresa.

(T) é a alíquota de imposto aplicada sobre os lucros da empresa/projeto.

k_e é o custo do capital próprio.

k_d é o custo do capital de terceiros.

Visto que a BRBIOTECH não possui dívidas com terceiros, o custo do capital teórico da empresa é integralmente refletido pelo custo do capital próprio (k_e).

⁷ Função do Microsoft Excel que retorna um número aleatório entre 0 e 1

Segundo Rosenbaum e Pearl (2013), o *Capital Asset Pricing Model* (CAPM) apresenta a máxima de que o acionista deve ser compensado com um prêmio sobre uma taxa livre de risco por assumir um risco sistemático. Esse risco é uma medida do mercado como um todo, e é calculado usando-se a covariância do preço de sua ação em relação ao desempenho do mercado. Todavia, segundo Villiger e Nielsen (2014), ao passo que o cálculo do custo de capital através do CAPM pode ser preciso para as *Big Pharmas*, empresas de biotecnologia são usualmente de capital fechado ou não movimentam volume de ações suficiente para gerar confiabilidade estatística. De acordo com os autores, a grande falha do CAPM é que ela não leva em consideração os riscos internos da empresa – sobretudo o ligado ao *pipeline* de produtos. A sugestão dos autores para o cálculo do custo do capital próprio da empresa é acrescentar um spread ao CAPM:

$$r = k_e + spread(EUT) \quad (8)$$

Sendo k_e o custo de capital próprio calculado através de:

$$k_e = r_f + r_p + \beta_l \times (r_m - r_f) \quad (9)$$

1. Taxa livre de risco (r_f) é segundo Rosenbaum e Pearl (2013), o retorno esperado ao se realizar um investimento em ativos livres de risco. Um ativo livre de risco pode ser definido quando o seu retorno é igual ao retorno esperado Damodaran (2012). O título mais utilizado como base desse valor é um título dos Estados Unidos com duração aproximada de dez anos.
2. Risco país (r_p) é o ajuste necessário para atender ao risco mais alto associado a mercados emergentes. De acordo com Damodaran (2012), a instabilidade de econômica e política de países emergentes resulta em um retorno esperado maior pelo acionista. Para mensurar esse risco, é usual calcular a diferença entre títulos do governo de maturidade semelhante para os Estados Unidos e Brasil.
3. Beta (β) é a covariância entre a ação de uma companhia e o retorno do mercado no qual está inserida. Como a BRBIOTECH não é uma empresa listada em bolsa, o procedimento sugerido por Rosenbaum e Pearl (2013) e Damodaran (2012) é basear-se nas métricas de companhias comparáveis. Além disso, nota-se que é necessário ignorar os efeitos da alavancagem financeira sobre a covariância. Isso é feito segundo o seguinte procedimento:

$$\beta_u = \frac{\beta_l}{\left(1 - \frac{D}{E} \times (1 - t)\right)} \quad (10)$$

β_u é o beta desalavancado

β_l é o beta alavancado

D/E é a estrutura de capital alvo

t é a alíquota de impostos

4. Prêmio de mercado ($r_m - r_f$) é a diferença entre o retorno esperado pelo mercado e a taxa livre de risco. A fonte de maior referência para esse prêmio é a Ibboston Associates, que determina o valor com base no índice S&P 500.

O elemento restante para o cálculo da taxa de desconto é o spread relacionado aos riscos específicos da empresa ou *Expected Utility Theory* (EUT). Segundo Bodgan e Villiger (2010), esses riscos estão associados a concentração do portfólio da empresa e o estágio de desenvolvimento de seus produtos. A teoria não sugere nenhum algoritmo para quantificar esse risco. Desse modo, optou-se por calcular o custo do capital próprio segundo a metodologia de Rosenbaum e Pearl (2013) e variar o spread (EUT), avaliando sensibilidade do modelo em relação a essa variável. Como base de comparação, a Avance – consultoria especializada em projetos de biotecnologia e liderada por Boris Bogdan e Ralph Villiger - disponibilizou a seguinte tabela:

Figura 14 - Taxa de desconto por tipo de portfólio

Project 1	Project 2	Project 3	Project 4	Discount
NDA (\$ 500)	Ph. 3 (\$ 500)	Ph. 2 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	12.0%
NDA (\$ 300)	Ph. 3 (\$ 300)	Ph. 2 (\$ 300)	Ph. 1 (\$ 300)	12.0%
Ph. 3 (\$ 500)	Ph. 3 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	13.4%
Ph. 3 (\$ 300)	Ph. 3 (\$ 300)	Ph. 1 (\$ 300)	Ph. 1 (\$ 300)	13.8%
Ph. 3 (\$ 500)	Ph. 2 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	15.1%
Ph. 3 (\$ 500, lic)	Ph. 2 (\$ 500, lic)	Ph. 1 (\$ 500, lic)	Ph. 1 (\$ 500, lic)	14.2%
Ph. 3 (\$ 300)	Ph. 2 (\$ 300)	Ph. 1 (\$ 300)	Ph. 1 (\$ 300)	16.7%
Ph. 3 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	17.3%
Ph. 3 (\$ 500, lic)	Ph. 1 (\$ 500, lic)	Prec. (\$ 500, lic)	Prec. (\$ 500, lic)	15.3%
Ph. 3 (\$ 300)	Ph. 1 (\$ 300)	Prec. (\$ 300)	Prec. (\$ 300)	18.5%
Ph. 2 (\$ 500)	Ph. 1 (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	19.3%
Ph. 2 (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	Prec. (\$ 500)	19.5%

Fonte: Avance Finance in Life Sciences (2008)

2.3.7 Valoração dos contratos de licenciamento

Segundo Bogdan e Villiger (2010), durante a negociação de um contrato de licenciamento é necessário julgar o que é um contrato justo. A noção de justo está inserida na maneira de como o valor é dividido entre licenciadora e licenciado. Dados provenientes da

Pharmaventure; Recap e Burrill e transcritos na obra de Bogdan e Villiger (2010) apresentam o seguinte compartilhamento de valor no mercado farmacêutico:

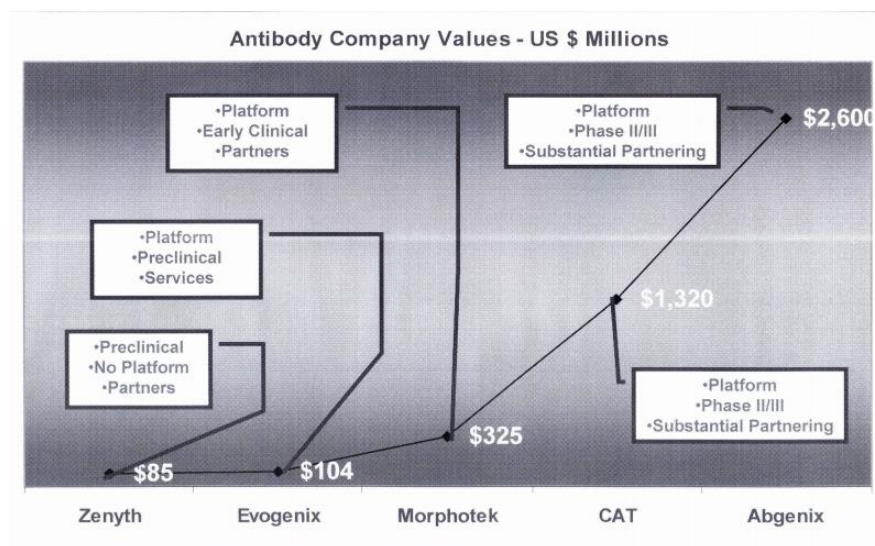
Tabela 4 - Divisão do valor do projeto

Momento do acordo	Licenciador	Licenciada
Pré-clínico	10%-20%	80%-90%
Fase I	20%-40%	60%-80%
Fase IIb/III	40%-60%	40%-60%
Aprovação	60%-80%	20%-40%

Fonte: Bogdan e Villiger (2010)

No subsegmento de anticorpos, também fica claro o aumento da valoração dos projetos adquiridos em função do avanço de desenvolvimento das drogas:

Figura 15 - Valor pago por companhias produtoras de anticorpos monoclonais



Fonte: Patrys Limited

O valor presente líquido calculado até o momento foi referente ao projeto caso fosse executado exclusivamente pela BRIOTECH. Por isso, também são definidos os fluxos separadamente na ocasião de um contrato de licenciamento com alguma *Big Pharma*:

$$p_t F_t = \text{Fluxo BRBIOTECH}_t + \text{Fluxo pharma}_t \quad (11)$$

sendo

$$\text{Fluxo BRBIOTECH}_t = p_t \times (\text{Receita}_t \times \text{Royalties} - p_{p\&d} \times \text{Gastos do teste clínico}_t) \quad (12)$$

$P_{p\&d}$ é a proporção pela qual a BRBIOTECH é responsável pelos gastos de teste clínicos

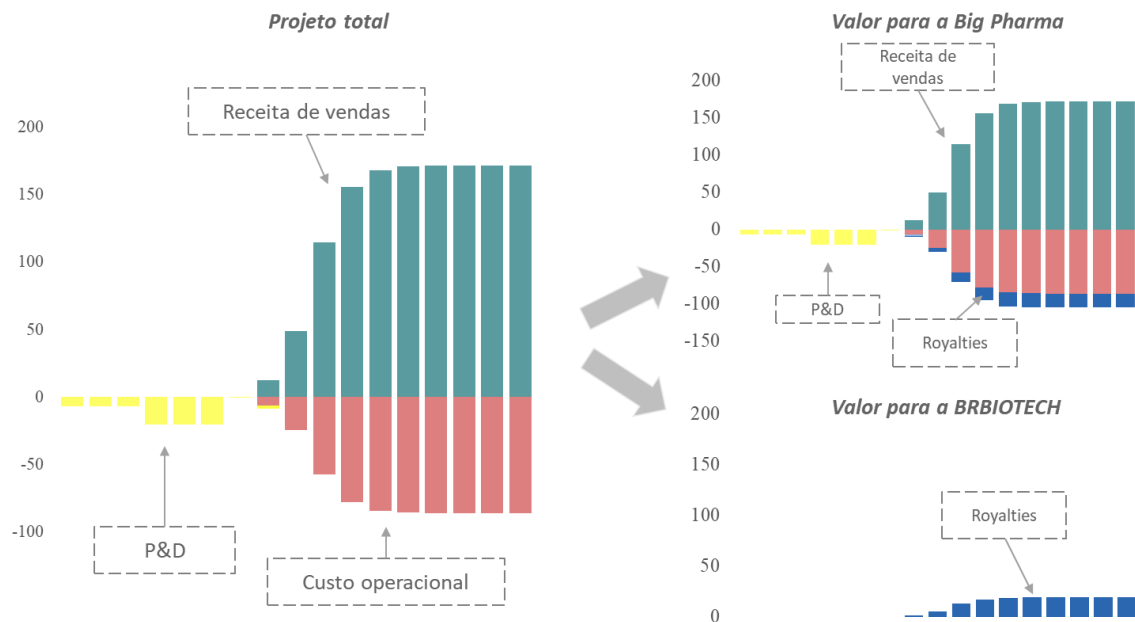
Em alguns casos o percentual de *royalties* pode variar dependendo do volume de vendas, ou seja, o licenciado pode promover pagar uma taxa maior caso o volume de vendas alcance um valor pré-determinado. De forma complementar, a comercializadora possui um fluxo que depende não apenas da receita e de seus custos de operação, mas dos *royalties* pagos para a BRBIOTECH:

$$\text{Fluxo pharma}_t = p_t \times (\text{Receita}_t \times \text{Margem Operacional} \times (1 - \text{Royalties}) - (1 - p_{p\&d}) \times \text{Gastos do teste clínico}_t) \quad (13)$$

As equações 8 e 9 incluem a mesma despesa referente aos testes clínicos, isso porque não será previamente definido qual parte é responsável por esse custo ou se ele será compartilhado.

A figura a seguir resume como os fluxos do projeto podem ser divididos através de um contrato de licenciamento:

Figura 16 - Divisão do projeto entre licenciada e licenciadora



Fonte: Criação do autor

Dessa forma, assumindo o mesmo racional da equação (6), a soma do valor presente líquido de cada uma das partes será igual ao valor presente líquido ajustado ao risco (rVPL) é:

$$rVPL = Valor_{BRBIOTECH} + Valor_{pharma} \quad (14)$$

sendo:

$$Valor_{pharma} = \sum_{t=1}^T \frac{Fluxo\ pharma_t}{(1+r)^t} \quad (15)$$

r é custo de capital atribuído ao projeto quando existe uma parceria entre a BRBIOTECH e uma potencial *Big Pharmas*. De maneira análoga:

$$Valor_{pharma} = \sum_{t=1}^T \frac{Fluxo\ pharma_t}{(1+r)^t} \quad (16)$$

A participação de cada parte é portanto:

$$Participação_{pharma} \% = \frac{Valor_{pharma}}{rVPL} \quad (17)$$

e

$$Participação_{BRBIOTECH} \% = \frac{Valor_{BRBIOTECH}}{rVPL} \quad (18)$$

A equação (8) deixa claro que a participação da empresa de biotecnologia no projeto aumenta na medida em que os *royalties* aumentam. A Avance, uma das principais empresas especializadas na valoração de biotecnologia, disponibiliza a seguinte estrutura de *royalties* por estágio de desenvolvimento:

Tabela 5 - Royalties históricos vs momento do licenciamento

Momento do acordo	Royalties
Fase I	4%-15%
Fase II	8%-20%
Fase III	10%-30%

Fonte: Bogdan e Villiger (2010)

Como veremos adiante, o valor atribuído aos *royalties* é uma das variáveis de maior impacto na valoração do projeto.

A figura a seguir ilustra as principais fontes de receita e custo para cada uma das partes do acordo durante o desenvolvimento e comercialização da droga:

Figura 17 – Resumo das variáveis e drivers de valor para cada parte do acordo

	Desenvolvimento e lançamento	Produção e comercialização da droga
Variáveis	➤ Nº de pacientes nos testes clínicos II e III; ➤ Custo por paciente em cada fase; ➤ Tempo de duração (anos) de cada fase; ➤ Probabilidade de sucesso de cada indicação em cada fase; ➤ Custo esperado para aplicar o NDA e para o lançamento no mercado.	➤ Tempo até as vendas atingirem o pico; ➤ Tempo até quebra da patente; ➤ Margem operacional do projeto; ➤ Tamanho dos mercados de cada indicação para o setor público e privado; ➤ Market-share em cada um dos mercados; ➤ Preço do tratamento em cada um dos mercados.
BRBIOTECH	▲ Recebe milestones ▼ Paga parte do desenvolvimento (negocial)	▲ Recebe royalties sobre a receita das vendas até a quebra da patente VPL: $\sum_{t=1}^T \frac{\text{Fluxo BRBIOTECH}_t}{(1+r)^t}$
Big Pharma	▼ Paga parte ou todo o desenvolvimento ▼ Paga a aplicação do NDA ▼ Paga os custos de lançamento da droga	▲ Recebe a receita das vendas da droga ▼ Pagamento de royalties para a BRBIOTECH até a quebra da patente ▼ Responsável pelos custos e despesas da operação VPL: $\sum_{t=1}^T \frac{\text{Fluxo Licenciada}_t}{(1+r)^t}$

Fonte: Criação do autor

O último ponto dessa subseção é definir o racional de precificação para o licenciador e o licenciado. Como mencionado anteriormente no capítulo sobre a indústria de biotecnologia, grandes empresas do setor farmacêutico buscam oportunidades de licenciamento das drogas do portfólio das *biotechs*. A atratividade de um projeto pode depender de diversos aspectos, tal como o alinhamento com a estratégia comercial da farmacêutica, o alinhamento com as competências técnicas necessárias para desenvolver e comercializar a droga, o cronograma estimado para início das vendas e, em especial, a escala e o retorno esperado sobre o investimento. A Bristol-Myers Squibb, comercializadora do anticorpo monoclonal Opdivo, publicou a seguinte estrutura (ilustrativa) de priorização de projetos de licenciamento:

Figura 18 - Priorização de oportunidade de licenciamento na Bristol-Myers Squibb

Assets Opportunity ID	PTRS	ENPV	EIRR	Assets Opportunity ID	PTRS	ENPV	EIRR
1	92%	370	535%	25	6%	3	29%
2	78%	120	345%	26	48%	411	29%
3	20%	250	318%	27	25%	129	27%
4	80%	182	301%	28	10%	71	27%
5	74%	80	230%	29	82%	837	26%
6	58%	80	230%	30	63%	288	26%
7	30%	250	210%	31	40%	12	26%
8	85%	80	90%	32	14%	116	24%
9	27%	90	83%	33	21%	137	24%
10	53%	18	83%	34	21%	132	24%
11	81%	23	76%	35	43%	183	24%
12	26%	214	59%	36	14%	80	23%
13	59%	582	58%	37	35%	151	22%
14	72%	87	54%	38	45%	12	20%
15	62%	1,400	48%	39	35%	8	19%
16	36%	77	42%	40	46%	230	19%
17	40%	27	41%	41	19%	28	19%
18	24%	371	40%	42	60%	3	19%
19	26%	102	40%	43	42%	123	19%
20	89%	1,538	35%	44	8%	15	18%
21	55%	633	34%	45	31%	52	18%
22	7%	100	33%	46	7%	22	17%
23	24%	152	31%	47	18%	7	15%
24	64%	272	30%	48	38%	6	13%

Fonte: Ezawa (2004)

PTRS (*probability of technical and regulatory success*) é a probabilidade acumulada de sucesso do projeto.

ENPV (*expected net presente value*) é o valor presente líquido ajustado ao risco ou rVPL.

EIRR (*expected internal rate of return*) é a taxa interna de retorno esperada rTIR para o projeto.

A taxa interna de retorno (TIR) é, segundo Motta et al. (2009), a taxa que torna o valor presente líquido do investimento igual a zero. Nesse caso, a TIR esperada advém dos fluxos de caixa esperados, isto é, ajustados pela probabilidade de materialização p_t .

$$0 = \sum_{t=1}^T \frac{\text{Fluxo } \textit{pharma}_t}{(1 + TIR)^t} \quad (19)$$

A tabela acima mostra que o critério primário de decisão é a TIR esperada e o critério secundário é o rVPL. Para o âmbito deste trabalho, esses dois parâmetros foram escolhidos pelos acionistas para serem analisados nos diversos cenários propostos para contratos de licenciamento.

