

Política industrial en el sector biofarmacéutico en la Argentina durante los años 2000

Graciela E. Gutman y Pablo Lavarello

1. Introducción

El paradigma biotecnológico presenta un conjunto de especificidades que sustentan las potencialidades de la biotecnología como difusora de la ciencia y la técnica. Se basa en una serie de atributos entre los que se cuentan la fuerte interpenetración entre ciencia y tecnología; su base científica multidisciplinaria, en continua evolución; su carácter de tecnología genérica, transversal, con aplicaciones en una amplia gama de industrias y servicios. A diferencia de otras tecnologías, se caracteriza por mayores grados de incertidumbre radical, una elevada complejidad de su base de conocimientos y la gran dificultad de integrar aprendizajes individuales en aprendizajes organizacionales. Se trata por lo demás de un paradigma no consolidado, que transita una etapa pre-paradigmática debido a la sucesión de oleadas de biotecnologías y productos biotecnológicos (Pisano, 2002; Lavarello, 2014).

En este contexto, la industria biofarmacéutica juega un rol central en la difusión intersectorial de conocimientos científicos y tecnológicos, a partir de las potenciales aplicaciones en otros sectores industriales de plataformas desarrolladas inicialmente para el sector de salud humana. Nos referimos a nuevas tecnologías, sistemas de expresión, técnicas de procesos, kits de control de calidad, o moléculas con posibles aplicaciones en diversos sectores, entre otros en salud animal, industrias de la alimentación, otros sectores industriales y/o en la prestación de servicios. Mas en general, este proceso de difusión ocurrió en el surgimiento de la biotecnología agrícola o la producción de enzimas industriales, que recibieron el impulso de desarrollos biotecnológicos iniciados en el sector biofarmacéutico.

Es posible postular, entonces, que el carácter “industrializante” de la industria biofarmacéutica no reside —como sucede por ejemplo en las industrias de bienes de capital o del software— en el desarrollo de innovaciones de proceso que generan insumos para otras actividades industriales posibilitando el surgimiento de externalidades pecuniarias, sino en la difusión intersectorial de tecnologías.

Este proceso de difusión asume diversas formas, según el tipo de organización industrial predominante. Si se trata de grandes grupos empresariales, la difusión ocurre siguiendo las estrategias de diversificación de los mismos. Por el contrario, en el caso de pequeñas empresas especializadas, los procesos de difusión se asientan en la conformación de redes, acuerdos u otras formas de articulación interempresaria.

La Argentina se insertó tempranamente en los mercados biofarmacéuticos, en la década de los ochenta del Siglo XX, como productora y exportadora de biosimilares (imitaciones creativas de productos innovadores que perdieron la protección de las patentes), aprovechando el período inicial pre-paradigmático de la difusión de estas tecnologías, en un contexto de barreras a la entrada relativamente bajas. Una fuerte base científica, la presencia de profesionales altamente capacitados

en las disciplinas centrales del nuevo paradigma; experiencia industrial adecuada para el escalamiento de bioprocesos, un contexto regulatorio y de propiedad intelectual que favoreció estas producciones, y una relevante infraestructura en C y T, fueron condiciones que impulsaron estos desarrollos iniciales. El posterior surgimiento de nuevas oleadas de biotecnologías, con la complejización de los procesos y productos asociados a las mismas, introducen nuevas barreras a la entrada vinculadas al manejo del riesgo, a las incertidumbres regulatorias a nivel internacional en los mercados de biosimilares, y a las formas de competencia en los mercados globales de biotecnológicos.

Este estudio se propone, por una parte, analizar, en el marco de las trayectorias institucionales previas y a partir de las acciones e instrumentos de política industrial y tecnológica implementados desde los años 2000, si estas políticas favorecieron un proceso de disminución de brechas o de *catching up* de la industria biofarmacéutica nacional, en el marco de barreras tecnológicas y regulatorias crecientes. Y, por otra parte, avanzar en la reflexión acerca de los posibles senderos de difusión intersectorial de estas tecnologías en la Argentina en el futuro mediano.

Un conjunto de interrogantes han articulado el estudio: ¿Se ha logrado en los años 2000, con la recuperación de ciertos instrumentos de intervención estatal en materia productiva, una articulación entre las políticas industriales, tecnológicas y de salud que posibiliten la disminución de la brecha tecnológica del sector, en un proceso de *catching-up* que combine el desarrollo de un sistema de salud inclusivo con la generación de capacidades? ¿La generación de capacidades industriales ha facilitado el proceso de sustitución de importaciones profundizando la inserción competitiva de las empresas locales en los mercados globales? Y más en general, ¿es la biofarmacéutica una industria industrializante, que genera efectos intersectoriales de importancia, como para ameritar una mayor intervención/impulso estatal en su desarrollo?

El análisis se organiza de la siguiente forma: la sección 2 presenta los rasgos centrales y la dinámica de los mercados globales biofarmacéuticos, con especial referencia al segmento de mercado de los biosimilares. La sección 3 resume las respuestas de política industrial de un conjunto seleccionado de países emergentes (India, China, Brasil y Cuba), orientadas a impulsar la generación de nuevas capacidades biotecnológicas, con el propósito de proveer un marco referencial para el análisis del caso argentino. Las características de la industria biofarmacéutica en la Argentina se analizan en la sección 4, describiendo el tamaño del mercado biotecnológico, las formas de inserción internacional, la estructura de la industria y las distintas trayectorias empresariales. En la sección 5 se presentan las políticas industriales y tecnológicas del país para el sector, centradas en las políticas de apoyo a la generación de capacidades tecnológicas, las políticas de propiedad intelectual y el marco regulatorio. Por último, las reflexiones finales recogen las principales evidencias del estudio avanzando en las respuestas a los interrogantes planteados inicialmente acerca del carácter industrializador de la biotecnología y su pertinencia como objeto estratégico para la implementación de políticas industriales y tecnológicas más activas.

2. La (farma) biotecnología. Dinámica, oportunidades de entrada para los países emergentes

Conformado en sus comienzos por pequeñas empresas especializadas, articuladas bajo diversas formas con grandes firmas farmacéuticas y con institutos públicos de investigación, el negocio biofarmacéutico, que se desarrolló inicialmente en EEUU, evolucionó rápidamente hacia la conformación de un mercado global consolidado, con permanentes entradas y salidas de pequeñas

empresas asociadas a las diversas oleadas de biotecnologías, y con el liderazgo de grandes empresas farmacéuticas. Estas grandes corporaciones no se involucraron inicialmente en forma directa en el negocio biotecnológico, en gran medida por carecer de la base de conocimientos científico-tecnológica necesaria para abordar la producción de estas drogas, jugando un rol secundario frente a las empresas especializadas. Esta situación cambió en años posteriores a través de procesos de fusiones y adquisiciones de empresas especializadas y de distintas estrategias de penetración en estos mercados, buscando un mayor grado de integración de sus bases de conocimiento, hasta conformar un mercado fuertemente concentrado y jerárquico¹.

Se trata de un mercado con elevadas barreras a la entrada, impuestas por la protección de las patentes y por las fuertes incertidumbres, grandes inversiones iniciales y elevados plazos y costos necesarios para completar la cadena de valor biotecnológica (Gutman y Lavarello, 2015).

Las drogas biotecnológicas alcanzaron en el 2014 a cerca del 24% de las ventas farmacéuticas globales, y crecen a tasa más rápidas que la de los medicamentos tradicionales. El aumento de la participación de los productos biotecnológicos en las ventas de las mayores empresas farmacéuticas muestra esta tendencia: entre el 2003 y 2013 esta participación aumentó del 34% al 69% en Roche, la mayor empresa biofarmacéutica global, y del 17% al 41% en Sanofi, la tercera en el ranking (Gutman, 2015).

El dominio de estas grandes corporaciones está siendo desafiado por el surgimiento de un nuevo segmento de mercado de biotecnológicos, el de los biosimilares, que posibilita reducir significativamente el precio, de por sí muy elevado, de estos medicamentos. El desarrollo de estas drogas está asociado a la caída de las patentes de los productos innovadores. La finalización de la protección de las patentes de un grupo relevante de proteínas recombinantes de la primera generación de drogas biotecnológicas, desde mediados de la década del noventa, dio origen a este nuevo mercado. A diferencia de las copias genéricas de los medicamentos de síntesis química, los biosimilares son copia o imitaciones creativas de los medicamentos innovativos originales, para cuya producción, dada la naturaleza biológica de los procesos/productos, se requieren importantes conocimientos tecnológicos y regulatorios.