2.3.8 Opções reais e volatilidade

Segundo Huchzermeier e Loch (2001), existem cinco *drivers* de valor para mensurar o valor de um projeto com foco em P&D:

1. *Market Payoff Variability* (variabilidade do mercado potencial): o retorno esperado pelo mercado (por exemplo o preço e o número de tratamentos vendidos) depende de fatores incontroláveis tal como a entrada de novos competidores, mudanças demográficas, surgimento de produtos substitutos entre outros.
2. *Budget Variability* (variabilidade dos custos de desenvolvimento): componente de incerteza nas projeções dos custos do projeto. De fato, segundo os autores, subavaliações de orçamentos são muito comuns e devem ser endereçadas.
3. *Performance Variability* (variabilidade da performance durante desenvolvimento): é a incerteza de que o produto em desenvolvimento vai conseguir atender aos requisitos de sucesso esperados. No caso deste trabalho, refere-se ao sucesso nos testes clínicos.
4. *Market Requirement Variability* (variabilidade da performance durante a comercialização): é a incerteza de que mesmo após sucesso técnico, o produto venha a ser bem aceito no mercado. No âmbito deste trabalho, essa incerteza é endereçada pela última etapa descrita no item 2.1 – a Fase IV.
5. *Schedule Variability* (variabilidade do cronograma): é a incerteza que trata do progresso do projeto, sobretudo se o lançamento do produto ocorrerá na data prevista.

Embora existam esses diversos componentes de incerteza, a literatura específica no campo de biotecnologia⁹ sugerem focar a análise na variabilidade do mercado potencial.

Na metodologia de valoração descrita anteriormente, o valor presente líquido de cada simulação assume um mercado potencial fixo. Segundo Bogdan e Villiger (2010), esse tipo de exercício ignora as flutuações do mercado potencial ao longo do período de desenvolvimento da droga. O tempo de duração da pesquisa e aprovação viabiliza a opção do gestor do projeto em prosseguir ou descontinuar os investimentos na droga. O risco medido pelo uso das opções reais é de que o potencial de mercado da droga pode decrescer até o ponto em que o valor presente líquido do projeto seja negativo. Nesse caso, o gestor desiste do projeto e evita eventuais despesas com o desenvolvimento ou aprovação restantes. Essa opção gera um incremento à valoração do projeto e reflete melhor a realidade da pesquisa e desenvolvimento:

$$\text{Opções reais} = \text{Fluxo de caixa descontado} + \text{Flexibilidade} \quad (20)$$

⁹ BOGDAN, B.; VILLIGER R. **Valuation in Life Sciences: A Practical Guide**. 3ª edição, Suíça, 2010.

O método mais praticado para incluir opções reais é a construção de uma árvore binomial, conhecida no mercado financeiro como modelo de Lattice. Esse modelo se baseia em intervalos de tempo discretos (no caso anos). A transição por cada intervalo no tempo resulta em dois movimentos opostos – um de crescimento e outro de decrescimento do mercado. Esses movimentos são chamados de passos obedecem uma forma recombinante, que significa que a variação logarítmica em cada um dos sentidos é igual. Em analogia à metodologia aplicada às opções financeiras de Cox, Ross & Rubinstein (1979), Bogdan e Villiger (2010) definiram os passos como:

$$STEP\ up: u = e^{\sigma\sqrt{\Delta t}} \quad (21)$$

$$STEP\ down: d = \frac{1}{u} \quad (22)$$

σ é a volatilidade do mercado potencial e Δt é o intervalo de tempo. As probabilidades para um passo *up* ou *down* são definidas como:

$$Probabilidade\ up: p = \frac{e^{\mu\sqrt{\Delta t}} - d}{u - d} \quad (23)$$

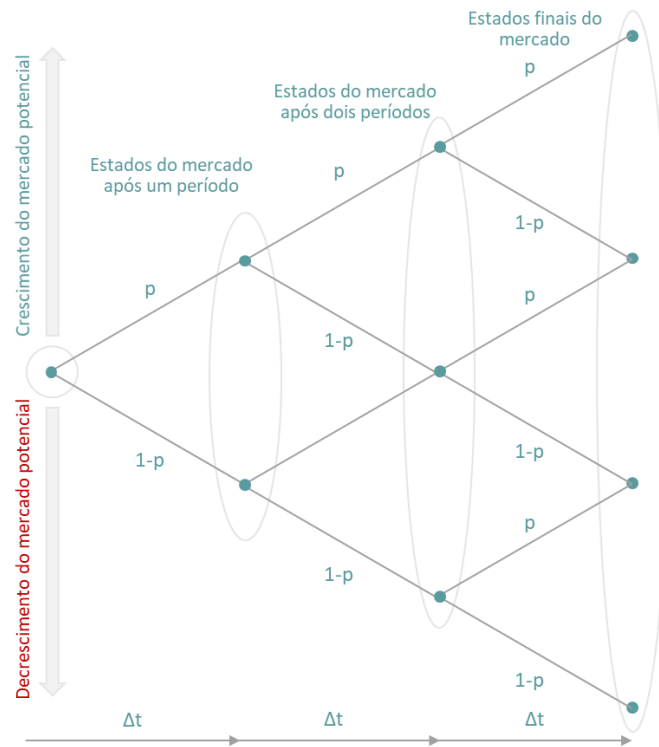
$$Probabilidade\ down: 1 - p \quad (24)$$

μ é uma previsão para a taxa de crescimento do mercado alvo da droga em desenvolvimento.

É importante mencionar que ao contrário do que ocorre no modelo de opções financeiras descrito por Cox, Ross & Rubinstein (1979), no modelo de opções reais sugerido por Bogdan e Villiger (2010) não possível mitigar riscos com uma estratégia de *hedging*. Em primeiro lugar, a volatilidade (σ) presente na fórmula (21) diz respeito à incerteza do mercado futuro do produto objeto deste trabalho. Ela corresponde à variação do mercado no período de um ano.

Já o parâmetro μ da fórmula (24) é considerado determinístico e, no contexto deste trabalho, constante no tempo.

Figura 19 – Ilustração da árvore de Lattice e da opção de abandono



Fonte: Criação do autor

Cada “nó” final corresponde a um estado de mercado diferente para o projeto. O mercado potencial em cada “nó” corresponde ao caminhar do ponto inicial (μ) ao longo da árvore, realizando ora um *STEP up* ou um *STEP down*.

Para calcular o valor do projeto em um nó específico é necessário retroceder na árvore e aplicar a respectiva taxa de desconto para o período:

$$V_{T-\Delta t} = P \times (p \times V_T^{up} + (1 - p) \times V_T^{down}) \times \frac{1}{(1 + r)^{\Delta t}} - \text{gastos em testes clínicos}_t \quad (25)$$

P é a esperança matemática do fluxo se materializar no instante t .

Nesse sentido, ao depender da volatilidade utilizada, o valor presente líquido em algum “nó” pode ser inferior às despesas em testes clínicos, gerando prejuízo e, naturalmente, levando o gestor a abandonar o projeto. A opção de abandonar um projeto em um “nó” torna o valor do projeto igual nulo (0). Nota-se que se não existe abandono, a fórmula 25 resulta na igualdade entre o valor final do projeto no modelo binomial e o valor obtido via o Fluxo de Caixa

Descontado. Por último, DiMasi (2001) sugere um intervalo para a volatilidade de projetos em biotecnologia de 20% a 50%.

2.3.9 Valoração de projetos com múltiplas indicações

O último tópico da metodologia é a descrição da estrutura do modelo para as duas indicações mencionadas: tratamento de melanoma e câncer de pulmão. Segundo Bogdan e Villiger (2010), é muito comum que uma droga tenha potencial para tratar múltiplas indicações e que, na maioria dos casos, cada indicação necessita de uma sequência própria de testes clínicos. Essa distinção ocorre no início da fase II, momento atual do antiPD1 da BRBIOTECH. O impacto disso no modelo é a coexistência de dois projetos, um para as vendas de pacientes com melanoma e outros de câncer de pulmão.

Embora existam taxas de sucesso históricas para ambas essas indicações, não existe uma taxa de sucesso compartilhada, isto é, para o sucesso das duas indicações para um mesmo medicamento. Sobre esse aspecto, de acordo com Bogdan e Villiger (2010), se a primeira indicação chega ao mercado as chances da segunda indicação ser um sucesso é maior do que na situação em que a primeira falha. Esse fenômeno é chamado de correlação de sucesso¹⁰. Os próprios autores admitem que a quantificação dessa correlação é muito difícil, visto a escassez de dados sobre sucesso múltiplos.

¹⁰ Bogdan e Villiger (2010, p. 161)

3 MÉTODO DO MODELO

Este capítulo descreve como o trabalho de valoração foi realizado. A construção do modelo de fluxo de caixa descontado ao risco e a adição de opções reais foram feitas no Microsoft Office Excel. Em colaboração com os acionistas, foi construído um conjunto de planilhas para uso ao longo do desenvolvimento da droga e o eventual período de negociação com potenciais investidores. As subseções seguintes são um resumo das principais partes que compõe o modelo criado pelo autor.

3.1 Painel de controle

O modelo apresenta um painel de controle no qual o usuário tem a liberdade de manipular todas as variáveis relevantes para o cálculo final do valor presente líquido. Em definição conjunta com os acionistas, foram estabelecidos três grupos de variáveis:

- Variáveis negociais: total de seis (06)
 - a) Bônus por aprovação do teste clínico II
 - b) Bônus por aprovação no teste clínico III
 - c) Bônus por aprovação da ANVISA (NDA)
 - d) Bônus pelo lançamento do produto
 - e) *Royalties* a serem pagos durante a comercialização
 - f) Taxa de desconto (custo de capital) atribuído para a BRBIOTECH
- Variáveis da fase de desenvolvimento: total de cinco (05)
 - a) Custo por paciente do teste clínico II
 - b) Custo por paciente do teste clínico III
 - c) Número de pacientes durante o teste clínico II
 - d) Número de pacientes durante o teste clínico III
 - e) Taxas de sucesso durante os testes clínicos das duas indicações (melanoma e câncer de pulmão), individualmente e em conjunto para cada marco (aprovação da fase II, fase III e ANVISA)
- Variáveis da fase comercial: total de dezesseis (16)
 - a) Custo da aprovação pela ANVISA (NDA)
 - b) Custo do lançamento da droga no mercado
 - c) Tempo até as vendas atingirem o pico de vendas (em anos)
 - d) Tempo até a quebra da patente (em anos)
 - e) A margem operacional durante a comercialização

- f) O tamanho do mercado público para a indicação de melanoma
- g) O tamanho do mercado privado para a indicação de melanoma
- h) O tamanho do mercado público para a indicação de câncer de pulmão
- i) O tamanho do mercado privado para a indicação de câncer de pulmão
- j) O market-share esperado no mercado de melanoma
- k) O market-share esperado no mercado de câncer de pulmão
- l) O preço do tratamento para melanoma no mercado público
- m) O preço do tratamento para melanoma no mercado privado
- n) O preço do tratamento para câncer de pulmão no mercado público
- o) O preço do tratamento para câncer de pulmão no mercado privado

Para visualizar o painel de controle dentro do ambiente do Microsoft Excel, consulte o ANEXO A.

3.2 Modelagem do fluxo de caixa descontado

O trabalho proposto de valorar o projeto para duas indicações necessitou projetar dois fluxos de caixa – um para o mercado de melanoma e outro para o mercado de câncer de pulmão.

Figura 20 - Projeções do projeto entre 2018 e 2026

Ano	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Fase Melanoma	Fase I	Fase I	Fase II	Fase II	Fase II	Fase III	Fase III	Fase III	NDA	Growth	Growth
Fase CNPC				Fase II	Fase II	Fase II	Fase III	Fase III	Fase III	NDA	Growth
Prob. Transição Melanoma	100%	100%	100%	100%	100%	23%	100%	100%	40%	86%	100%
Prob. Transição CNPC	100%	100%	100%	100%	100%	100%	7%	100%	100%	8%	9%
Probabilidades Melanoma	100%	100%	100%	100%	23%	23%	23%	8%	7%	7%	7%
Probabilidades CNPC	100%	100%	100%	100%	100%	22%	22%	22%	6%	4%	4%
Receitas Melanoma			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,9	49,3
Gastos P&D - Melanoma			-6,7	-6,7	-6,7	-20,0	-20,0	-20,0	-0,2	0,0	0,0
Custo Operacional Melanoma			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-6,4	-24,6
Custo de Lançamento			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-2,0	0,0
Receitas CNPC			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	63,5
Gastos P&D - CNPC			0,0	-6,7	-6,7	-6,7	-20,0	-20,0	-20,0	-0,2	0,0
Custo Operacional CNPC			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-31,7
Custo de Lançamento			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-2,0
Milestones - Melanoma			0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	50,00	200,00	0,00
Milestones - CNPC			0,00	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00	50,00	200,00
Royalties - Melanoma			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,93	7,39
Royalties - NSCLC			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9,52

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Cada célula de receita, custo, *milestone* e *royalties* atendem a quaisquer mudanças realizadas no painel de controle. Efetuando-se os cálculos para o fluxo de caixa em cada período, atribui-se a taxa de desconto para cálculo do valor presente líquido para cada parte.

Figura 21 – Cálculo do fluxo de caixa descontado ao risco e do valor presente líquido

BIGPHARMA										
FDC ajustado ao risco		-6,67	-13,33	-8,20	-8,37	-11,20	-6,00	-4,71	-15,83	-5,98
Taxa de desconto		100%	92%	85%	79%	73%	67%	62%	58%	53%
FDC descontado		-6,67	-12,32	-7,00	-6,60	-8,17	-4,05	-2,94	-9,12	-3,19
VPL	8,05									
ROI	0,13x									
TIR	9%									
BRBIOTECH										
FDC ajustado ao risco		0,00	0,00	0,00	2,30	2,20	0,00	3,50	16,14	8,90
Taxa de desconto		100%	92%	85%	79%	73%	67%	62%	58%	53%
FDC descontado		0,00	0,00	0,00	1,82	1,61	0,00	2,18	9,29	4,74
VPL	43,40									
ROI	0,96x									
TIR	#NUM!									

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

3.3 Simulação de Monte Carlo

Como mencionado anteriormente, a simulação de Monte Carlo foi executada em uma planilha do Microsoft Excel com o uso da ferramenta de *data table*. Na figura abaixo está a captura da imagem contendo apenas 6 saídas de uma simulação com 4 mil iterações.

Figura 22 - Data table da simulação de Monte Carlo

Monte Carlo	BRBIOTECH rVPL	Big Pharma rVPL
1	0,00	-99,17
2	101,22	186,17
3	558,57	1475,36
4	0,00	-99,17
5	0,00	-99,17
6	0,00	-99,17

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Cada linha representa um dos resultados das iterações do modelo. Cada coluna da tabela representa uma das saídas do painel de controle. Se a variável for condicionada pela chave “Fixa” não haverá mudanças na deste parâmetro ao longo da coluna. Caso contrário, cada linha retornará um valor aleatório para a variável “Volátil”.

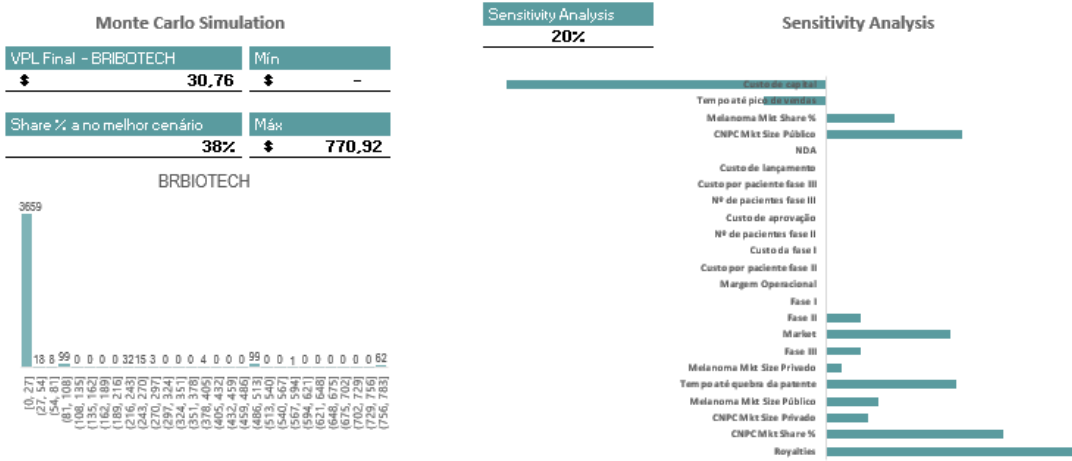
3.4 Resultados e indicadores

Por último, também foi construída uma aba com o resumo das principais análises da simulação e do fluxo de caixa descontado. Nela estão presentes:

- O rVPL de cada uma das partes.
- O cenário de menor VPL e de maior VPL.
- A participação final de cada parte.
- A análise de sensibilidade de cada parte em relação às variáveis.

- O histograma resultante da simulação de Monte Carlo.

Figura 23 - Aba dos principais resultados



Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

4 DEFINIÇÃO DAS ENTRADAS DO MODELO

4.1 Taxas de sucesso

As taxas de sucesso utilizadas no modelo foram fornecidas através da publicação mais atual da *Biotechnology Innovation Organization*¹¹ em parceria com a *Biomedtracker* e a *Amplion*. O estudo realizado por essas entidades compõe uma base de dados com registro de testes clínicos entre 2006 e 2015. A página quatorze da publicação¹² indica as seguintes probabilidades para a indicação de melanoma:

Tabela 6 - Taxas de sucesso para a indicação de Melanoma

Probabilidade de sucesso	Fase II para Fase III	Fase III para NDA	NDA para aprovação
Melanoma	23,0%	40,0%	86,4%

Fonte: Biotechnology Innovation Organization (2016)

De acordo com Bogdan e Villiger (2010), a valoração de projetos com múltiplas indicações presume dividir um projeto em dois. Nesse caso, como não é possível realizar uma única série de testes clínicos que aprove ambas as indicações, cada uma é projetada individualmente – tendo a sua própria projeção de investimentos e vendas futuras. Nesse sentido, dependendo do resultado da simulação, projetam-se situações onde apenas ocorrem vendas para a indicação de melanoma ou apenas para câncer de pulmão ou para ambas ou até para nenhuma. Segundo os autores, existe a premissa de que se a indicação primária (nesse caso melanoma) obtém êxito em uma etapa, a chance de sucesso de uma indicação secundária é maior do que a sua probabilidade individual. Essa presunção é uma espécie de correlação, cuja estimativa é muito difícil.

Visto sucesso outros anticorpos monoclonais¹³ com aprovação nas indicações de melanoma e câncer de pulmão de células não pequenas, foi decidido utilizar as seguintes probabilidades condicionais de sucesso para a indicação secundária:

Figura 24 – Probabilidade condicional de sucesso para a indicação de câncer de pulmão

Probabilidade de sucesso	Fase II para Fase III	Fase III para NDA	NDA para aprovação
Melanoma	23,0%	40,0%	86,4%
CNPC caso Melanoma passe	70,0%	80,0%	90,0%

¹¹ THOMAS, D. **Clinical development success rates 2006-2015**. San Diego: Biomedtracker/Washington, DC: BIO/Bend: Amplion, 2016.

¹² Consultar figura do ANEXO B.

No modelo, a probabilidade de sucesso situa-se no início de uma nova fase. Isso foi decidido visto que o resultado do teste clínico normalmente ocorre ao final do cronograma estipulado com a ANVISA e outros órgãos reguladores.

4.2 Royalties e milestones

A definição dos *royalties* pagos durante a comercialização foi de 15%. Parte do trabalho foi analisar o impacto da mudança dessa variável conforme o intervalo sugerido pela Avance na Tabela 5.

Os potenciais prêmios ou adiantamentos (*milestones*) também foram inicialmente definidos em zero, mas com a respectiva liberdade do usuário de manipular estas entradas.

4.3 Número e custo por paciente durante os testes clínicos

Segundo os acionistas, seria suficiente alocar 100 pacientes na fase II e 300 pacientes na fase III. Os custos estimados por paciente em ambas as fases seria R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais) por voluntário. Estes custos seria uniformemente distribuído ao longo da execução dos testes.

O número de pacientes para cada fase foi estimado de modo a satisfazer a amostragem mínima segundo os requisitos da ANVISA. Já os custos foram resultado de um estudo dos sócios em relação a testes passados e em colaboração com os hospitais parceiros mencionados no item 1.1.2.

4.4 Cronograma

O plano da empresa é iniciar os testes clínicos Fase II para melanoma no primeiro quadrimestre de 2018, com duração estimada de três anos (término em ao final de 2020). A fase III iniciaria em 2021 e terminaria em 2025 (duração de 4 anos). Todos os testes para câncer de pulmão teriam início um ano após os testes de melanoma.

Segundo os acionistas, existe a possibilidade de o projeto antecipar os testes clínicos de fase III – ação conhecida como *fast-forward*. Essa decisão, que passa por uma aprovação dos órgãos reguladores, ocorre quando a droga em desenvolvimento já possui similaridade funcional e químico-física com outras drogas com eficiência comprovada. Nesse caso, as drogas comparáveis são o Opdivo e o Keytruda. Ambas as drogas são anticorpos monoclonais com foco no tratamento de melanoma. O modelo testou tanto o cenário com a antecipação quanto o modelo sem a antecipação dos testes clínicos

4.5 Custo de aprovação e lançamento

O custo estimado de protocolar cada indicação é de R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais) e o custo de lançamento é de R\$ 2.000.000,00 (dois milhões de reais).

O custo de protocolar a indicação, que inclui tanto o registro quanto a taxa de certificado de boas práticas da produção da droga, foi estimado segundo as taxas fornecidas pela própria Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Este valor é um reflexo dos critérios de definição da taxa da ANVISA, que incluem o porte da empresa e o tipo de produto a ser registrado. Já o custo de lançamento foi uma estimativa conservadora feita pelos acionistas e baseada nos custos de marketing da droga – sobretudo na forma de publicação em jornais de medicina e visitas aos médicos e hospitais com especialidade em oncologia.

4.6 Tamanho de mercado, *market-share* e preço por tratamento

A estimativa do número de potenciais consumidores do produto e o *market-share* desse mercado seguem os valores apresentados na Figura 7. Em conversa com os acionistas, considerou-se que o tratamento teria preço estimado de R\$ 75.000,00 (setenta e cinco mil reais) por ano e por paciente. Esse valor independe da indicação ou natureza do setor (público ou privado).

4.7 Determinação da taxa de desconto

A taxa de desconto utilizada no trabalho segue a metodologia proposta no item 2.3.6. A seguir está a demonstração de como o cálculo foi realizado para estimar o custo do capital próprio de uma grande indústria farmacêutica:

Figura 25 - Cálculo do custo do capital na indústria farmacêutica

Custo do capital próprio		
Taxa livre de risco (EUA)	$A = r_f$	2,9%
Risco país	$B = r_p$	2,6%
Taxa livre de risco Brasil	$C = (1+r_f)*(1+r_p) - 1$	5,6%
Beta alavancado	$D = \beta_l$	0,81
Beta desalavancado	$E = \beta_u$	0,54
Prêmio de risco de mercado	$F = (r_m - r_f)$	5,8%
Inflação média EUA (US\$)	G	3,3%
Inflação média Brasil (R\$)	H	5,3%
Diferencial de inflação	$I = (1+G)*(1+H) - 1$	3,3%

Custo do capital próprio (k_e)	$(1 + C + D \cdot F) \cdot (1 + I) - 1$	13,9%
--	---	--------------

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Os parâmetros utilizados foram calculados da seguinte maneira:

- Taxa livre de risco EUA (r_f)

Calculado a partir da média de todos os dados disponíveis durante 2017 até 8 de setembro de 2017 do retorno do Título do governo dos EUA¹⁴ de 30 anos.

- Risco país (r_p)

Calculado a partir do EMBI+ Risco-Brasil, índice que mostra a diferença (*spread*) entre a taxa de retorno dos títulos de países emergentes e a oferecida por títulos emitidos pelo Tesouro americano. Média dos valores publicados entre 22/09/2017 e 05/10/2017.¹⁵

- Beta alavancado (β_l)

Foram escolhidas cinco empresas de capital aberto para representar o mercado de grandes indústrias farmacêuticas com presença no setor de biotecnologia: Merck & Co, Pfizer, AstraZeneca, Roche AG e Bristol-Myers Squibb. Essas empresas foram escolhidas como boas representantes devido a sua forte presença no mercado de capitais e pelo lançamento de drogas similares aquela desenvolvida pela BRBIOTECH. Para mais informações sobre o cálculo do β_l e β_u , refira-se ao ANEXO E.

- Prêmio de risco de mercado

Prêmio do índice S&P 500 frente à taxa livre de risco, sugerido pela publicação mais recente da KPMG¹⁶ sobre o assunto.

- Diferencial de inflação

Visto que o prêmio de mercado é calculado em dólares americanos, foi necessário ajustar o valor obtido em reais utilizando-se o diferencial de inflação entre os países. A inflação de longo prazo dos EUA foi calculada através diferencial de títulos pré-fixados e indexados pela inflação. De maneira análoga, o mesmo foi feito com título brasileiros – NTN-F (pré-fixado) e NTN-B (indexado ao IPCA). Para maiores detalhes, refira-se ao ANEXO F.

¹⁴ Fonte: <https://www.treasury.gov>. Vide a tabela no ANEXO D

¹⁵ Fonte: www.ipeadata.gov.br. Para mais informações consulte o ANEXO C

¹⁶ Equity Market Risk Premium - KPMG (2017)

Segundo Damodaran (2012), o custo de capital da empresa também considera o custo do capital de terceiros, isto é, o custo da dívida. No caso deste trabalho, não foi considerado o custo de capital da dívida para a *Big Pharma* visto que no Brasil só existe uma empresa de capital aberto neste mercado (Hypermarcas S.A.), cuja alavancagem atual é suficientemente pequena¹⁷ para não ser considerada no cálculo.

De maneira análoga, foi calculado o custo de capital próprio estimado para uma empresa de biotecnologia no Brasil:

Figura 26 - Cálculo do custo do capital na indústria de biotecnologia

Custo do capital próprio		
Taxa livre de risco (EUA)	$A = r_f$	2,9%
Risco país	$B = r_p$	2,6%
Taxa livre de risco Brasil	$C = (1+r_f)*(1+r_p) - 1$	5,6%
Beta alavancado	$D = \beta_l$	1,5
Beta desalavancado	$E = \beta_u$	1,5
Prêmio de risco de mercado	$F = (r_m - r_f)$	5,8%
Inflação média EUA (US\$)	G	3,3%
Inflação média Brasil (R\$)	H	5,3%
Diferencial de inflação	$I = (1+G)*(1+H)-1$	3,3%
Custo do capital próprio (k_e)	$(1 + C + D*F)*(1+I) - 1$	18,0%

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

A escolha de um modelo em termos reais, isto é, sem ajustar o preço da droga vendida pela inflação, requer a adaptação do custo de capital próprio calculado até agora. Dessa forma, estimou-se a inflação implícita de longo prazo do mercado brasileiro (utilizando como referência a nota do tesouro nacional Tesouro IPCA+2035) em 5,3%.

Da seguinte forma estabeleceu-se o custo do capital próprio em termos reais:

Tabela 7 - Resumo do custo de capital em termos nominais e reais

	Custo do capital (nominal)	Inflação Implícita	Custo do capital (real)
BRBIOTECH	18,0%	5,3%	12,1%
Big Pharma	13,9%	5,3%	8,2%

¹⁷ Cerca de 3% da estrutura de capital. Fonte: Relatório semestral emitido pela empresa

Fonte: Criação do autor.

O último passo foi entender se o custo de capital estimado para a BRBIOTECH faz sentido com o material fornecido pela *Avance* na Figura 14 do item 2.3.6. De fato, o valor de 12,1% corresponde a uma empresa de biotecnologia madura – com um portfólio de drogas em estágio avançado. Entretanto, a empresa alvo deste trabalho não pode ser enquadrada desta forma, visto que nunca sequer aprovaram algum produto em testes clínicos de Fase III. Dessa forma, embora o exercício tenha sido importante para aplicação da metodologia, percebeu-se que era necessário realizar o ajuste incremental na taxa de desconto – procedimento indicado pela fórmula de número 15. Em conversa com os acionistas, decidiu-se que uma taxa de desconto de 18% seria mais adequada para uso no modelo.

4.8 Resumo das premissas do modelo e fluxograma do modelo

A tabela a seguir é um resumo completo das variáveis utilizadas no modelo:

Tabela 8 - Resumo das variáveis e premissas do modelo

Grupo	Entrada do modelo	Unidade	Valor
Negocial	Prêmio pela aprovação na Fase II	BRL milhões	-
Negocial	Prêmio pela aprovação na Fase II	BRL milhões	-
Negocial	Prêmio pela aprovação na Anvisa	BRL milhões	-
Negocial	<i>Royalties</i>	%	15%
Negocial	Taxa de desconto atribuído para a BRBIOTECH	%	18,0%
Negocial	Taxa de desconto atribuído para a <i>Big Pharma</i>	%	8,2%
P&D	Investimento realizado pela BRBIOTECH até o presente	BRL milhões	45,00
P&D	Custo por Paciente Fase II	BRL milhares	200,00
P&D	Tempo de duração da Fase II	Anos	3
P&D	Custo por Paciente Fase III	BRL milhares	200,00
P&D	Tempo de duração da Fase III	Anos	3
P&D	Nº de Pacientes na Fase II	nº de pessoas	100,00
P&D	Nº de Pacientes na Fase III	nº de pessoas	300,00
P&D	Taxas de sucesso/transição nos testes clínicos de cada indicação	%	Figura 24
Comercial	Custo de aprovação na Anvisa	BRL milhões	0,20
Comercial	Custo de lançamento da droga	BRL milhões	2,00
Comercial	Tempo até atingir o pico de vendas	Anos	4
Comercial	Tempo até a quebra da patente	Anos	13
Comercial	Margem Operacional durante a comercialização	%	50%
Comercial	Tamanho do mercado público para indicação de melanoma	nº de pessoas	4.339,00
Comercial	Tamanho do mercado privado para indicação de melanoma	nº de pessoas	1.331,00

Comercial	Tamanho do mercado público para indicação de câncer de pulmão	nº de pessoas	21.661,00
Comercial	Tamanho do mercado privado para indicação de câncer de pulmão	nº de pessoas	6.559,00
Comercial	Market-share esperado no mercado de melanoma	%	40%
Comercial	Market-share esperado no mercado de câncer de pulmão	%	40%
Comercial	Preço do tratamento para melanoma no mercado público	BRL milhares	75,00
Comercial	Preço do tratamento para melanoma no mercado privado	BRL milhares	75,00
Comercial	Preço do tratamento para câncer de pulmão no mercado público	BRL milhares	75,00
Comercial	Preço do tratamento para câncer de pulmão no mercado privado	BRL milhares	75,00

Fonte: Criação do autor.

Conforme mencionado, esses valores serviram como base inicial do modelo e das simulações. Durante aplicação foram recomendadas mudanças de variáveis e análises de modo a atender às principais questões dos acionistas da empresa.

5 APLICAÇÃO DO MODELO DO FLUXO DE CAIXA DESCONTADO PARA DUAS INDICAÇÕES

O primeiro método aplicado foi o fluxo de caixa descontado. A estrutura inicial indicada foi um contrato de licenciamento em que, a princípio, a *Big Pharma* licenciada seria responsável por todos os custos de desenvolvimento e a BRBIOTECH receberia *royalties* pela venda da droga e não haveria antecipação de receita (*milestones*).

Dessa forma, assumindo todas as premissas descritas no Capítulo 3, projetou-se dois fluxos de caixa:

- Fluxo de caixa descontado da BRBIOTECH com o contrato de licenciamento
- Fluxo de caixa descontado da *Big Pharma* com o contrato de licenciamento

As probabilidades de materialização dos fluxos de caixa foram determinadas empiricamente através dos resultados das simulações de Monte Carlo descritas no item 5.1. A figura seguinte apresenta a estrutura dos dados na forma do modelo durante a fase de desenvolvimento:

Figura 27 - Projeções durante o desenvolvimento das duas indicações

Ano	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Fase Melanoma	Fase I	Fase I	Fase II	Fase II	Fase II	Fase III	Fase III	Fase III
Fase CNPC				Fase II	Fase II	Fase II	Fase III	Fase III
Probabilidades Melanoma	100%	100%	100%	100%	23%	23%	23%	8%
Probabilidades CNPC	100%	100%	100%	100%	100%	22%	22%	22%
Receitas Melanoma			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Gastos P&D - Melanoma			-6,7	-6,7	-6,7	-20,0	-20,0	-20,0
Custo Operacional Melanoma			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Custo de Lançamento			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Receitas CNPC			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Gastos P&D - Melanoma			0,0	-6,7	-6,7	-6,7	-20,0	-20,0
Custo Operacional CNPC			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Custo de Lançamento			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Milestones - Melanoma			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Milestones - CNPC			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Royalties - Melanoma			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Royalties - NSCLC			0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Como mencionado anteriormente, visto a inclusão de duas potenciais indicações para a droga *antiPD1*, foram projetadas duas linhas separadas para receita, gastos em P&D, custo operacional, custo de lançamento e eventuais *milestones* e *royalties* pagos para a BRBIOTECH. A figura seguinte apresenta a mesma ilustração para o período de lançamento e comercialização da droga no mercado.

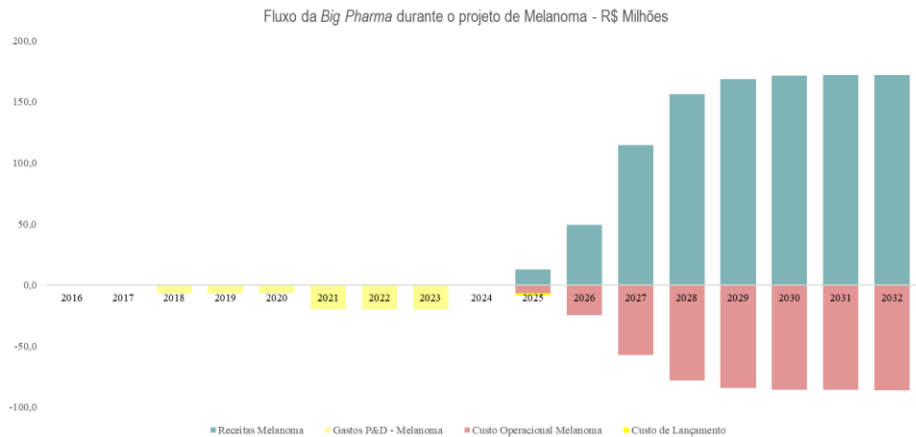
Figura 28 – Projeções durante a comercialização das duas indicações

Ano	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035
Fase Melanoma	NDA	Growth	Growth	Growth	Growth	Peak	Peak	Peak	Peak	Peak	Peak	Peak
Fase CNPC	Fase III	NDA	Growth	Growth	Growth	Growth	Peak	Peak	Peak	Peak	Peak	Peak
Probabilidades Melanoma	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%
Probabilidades CNPC	6%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Receitas Melanoma	0,0	12,9	49,3	114,5	156,1	168,5	171,2	171,8	171,9	171,9	171,9	171,9
Gastos P&D - Melanoma	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Custo Operacional Melanoma	0,0	-6,4	-24,6	-57,2	-78,1	-84,2	-85,6	-85,9	-85,9	-85,9	-85,9	-85,9
Custo de Lançamento	0,0	-2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Receitas CNPC	0,0	0,0	63,5	242,8	563,8	768,8	829,7	843,1	845,9	846,5	846,6	846,6
Gastos P&D - Melanoma	-20,0	-0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Custo Operacional CNPC	0,0	0,0	-31,7	-121,4	-281,9	-384,4	-414,8	-421,6	-422,9	-423,2	-423,3	-423,3
Custo de Lançamento	0,0	0,0	-2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Milestones - Melanoma	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Milestones - CNPC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Royalties - Melanoma	0,00	1,93	7,39	17,17	23,42	25,27	25,68	25,76	25,78	25,78	25,78	25,78
Royalties - NSCLC	0,00	0,00	9,52	36,41	84,56	115,32	124,45	126,47	126,88	126,97	126,99	126,99

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

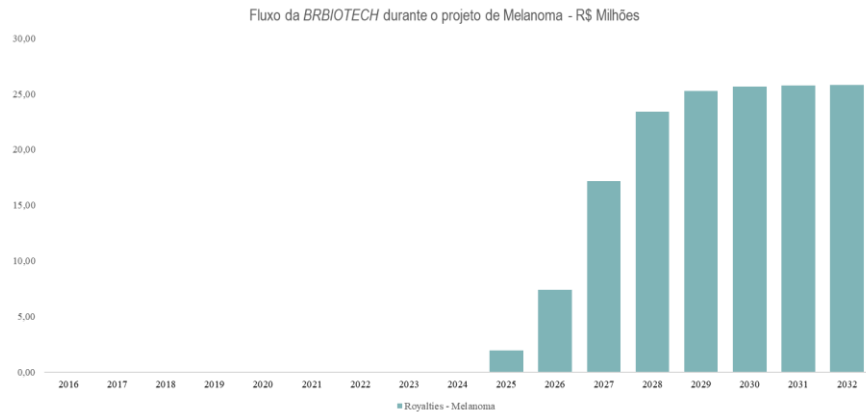
O projeto para cada indicação também pode ser visualizado separando-se os fluxos referentes à BRBIOTECH e à *Big Pharma*. O conjunto de imagens a seguir mostra como se realiza a geração de caixa para cada uma das partes em cada uma das indicações (entre 2018 e 2032).