El mercado de biosimilares representa actualmente entre un 10 y un 15% de las ventas de drogas biotecnológicas, siendo su participación en estos mercados mucho más elevada en los países emergentes que en los industrializados, como consecuencia de los diferentes contextos regulatorios.

El próximo vencimiento de las patentes de nuevos productos innovadores y de las oleadas posteriores de biotecnologías, entre ellos de un conjunto de anticuerpos monoclonales² abre nuevas oportunidades de expansión de este segmento de mercado, a la vez que presenta nuevos desafíos para las empresas imitadoras creativas de los países emergentes³. En el marco de nuevas

¹ En el 2014 las ventas biotecnológicas de las diez mayores empresas farmacéuticas globales alcanzaron a casi las dos terceras partes del mercado global de medicamentos biotecnológicos para salud humana.

² Los anticuerpos monoclonales, que forman parte de la segunda oleada de biotecnologías, son proteínas complejas de elevado peso y tamaño molecular, producidas en laboratorio en células superiores, a través de tecnologías de ingeniería genética. Se trata de versiones sintéticas de proteínas del sistema inmune (anticuerpos) que están diseñadas para atacar con precisión un objetivo específico. Su principal área de aplicación terapéutica es la oncología, seguida por las enfermedades autoinmunes, principalmente artritis reumatoide, esclerosis múltiples, psoriasis, entre otras.

³ Una idea aproximada de la magnitud del mercado potencial de los biosimilares la proporciona las siguientes estimaciones. En el 2013, las ventas globales de 12 drogas biotecnológicas cuyas patentes

oleadas de productos biotecnológicos, estas empresas deben enfrentar nuevas y elevadas barreras a la entrada, entre las que se destacan las impuestas por la competencia en los mercados de biosimilares de grandes jugadores globales y por las diferentes estrategias que despliegan las empresas innovadoras frente al avance de los biosimilares (entre otras, extensión del período de protección de las patentes y el *lobby* frente a las agencias regulatorias para dificultar la aprobación de los biosimilares). A ellas se suman los mayores costos, escalas y requerimientos productivos y tecnológicos de los nuevos biosimilares, y la fragmentación y grado desigual de avance de los contextos regulatorios nacionales. La evolución de este segmento de mercado está condicionada, asimismo, por las políticas de salud de los diversos países, que deben enfrentar los elevados costos de los productos biofarmacéuticos originales que afectan la cobertura y la estructura de la demanda de medicamentos, tanto de los sistemas públicos de salud como de los privados.

Frente a las nuevas oportunidades abiertas por los mercados de biosimilares para las empresas biofarmacéuticas de los países emergentes, en este estudio nos planteamos como interrogantes: ¿cuáles han sido las respuestas de política industrial de estos países para impulsar la generación de nuevas capacidades innovativas, productivas y competitivas de estas empresas? ¿Qué lecciones pueden extraerse para el diseño e implementación de políticas e instrumentos para el sector biofarmacéutico local? En la próxima sección abordamos esta temática

3. Experiencias internacionales de política industrial en el sector salud en países seleccionados

Un conjunto reducido de países semi-industrializados, que lograron alcanzar como resultado de su trayectoria previa un umbral mínimo de conocimientos y capacidades en bioprocesos, iniciaron en los últimos treinta años un proceso de *catching-up* a través de su ingreso en mercados regionales y globales de biosimilares, en el marco de diferentes políticas industriales. Con configuraciones institucionales muy diferentes, los casos de India, China, Brasil y Cuba son ilustrativos de nuevas trayectorias de imitación creativa en productos biotecnológicos recombinantes.

Una rápida revisión de estas experiencias permitirá extraer enseñanzas en relación a los diferentes instrumentos de política tecnológica e industrial que aplicaron estos países y, más en general, acerca del rol del Estado para impulsar los procesos de generación de capacidades productivas e innovativas, que posibiliten reducir las brechas tecnológicas.

India

India ocupó en el 2010 el tercer lugar en el mercado mundial como productor de medicamentos en términos de volumen y el 14avo en términos de valor. Se insertó en los mercados mundiales como proveedor a bajo precio de medicamentos genéricos de pequeñas moléculas químicas, desarrollando para ello capacidades tecnológicas a través de diversos procesos de aprendizaje imitativo (Kale, 2015).

expiran entre 2014 y 2020 alcanzó a cerca de 80.000 millones de dólares, un 40% del mercado global de productos biotecnológicos de ese año (IMS 2013, en Gutman 2015).

La política proteccionista implementada desde los años 1970 y la colaboración con instituciones públicas de I+D, permitieron el desarrollo de una industria farmacéutica local con capacidades propias para la producción de ingredientes activos (IFA, o API, Active Pharmaceutical Inputs) y de medicamentos genéricos, siguiendo un proceso de innovaciones incrementales, fomentando la *generación de oportunidades y de capacidades de I+D*. Las escalas de producción existentes en genéricos, una fuerte base de conocimientos en química, y los niveles de capacidades científicas y tecnológicas del país posibilitaron a la vez una inserción exportadora exitosa y el abastecimiento del mercado interno, impulsando el desarrollo de capacidades productivas y regulatorias que facilitaron el pasaje de imitador duplicativo a imitador creativo en la producción de biosimilares de primera oleada de biotecnológicos (proteínas recombinantes tales como EPO, interferones, filgrastim, hormonas de crecimiento o somatropina, insulina)⁴ y de anticuerpos monoclonales. La Estrategia Nacional de Desarrollo de la Biotecnología, aprobada en el 2007, se propuso apoyar este proceso de transición a partir de un conjunto de políticas de financiamiento para la I+D, exenciones fiscales, y otros instrumentos (Vargas y Bianchi, 2013).

En relación *al contexto de propiedad intelectual y regulatorio*, en India, al igual que en otros países emergentes, la legislación en patentes vigente hasta la adscripción plena al Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio, ADPIC (TRIPs en sus siglas en inglés, a las que nos referiremos de aquí en más), el que se implementó recién en el año 2005, jugó un rol central en el desarrollo del sector privado y la generación de capacidades, ayudando a la transición de una etapa de proteccionismo a otra de competencia global⁵. Por su parte, las agencias regulatorias del país establecieron desde 1996 guías estrictas para la aprobación de productos de copia o imitación, algo diferentes a las de la Organización Mundial de la Salud, (OMS), y las europeas establecidas por su agencia regulatoria, la European Medicines Agency (EMA).

El sector biofarmacéutico indio está conformado por i) grandes empresas nacionales productoras de genéricos que iniciaron la producción de biosimilares, las que constituyen el núcleo central de la industria; ii) empresas multinacionales atraídas recientemente por el tamaño y el dinamismo del mercado interno; y iii) pequeñas firmas focalizadas en nichos de mercado. Unas 20 empresas producen más de 50 biosimilares comercializados en el mercado interno. La producción de vacunas, principal rubro del mercado biofarmacéutico del país, está dinamizada por las compras públicas destinadas a los programas de inmunización; un 45% de esta producción se exporta, siendo el Fondo para la Infancia de Naciones Unidas, UNICEF, uno de sus destinatarios, por su bajo costo.

⁴La EPO (*eritropoyetina*) es una forma sintética de la eritropoyetina humana, que se emplea para el tratamiento de anemia en enfermos con cáncer; los *interferones* son proteínas recombinantes usadas, entre otras enfermedades, para actuar en casos de esclerosis múltiple o hepatitis B y C; el *filgrastim* o factor estimulante de colonias de granulocitos humanos se usa para el tratamiento de la neutropenia (efecto colateral de quimioterapia que puede provocar susceptibilidad a infecciones bacterianas); la *somatropina*, llamada también hormona de crecimiento humano, HCH, estimula el crecimiento y la reproducción de células; la insulina se emplea en el tratamiento de la diabetes.

⁵ Ver más adelante las implicancias del TRIPs para el desarrollo de la industria farmacéutica en los países emergentes.