Figura 29 - Receitas e custos para a farmacêutica na indicação de melanoma



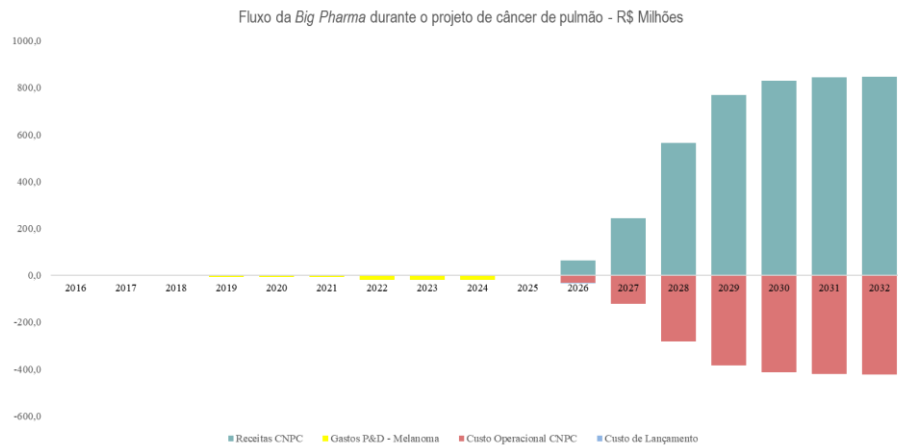
Fonte: Criação do autor.

Figura 30 – Receita de royalties da BRBIOTECH na indicação de melanoma



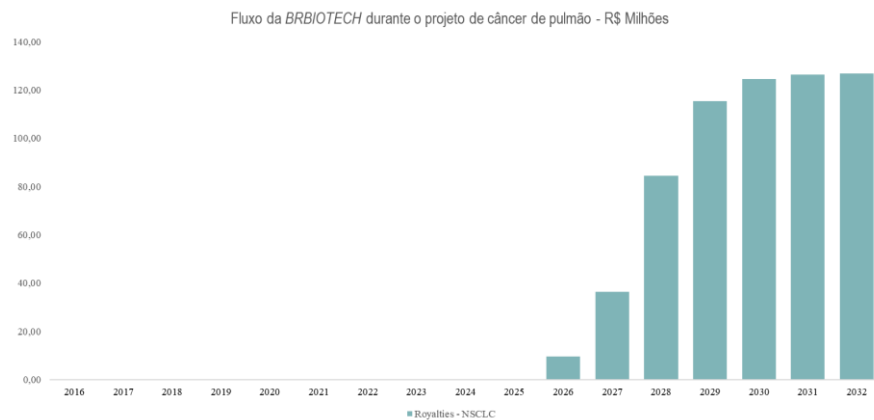
Fonte: Criação do autor.

Figura 31 - Receitas e custos para a farmacêutica na indicação de câncer de pulmão



Fonte: Criação do autor.

Figura 32 - Receita de royalties da BRBIOTECH na indicação de câncer de pulmão



Fonte: Criação do autor.

O objetivo da aplicação dessa metodologia foi responder as seguintes questões:

- Qual a probabilidade de sucesso de cada indicação e das duas juntas?
- Qual o valor presente líquido ajustado ao risco do projeto? Qual a participação final de cada parte?
- Qual a taxa interna de retorno e o retorno ao investimento de cada uma das partes?
- Quais variáveis do modelo tem maior impacto na valoração e qual a configuração delas que satisfaz a ideia dos sócios de um acordo justo?
- O que muda se os testes clínicos da Fase III forem antecipados para 2018?

5.1 Simulação de Monte Carlo e Histograma

Com o objetivo de analisar a probabilidade esperada de cada potencial cenário, foram efetuadas 8.000 iterações por simulação de Monte Carlo. A primeira atividade foi validar se o número de iterações escolhido inicialmente era suficiente para garantir resultados minimamente enviesados. Para isso, observou-se a frequência com que cada indicação avançava ao longo das etapas dos testes clínicos. A figura resume os resultados obtidos com simulações de 1.000, 2.000, 4.000 e 8.000 iterações:

Figura 33 - Resultados por nº de iterações

1.000 iterações	Fase III	NDA	Mercado	2.000 iterações	Fase III	NDA	Mercado
Melanoma	219	77	66	Melanoma	463	168	146
Câncer de pulmão	210	57	35	Câncer de pulmão	446	123	78
Total	429	134	101	Total	909	291	224
Melanoma	22%	8%	7%	Melanoma	23%	8%	7%
Câncer de pulmão	21%	6%	4%	Câncer de pulmão	22%	6%	4%

4.000 iterações	Fase III	NDA	Mercado	8.000 iterações	Fase III	NDA	Mercado
Melanoma	907	347	309	Melanoma	1814	694	618
Câncer de pulmão	851	250	165	Câncer de pulmão	1702	500	330
Total	1758	597	474	Total	3516	1194	948
Melanoma	23%	9%	8%	Melanoma	23%	8%	7%
Câncer de pulmão	21%	6%	4%	Câncer de pulmão	22%	6%	4%

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Como esperado, as frequências para a indicação de melanoma deveriam convergir para os valores de probabilidade acumulada provenientes da premissa utilizada (Figura 23). Tanto a simulação de 4.000 quanto de 8.000 iterações atingiram os percentuais esperados e, como não houve mudança significativa entre as frequências, admitimos que nº de 4.000 iterações resulta em convergência suficiente.

A tabela seguinte mostra de maneira mais detalhada a frequência de cada possível cenário, isto é, sucessos isolados e em conjunto das duas indicações versus a falha conjunta:

Tabela 9 – Frequência do sucesso de cada indicação por etapa do desenvolvimento

4.000 iterações	Fase III	NDA	Mercado
Só Melanoma	297	183	181
Só Câncer de pulmão	224	50	7
Ambas	602	185	140
Nenhuma	2877	3582	3672
Só Melanoma	7%	5%	5%
Só Câncer de pulmão	6%	1%	0%
Ambas	15%	5%	4%
Nenhuma	72%	90%	92%
Total	100%	100%	100%

Fonte: Criação do autor

Sobre a simulação, é evidente a constatação de que a probabilidade de falha das duas indicações é alta (acima de 90%). Outro ponto importante é de que a probabilidade de sucesso conjunta é maior do que as individuais – resultado que reflete o valor de correlação de sucesso utilizado para as indicações.

Adicionalmente, o modelo também retorna com maiores detalhes a frequência de todos os possíveis eventos. No total, considerando os três momentos de transição, são dezesseis possíveis cenários.

Tabela 10 - Frequência de cada possível cenário

Simulação	Alcançou a Fase III	Alcançou o NDA	Alcançou o Mercado	Frequência
Cenário 1	M/P	M/P	M/P	3,5%
Cenário 2	P	P	P	0,0%
Cenário 3	M/P	P	P	0,1%
Cenário 4	M/P	M/P	P	0,1%
Cenário 5	M	M	M	2,8%
Cenário 6	M/P	M	M	1,3%
Cenário 7	M/P	M/P	M	0,5%
Cenário 8	-	-	-	71,9%
Cenário 9	M	-	-	4,4%
Cenário 10	M	M	-	0,3%
Cenário 11	P	-	-	5,1%
Cenário 12	P	P	-	0,5%
Cenário 13	M/P	-	-	8,2%
Cenário 14	M/P	M	-	0,2%
Cenário 15	M/P	P	-	0,8%
Cenário 16	M/P	M/P	-	0,6%
				100%

Fonte: Criação autor.

M = Sobrevivência do projeto para melanoma

P = Sobrevivência do projeto para câncer de pulmão

Além disso, nos 4 cenários em que pelo menos umas das indicações sobreviveu, retornou-se a taxa interna de retorno para o fluxo de caixa da farmacêutica licenciada.

Tabela 11 - Taxa interna de retorno por cenário

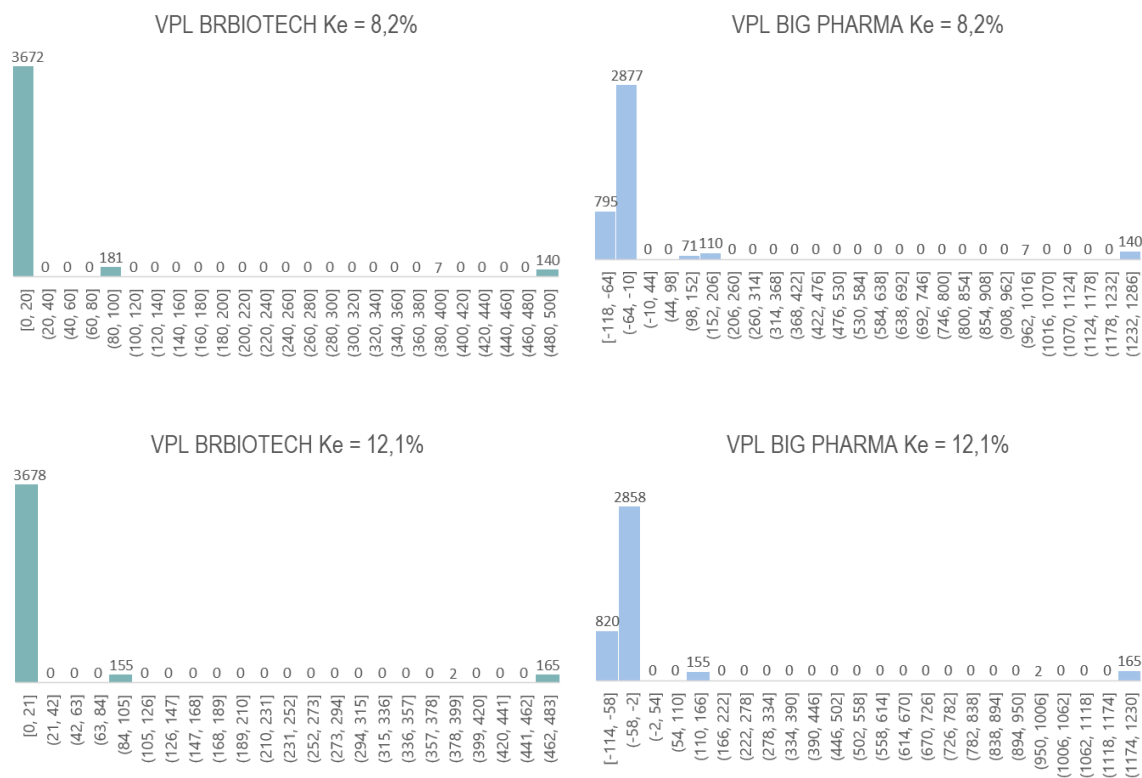
Cenário	Melanoma	Câncer de Pulmão	TIR Big Pharma
Cenário 1	Sucesso	Sucesso	36,2%
Cenário 2	Falha Fase III	Sucesso	33,3%
Cenário 3	Sucesso	Falha Fase II	21,5%
Cenário 4	Sucesso	Falha Fase III	18,2%

Fonte: Criação do autor.

De fato, a TIR de todos estes cenários reforça a alta rentabilidade destes tipos de projeto. A partir destes resultados foi possível mensurar o valor presente líquido do projeto através da aplicação da taxa de desconto. No item 3.1.7 foi calculado o custo do capital para empresas no setor das grandes indústrias farmacêuticas bem como das empresas de biotecnologia. Segundo os acionistas, é muito difícil assumir previamente qual custo do capital que um possível investidor atribuiria ao projeto. Nesse sentido, analisar dois cenários – um com k_e do setor farmacêutico e outro do setor de biotecnologia.

Realizada a simulação, foi possível visualizar o valor presente líquido de cada uma das partes através de histogramas. Nessas visualizações pode-se observar a diferença notável das frequências de cada cenário.

Figura 34 - Histograma do valor presente líquido por parte e por taxa de desconto



Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Tabela 12 - Valor presente líquido ajustado ao risco

K_e	rVPL BRBIOTECH	rVPL Big Pharma
8,2%	R\$ 25,4 milhões	R\$ 17,6 milhões
12,1%	R\$ 22,9 milhões	R\$ 12,2 milhões

Fonte: Criação do autor.

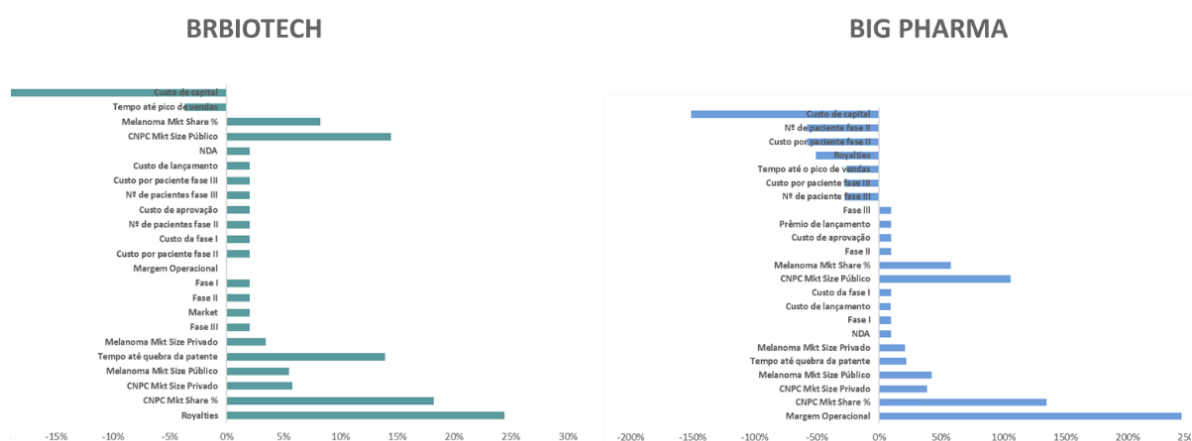
A princípio, esses resultados parecem estranhos visto que em todos os cenários de sucesso o VPL da parceira farmacêutica é menor do que da empresa de biotecnologia. Todavia, visto que todo o risco de desenvolvimento foi realizado pela *Big Pharma* e a baixa taxa de sucesso, o valor ponderado acabou favorecendo a BRBIOTECH. Não obstante, até o presente momento não havia sido incluído o investimento feito pela própria BRBIOTECH neste projeto. Ajustado a valor presente, os R\$ 45 milhões já investidos pela BRBIOTECH significaria que o projeto, seguindo os termos dispostos anteriormente, geraria prejuízo para a empresa – pois o valor presente líquido ajustado ao risco é menor do que o investimento realizado.

Tendo em vista o resultado negativo do projeto com ambas as taxas de desconto, foi sugerido realizar uma análise de sensibilidade com o objetivo de mensurar os cenários em que o rVPL da BRBIOTECH fosse acima de R\$ 45 milhões e que a participação final fosse condizente com a literatura condizente da Avance para um contrato de licenciamento na Fase II.

5.2 Análise de sensibilidade

Considerando a quantidade de variáveis no modelo, trabalhou-se em entender quais tinham maior impacto sobre o valor presente líquido quando alteradas. Como o fluxo de caixa da BRBIOTECH e da *Big Pharma* são calculados de maneira diferente durante o licenciamento foram feitas uma análise para cada parte.

Figura 35 - Análise de sensibilidade para cada variável



Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Em ambos os casos, variou-se isoladamente o valor de cada variável em +20% e calculou-se a variação do VPL correspondente. Sobre os resultados, percebe-se rapidamente que o licenciamento da droga isenta a exposição da BRBIOTECH à uma série de variáveis tal como os custos de desenvolvimento/aprovação e a margem operacional da comercialização. Além disso, fica claro que a variável de *royalties* apresenta impacto oposto entre as partes – contribuindo para o valor da BRIOTECH e diminuindo o valor da *Big Pharma*. Um ponto interessante sobre os custos arcados durante o desenvolvimento está na grande relevância do custo e o número de pacientes na Fase II. De fato, devido à baixa probabilidade de sucesso na Fase II e o impacto da taxa de desconto durante os longos períodos de teste clínico, o peso desses parâmetros é muito importante para a *Big Pharma*.

A aplicação dessa análise possibilitou a seleção das variáveis mais importantes para a valoração de cada uma das partes. Assim, foram selecionadas variáveis de grande impacto (para mais e para menos) no cálculo do valor presente líquido para cada uma das partes. Além do critério de impacto relevante, também foi importante selecionar variáveis de aspecto negocial, isto é, parâmetros cuja definição dependesse de ambas as partes ou que não dependesse de nenhuma. Por exemplo, mesmo que a margem operacional seja muito importante para a parceira farmacêutica, discutir esse parâmetro não faria sentido visto que a BRBIOTECH não tem poder algum na definição dessa margem. Por fim, para cada uma dessas variáveis, analisou-se duas-a-duas como a variação mudaria o retorno ao investimento para a BRIOTECH e a taxa interna de retorno do projeto para a *Big Pharma*. A figura a seguir mostra um resumo dos parâmetros escolhidos:

Tabela 13 – Variáveis elencadas para a análise

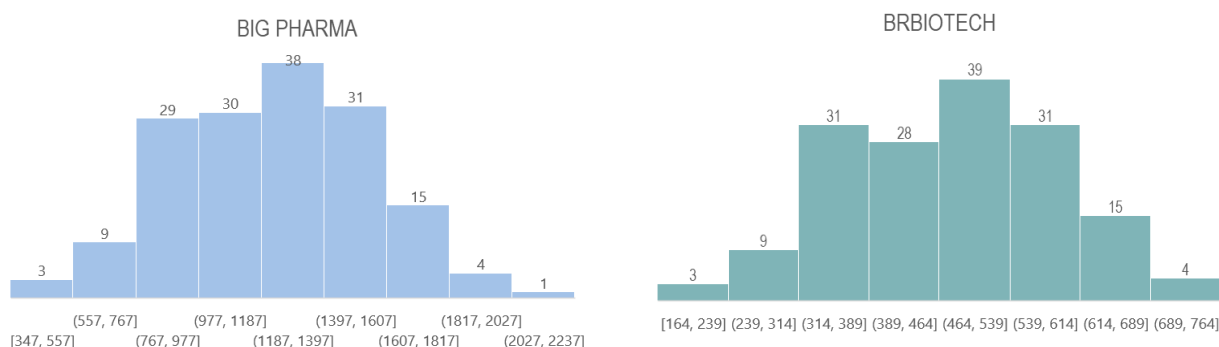
Variável negociais	Variável de mercado
<i>Royalties</i>	<i>Market Share</i> no mercado de câncer de pulmão

Para visualizar o impacto dessas variáveis no modelo, foram realizadas as simulações com a atribuição de volatilidade nos seguintes parâmetros:

- *Market share* no mercado de câncer de pulmão (média, desvio padrão) = (40%, 12%)
- *Royalties* (média, desvio padrão) = (15%, 5%)

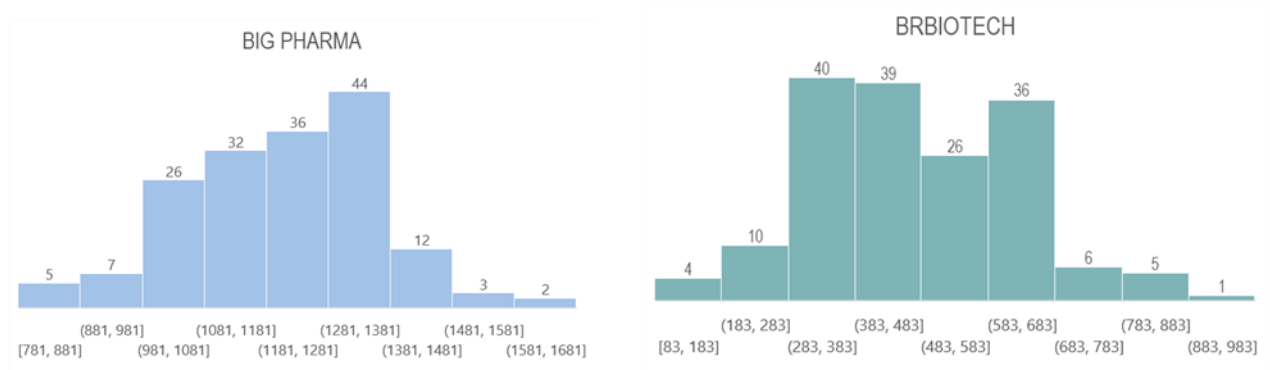
Os resultados para o valor presente líquido, apenas considerando cenários de sucesso para as duas indicações, podem ser observados na forma de histograma.

Figura 36 - Histograma do VPL (Mkt. Share CNPC para Desv. Padrão 12%)



Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Figura 37 - Histograma do VPL (Royalties para Desv. Padrão 5%)



Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Os resultados acima mostram que a volatilidade dessas variáveis causa impacto relevante no valor presente líquido das partes. Foi nesse sentido que os acionistas e o estudante decidiram analisar, para diferentes valores dessas variáveis, qual seria a configuração em que o VPL da BRBIOTECH , a TIR da *Big Pharma* e a %VPL BRBIOTECH retornassem satisfatórias.

A primeira análise entre percentual de *royalties* e o *makret-share* esperado no mercado de câncer de pulmão foi suficiente para trazer à tona que o objetivo dos acionistas era muito remoto.

Figura 38 - VPL da BRBIOTECH em função das variáveis elencadas

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	8,3	9,3	10,4	11,4	12,4	13,5	14,5	15,5	16,6	17,6	18,7	19,7	20,7
	25%	9,5	10,6	11,8	13,0	14,2	15,4	16,6	17,7	18,9	20,1	21,3	22,5	23,7
	30%	10,6	12,0	13,3	14,6	15,9	17,3	18,6	19,9	21,3	22,6	23,9	25,3	26,6
	35%	11,8	13,3	14,8	16,2	17,7	19,2	20,7	22,1	23,6	25,1	26,6	28,0	29,5
	40%	13,0	14,6	16,2	17,8	19,5	21,1	22,7	24,3	25,9	27,6	29,2	30,8	32,4
	45%	14,1	15,9	17,7	19,5	21,2	23,0	24,8	26,5	28,3	30,1	31,8	33,6	35,4
	50%	15,3	17,2	19,1	21,1	23,0	24,9	26,8	28,7	30,6	32,6	34,5	36,4	38,3
	55%	16,5	18,6	20,6	22,7	24,7	26,8	28,9	30,9	33,0	35,0	37,1	39,2	41,2
	60%	17,7	19,9	22,1	24,3	26,5	28,7	30,9	33,1	35,3	37,5	39,7	41,9	44,2
	65%	18,8	21,2	23,5	25,9	28,2	30,6	33,0	35,3	37,7	40,0	42,4	44,7	47,1
70%	20,0	22,5	25,0	27,5	30,0	32,5	35,0	37,5	40,0	42,5	45,0	47,5	50,0	

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Esxel.

Tendo isso em vista, foi sugerido simular o modelo com a inclusão de antecipações ou *milestones*. A sugestão então foi incluir um recebimento de R\$ 50 milhões caso fosse aprovada na fase III e R\$ 200 milhões caso fosse aprovada para ir à mercado.

Figura 39 - Novo VPL da BRBIOTECH em função das variáveis elencadas

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	23,9	25,0	26,0	27,1	28,1	29,1	30,2	31,2	32,2	33,3	34,3	35,3	36,4
	25%	25,1	26,3	27,5	28,7	29,8	31,0	32,2	33,4	34,6	35,8	36,9	38,1	39,3
	30%	26,3	27,6	28,9	30,3	31,6	32,9	34,3	35,6	36,9	38,2	39,6	40,9	42,2
	35%	27,5	28,9	30,4	31,9	33,4	34,8	36,3	37,8	39,3	40,7	42,2	43,7	45,2
	40%	28,6	30,3	31,9	33,5	35,1	36,7	38,4	40,0	41,6	43,2	44,8	46,5	48,1
	45%	29,8	31,6	33,3	35,1	36,9	38,6	40,4	42,2	43,9	45,7	47,5	49,3	51,0
	50%	31,0	32,9	34,8	36,7	38,6	40,5	42,5	44,4	46,3	48,2	50,1	52,0	54,0
	55%	32,1	34,2	36,3	38,3	40,4	42,5	44,5	46,6	48,6	50,7	52,8	54,8	56,9
	60%	33,3	35,5	37,7	39,9	42,1	44,4	46,6	48,8	51,0	53,2	55,4	57,6	59,8
	65%	34,5	36,8	39,2	41,6	43,9	46,3	48,6	51,0	53,3	55,7	58,0	60,4	62,7
70%	35,7	38,2	40,7	43,2	45,7	48,2	50,7	53,2	55,7	58,2	60,7	63,2	65,7	

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Nessa estrutura, a parceria seria atraente para os acionistas da BRBIOTECH para percentuais de *royalties* acima de 13%. Como parâmetro mínimo de aproveitamento de um investimento no Brasil, assumiu-se que a TIR em termos reais deveria ser no mínimo a meta da taxa SELIC mais recente em 2017 – 8,25%¹⁸. Desse modo, examinou-se a TIR da farmacêutica licenciada em função das mesmas variáveis.

Figura 40 – TIR da Big Pharma em função das variáveis elencadas

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	7%	7%	7%	7%	6%	6%	6%	6%	6%	5%	5%	5%	5%
	25%	8%	8%	8%	8%	8%	7%	7%	7%	7%	6%	6%	6%	6%
	30%	9%	9%	9%	9%	9%	8%	8%	8%	8%	7%	7%	7%	7%
	35%	10%	10%	10%	10%	10%	9%	9%	9%	9%	8%	8%	8%	8%
	40%	11%	11%	11%	11%	11%	10%	10%	10%	10%	9%	9%	9%	9%
	45%	12%	12%	12%	12%	11%	11%	11%	11%	10%	10%	10%	10%	9%
	50%	13%	13%	13%	12%	12%	12%	12%	11%	11%	11%	11%	10%	10%
	55%	14%	14%	13%	13%	13%	13%	12%	12%	12%	12%	11%	11%	11%
	60%	14%	14%	14%	14%	14%	13%	13%	13%	13%	12%	12%	12%	12%
	65%	15%	15%	15%	14%	14%	14%	14%	13%	13%	13%	13%	12%	12%
70%	16%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	14%	14%	14%	14%	13%	13%	13%

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Nesses termos o projeto seria minimamente atraente para um potencial parceiro, visto que existe intersecção entre as áreas. A última análise foi averiguar se na região de intersecção das duas matrizes acima a participação da BRBIOTECH no valor total do projeto estaria conforme as configurações de mercado – entre 40% e 60%.

¹⁸ Com base na meta atribuída pelo Banco Central no mês de Setembro de 2017.

Figura 41 - % VPL da BRBIOTECH no projeto em função das variáveis elencadas

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	136%	142%	148%	154%	160%	165%	171%	177%	183%	189%	195%	201%	207%
	25%	96%	101%	105%	110%	114%	119%	124%	128%	133%	137%	142%	146%	151%
	30%	76%	80%	84%	88%	92%	95%	99%	103%	107%	111%	115%	118%	122%
	35%	64%	67%	71%	74%	78%	81%	84%	88%	91%	95%	98%	102%	105%
	40%	56%	59%	62%	65%	68%	71%	75%	78%	81%	84%	87%	90%	93%
	45%	50%	53%	56%	59%	62%	64%	67%	70%	73%	76%	79%	82%	85%
	50%	45%	48%	51%	54%	56%	59%	62%	65%	68%	70%	73%	76%	79%
	55%	42%	45%	47%	50%	53%	55%	58%	61%	63%	66%	69%	71%	74%
	60%	39%	42%	44%	47%	49%	52%	55%	57%	60%	62%	65%	68%	70%
	65%	37%	39%	42%	44%	47%	49%	52%	54%	57%	59%	62%	64%	67%
	70%	35%	37%	40%	42%	45%	47%	50%	52%	54%	57%	59%	62%	64%

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Utilizando a sinalização (1) para a região de intersecção das três condições acordadas com os acionistas chegou-se ao seguinte resultado.

Figura 42 - Configuração ótima de Royalties e market share projetado

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	35%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	45%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	55%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60%	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	65%	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0
	70%	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Embora os percentuais dos *royalties* não apresentaram valores muito altos, a viabilidade do projeto para as ambas as partes dependeria de um trabalho de penetração de mercado muito bem feito para câncer de pulmão. Além disso, caso o custo do capital aplicado fosse conservador (12,1%), o projeto não seria viável para a empresa de biotecnologia.

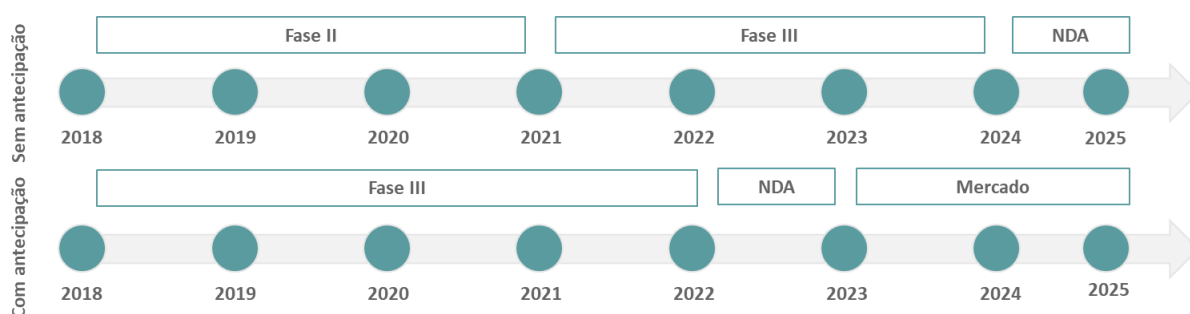
A conclusão desse exercício foi que devido ao elevado nível de incerteza no sucesso do projeto, haveria pouco interesse de investidores.

5.3 Antecipação da fase III para melanoma

Segundo os acionistas, havia sido protocolado na ANIVSA um pedido de autorização para o início antecipado dos testes clínicos de Fase III. Esse tipo de aplicação é conhecido por *fast-forward* e é comum quando já existem drogas similares no mercado. Nesse caso, foram usados como comparáveis as drogas já mencionadas – Opdivo e Keytruda – que são ambos anticorpos monoclonais utilizados para as indicações de melanoma e câncer de pulmão.

A antecipação autorizada dessa etapa impacta de maneira relevante o modelo, pois afeta diretamente as probabilidades de sucesso do projeto e traz o valor das receitas para mais perto do momento presente. Caso a antecipação fosse aprovada os acionistas projetaram o seguinte cronograma revisado:

Figura 43 - Esquema ilustrativo do cronograma com a antecipação



Fonte: Criação do autor.

Dessa forma, foram realizados os mesmos experimentos para o cálculo das probabilidades acumuladas de cada cenário. Nesse caso, como pode ser observado na figura seguinte, a entrada na Fase III foi de 100%. Além disso, a aprovação de que a droga já possui um potencial relevante para combater a melanoma resulta na maior probabilidade final de alcançar o mercado. A eliminação da etapa de suceder na Fase II é refletida na simulação de Monte Carlo com uma frequência muito maior de sucesso para as indicações – cerca de 35%.

Tabela 14 - Frequências de cada cenário com a antecipação

4.000 iterações	Fase III	NDA	Mercado
Só Melanoma	0	322	378
Só Câncer de pulmão	0	181	29
Ambas	4000	1293	1002
Nenhuma	0	2204	2591
Só Melanoma	0%	8%	9%
Só Câncer de pulmão	0%	5%	1%
Ambas	100%	32%	25%
Nenhuma	0%	55%	65%
Total	100%	100%	100%

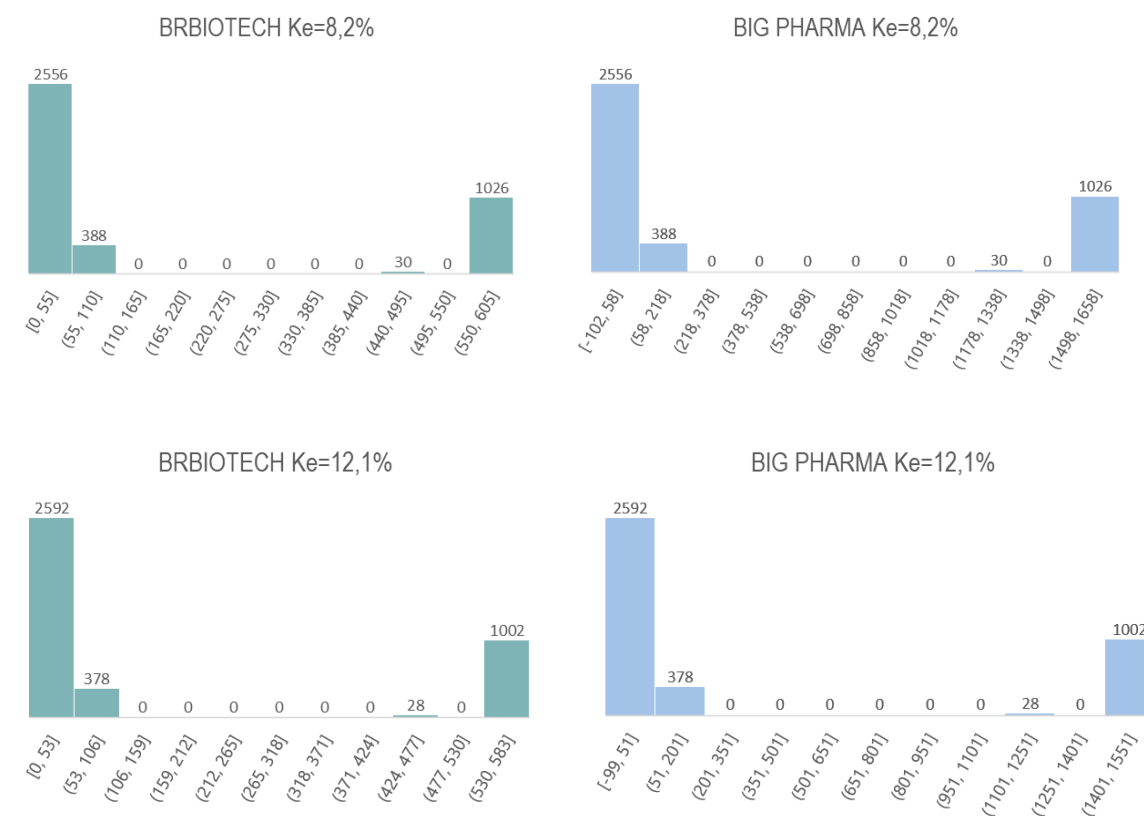
Fonte: Criação do autor.

Tabela 15 - Taxa interna de retorno para cada cenário com a antecipação

Cenário	Melanoma	Câncer de Pulmão	TIR Big Pharma
Cenário 1	Sucesso	Sucesso	45,8%
Cenário 2	Falha Fase III	Sucesso	41,4%
Cenário 3	Falha no NDA	Sucesso	41,4%
Cenário 4	Sucesso	Falha Fase III	21,4%
Cenário 5	Sucesso	NDA	21,4%

Fonte: Criação do autor

Os retornos resultantes dessa simulação se mostraram muito superiores ao cenário conservador com início na fase II. A seguir está a distribuição do valor presente líquido de cada parte em função do custo do capital aplicado.

Figura 44 - Histograma por parte e por custo do capital com a antecipação

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Tabela 16 – Valor presente líquido ajustado ao risco para cada custo do capital com a antecipação

K_e	rVPL BRBIOTECH	rVPL Big Pharma
8,2%	R\$ 162,2 milhões	R\$ 354,9 milhões
12,1%	R\$ 155,7 milhões	R\$ 339,66 milhões

Fonte: Criação do autor.

Nesse cenário, com a aplicação de uma taxa de desconto conservadora de 12,1%, obteve-se que a participação final da BRBIOTECH seria 27% e da respectiva parceira 73%. Tendo em vista a referência previamente utilizada de 40% a 60% para licenciamento na Fase III, foi feita a mesma análise anterior para entender qual seriam as taxas de royalties a serem cobradas em função da captura de *market-share* no mercado de câncer de pulmão.