Diversos modelos de negocios explican las distintas trayectorias productivas seguidas por las empresas nacionales en su adaptación a los nuevos desafíos de los biosimilares y los nuevos contextos regulatorios, las que incluyen la asociación con empresas multinacionales para el acceso a mercados y a tecnologías⁶, el establecimiento de subsidiarias en el exterior para acceder al financiamiento, la especialización en nichos, la provisión de servicios como vía para la generación de ingresos y el acceso a tecnologías, y los acuerdos público/privados. (Frew et al., 2007, Kale, 2015).

No obstante los esfuerzos en política y compra pública, India no ha llegado aún a resolver el problema de la integración de las capacidades tecnológicas y las productivas.

China

Desde los años noventa, China lleva adelante importantes programas de *generación de oportunidades* en áreas de la biotecnología siendo el único país en desarrollo que participó en el proyecto Genoma Humano (Li Zhenzhen, et al, 2004). En el año 1986, la biotecnología se encuentra entre las áreas prioritarias de la política nacional de I+D. Dicho apoyo tomó mayor impulso a partir del 9º (1996-2001) y 11avo plan quinquenal (2006-2010).

Dado el gran tamaño del mercado farmacéutico —7,8 mil millones de dólares en el año 2010 que representa el 20% del mercado farmacéutico internacional— existe un gran número de empresas biotecnológicas y biológicas. En el año 2010 operaban alrededor de 1000 empresas especializadas en biotecnología, de las cuales 400 estaban vinculadas con las aplicaciones de salud (Vargas y Bianchi, 2013; Zhang, 2010). No obstante el gran número de empresas, las políticas de *adopción de capacidades biotecnológicas* no alcanzaron el ritmo necesario para aprovechar dichas oportunidades, limitándose a la producción de vacunas y proteínas biosimilares de primera generación⁷. Un 46% de las empresas se especializa en la manufactura de biotecnológicos de la primera oleada de biotecnológicos (interferón, interleucina, hormona de crecimiento, insulina)⁸, y se encuentran poco integradas con las actividades de I+D (Zhang, 2010).

El *marco regulatorio y de propiedad intelectual*, al igual que en el caso de India, ha cambiado durante las últimas décadas. Hasta el año 2001, en el que China ingresa a la Organización Mundial de Comercio, (OMC), el patentamiento solo involucraba procesos. Con la adhesión al TRIPs se incluye el patentamiento a productos. En materia regulatoria, la agencia de aprobación de medicamentos (SFDA, State Food and Drug Administration) ha mostrado una gran rapidez en la aprobación de drogas, aun cuando mantiene esquemas regulatorios similares a los de Estados Unidos⁹. Desde los

⁶ Tal es el caso de Laboratorio Dr Reddy's, importante empresa de genéricos con inversiones en biosimilares, que ha establecido acuerdos con empresas multinacionales para la comercialización en mercados emergentes fuera de Asia (Reis et al, 2011)

⁷ Si bien China cuenta con conocimientos para incursionar en la segunda generación de biosimilares de recombinantes terapéuticos, como los anticuerpos monoclonales o en desarrollos originales de terapias génicas y células madre, la mayor parte de estos proyectos se encuentra aún en etapas preclínicas.

⁸ Ver nota N° 5. Las interleucinas se usan en el tratamiento del cáncer para estimular el sistema inmunitario.

⁹ La aprobación de un biológico en China requiere entre 5 y 8 años, mientras que en un país desarrollado exige entre ocho y diez años (Louët, 2004). Las ventajas regulatorias y el acceso a subgrupos homogéneos y numerosos de pacientes dado el gran tamaño de la población, hace que el costo de I+D sea sensiblemente menor que en los países desarrollados.

años 2000, la aprobación regulatoria de una nueva molécula requiere el registro en la oficina de patentes o una declaración que establezca la responsabilidad de la empresa.

A pesar de los esfuerzos de mejorar la aplicación (*enforcement*) de la propiedad intelectual, el interés efectivo de los inversores institucionales ha sido bajo. En consecuencia, las principales fuentes de financiamiento de los *spin offs* son los inversores y los capitales de riesgo estatales (Frew, et al, 2008). Los esfuerzos por insertarse en las cadenas globales de valor a partir de sus ventajas para la realización de estudios clínicos y desarrollar una base empresarial nacional de productores moléculas biosimilares de segunda generación aún no se han traducido en un aumento en saldos comerciales. El país muestra un déficit persistente en biotecnológicos resultante de la débil integración entre el subsistema público y el manufacturero.

La gran oportunidad del sector biofarmacéutico de China es lograr el pasaje de una estrategia de imitación duplicativa de drogas biotecnológicas de primera generación a una de imitación creativa que pueda generar las bases de una inserción innovativa en nuevas terapias aprovechando el gran tamaño de su sistema de salud y los bajos costos de su mano de obra altamente calificada. Por el momento, ni las grandes empresas multinacionales ni los conglomerados financieros estatales han logrado resolver el *problema de la integración* entre la base de conocimientos científicos y tecnológicos y las capacidades manufactureras, y al mismo tiempo, articular ese potencial con la ampliación de la cobertura de la población para las enfermedades de alto costo.

Brasil

Brasil se encuentra entre los diez primeros mercados farmacéuticos del mundo, siendo abastecido en su mayor parte por importaciones de insumos farmacéuticos y medicamentos. Los medicamentos biotecnológicos representan una proporción significativa y creciente del déficit comercial del sector. Las empresas multinacionales participan activamente en esta industria, a través de las importaciones y de la producción interna a partir de insumos activos importados.

Los planes y programas del gobierno destacan a la moderna biotecnología como sector estratégico, implementando políticas e instrumentos para *la generación de oportunidades y capacidades tecnológicas y productivas*. Frente a la ausencia de capitales de riesgo, existen varios programas de financiamiento a la I+D y la producción (BNDES, FINEP, CAPES, CNPq), y apoyos fiscales para las actividades de I+D. Brasil impulsa la sustitución de importaciones y el abaratamiento de las drogas que forman parte del sistema público de salud. Desde la promulgación en 1988 del Sistema Único de Salud (SUS) se destacan tres políticas orientadas a estos objetivos, las que tratan, con mayor o menor éxito, de articular las políticas industriales, de C y T y de salud pública: i) la *compra estatal centralizada de drogas* a través del Ministerio de Salud¹⁰; ii) la *producción pública de medicamentos*, para la que cuenta con 17 laboratorios públicos (LP) dedicados en su mayor parte a la producción de vacunas, cinco de los cuales comenzaron a incursionar en la moderna biotecnología; y iii) la *conformación de consorcios público privados*, implementados a partir del año 2008, buscando la transferencia de tecnología de las

¹⁰ En el año 2010 las compras de productos biotecnológicos representaron el 32% de las compras estatales de medicamentos (las que totalizaron en el 2007 unos 7.5 miles de millones de dólares) y esta participaron es creciente (Sorte Junior, 2013).

empresas multinacionales a empresas locales y laboratorios públicos, otorgando como contrapartida a las corporaciones extranjeras derechos exclusivos de compra o acuerdos adelantados de compras por cinco años. (Bianchi, 2012, Sorte Junior, 2013, Rezaie et al 2008, Basso A et al, 2013, Vargas y Bianchi, 2013)

En cuanto a los marcos de propiedad intelectual y regulatorios, la industria biofarmacéutica se inició, al igual que en otros países emergentes, bajo sistemas flexibles de propiedad intelectual, que facilitaron el desarrollo de trayectorias de imitadores duplicativos. La adopción del acuerdo TRIPs en 1996 y los ajustes regulatorios subsecuentes cambiaron las reglas del juego. Las empresas buscaron el pasaje a trayectorias de imitador creativo (biosimilares) con énfasis en la producción (a partir de insumos importados) y el desarrollo de las capacidades innovativas. El marco regulatorio acompañó estos procesos, contemplando, desde el año 2010, vías específicas (abreviadas) para la aprobación de biosimilares, con guías para los diferentes tipos de moléculas, buscando facilitar los desarrollos de la industria local.

A partir de estas políticas, se conforma una estructura industrial en el sector, dominada por pocas grandes empresas, de unas 96 empresas privadas —incluyendo 31 pequeñas empresas especializadas, empresas farmacéuticas tradicionales y varias filiales de empresas multinacionales— y al menos cinco laboratorios públicos, con una producción orientada en su mayor parte al mercado interno (VARGAS Y BIANCHI, 2013, Bianchi 2012) Una clara división de mercado surge de esta conformación empresarial: la producción de vacunas queda casi exclusivamente a cargo del estado, mientras que la producción de las demás proteínas recombinantes es realizada por el sector privado, con fuerte peso de las empresas multinacionales, a partir de la importación de los insumos farmacéuticos activos.