Figura 45 - VPL da BRBIOTECH com a antecipação

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPC Market Share %	20%	37,6	42,3	47,0	51,7	56,4	61,1	65,8	70,5	75,3	80,0	84,7	89,4	94,1
	25%	43,5	48,9	54,3	59,8	65,2	70,6	76,1	81,5	86,9	92,3	97,8	103,2	108,6
	30%	49,3	55,5	61,6	67,8	73,9	80,1	86,3	92,4	98,6	104,7	110,9	117,1	123,2
	35%	55,1	62,0	68,9	75,8	82,7	89,6	96,5	103,4	110,2	117,1	124,0	130,9	137,8
	40%	61,0	68,6	76,2	83,8	91,4	99,0	106,7	114,3	121,9	129,5	137,1	144,8	152,4
	45%	66,8	75,1	83,5	91,8	100,2	108,5	116,9	125,2	133,6	141,9	150,3	158,6	167,0
	50%	72,6	81,7	90,8	99,9	108,9	118,0	127,1	136,2	145,2	154,3	163,4	172,5	181,5
	55%	78,5	88,3	98,1	107,9	117,7	127,5	137,3	147,1	156,9	166,7	176,5	186,3	196,1
	60%	84,3	94,8	105,4	115,9	126,4	137,0	147,5	158,0	168,6	179,1	189,6	200,2	210,7
	65%	90,1	101,4	112,6	123,9	135,2	146,4	157,7	169,0	180,2	191,5	202,8	214,0	225,3
70%	95,9	107,9	119,9	131,9	143,9	155,9	167,9	179,9	191,9	203,9	215,9	227,9	239,9	

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

Neste cenário o projeto seria lucrativo para a BRBIOTECH mesmo em condições desfavoráveis do mercado – não havendo eventos em que o prejuízo fosse inevitável.

Figura 46 - TIR esperada pela Big Pharma com a antecipação

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPC Market Share %	20%	23%	23%	23%	22%	22%	22%	22%	21%	21%	21%	20%	20%	20%
	25%	25%	25%	24%	24%	24%	24%	23%	23%	23%	22%	22%	22%	21%
	30%	27%	27%	26%	26%	26%	25%	25%	25%	24%	24%	23%	23%	23%
	35%	28%	28%	28%	27%	27%	27%	26%	26%	26%	25%	25%	24%	24%
	40%	30%	29%	29%	29%	28%	28%	28%	27%	27%	27%	26%	26%	25%
	45%	31%	31%	30%	30%	30%	29%	29%	28%	28%	28%	27%	27%	27%
	50%	32%	32%	31%	31%	31%	30%	30%	30%	29%	29%	28%	28%	28%
	55%	33%	33%	33%	32%	32%	31%	31%	31%	30%	30%	29%	29%	29%
	60%	34%	34%	34%	33%	33%	32%	32%	32%	31%	31%	30%	30%	30%
	65%	35%	35%	35%	34%	34%	33%	33%	33%	32%	32%	31%	31%	31%
70%	36%	36%	35%	35%	35%	34%	34%	34%	33%	33%	32%	32%	32%	31%

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

De forma complementar, a taxa de retorno mínima de 20% em termos reais ou 26% em termos nominais¹⁹ para a *Big Pharma* torna o investimento extremamente atraente. Dessa forma, a

¹⁹ Respetivo ajuste pela inflação esperada: $(1+20\%)/(1+5,3\%) - 1$

rentabilidade anual do projeto seria acima de três vezes o retorno de um investimento atrelado à renda fixa (juros). Muito diferente do cenário anterior, observou-se que com essa aprovação o projeto teria um potencial de atrair um número muito maior de investidores que, além de tudo, estariam teoricamente mais dispostos a aceitar pagamentos maiores na forma de *royalties*. A figura a seguir define a participação final da BRBIOTECH no projeto e destaca a configuração em que ao seu valor total é maior do que 38%.

Figura 47 - %VPL da BRBIOTECH no projeto com a antecipação

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	21%	24%	27%	29%	32%	34%	37%	40%	42%	45%	48%	50%	53%
	25%	20%	22%	25%	27%	30%	32%	35%	37%	40%	42%	45%	47%	50%
	30%	19%	21%	24%	26%	29%	31%	33%	36%	38%	40%	43%	45%	48%
	35%	18%	21%	23%	25%	28%	30%	32%	35%	37%	39%	41%	44%	46%
	40%	18%	20%	22%	25%	27%	29%	31%	34%	36%	38%	40%	43%	45%
	45%	18%	20%	22%	24%	26%	29%	31%	33%	35%	37%	39%	42%	44%
	50%	17%	19%	22%	24%	26%	28%	30%	32%	34%	37%	39%	41%	43%
	55%	17%	19%	21%	23%	25%	28%	30%	32%	34%	36%	38%	40%	42%
	60%	17%	19%	21%	23%	25%	27%	29%	31%	34%	36%	38%	40%	42%
	65%	17%	19%	21%	23%	25%	27%	29%	31%	33%	35%	37%	39%	41%
	70%	16%	18%	21%	23%	25%	27%	29%	31%	33%	35%	37%	39%	41%

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

O resultado acima relata um fato curioso: o incremento da penetração no mercado de câncer de pulmão diminui a participação final da BRBIOTECH no projeto. Segundo os acionistas, esse resultado seria esperado visto que o trabalho de penetração, isto é, os esforços comerciais de captura de novos pacientes seria mérito da farmacêutica licenciada. Nesse sentido, uma apropriação maior do valor do projeto seria justa e esperado. Por fim, o intervalo da figura abaixo apresenta como a BRBIOTECH deveria precificar os *royalties* em função do mercado futuro de câncer de pulmão.

Figura 48 - Configuração ótima de royalties e market share com a antecipação

		Royalties a serem pagos para a BRBIOTECH												
		8%	9%	10%	11%	12%	13%	14%	15%	16%	17%	18%	19%	20%
CNPQ Market Share %	20%	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	25%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	30%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	35%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	40%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	45%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	50%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	55%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	60%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	65%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
70%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

5.4 Conclusões

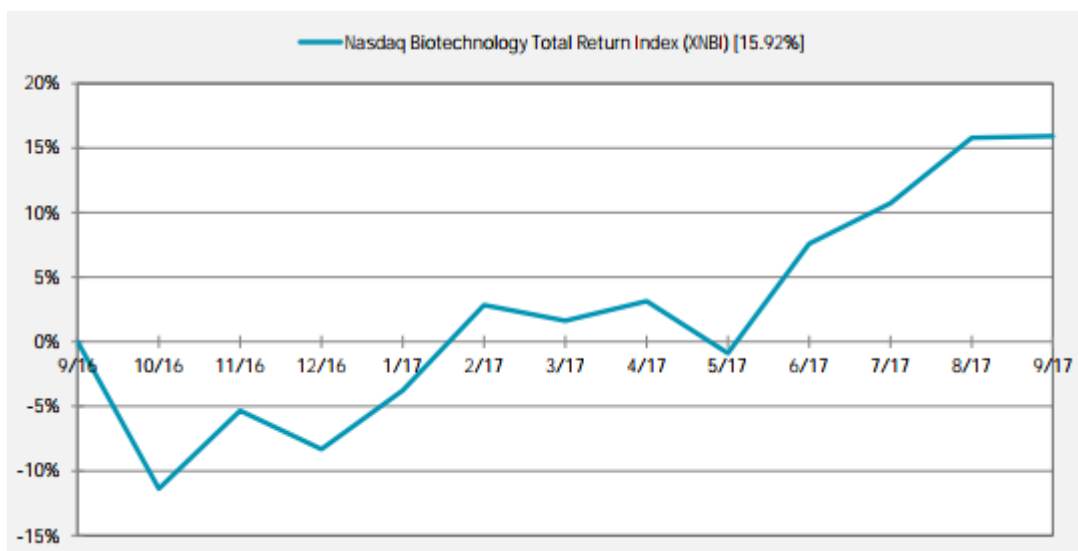
A valoração do projeto para o *antiPD1* apresentou um resultado pouco promissor em um cenário cujo cronograma seria iniciar 2018 com a Fase II e 2021 com a Fase III. Em conversa

com os acionistas, foi discutido que a baixa viabilidade e atratividade do projeto nesse caso é decorrente de:

- Alto custo do capital no Brasil.
- A limitação do público alvo ao mercado brasileiro.
- Alto custo dos testes clínicos na área de oncologia.
- Duração dos testes clínicos na área de oncologia.
- Pressão dos órgãos governamentais no setor de saúde quanto à precificação do produto no mercado público (SUS).

Por outro lado, os resultados projetados caso fosse aprovada a antecipação da Fase III mostraram-se muito mais positivos. Mesmo com a aplicação de uma taxa de desconto conservadora de 12,1%, o valor presente líquido ajustado ao risco de R\$ 155,7 milhões para a BRBIOTECH via *royalties* de 15% estava alinhado com expectativa dos acionistas de apresentar ao mercado um projeto interessante. Para comparar este resultado com os retornos do maior mercado de biotecnologia mundial (EUA), foi utilizado o *NASDAQ BIOTECHNOLOGY INDEX (XNBI)*.

Figura 49 - Retorno anual do índice Nasdaq de biotecnologia durante 2017



Fonte: Bloomberg (Nasdaq Global Indexes Research)

A taxa anual de retorno dos últimos doze meses das empresas mais representativas deste setor²⁰ nos EUA foi de 15,9%, resultado abaixo do retorno nominal esperado de 26% do *antiPD1*. Todavia, vale reforçar que essa rentabilidade só se materializa for aprovada a indicação para

²⁰ Vide o ANEXO F para mais detalhes.

câncer de pulmão. O projeto com vendas apenas para a indicação de melanoma apresenta prejuízo e é inviável caso seja necessário realizar a Fase II antes da Fase III.

Por fim, uma série de outras análises contemplando outras variáveis do projeto podem ser estudadas a fim de definir a posição da empresa quanto à estrutura de um contrato de licenciamento. Neste trabalho, foi abordado apenas a relação entre *royalties* e o *market-share* alcançado no mercado de câncer de pulmão. Embora uma entre muitas possibilidades, essa é a análise de impacto mais relevante para a empresa frente a possibilidade de licenciamento do *antiPD1* com alguma *Big Pharma*.

6 APLICAÇÃO DO MODELO DE OPÇÕES REAIS PARA A INDICAÇÃO DE MELANOMA

Como apresentado durante a metodologia deste trabalho, o modelo do fluxo de caixa descontado e ajustado ao risco possui algumas limitações em relação a valoração de projetos com pesquisa e desenvolvimento. O aspecto principal dessa limitação está no fato de que tanto os acionistas da BRBIOTECH quanto os potenciais parceiros possam desistir do projeto durante as fases de testes clínicos. Segundo Bogdan e Villiger (2010), a decisão de desistência é atribuída quando o valor presente líquido do projeto torna-se negativo em algum momento antes da comercialização. O mercado de soluções e tratamentos em biotecnologia é extremamente dinâmico e volátil e, por isso, dependendo da expectativa da dimensão do mercado potencial o projeto pode passar a não ser mais viável. De acordo com os autores, os principais fatores que contribuem para a volatilidade deste mercado são:

- Mudanças legislativas em relação ao uso de tratamentos com biotecnologia
- A entrada de produtos competidores desenvolvidos dentro ou fora do país
- O critério de utilização do produto – ele é imprescindível para a sobrevivência do paciente?
- A exclusividade da técnica de produção e do mecanismo de ação da droga

Todas essas variáveis contribuem para o aumento ou a diminuição da volatilidade no mercado. Nesse trabalho, buscou-se entender como a volatilidade afetaria a decisão dos gestores em continuar ou descontinuar o projeto, além de explorar como isso poderia aumentar o valor de um projeto para o mercado de câncer de pulmão no Brasil.

6.1 Árvore binomial

O primeiro passo para a construção da árvore de decisão foi determinar as entradas para o modelo. Foram determinadas as mesmas entradas encontradas no resumo do item 4.8. Todavia, optou-se por analisar o projeto sem a presença do contrato de licenciamento – visto que a opção de abandono na prática deveria afetar a receita do projeto como um todo, evitando assim o conflito de interesse entre a parte licenciadora e licenciada no momento de descontinuar o desenvolvimento da droga. Tendo em vista os resultados da aplicação do fluxo de caixa descontado ao risco do capítulo anterior, os acionistas mostraram interesse em entender como seria a valoração do projeto caso a antecipação da Fase III fosse aprovada. Além disso, foi escolhido examinar o projeto apenas tomando como base a indicação primária para melanoma.

As probabilidades de transição escolhidas foram extraídas da mesma fonte do item 4.1. A taxa de desconto utilizada foi de 12,1%.

Além dos parâmetros utilizados para o método do fluxo de caixa descontado, também foram determinados os parâmetros exclusivos do modelo de opções reais:

- μ (crescimento do mercado) foi considerado nulo visto o curto período de tempo entre 2018 e o lançamento do produto.
- σ (volatilidade do mercado potencial) será avaliado para diferentes valores entre 0 e 100%.

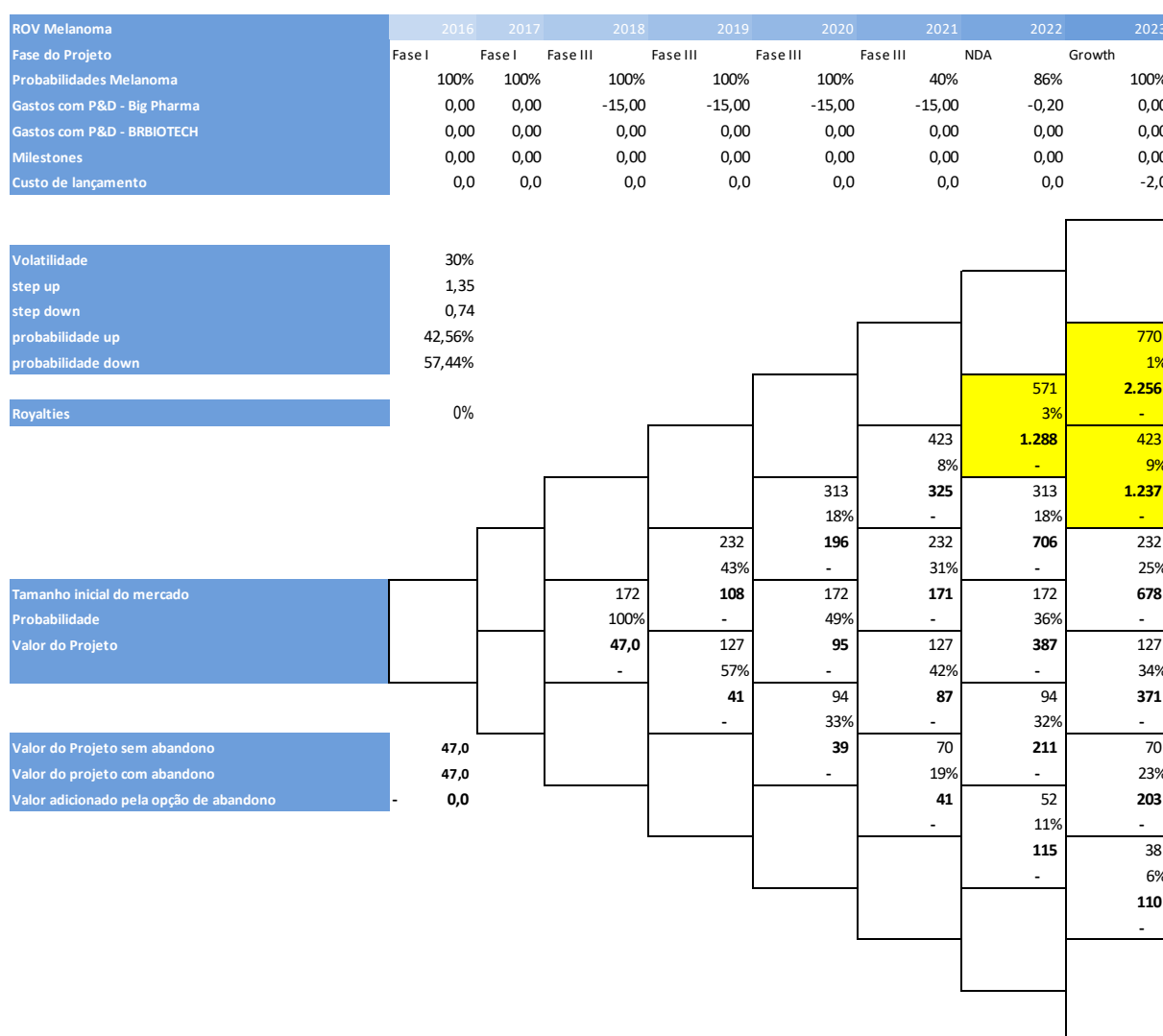
Para que o leitor possa visualizar como é feito o cálculo do valor presente líquido ao longo da árvore, foi escolhida a seguinte configuração inicial: $\sigma = 10\%$ e, portanto, $u = 1,1$ (fórmula 19), $d = 0,9$ (fórmula 20), $p = 47,5\%$ (fórmula 21) e $1 - p = 52,5\%$ (fórmula 22). Antes de adentrar aos resultados do modelo de opções reais, é válido retomar o conceito proposto pela fórmula 23. No caso deste cenário, são contemplados cinco períodos entre o início da Fase III e o lançamento da droga no mercado. Para cada passo realizado, o mercado potencial em cada nó avança em duas direções – crescimento que é o passo u e decrescimento que é passo d . Ao final da árvore ocorre o lançamento e, neste caso, são seis diferentes cenários de comercialização da droga. Para cada cenário, calcula-se o valor presente líquido de todos os períodos de comercialização para o início (lançamento). Feito isto, aplica-se o custo do lançamento em cada um dos seis cenários e se inicia o processo de volta para o início da árvore. Conforme a fórmula 23, “voltar na árvore” significa ponderar o valor futuro de crescimento e de decrescimento pelas probabilidades p e $1-p$. Além disso, aplicar a respectiva taxa de desconto e deduzir do valor os gastos em NDA ou testes clínicos. A figura abaixo visa mostrar como isto foi feito dentro do Microsoft Excel.

De acordo com Dimasi (2001), 30% de todos os projetos de desenvolvimento de novas drogas são abandonados devido à ausência de lucratividade. Seguindo essa premissa buscou-se entender no item seguinte qual seria o impacto no modelo com a introdução desse parâmetro e qual seria sensibilidade da valoração para outros níveis de volatilidade.

6.2 Valor adicionado pela opção de desistência

A figura a seguir mostra a configuração da árvore com a aplicação de uma taxa de volatilidade igual à 30%:

Figura 51 - Árvore binomial para volatilidade de 30%



Fonte: Criação do autor.

Mesmo com a diminuição do mercado potencial até um total de R\$ 38 milhões por ano, o projeto ainda apresenta valor presente líquido positivo. Entretanto, o valor resultante para o projeto de R\$ 47 milhões mostrou-se muito abaixo do necessário para torna-lo lucrativo para os acionistas da BRBIOTECH – que já haviam investido R\$ 45 milhões até o presente

momento. Por último testou-se o resultado com a aplicação de uma volatilidade muito alta. Nesse caso, observou-se que em dois nós o valor presente líquido do projeto se tornou negativo.

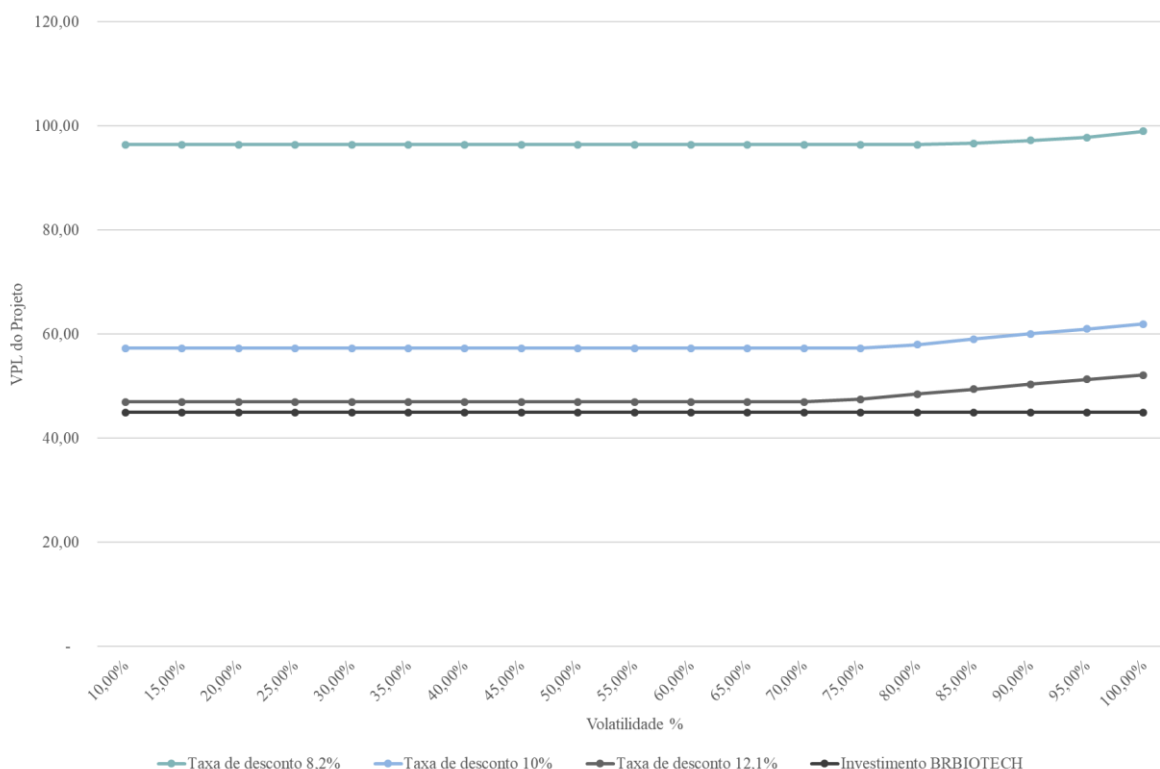
ROV Melanoma	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Fase do Projeto	Fase I	Fase I	Fase III	Fase III	Fase III	Fase III	NDA	Growth
Probabilidades CNPC	100%	100%	100%	100%	100%	40%	86%	100%
Gastos com P&D - Big Pharma	0,00	0,00	-15,00	-15,00	-15,00	-15,00	-0,20	0,00
Gastos com P&D - BRBIOTECH	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Milestones	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Custo de lançamento	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-2,0

Volatilidade	80%
step up	2,23
step down	0,45
probabilidade up	31,00%
probabilidade down	69,00%

Tamanho inicial do mercado			172	204,7	172	292,9	172	1.120
Probabilidade			100%	-	43%	-	27%	-
Valor Big Pharma			47,0	77	94,7	77	386,9	77
Valor BRBIOTECH			-	69%	-	44%	-	32%
				8,8	35	46,7	35	224
				-	48%	-	41%	-
Valor do Projeto sem abandono	47,0			-	4,0	16	76,7	16
Valor do projeto com abandono	48,5				-	33%	-	35%
Valor adicionado pela opção de abandono	1,5					-	3,0	44
							7	-
							14,1	3
							-	16%
								7
								-

Neste cenário, a opção de abandonar o projeto e tornar o valor presente líquido nestes nós igual à zero resultaria em um acréscimo de R\$ 1,5 milhões no valor do projeto.

De forma a entender o comportamento do valor presente líquido de cada parte em função do nível de incerteza do mercado potencial futuro, realizou-se uma análise de sensibilidade. O resultado da figura revelou que a opção de desistência traz valor para o projeto para valores de volatilidade acima de 70%. Além disso, essa variação foi testada para diferentes valores para a taxa de desconto. Como esperado, quanto maior a taxa de desconto utilizada maior seria o impacto da opção de abandono, visto que maior seriam as chances de haver valor presente líquido negativo ao longo da árvore binomial. O resultado abaixo indica que em nenhum dos casos houve uma precificação menor do que os R\$ 45 milhões já investidos pela BRBIOTECH até o momento.

Figura 52 - VPL do projeto em função da volatilidade atribuída

Fonte: Criação do autor. Retirado do Microsoft Excel.

A estabilidade do modelo em relação a volatilidade do mercado apontou que este fator não é tão decisivo quanto se esperava. De fato, a taxa de desconto e os royalties atribuídos mostraram um impacto muito maior do que a incerteza dos acionistas perante o mercado. Os resultados dessa simulação, embora tenha refletido o desfecho esperado no aumento do valor presente líquido em função do aumento da volatilidade, ainda faltou à empresa conseguir de algum modo mensurar essa volatilidade para eventualmente utilizar este método ao seu favor.

Bogdan e Villiger (2014) também discutiram sobre este assunto em um artigo publicado em 2014. Segundo os autores, a volatilidade é um parâmetro que mede a confiabilidade dos profissionais em relação às projeções de venda. Em primeiro lugar, esse parâmetro só é observável dentro de grandes empresas farmacêuticas que reavaliam os seus projetos regularmente. Os autores comentam que a Merck, empresa comercializadora da Keytruda, afirma já ter utilizado a variação dos preços das ações de empresas de biotecnologia como uma aproximação da volatilidade para os seus projetos em *biotech*. Todavia, essa medida contém muitas distorções pois acaba incluindo o risco técnico (vinculado às taxas de sucesso), operacional (vinculado à taxa de desconto) e de gestão dessas empresas – sem focar no essencial que o mercado.

6.3 Conclusões

O modelo de opções reais foi desenvolvido e popularizado devido à rigidez atribuída aos métodos tradicionais do fluxo de caixa descontado. De fato, é sempre uma proposição corajosa por parte do profissional assumir com assertividade a dimensão do mercado alvo para determinada droga e, por esse motivo, é razoável utilizar um intervalo ao invés de um valor fixo. Além disso, o modelo do fluxo de caixa descontado sempre assume que o projeto vai adiante quando, na verdade, gestores usualmente abandonam o projeto quando necessário. Embora o modelo carregue um pouco mais de sofisticação, o argumento que justifica a existência e o uso dessa técnica continuam válidos. O ponto central, portanto, cai na habilidade do profissional em utilizar o modelo de opções reais quando o impacto é realmente relevante. No caso deste trabalho, observamos que o acréscimo de valor via opções reais só foi observável com a atribuição de taxas de volatilidade exageradas – acima de 70%. Nesse caso, foi sugerido aos acionistas da empresa continuar com o uso do fluxo de caixa descontado de modo a evitar quaisquer entraves ou delongas nas potenciais negociações futuras.

Não obstante, o framework proposto no final deste item ainda possui valor no sentido em que, caso os eventos indicados venham a se materializar, todo o modelo de valuation deve ser reconsiderado para caso seja necessário abandonar o projeto.

7 POTENCIAIS INVESTIDORES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Neste último capítulo foi feito um breve mapeamento das principais empresas do setor farmacêutico no Brasil que poderiam ser candidatas para um potencial acordo de licenciamento com a BRBIOTECH.

7.1 Eurofarma

A Eurofarma é uma farmacêutica multinacional com capital 100% nacional. A empresa está presente em mais de 20 países e possui produtor em mais de 83% do mercado latino americano. Conta com mais 6.500 colaboradores e 12 unidades de produção. Atua nas áreas de: Prescrição Médica, Medicamentos Isentos de Prescrição, Genéricos, Hospitalar, Licitações, Oncologia, Serviços a Terceiros e Veterinária.

O principal ponto que faz esse investidor ser elegível é o fato de que em 2016 a empresa lançou o 1º medicamento biosimilar da América Latina. A Firprina, que começou a ser desenvolvida em 2006, é um tratamento para pacientes cujo sistema imunológico foi comprometido devido ao procedimento de transplante de medula óssea ou do tratamento de quimioterapia.

Hoje a empresa possui uma importante aliança ou *joint-venture* com a Biolab – outra importante farmacêutica brasileira. Chamada de Orygen, essa parceria criada em 2012 é uma iniciativa das duas empresas no desenvolvimento e na produção de medicamentos biosimilares.

7.2 Hypermarcas

A Hypermarcas (BOVESPA:HYPE3) é um conglomerado brasileiro que controla o maior laboratório farmacêutico do país. Embora uma empresa de diversos produtos de consumo, uma de suas principais atividades é a produção e a comercialização de medicamentos. Desde 2012 a empresa tem realizado decisões estratégicas diretamente ligadas à inovação no mercado de saúde. A criação da Bionovis – parceria com a Aché, EMS e União Química Farmacêutica – e os eventuais investimentos de apoio do governo através do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) formaram uma plataforma importante para o avanço nacional no segmento de biotecnologia.

7.3 Cristália

A Cristália é um complexo industrial farmacêutico fundado em 1969 por um grupo de médicos do interior de São Paulo. A empresa é uma das principais referências brasileiras na atividade de inovação – tendo conquistado mais de 90 patentes mundiais. Um de seus principais destaques é a produção relevante de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), que representam mais da metade da matéria prima de seus produtos comercializados.

Parte da atuação dessa empresa no setor de biotecnologia foi no licenciamento para a produção de produtos estrangeiros para o solo brasileiro. Em 2013 a Cristália inaugurou uma planta totalmente dedicada à produção de medicamento biotecnológicos – um é inclusive um anticorpo monoclonal para o tratamento do câncer de mama. A unidade é hoje certificada e recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a fabricação de fármacos biológicos.

8 CONCLUSÕES

Seja para se preparar para uma reunião orçamento, para reposicionar o portfólio de produtos, ou para negociar um contrato de licenciamento, o exercício de valoração de um projeto no setor farmacêutico é uma atividade de grande relevância para os gestores da área. Por existirem diferentes métodos de valoração para projetos com ênfase em P&D, é imprescindível aos gestores e sócios tanto de empresas de médio e grande porte terem conhecimento para escolher e utilizar o modelo mais adequado. Neste trabalho, buscou-se identificar se a utilização desses modelos gerava resultados condizentes com as avaliações históricas e as expectativas dos acionistas em relação ao mercado de biotecnologia. Além disso, identificar os grandes desafios e os eventuais descompassos entre o modelo do fluxo de caixa descontado e o modelo de opções reais.

O objetivo deste trabalho não foi realizar uma valoração pontual, mas a criação de uma ferramenta que fosse utilizada pelos gestores da empresa para o futuro e para diferentes produtos em desenvolvimento. O aspecto essencialmente dinâmico deste mercado torna necessária avaliações periódicas das drogas que empresa deseja licenciar ou desenvolver por conta própria. Nesse sentido, foi parte importante deste trabalho construir algo que fosse acessível e que atendesse aos interesses dos sócios – sem demasiada sofisticação e necessidade de pedir auxílio ao aluno.

Este capítulo final mostra quais foram os principais resultados e as conclusões do aluno com este trabalho. Adicionalmente, também será comentado quais foram as principais dificuldades e quais seriam os próximos passos para os acionistas dessa empresa caso fosse sugerido trabalhos complementares.

8.1 Visão acerca da metodologia e dos resultados obtidos

O cronograma das atividades propostas pelos acionistas fez com que o aprendizado e a futura aplicação da literatura recomendada fossem muito proveitosos. A discussão sobre as premissas e as variáveis utilizadas no foi imprescindível para que o aluno pudesse entender a dinâmica do mercado de pesquisa e desenvolvimento na área da saúde e, em especial, biotecnologia.

Os resultados obtidos através da aplicação do fluxo de caixa descontado e ajustado ao risco revelaram que o projeto possui grande potencial, mas que o melhor momento para licenciar o *antiPD1* seria no início da Fase III. Conseguindo ou não a antecipação da ANVISA, os acionistas deveriam esperar até este momento visto que existe muito otimismo em relação à

funcionalidade dessa droga – sobretudo quando se considera o sucesso das drogas comparáveis nos Estados Unidos. A taxa esperada anualizada de retorno do projeto revelou uma oportunidade muito atraente para investidores do setor. O pioneirismo de um tratamento à base de anticorpos monoclonais liderado por uma farmacêutica brasileira é um fato que segundo os sócios aumentaria ainda mais o poder negocial durante o licenciamento.

Sobre os resultados obtidos pela aplicação do modelo de opções reais, foi constatado que a variação na volatilidade do modelo não causou grandes mudança significativa na valoração. De fato, Bogdan e Villiger (2010) mencionaram que isto é comum. O valor do projeto será, na maioria dos casos, muito mais sensível à parâmetros como a taxa de desconto e o preço da droga do que a volatilidade do mercado. Em especial, os acionistas concluíram que essa análise faria muito mais sentido para projetos cujo mercado potencial fosse menor, casos em que a exposição do valor presente aos custos de desenvolvimento é maior.

8.2 Dificuldades do trabalho e sugestões para próximos estudos

Uma das principais dificuldades do trabalho foi a definição de alguns parâmetros do modelo. Estes parâmetros foram aqueles que o aluno e os acionistas não tinham ferramentas ou acesso a uma base de dados que tornaria defensável a utilização de certos valores.

O primeiro destes foi a correlação de sucesso entre o câncer de pulmão e melanoma. Embora fosse recomendado pela literatura tomar como base o sucesso de outras drogas no mercado, ainda parece ser um tópico sensível. De fato, até hoje, um número muito maior de drogas não foi aprovado para essas indicações do que aquelas que efetivamente foram à mercado. Embora foi considerado atribuir essa variável no modelo de maneira volátil, foi decidido que não faria sentido visto que o eventual contrato de licença não contemplaria inicialmente ambas as indicações.

O segundo parâmetro foi a definição dos preços dos tratamentos. Como pode-se observar, foi decidido simplificar esse parâmetro devido à alta complexidade em determinar preços no setor de saúde. Segundo os acionistas, a negociação com o setor privado e o setor público são muito diferentes – o SUS, por exemplo, faria pedidos muito maiores e isso consequentemente resultaria na diminuição dos preços. Além disso, a possibilidade de subsidiar os testes clínicos através de parcerias com hospitais de primeira linha criaria outro vínculo cujo resultado seria ancorar o preço para baixo. Por essas e outras razões optou-se por fazer um modelo em termos reais, ignorando tanto os efeitos da inflação quanto dos termos negociais entre farmacêuticas e órgãos públicas e instituições privadas.

Outra dificuldade foi mensurar a vantagem e, portanto, o ágio para a BRBIOTECH em licenciar o produto ao invés de prosseguir sozinha. De fato, faria muito sentido valorar o projeto para ambos os contextos – com e sem a parceria. Entretanto, mesmo existindo a possibilidade de ir à mercado com independência, seria necessário considerar inúmeros outros investimentos no projeto – tal como construção ou aluguel das indústrias de fabricação, orçamento de marketing para a difusão da marca no campo médico e o aumento do número de funcionários da empresa. Dessa forma, mesmo não sendo o objetivo dos acionistas no momento, avaliar essa oportunidade seria interessante.

8.3 Comentário finais

Por último, é imprescindível salientar que todo o aprendizado do autor ao longo de sua vida acadêmica na Escola Politécnica e, em especial, como graduando do Departamento da Engenharia de Produção contribuíram para a realização deste trabalho. Tanto o ferramental técnico quanto o senso crítico adquirido durante o curso foram fundamentais para o planejamento e a execução deste projeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVANCE FINANCE IN LIFE SCIENCES. **Discount Rates for Biotech Companies**, 2008. Disponível em: <http://www.avance.ch/newsletter/docs/Discount_1.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE COMPLEMENTAR. **Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial** (Brasil - 2007-2017), 2017. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>>. Acesso em: 15 ma. 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **TAXAS**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/taxas1>>. Acesso em: 13 ago. 2017.

BIOTECHNOLOGY INDUSTRY ORGANIZATION. **Biotechnology: A new link to hope**, 2004. Disponível em: <www.bio.org.com>. Acesso em: 13 ago. 2017.

BOGDAN, B.; VILLIGER R. **Valuation in Life Sciences: A Practical Guide**. 3º Edição, Suíça, 2010.

BORGHAEI, H.; PAZ-ARES L.; HORN L. **Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer**, 2015.

CAI, H. **Therapeutic Monoclonal Antibodies Approved by FDA in 2016**, 2017. Disponível em: <<http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-05-00145.php>>. Acesso em: 16 ago. 2017.

COX, J. C.; ROSS, S. A.; RUBINSTEIN, M. **Option pricing: A simplified approach**. Journal of Financial Economics, v.7, n.3, p.229-263, Sept 1979. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-405X\(79\)90015-1](http://dx.doi.org/10.1016/0304-405X(79)90015-1)

Cristália – Biotecnologia. Disponível em: <<https://www.cristalia.com.br/biotecnologia.php>>. Acesso em 20 de Outubro de 2017.