No obstante la promoción pública del sector, Brasil no ha logrado hasta el presente una adecuada coordinación entre las compras públicas y los laboratorios públicos, disminuir la fuerte dependencia de las importaciones de insumos y medicamentos, y conformar un sistema de innovación que resuelva el problema de la integración de las capacidades tecnológicas y las productivas.

Cuba

En una escala sensiblemente menor a la de los países previamente analizados, Cuba logró una configuración del sistema de innovación que logra integrar los avances científicos de los laboratorios públicos con el desarrollo de productos para resolver problemas sociales de la población propios de un país periférico. El grado de desarrollo de la industria biofarmacéutica en Cuba responde a la visión y el apoyo temprano y sistemático del gobierno de la Revolución, desde los setenta, a la generación de *oportunidades tecnológicas*. Articulado en el denominado “Frente Biológico”, el núcleo del sistema se conforma de un conjunto de laboratorios públicos estatales y 38 empresas asociadas, contando con un sistemático apoyo financiero del Estado aún en momentos económicos adversos como el de los noventa (Reid-Henry, 2003).

En un contexto geopolítico particular, marcado por el bloqueo a la importación de productos medicinales y a la circulación de conocimientos científicos por parte de Estados Unidos, la trayectoria de innovación se focalizó inicialmente en nuevos desarrollos originales de vacunas y el desarrollo de biosimilares (como el interferón alfa 2b) orientados al sistema local de salud. Entre

los desarrollos se destaca el lanzamiento temprano de la vacuna contra la meningitis B en los ochenta que le permitió exportar y obtener reconocimiento de la Organización Mundial de la Salud. Esta trayectoria hacia el desarrollo de vacunas se ha profundizado (vacunas contra el dengue, vacunas preventivas y terapéuticas contra el SIDA) (Thornsdeidótir, 2004). Como resultado de esta trayectoria, se logró acumular en forma temprana una importante base de conocimientos en campos altamente complejos como inmunología, clínica en enfermedades tropicales y ensayos inmunológicos (Lage, 2004)¹¹.

Al igual que China las *capacidades biotecnológicas* se encuentran estructuradas por el Estado a partir de la integración de capacidades de 53 de laboratorios públicos de I+D y sus brazos comerciales que conforman las 38 empresas biotecnológicas existentes en Cuba. En el caso Cubano coexiste un esquema *altamente integrado* desde los altos niveles de gobierno, y una alta sinergia entre las actividades de I+D, manufactura y la clínica en lo que se denomina “modelo de ciclo completo” (Reid-Henry, 2006). El *marco de incentivos y regulatorio* asume características peculiares, con importantes implicancias en la manera en que resuelve la modalidad de integración y la coordinación de los aprendizajes organizacionales. Cuba adopta una orientación estratégica de la propiedad intelectual. Por un lado, adhiere a los tratados internacionales sobre propiedad intelectual y cuenta con un sistema en el que la aprobación regulatoria requiere registro de propiedad intelectual, y por el otro, resuelve el problema del bloqueo mutuo entre patentes a partir de un pool Estatal de acceso libre al interior del país para las distintas empresas e institutos públicos. De esta manera se promueve un marco regulatorio que permite proteger la innovación en sus mercados externos al mismo tiempo que se genera un espacio de cooperación informal entre laboratorios no mediado por relaciones de derechos de propiedad.

El esquema 1 resume los rasgos centrales de los Sistemas de Innovación Biotecnológica en los países analizados, permitiendo apreciar sus similitudes y diferencias.

¹¹ Esta base de conocimientos ha posibilitado abrir nuevos senderos de innovaciones en 18 moléculas oncológicas, de las cuales 16 son originales, y algunas de ellas son radicales como es el caso de la primer vacuna sintética (Quimi-Hib) contra la Haemophilus influenzae type b (or Hib), una bacteria que causa cerca del 50% de todas las infecciones.

Esquema 1. Sistemas Nacionales de Innovación Biotecnológica en países seleccionados

	BRASIL	INDIA	CHINA	CUBA
Estrategia Nacional	Sustitutivo de Importaciones (Responde a necesidades locales, SUS)	Desde sustitución de importaciones para necesidades locales, a biosimilares para exportación (90's en adelante)	Mercado Interno y Exportación	Salud Interna
Importancia del sector en la PIyT	Elevada. 2000: Programa de Biotecnología y Recursos genéticos, GENOMA. 2009: Política para el desarrollo de la biotecnología.	Elevada. 90's: Departamento de Biotecnología del Ministerio de C y T. En 2007: Estrategia Nacional de Desarrollo de la Biotecnología.	Elevada. Desde 1986, Programa Nacional de I+D (el "863"); mayor impulso desde el 11º plan Quinquenal (2006-2010)	Prioritaria. Desde los años 80 se constituye el "Frente Biológico" dependiente del Consejo de Estado
Sistema Sectorial de Innovación				
Trayectoria	De biológicos a imitadores creativos de moléculas 1ra y 2da generación	De imitador copia (genéricos) a imitador creativo (vacunas, ractivos de diagnóstico, proteínas)	De biosimilares de primera a nuevas vacunas innovativas (H1N1)	De innovador vacunas e imitador creativo terapéuticos e innovaciones radicales
trayectoria	Inmunología, genética y microbiología. Participación en proyectos de genoma	Importante base de RRHH calificados (2do grupo de profesionales médicos de habla inglesa en el mundo)	Áreas genómica, terapia génica y células madre). Baja coherencia con bioprocesos.	Inmunología, medicina tropical, proteómica, HTS, modelización matemática. Alta coherencia
Nº Empresas biotecnológicas en Salud Humana	100 (5 LP) (1)	100, con cerca de 20 empresas de biosimilares (2)	200 (3)	38 (4)
Capacidades Biotecnológicas (Patentes acumuladas 1999-2011, aplicadas en la FPO)	171	575	642	500
Grado de integración entre I+D y manufactura	Baja integración entre I+D y producción de biotecnológicos. Acuerdos Público Privados (PPP) para la transferencia de tecnología .	Grandes empresas farmacéuticas productoras de genéricos, con reciente incursión en biosimilares. Baja integración de I+D y producción.	Baja integración entre infraestructura I+D, spin offs y manufactura de biotecnológicos.	Alta integración. Sistema a "ciclo completo". Feedbacks formales e informales
Marco de incentivos y regulatorio				
Regimen de PI / Regulatorio	Sistema laxo de PI hasta la adhesión a TRIPS en 1996 y posterior reglamentación. Normativa específica para biosimilares desde 2010.	Sistema laxo de PI hasta una tardía adhesión al TRIPS en el 2005. Aprobación regulatoria a través de estrictas guías, con vías abreviadas centradas en la seguridad y eficacia	Patentamiento de proceso (y no producto) hasta ingreso a la OMC en 2001. Aprobación regulatoria con requisito a patentamiento. Sistema abreviado en nuevos tratamientos (terapias génicas y células madre).	Patentamiento de producto y proceso. Pool interno de patentes. Aprobación regulatoria con requisito a patentamiento.
Modalidad de Financiamiento (Capital riesgo, auto-financiamiento, sector público)	Financiamiento público (FINEP, BNDES, CNPq) y de capitales privados. Autofinanciamiento	Financiamiento público. Auto financiamiento	Financiamiento a partir Grupos Financieros Estatales (altos costos de salida de inversores extranjeros)	Financiamiento estatal sistemático de LP
Modalidad de compra gubernamental	Compra pública (centralizada) para abastecer en vacunas el acceso universal	Compra pública limitada a vacunas . No existe un programa nacional de cobertura universal de salud	Compra del Sistema de Salud a distintos niveles de gobierno con cobertura para moléculas pequeñas	Compra centralizada en Sistema de Salud de Acceso Universal
Gasto en Salud (como %PBI)	10	4	6	9
<u>Gasto Público en Salud (% del gasto salud total)</u>	48	32	56	93
Desempeño				
Expo/Impo (2010-2013) Biológicos/Biotecnológicos	0,02	0,87	0,11	s/d

Notas:(1) Bianchi, 2012, Vargas y Bianchi 2013; Gaceta Oficial 052 Cuba (2012).