DAMODARAN, A. **Divergence in the Drug Businesses: Pharmaceuticals and Biotechnology**. 2015. Disponível em: <<http://aswathdamodaran.blogspot.com.br/2015/11/divergence-in-drug-businesses.html>>

DAMODARAN, A. **Investment Valuation: Tools and Techniques for Determining the Value of Any Asset**. 3rd edition. New Jersey: Wiley Finance, 2012.

DIMASI, A. New Drug Development in the United States from 1963 to 1999. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. v. 69, n. 5, p. 85-151, 2001.

Equity Market Risk Premium – Research Summary, 13 de julho de 2017. Disponível em: <https://assets.kpmg.com>. Acessado em 15 de Outubro de 2017.

Eurofarma – Quem Somos. Disponível em: <<http://www.eurofarma.com.br/quem-somos>>. Acesso em 20 de Outubro de 2017.

EZAWA, K. **Pharmaceutical Portfolio Management**, 2004. Palestra proferida por ocasião do simpósio DAAG *Conference*.

GLOBOCAN. **Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**, 2012. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Acesso em: 10 ma. 2017.

HUCHZERMEIER, A; LOCH, C. **Project Management Under Risk: Using the Real Options Approach to Evaluate Flexibility in R&D**. Vol. 47, No. 1, January Janeiro 2001

Hypermarcas – Perfil Corporativo. Disponível em: <https://www.hypermarcas.com.br/perfil_corporativo.php> Acesso em 20 de Outubro de 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016 Incidência de Câncer no Brasil**, 2015. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>>. Acesso em: 13 ago. 2017.

MYERS, STEWART C. AND CHRISTOPHER D. HOWE. **Life-Cycle Financial Model of Pharmaceutical R&D**, MIT Program on the Pharmaceutical Industry (POPI) Working Paper No. 41-97, April 1997.

PHARMACEUTICAL RESEARCH AND MANUFACTURERS OF AMERICA. **Biopharmaceutical Research & Development: The Process Behind New Medicines**, 2015. Disponível em: < http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2017.

ROSENBAUM, J.; PEARL, J. **Investment Banking**. 2nd edition. New Jersey: Wiley Finance, 2013.

SVENNEBRING, A.; WIKBERG, A. **Net present value approaches for drug discovery**, 2013. Disponível em: < <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-2-140>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

THOMAS, W. **Clinical development success rates 2006-2015**, 2016. Disponível em: <<https://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%20>

006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>. Acessado Acesso em 14 de Outubro de 2017.

VILLIGER, R.; NIELSEN N. **Discount rates in drug development**, 2014. Disponível em: <http://www.avance.ch/avance_biostrat_discount_survey.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

WALKER, A.; TURNER, S.; JOHNSON, R. **Pharma and biotech valuations: divergent perspectives**, 2015. Disponível em: <<http://www.alacrita.com/wp-content/uploads/2015/10/Pharma-and-Biotech-Valuations-Anthony-Walker-et-al-Alacrita-July-2015.pdf>>. Acesso em: 15 ago. 2017

WORLD PREVIEW 2017,OUTLOOK TO 2022. Londres, 2017 - . Anual. 10º edição, 2007-2017.

ANEXO A – Painel de controle das entradas do modelo

Painel de Controle					
Variáveis Negociais					
Fixa	Milhões/Upfront				
	Far II	Far III	NDA	Market	Royalties
Esperado	0	0	0	0	0%
Desvio Padrão	0	0	1	1	2%
Valor	0,00	0,00	0,00	0,00	0%
Taxa de Desconto Ajustada					
	Desvio Padrão	Esperado	WACC Recepto	Prêmio Pharma	WACC Partner
Far II	1,0%	18,0%	18,0%	8,0%	12,1%
Far III	1,0%	13,0%	13,0%	4,0%	9,0%
NDA/BLA	1,0%	12,0%	12,0%	2,0%	9,0%

Variáveis na Fase de Desenvolvimento				Variáveis na Fase Comercial			
Fase 1 Duração - meses				Aprovação Curta - BRL MM			
Fixa	1	0	0	Fixa	\$ 0,5	\$ 0,2	\$ 0,2
Fase 2 Duração - anos				Lançamento Curta - BRL MM			
Fixa	2	0	0	Fixa	\$ 20,0	\$ 2,0	\$ 2,0
Fase 3 Duração - anos				Tempo até pico de vendas			
Fixa	3	4	4	Fixa	1	4	4
NDA Duração - anos				Tempo até quebra de patente			
Fixa	1	1	1	Fixa	1	12	12
Custo ef Fase 1 - BRL MM				Margem Operacional %			
Fixa	\$ 0,5	\$ -	\$ -	Fixa	5%	50%	50%
Custo por paciente Fase 2 - BRL '000				Viabilidade Pico de Vendas %			
Fixa	\$ 2	\$ 200	\$ 200,0	Fixa	75%		
Custo por paciente Fase 3 - BRL '000				Molécula Mkt Size Pública			
Fixa	\$ 2	\$ 200	\$ 200,0	Fixa	2474	4399	4.399
Nº de pacientes Fase 2				MSCLC Mkt Size Pública			
Fixa	20	100	100	Fixa	12184	21661	21.661

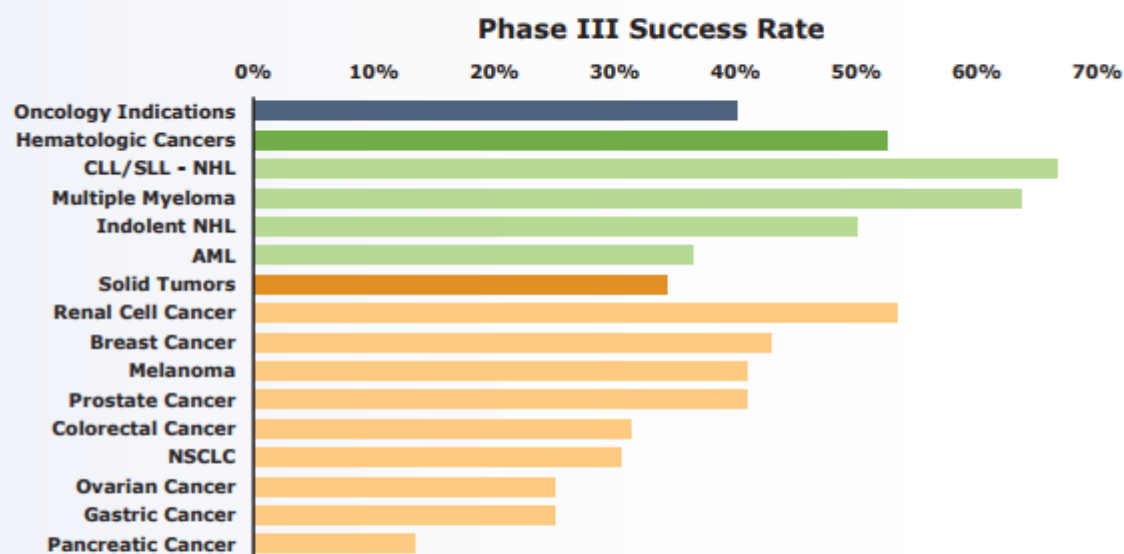
Variáveis na Fase Comercial							
Aprovação Curta - BRL MM				Molécula Privada Preço			
Fixa	\$ 0,5	\$ 0,2	\$ 0,2	Fixa	\$ 56,3	\$ 75,0	\$ 75,0
Lançamento Curta - BRL MM				Molécula Pública Preço			
Fixa	\$ 20,0	\$ 2,0	\$ 2,0	Fixa	\$ 56,3	\$ 75,0	\$ 75,0
Tempo até pico de vendas				MSCLC Privada Preço			
Fixa	1	4	4	Fixa	\$ 56,3	\$ 75,0	\$ 75,0
Tempo até quebra de patente				MSCLC Pública Preço			
Fixa	1	12	12	Fixa	\$ 56,3	\$ 75,0	\$ 75,0

ANEXO B – Taxas de sucesso para diferentes indicações

Phase Success	Phase I to Phase II		Phase II to Phase III		Phase III to NDA/BLA		NDA/BLA to Approval	
	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success
Hematology	86	73.3%	83	56.6%	64	75.0%	50	84.0%
Infectious disease	347	69.5%	286	42.7%	150	72.7%	133	88.7%
Ophthalmology	66	84.8%	101	44.6%	60	58.3%	40	77.5%
Other	96	66.7%	116	39.7%	46	69.6%	43	88.4%
Metabolic	95	61.1%	84	45.2%	35	71.4%	27	77.8%
Gastroenterology*	41	75.6%	56	35.7%	33	60.6%	26	92.3%
Allergy	37	67.6%	40	32.5%	14	71.4%	16	93.8%
Endocrine	299	58.9%	242	40.1%	143	65.0%	107	86.0%
Respiratory	150	65.3%	196	29.1%	45	71.1%	37	94.6%
Urology	21	57.1%	52	32.7%	21	71.4%	14	85.7%
Autoimmune	297	65.7%	319	31.7%	135	62.2%	86	86.0%
All Indications	3582	63.2%	3862	30.7%	1491	58.1%	1050	85.3%
Neurology	462	59.1%	465	29.7%	216	57.4%	161	83.2%
Cardiovascular	209	58.9%	237	24.1%	110	55.5%	76	84.2%
Psychiatry	154	53.9%	169	23.7%	70	55.7%	58	87.9%
Oncology	1222	62.8%	1416	24.6%	349	40.1%	176	82.4%

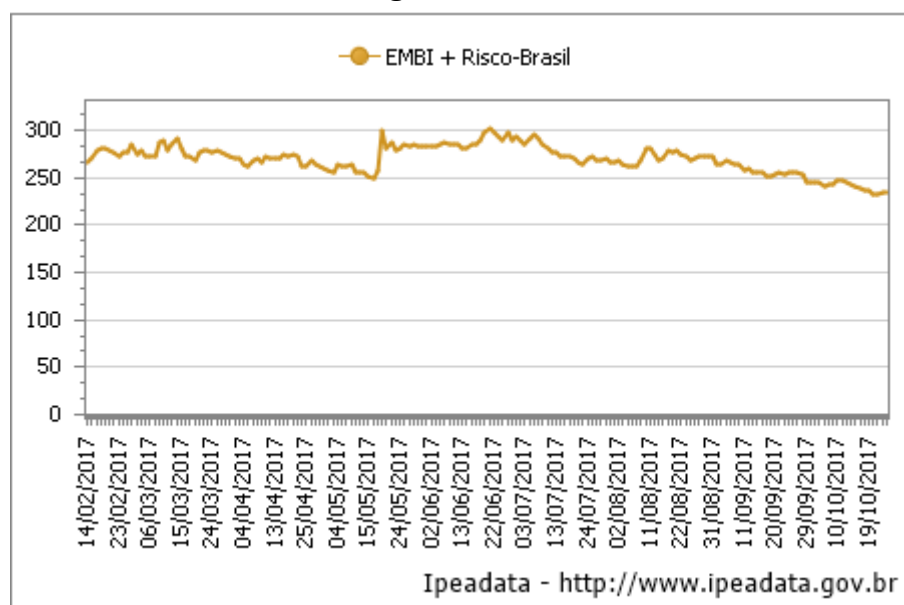
Oncology Sub-Indication Phase Transition Success Rates and LOA

Oncology drugs were further categorized into two main types of cancer: solid tumors and hematological cancers. Solid tumors had twice as many transitions in the data set (2,283 vs. 805), but only half the LOA from Phase I vs. hematological cancers (4.0% vs. 8.1%). These are shown in **Figure 7** in more detail.



Phase Success	Phase I to Phase II		Phase II to Phase III		Phase III to NDA/BLA		NDA/BLA to Approval	
	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success	Advanced or Suspended	Phase Success
Oncology	1222	62.8%	1416	24.6%	349	40.1%	176	82.4%
Solid	860	64.1%	1055	23.0%	260	34.2%	108	79.6%
Hematologic	327	61.8%	341	28.7%	78	52.6%	59	86.4%
Likelihood of Approval	Phase I to Approval		Phase II to Approval		Phase III to Approval		NDA/BLA to Approval	
	LOA n	Phase LOA	LOA n	Phase LOA	LOA n	Phase LOA	LOA n	Phase LOA
Oncology	3163	5.1%	1941	8.1%	525	33.0%	176	82.4%
Solid	2283	4.0%	1423	6.3%	368	27.3%	108	79.6%
Hematologic	805	8.1%	478	13.1%	137	45.4%	59	86.4%

ANEXO C – Risco Brasil segundo o índice EMBI+



ANEXO D - Notas do tesouro americano

Date	1 Mo	3 Mo	6 Mo	1 Yr	2 Yr	3 Yr	5 Yr	7 Yr	10 Yr	20 Yr	30 Yr
01/03/17	0.52	0.53	0.65	0.89	1.22	1.50	1.94	2.26	2.45	2.78	3.04
01/04/17	0.49	0.53	0.63	0.87	1.24	1.50	1.94	2.26	2.46	2.78	3.05
01/05/17	0.51	0.52	0.62	0.83	1.17	1.43	1.86	2.18	2.37	2.69	2.96
01/06/17	0.50	0.53	0.61	0.85	1.22	1.50	1.92	2.23	2.42	2.73	3.00
01/09/17	0.50	0.50	0.60	0.82	1.21	1.47	1.89	2.18	2.38	2.69	2.97
01/10/17	0.51	0.52	0.60	0.82	1.19	1.47	1.89	2.18	2.38	2.69	2.97
01/11/17	0.51	0.52	0.60	0.82	1.20	1.47	1.89	2.18	2.38	2.68	2.96
01/12/17	0.52	0.52	0.59	0.81	1.18	1.45	1.87	2.17	2.36	2.68	3.01
01/13/17	0.52	0.53	0.61	0.82	1.21	1.48	1.90	2.20	2.40	2.71	2.99
01/17/17	0.52	0.55	0.62	0.80	1.17	1.42	1.84	2.14	2.33	2.66	2.93
01/18/17	0.48	0.53	0.63	0.82	1.23	1.51	1.93	2.24	2.42	2.74	3.00
01/19/17	0.47	0.52	0.62	0.83	1.25	1.53	1.97	2.28	2.47	2.77	3.04
01/20/17	0.46	0.50	0.62	0.82	1.20	1.50	1.95	2.28	2.48	2.79	3.05
01/23/17	0.46	0.51	0.59	0.79	1.16	1.43	1.88	2.19	2.41	2.72	2.99
01/24/17	0.50	0.51	0.62	0.81	1.21	1.49	1.94	2.27	2.47	2.78	3.05
01/25/17	0.48	0.50	0.61	0.82	1.23	1.52	1.99	2.33	2.53	2.84	3.10
01/26/17	0.49	0.51	0.62	0.82	1.21	1.49	1.95	2.30	2.51	2.82	3.08
01/27/17	0.49	0.52	0.63	0.82	1.22	1.48	1.94	2.28	2.49	2.80	3.06
01/30/17	0.49	0.51	0.63	0.81	1.22	1.48	1.94	2.28	2.49	2.82	3.08
01/31/17	0.50	0.52	0.64	0.84	1.19	1.46	1.90	2.24	2.45	2.78	3.05
02/01/17	0.50	0.51	0.65	0.83	1.22	1.49	1.93	2.27	2.48	2.80	3.08
02/02/17	0.50	0.52	0.64	0.84	1.21	1.48	1.92	2.27	2.48	2.80	3.09
02/03/17	0.49	0.51	0.63	0.82	1.21	1.49	1.93	2.27	2.49	2.82	3.11

ANEXO E – Cálculo do β_I e β_U

1. Cálculo do beta para a indústria de grandes farmacêuticas:

Empresa	Ticker	Localização	Beta 5 anos	Beta desalavancado 5 anos	D/E	Tax rate	Website	Peso
Merck & Co., Inc.	NYSE:MRK	United States	0,87	0,54	71%	13%	www.merck.com	5,0
Pfizer Inc.	NYSE:PFE	United States	1,00	0,61	75%	16%	www.pfizer.com	2,0
AstraZeneca PLC	LSE:AZN	United Kingdom	0,45	0,21	118%	3%	www.astrazeneca.com	3,0
Roche Holding AG	SWX:ROG	Switzerland	0,46	0,28	85%	25%	www.roche.com	4,0
Bristol-Myers Squibb Company	NYSE:BMJ	United States	1,19	0,82	58%	22%	www.bms.com	5,0
Média			0,79	0,49	0,82			
Mediana			0,87	0,54	0,75			

2. Cálculo do beta para a indústria de biotecnologia:

Empresa	Ticker	Localização	Beta 5 anos	Beta desalavancado 5 anos	D/E
Exelixis, Inc. (NasdaqGS:EXEL)	(NasdaqGS:EXEL)	United States	1,90	1,90	0%
ImmunoGen, Inc. (NasdaqGS:IMGN)	(NasdaqGS:IMGN)	United States	2,20	0,58	-73%
Seattle Genetics, Inc. (NasdaqGS:SGEN)	(NasdaqGS:SGEN)	United Kingdom	2,39	2,39	0%
Incyte Corporation (NasdaqGS:INCY)	(NasdaqGS:INCY)	Switzerland	0,81	0,83	2%
Innate Pharma S.A. (ENXTPA:IPH)	(ENXTPA:IPH)	United States	1,43	1,52	6%
Genmab A/S (CPSE:GEN)	(CPSE:GEN)		0,52	0,52	0%
CellIdex Therapeutics, Inc. (NasdaqGS:CLDX)	(NasdaqGS:CLDX)		2,67	2,67	0%
Tesaro, Inc. (NasdaqGS:TSRO)	(NasdaqGS:TSRO)		1,67	2,23	33%
Puma Biotechnology, Inc. (NasdaqGS:PBII)	(NasdaqGS:PBII)		0,85	0,85	0%
Média			1,60	1,50	-0,04
Mediana			1,67	1,52	0,00

ANEXO F – Cálculo da inflação implícita

Títulos soberanos brasileiros		
Data base:		02/06/2017
Vencimento	Título	Taxa compra
15/08/2024	Tesouro IPCA+ 2024 (NTNB Princ)	5,52%
15/05/2035	Tesouro IPCA+ 2035 (NTNB Princ)	5,48%
15/08/2050	Tesouro IPCA+ com Juros Semestrais 2050 (NTNB)	5,47%
01/01/2023	Tesouro Prefixado 2023 (LTN)	11,10%
01/01/2027	Tesouro Prefixado com Juros Semestrais 2027 (NTN)	10,98%