Los casos analizados permiten destacar varios aspectos de importancia para la reflexión sobre los procesos de *catching-up* y las políticas industriales en países emergentes en la industria biofarmacéutica.

En primer lugar, en todos los países, con excepción de Cuba, se han desarrollado políticas de oportunidades y capacidades tecnológicas, capacidades de I+D tendientes a crear nuevas empresas especializadas en biotecnología. En el caso de China y Cuba, y en menor medida en Brasil, estas políticas se orientaron asimismo al fortalecimiento de laboratorios públicos.

La adscripción de estos países al TRIPs significó un drástico cambio en las reglas competitivas de la industria farmacéutica. El TRIPs (Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, TRIPs en su sigla en inglés), que entró en vigencia en enero de 1995, implicó cambios sustanciales en las normas internacionales sobre los derechos de propiedad intelectual (DPI), introduciendo mecanismos de protección de estos derechos a partir de estándares globales mínimos (para patentes, marcas comerciales, derechos de autor, diseños industriales y otros), y aspectos relacionados a su aplicación y a la solución de controversias, que se tornan obligatorios para los países miembros de la OMC a partir de su adhesión al mismo¹². En la práctica, el Tratado significó la universalización de los estándares de los países industrializados, aumentando y expandiendo los DPI, con fuertes repercusiones en los países en desarrollo y emergentes¹³.

Las implicancias de este Tratado sobre la industria farmacéutica de los países en desarrollo y, más en general, sobre los sistemas de salud humana de los mismos, son varias, entre ellas, las limitaciones que las patentes sobre los productos finales introducen para la producción local de productos farmacéuticos, y las repercusiones de la aplicación del Tratado para el acceso a los medicamentos, derivadas de los mayores precios de los mismos (Correa 2006)¹⁴.

Previo a su adscripción al TRIPs, varios países emergentes que contaban con una producción farmacéutica local, basaron los DPI del sector en patentes sobre procesos y no sobre productos, lo que les permitió impulsar una industria farmacéutica de genéricos a precios considerablemente inferiores a los de los productos patentados. En el contexto de la posibilidad otorgada por sus sistemas legales para patentar procesos, los países analizados en este estudio realizaron, en los años previos a su incorporación al TRIPs, un abordaje estratégico y flexible de acumulación de capacidades en la producción de pequeñas moléculas de síntesis química, de biológicos y/o de drogas biotecnológicas de la primera oleada de biotecnologías. Esta trayectoria permitió el pasaje de estrategias de imitación duplicativa a otras de imitación creativa. La adscripción al TRIPs significó para estos países la reformulación de la legislación relativa a patentes, y un drástico cambio en las reglas del juego competitivo con la fuerte presencia de empresas multinacionales en los mercados locales, y dio lugar a diferentes vías de implementación del mismo. En Brasil, por ejemplo, la

¹² Los países menos desarrollados tuvieron un plazo hasta el 2016 para adscribirse al Tratado.

¹³ Para una discusión del TRIPs y sus impactos en países en desarrollo, ver Correa (2000).

¹⁴ En el 2001, la Declaración de Doha al acuerdo TRIPs introdujo una serie de flexibilizaciones para reducir los impactos negativos sobre la salud pública especialmente en los países menos desarrollados, tales como las licencias obligatorias - que permiten a un país, bajo ciertas condiciones, usar un bien patentado sin el acuerdo del propietario de la patente- o el agotamiento de los derechos que posibilita las importaciones paralelas para países sin capacidad industrial local.

implementación fue relativamente rápida, mientras que en India se puso en práctica diez años después de la adhesión.

El sistema de salud permitió en varios de los países analizados, a través de la compra pública y otros mecanismos de seguridad social, el desarrollo de capacidades productivas biotecnológicas partiendo de la producción de vacunas, aunque estas capacidades productivas no siempre estuvieron integradas con el desarrollo de capacidades tecnológicas, a excepción de Cuba.

En el marco de estas políticas se configuraron diferentes estructuras empresarias y formas de governance en los países estudiados, con una centralidad de los laboratorios públicos en Cuba, la importancia de grandes empresas originadas en la producción de genéricos en India, y una fuerte y creciente presencia de empresas multinacionales en Brasil e India. Brasil ha buscado la articulación entre empresas públicas y empresas multinacionales en el que las primeras formulan los ingredientes farmacéuticos activos de las segundas; en India el modelo está dominado por grandes grupos locales con un fuerte apoyo estatal en sus estrategias de internacionalización, estrategia que se asentó en el desarrollo inicial del mercado interno. En China, en cambio, predomina un modelo en el que coexisten grandes *holdings* que invierten en vacunas, altamente desvinculados de las nuevas empresas biotecnológicas.

La heterogeneidad de la estructura industrial de la industria biofarmacéutica de estos países se expresa en las distintas políticas asociadas a los distintos énfasis de las estrategias nacionales hacia el sector, cambiantes según las etapas de difusión de estas tecnologías, desde la promoción de la sustitución de importaciones (Brasil, India) a la primacía de los sistemas nacionales de salud (Cuba). Asimismo, se evidencia en la baja integración entre la I+D y la manufactura en la cadena de valor biotecnológica (a excepción de Cuba).

Frente a estas regularidades cabe interrogarse si la Argentina ha seguido un patrón similar de generación de capacidades biotecnológicas en el pasaje de imitación duplicativa a imitación creativa, como en los casos previos, o si asumió características específicas propias de un país que manifestó procesos de desregulación y apertura en forma simultánea a la emergencia de las biotecnologías. La siguiente sección presenta los rasgos centrales del desarrollo del sector biofarmacéutico en la Argentina y las diversas trayectorias empresariales vigentes.

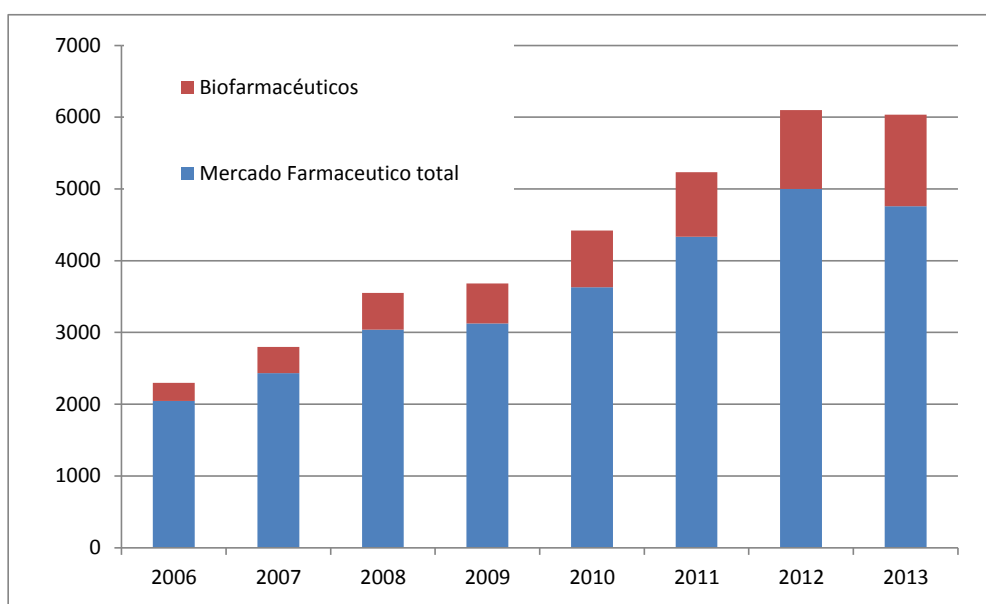
4. Características de la industria biofarmacéutica en la Argentina

La Argentina se ha insertado tempranamente en el desarrollo de moléculas biotecnológicas, lanzando, ya hacia inicios de los noventa, sus primeros biosimilares, muy poco tiempo después de su comercialización en los países desarrollados. Esto explica que la Argentina se haya posicionado junto con Cuba como el primer país de América Latina que produjo proteínas recombinantes. Al igual que las otras experiencias internacionales analizadas, la incursión en esta nueva actividad se basó en la manufactura de biosimilares aprovechando el período inicial “pre-paradigmático” de difusión de las nuevas tecnologías, en el que si bien se requieren altos umbrales de conocimiento, aún no se enfrentan altos umbrales regulatorios ni de aprendizaje en la manufactura. Como se analizará en las siguientes secciones, con la difusión de los productos biotecnológicos de segunda generación, las mayores barreras regulatorias plantearán desafíos mayores para la Política Tecnológica e Industrial para el sector.

4.1 Tamaño del mercado biológico/biotecnológico vis a vis el mercado farmacéutico

Según estimaciones preliminares, el mercado biológico-biofarmacéutico de la Argentina alcanzó en el año 2013 a cerca de los 1200 millones de dólares¹⁵. Esta cifra incluye las proteínas extractivas y recombinantes y las vacunas recombinantes pero excluye las vacunas fabricadas por métodos tradicionales. El crecimiento de la participación en las ventas del sector en la Argentina, al igual de lo que ocurre a nivel mundial, refleja la velocidad en la que un lapso muy corto de tiempo los biológicos /biotecnológicos se transforman en un segmento clave para el desempeño futuro de la industria farmacéutica. Como se verifica en el gráfico 1, el segmento creció desde sólo el 12% del mercado farmacéutico en el año 2005 al 27% en el año 2013.

**Gráfico 1. Argentina: mercado Farmacéutico total y de biotecnológicos
(Millones de dólares)**



Fuente: Estimaciones sobre la base de INDEC y Encuesta sobre las “Potencialidades Económicas de la Biotecnología en el sector salud en Argentina” (PICT 2034)

Es de esperar que esta evolución se consolide planteando nuevos desafíos y potencialidades no sólo desde el punto de vista de las empresas sino fundamentalmente desde una perspectiva de política tecnológica, industrial y de salud pública. Es un sector en el que el acceso de la población a los medicamentos se encuentra amenazado por su alto costo y en la que la producción nacional puede dar lugar al desarrollo de importantes capacidades tecnológicas y productivas que concilien los objetivos sanitarios y de desarrollo industrial (Pita y Lucero, 2013).

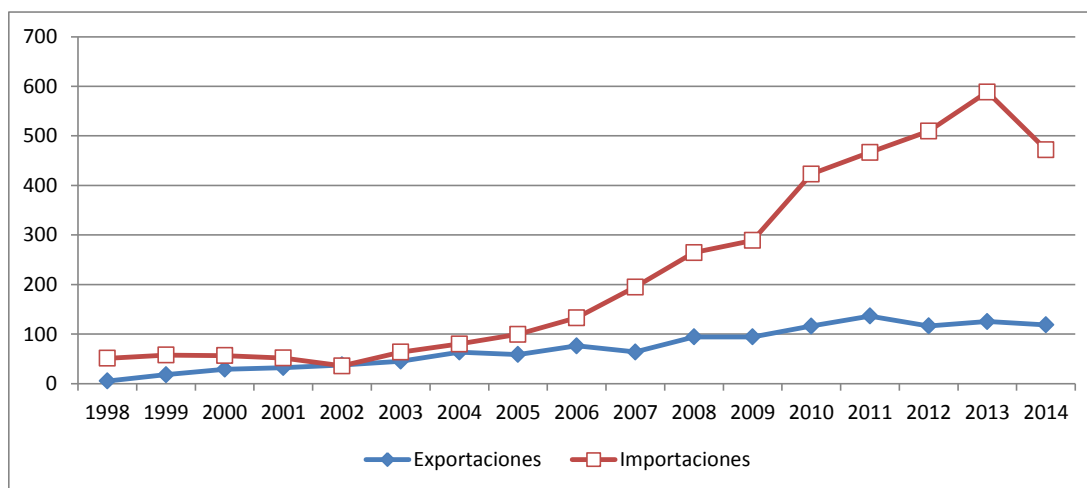
A pesar del potencial de mercado interno, la producción local de medicamentos para el mercado doméstico a partir de principios activos biotecnológicos producidos localmente alcanza aproximadamente el 24% del mercado. Dicha producción se concentra en casi su totalidad en firmas locales, que producen biotecnológicos de primera generación. Las mismas se insertan

¹⁵ Datos preliminares de la Encuesta “Potencialidades Económicas de la Biotecnología en el sector salud en Argentina” (PICT 2034), CEUR-CONICET.

fundamentalmente como exportadoras hacia otros países en desarrollo. Alrededor del 85% de sus exportaciones se orientan a países de América Latina y de Asia. Se trata de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), y en menor medida medicamentos biosimilares, en moléculas en los que las barreras regulatorias son menores dada su menor complejidad.

Pese a las ventajas iniciales propias de su inserción temprana, la Argentina presentó en forma sistemática una inserción deficitaria, la cual se ha profundizado a lo largo de la última década. Mientras el saldo comercial deficitario del conjunto de moléculas biotecnológicas era de US\$ 18 millones en el año 2003, diez años después, superó los US\$ 463 millones. Este hecho se explica por el aumento del valor de las importaciones, a un ritmo mayor que el de las exportaciones en el período: las primeras, crecieron a una tasa promedio anual del 25%; las segundas lo hicieron, al 11% (ver gráfico 2).

Gráfico 2. Evolución de las exportaciones e importaciones del sector salud.
(Millones de dólares)



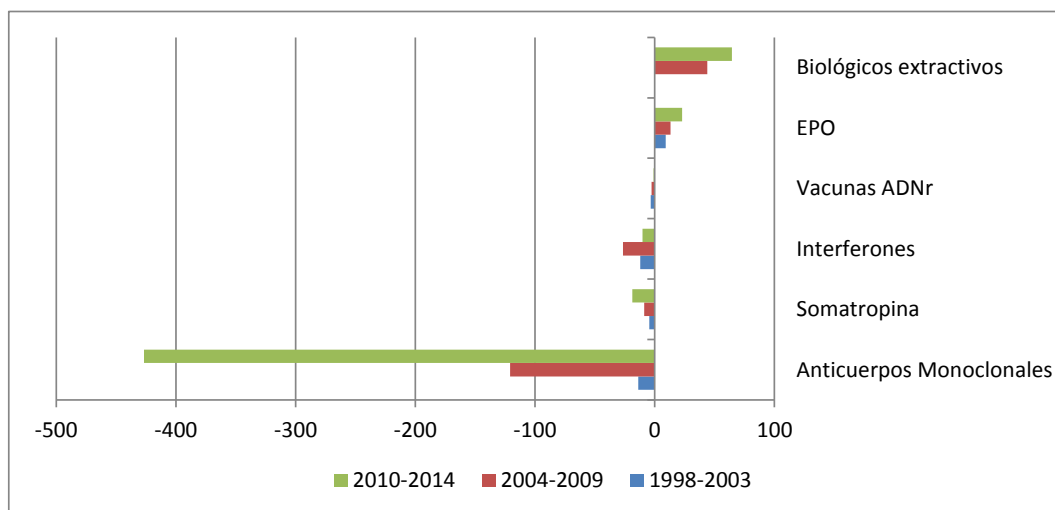
Fuente: Lavarello, Goldstein y Correa (2014) sobre la base de datos de Aduana.

De este análisis agregado de la evolución del comercio exterior de los productos farmacéuticos se obtienen, al menos, dos conclusiones. Por un lado, que las exportaciones han presentado un incremento que no ha sido despreciable durante la última década mostrando que las empresas locales han logrado entrar en el mercado internacional de moléculas biotecnológicas; por el otro, en vistas de que las importaciones han mostrado un aumento vertiginoso, la inserción internacional del incipiente sector biofarmacéutico argentino ha resultado deficitaria y, año a año, cada vez más negativa, lo que invita a plantear la necesidad de observar la composición por producto, desagregando la evolución comercial según el tipo de producto¹⁶ (Lavarello, Goldstein y Correa, 2014).

¹⁶ Esta estimación se basa en un estudio previo realizado con aperturas a 12 dígitos de la nomenclatura comercial del Mercosur. La misma incluye las partidas identificadas a partir de la triangulación de clasificaciones de registro de tales partidas, de los datos de comercio por empresa y fuentes secundarias cualitativas (Lavarello, Goldstein y Correa, 2014).

Es posible apreciar en el gráfico 3 que son los productos de alta complejidad como los anticuerpos monoclonales los que presentan los mayores saldos comerciales negativos. A ellos se suman otros productos biotecnológicos, que también presentan saldos negativos en el comercio exterior, aunque son poco significativos en relación al total. Entre ellos se encuentran los interferones —que incluyen distintos tipos de interferones—, las vacunas con ADN recombinantes y la insulina. Por tanto, si bien son varios productos lo que presentan un balance comercial negativo, son los anticuerpos monoclonales los que explican el resultado agregado deficitario y creciente de la balanza comercial en la última década.

Gráfico 3. Saldo comercial promedio por grupo de productos
(Millones de dólares)



Fuente: Lavarello, Goldstein y Correa (2014) sobre la base de datos de ADUANA.

No obstante el carácter deficitario en las moléculas más complejas, existe un conjunto de moléculas biotecnológicas y biológicas en el que la Argentina ha logrado insertarse en los mercados mundiales mostrando superávits crecientes desde mediados de los noventa. Este es el caso de numerosos productos biológicos extractivos y de los principios activos recombinantes de la eritropoyetina. Otro conjunto de proteínas recombinantes en las que la Argentina aún es deficitaria, ha manifestado una reducción en su saldo negativo, como es el caso de las vacunas contra la hepatitis, el interferón gama, la interleucina y la insulina. Si bien se trata en todos los casos de moléculas de la primera generación de biotecnologías o bien moléculas extractivas hoy ampliamente difundidas y con bajos márgenes de ganancias, estos resultados muestran que existe en el país potencial para la sustitución de importaciones de moléculas biotecnológicas y su inserción como exportador de estos productos¹⁷.

¹⁷ Ver notas 5 y 9 para una explicación de los usos de estas drogas recombinantes.

4.2 Estructura de la industria biofarmacéutica en la Argentina. Distintas trayectorias empresariales

Las empresas multinacionales son las que explican la mayor parte del déficit comercial de productos biotecnológicos, que los importan mayoritariamente a partir de sus oficinas comerciales, alcanzando al 96% de las importaciones de estas drogas, con un importante peso de la importación de moléculas de segunda generación de biotecnologías y de vacunas biotecnológicas.

Salvo tres filiales que formulan medicamentos biotecnológicos, las empresas multinacionales no producen drogas en la Argentina. Estas empresas concentran la totalidad de la I+D y la producción de productos biotecnológicos en el extranjero. Su presencia local se justifica por la búsqueda de mercado y las actividades locales se limitan a la comercialización. Solo cuando es necesario por razones regulatorias, recurren a contratos con empresas especializadas o institutos locales de I+D (*Contract Research Organizations*, CRO) para realizar estudios analíticos y clínicos. Durante los primeros años de la década del 2010, en los que el marco de propiedad intelectual y regulatorio comenzó a avanzar hacia el soporte de la producción local, algunas empresas multinacionales combinaron la importación con alianzas con empresas locales a las que licencian productos biotecnológicos. Solo en algunos casos, como en la producción de vacunas, estos acuerdos dieron lugar a contratos de transferencia de tecnología, pero por el momento no se ha avanzado en la sustitución de importaciones de los principios activos.

La producción es realizada predominantemente por firmas locales, las que en los años 2010-2015 presentaron un alto dinamismo, registrándose una importante entrada de nuevas empresas en el mercado, proceso asociado en buena medida a los programas públicos de fomento a empresas de base tecnológica. En 2014, las empresas biotecnológicas en el sector de salud humana alcanzaron al 44% del total de empresas biotecnológicas del país (Gutman y Lavarello, 2015). Como se evidencia en el cuadro 1, las empresas de capital nacional conforman un grupo heterogéneo en términos de su actividad principal y de sus formas organizativas, lo que se traduce en diferencias en su orientación de mercado y en la configuración de la cadena de valor.

Cuadro 1. Argentina. Empresas biotecnológicas por tipo y actividad principal. Año 2015

Forma de organización	Cantidad empresas 2015	Tipología de productos				Actividades Biotecnológicas		
		Terapéuticos	Diagnósticos in vitro	Servicios	Otros	I+D	Producción Principios activos	Producción Medicamento (Formulación)
NEB	22	6	1	11	4	21	0	0
EEB	5	2	2	1	0	1	2	2
EFD	10	7	0	1	2	3	1	6
SGN	10	10	0	0	0	8	3	5
ETN	3	3	0	0	0	0	0	3
LP	1	1	0	0	0	0	1	0
Total	51	29	3	13	6	33	7	16

Fuente: Elaborado sobre la base de Gutman y Lavarello, 2015 y al PICT 2013-2012

Notas: (1) NEB nueva empresa biotecnológica; EEB: Empresa Especializada Biotecnológica; EFD: Empresa Farmacéutica Diversificada; SGN Subsidiaria de Grupo Nacional; ETN Empresa Transnacional; LP Laboratorio público; (2) I+D: Investigación y Desarrollo; IFA: Insumo Farmacéutico Activo; DIV: Diagnóstico in Vitro.

(3) Terapias génicas, cultivo de células, principios activos químicos con técnicas biotecnológicas, aplicaciones transversales a otras aplicaciones en sanidad animal o industrial.

La I+D y la producción de moléculas biosimilares se concentran casi en su totalidad en un grupo reducido de empresas de capitales de origen nacional las que, a través de trayectorias altamente heterogéneas, han logrado avanzar en la producción de biosimilares de primera generación, iniciando, algunas de ellas, la producción de biosimilares de segunda generación (anticuerpos monoclonales).

Una rápida presentación de las diversas trayectorias de las empresas del sector permite apreciar las diferentes estrategias.

En primer lugar, se encuentra un conjunto relativamente reducido de empresas especializadas en biotecnología (EEB) que surgieron a fines de los 80 y principios de los 90, poco tiempo después de la difusión de los primeros biotecnológicos a nivel mundial, focalizadas en la producción de proteínas recombinantes de la primera generación y en diagnósticos *in vitro* (Gutman y Lavarello, 2014). Basadas en las oportunidades científicas abiertas por el CONICET y las Universidades, de donde provienen sus recursos humanos, las mismas fueron las que dieron los primeros pasos en el país de un abordaje de política tecnológica “desde abajo”. Entre ellas se destaca el caso pionero de Biosidus, un desprendimiento de un grupo farmacéutico local que se insertó tempranamente como exportador de moléculas biosimilares de primera generación como la eritropoyetina (EPO) y los primeros interferones para las cuales las barreras regulatorias a nivel internacional eran aún bajas. Esta empresa integra todas las etapas de la cadena de valor en el marco de una alta coherencia tecnológica llegando hasta la comercialización. Otras empresas dentro del grupo de las pioneras se iniciaron como fabricantes de reactivos para diagnóstico *in vitro* de enfermedades humanas, acumulando una importante experiencia en la producción. Su rol pionero les permitió transformarse en semillero de la primera generación de biotecnólogos con experiencia en la producción, los que crearán un conjunto de nuevas empresas biotecnológicas (NEB) en los 2000.

En este tipo de empresas prevalece una trayectoria en la que las oportunidades tecnológicas han disminuido y su principal ventaja está en el aprendizaje en la manufactura y escalado sobre la base de técnicas de bioproceso de baja escala. Si bien este segmento no muestra una entrada de nuevas firmas —hecho que se refleja en que el número de empresas ha permanecido constante en los últimos años— las mismas continúan liderando las exportaciones y explican el 60% promedio de las ventas externas de productos biotecnológicos en el período 2011-2013. Dicha trayectoria les permitió acumular capacidades en la producción inicialmente en estrecha asociación con la Infraestructura pública de CyT.

En segundo lugar, apoyados en la experiencia y en los *spin offs* de este primer tipo de empresas, durante los dos mil, surgieron un conjunto de nuevas empresas biotecnológicas (NEB) impulsadas por distintos programas de financiamiento del Mincyt. La concepción que estaba detrás de dichos programas se basó en políticas de tipo “desde abajo” (*bottom up*), y en instrumentos horizontales de apoyo a las capacidades de las firmas, incentivando la creación de empresas que eventualmente podrían integrar las etapas de manufactura. Sin embargo, estas empresas se focalizaron en la etapa de I+D, algunas de ellas logrando llegar al desarrollo de plantas pilotos, y no cuentan con las capacidades ni los recursos necesarios para avanzar hacia las etapas de escalado industrial y comercialización ni para atravesar los costosos ensayos clínicos. Su número ha aumentado en los últimos cinco años, como resultado del apoyo gubernamental, pero las mismas presentan una elevada tasa de rotación. Muchas de ellas se articulan en consorcios creados en el marco del programa de financiamiento a empresas de base tecnológica (PAEBT) que ha modificado el esquema de intervención basado en la “industrialización” de la biotecnología a partir de *spin offs* aislados. Dadas las ya altas barreras regulatorias y comerciales, el futuro de este tipo de empresas es incierto: o bien abandonan la actividad, o bien se integran en las cadenas de valor de los *holdings* farmacéuticos locales; se transforman en proveedoras de servicios de I+D a

otras firmas a partir de plataformas, o se reorientan hacia la sanidad animal o hacia otras actividades en las que las barreras regulatorias son significativamente menores¹⁸.

Por otra parte, algunas de las nuevas empresas biotecnológicas son absorbidas por capitales con ventajas organizacionales y trayectorias totalmente diferentes, formado parte del grupo de subsidiarias de grupo nacional (SGN). A partir de los años 2000, algunos Grupos Farmacéuticos Nacionales se diversifican hacia la biotecnología, gracias a su control de activos complementarios (capacidades formulación, aprendizajes en registro sanitario, acceso a compra gubernamental y a infraestructura de CyT). Estos Grupos fueron integrando selectivamente pequeñas nuevas empresas biotecnológicas como subsidiarias, para luego reestructurarlas y darles coherencia vertical en sus cadenas de valor. De esta manera surge una nueva trayectoria basada en la alianza o la absorción de empresas locales que permite a los grupos acceder muy rápidamente a capacidades propias de manufactura de ingredientes farmacéuticos activos (IFA). Dichos grupos suelen combinar líneas de producción y capacidades tecnológicas en el marco de una diversificación coherente que va más allá de la industria farmacéutica. A partir de “transacciones internas”, esta trayectoria logra combinar las ventajas de la jerarquía y con las derivadas de los incentivos de mercado. En el marco de dichos mercados internos, la producción de IFA biotecnológicos se destina casi en su totalidad hacia las plantas de formulación de los Grupos (o de sus socios estratégicos nacionales e internacionales). A pesar de su importante peso en la definición de las reglas locales de juego del sector, los mismos representan solo el 13% de las exportaciones biotecnológicas de la Argentina y se estima que el 80% de sus ventas se orienta al mercado interno dado su acceso a activos complementarios de distribución. Estos Grupos han logrado acceder en un breve lapso, a través de procesos de centralización, a capacidades manufactureras y regulatorias que les permiten avanzar hacia la producción local de biosimilares de segunda generación. Los mismos se encuentran ante la opción de expandir estas líneas de producción en el país o, siguiendo la lógica de las empresas multinacionales, deslocalizarlas en un esquema global importando los principios activos de sus filiales en el exterior.

Una trayectoria distinta se observa en un conjunto de empresas farmacéuticas diversificadas (EFD) junto a alguna subsidiaria de grupos farmacéuticos nacionales (GFN), las que replican la trayectoria tradicional de la industria farmacéutica local, insertándose como formuladores de ingredientes biotecnológicos activos frente a la expansión del segmento biotecnológico en el mercado interno. El rápido crecimiento de los biosimilares en el mercado los obliga a incursionar en este segmento para no ser desplazados de la competencia. Enfrentan la dificultad de alcanzar las capacidades regulatorias necesarias en estas producciones, lo que los obliga a generar capacidades en estudios analíticos y calidad, clínica y lograr buenas prácticas para la formulación. Al igual que en el caso anterior, sus ventajas radican en los aprendizajes regulatorios previos y el acceso a la distribución local o la compra gubernamental.

Otra trayectoria a destacar es la de un subconjunto de Empresas Farmacéuticas Diversificadas (EFD) cuyo crecimiento en la década 2005-2015 se explica a partir de la ley de prescripción médica por nombre genérico, y por la compra gubernamental de algunos de estos productos. Ello les permitió insertarse como proveedores de genéricos de síntesis química, desarrollando en algunos casos sus propias distribuidoras integradas. A partir de esta trayectoria generaron plataformas para insertarse en el mercado interno como formuladoras de productos biotecnológicos. En ciertos casos los aprendizajes en las técnicas analíticas necesarias para lograr los registros de estos productos les permitieron un aprendizaje gradual en la producción y en el desarrollo imitativo de

¹⁸ Entre estas actividades se encuentran, por ejemplo, la producción de test de diagnósticos, la consultoría en genómica médica, o el desarrollo de sistemas de expresión para usos industriales o de biorremediación.

biosimilares de primera generación, en los que las barreras regulatorias son menores (entre ellos, insulina y sus análogos).

Por último, como se discutirá en la sección 5, ante los problemas derivados del fuerte déficit comercial y del alto costo de los medicamentos biotecnológicos, las autoridades se plantearon en el 2015 la necesidad de avanzar en la producción pública de algunos medicamentos. Si bien las condiciones institucionales y regulatorias para el desarrollo de la producción pública son altamente propicias desde la creación de la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos (ANLAP) en diciembre del año 2014, éstos enfrentan los límites derivados de la dificultad para atraer profesionales con capacidades manufactureras, los que se desempeñan mayoritariamente en el sector privado¹⁹. Más allá de intentos de articulación público-privada que terminaron con la absorción de estos laboratorios por Grupos Locales, existen tres laboratorios vinculados a la ANLAP con capacidades para la producción de vacunas tradicionales y otros productos biológicos extractivos. Solo uno de ellos cuenta con capacidades de manufactura con potencial para avanzar hacia moléculas ADN recombinantes.

En resumen, existen distintas trayectorias tecnológicas al interior del sector biofarmacéutico que van desde aquellas dominadas por la acumulación de capacidades propias a partir de las oportunidades de la infraestructura de CyT, hasta las que se basan en la absorción de capacidades existentes en una lógica de centralización del capital. Las primeras han jugado un rol clave en la emergencia del sector. En el caso de las empresas que siguen las segundas trayectorias no está claro por el momento si las mismas contribuyen a su consolidación local o si son simplemente la etapa inicial de un proceso de internacionalización del capital.

Es particularmente en el caso de las trayectorias de las nuevas empresas biotecnológicas, NEB, en donde aparece con claridad el “efecto industrializante” de la industria biofarmacéutica, derivado de su potencialidad de difusora intersectorial de tecnologías. Estas empresas han mostrado su capacidad de transformarse en proveedoras de servicios a partir de sus plataformas tecnológicas, o bien de diversificarse hacia aplicaciones en sanidad animal o tests de diagnósticos con menores barreras a la entrada. Dicho efecto surge paradójicamente como resultado no buscado de una industria en la que unos pocos jugadores acceden a mercados altamente regulados (y tiene un acceso privilegiado a los instrumentos del Mincyt), y no como resultado explícito de políticas sectoriales.

En las siguientes secciones analizaremos cómo este conjunto de trayectorias surge de un esquema de política *sui generis* en el que instrumentos implementados en distintos períodos históricos han dado lugar a dinámicas que, por su heterogeneidad, condicionan el desempeño competitivo del sector (aunque no necesariamente el de las firmas)

5. Política industrial y tecnológica para el sector biofarmacéutico en la Argentina

Cuando las empresas argentinas entraron en el mercado como imitadoras tempranas de proteínas de la primera generación de biofarmacéuticos, las inversiones y los umbrales regulatorios no eran tan elevados como hoy en día. A pesar de ello, esta entrada temprana no hubiera sido posible si no hubiera existido un umbral mínimo de *oportunidades científicas y tecnológicas*, incluyendo niveles de formación universitaria de excelencia y profesionales altamente calificados en las

¹⁹ El ANLAP nuclea a unos treinta laboratorios públicos. Algunos de éstos dependen de los gobiernos municipales, otros de los gobiernos provinciales, y otros de las universidades nacionales, como en el caso del Laboratorio de Hemoderivados de Córdoba o la UPM de La Plata.

disciplinas científicas asociadas con la moderna biotecnología.²⁰ La investigación en biotecnología se inició décadas atrás en universidades y en instituciones especializadas como Malbrán, Fundación Campomar, Fundación Lelior, o el CONICET, que posibilitaron la producción de medicamentos, vacunas, y otros productos relacionados con la salud humana. Los desarrollos científicos en cultivos de células y biología molecular, así como en actividades complementarias como bioprocesos, químicos y agronómicos, permitieron la adopción y difusión de la biotecnología en distintos sectores y disciplinas.

Sin embargo, estas oportunidades no fueron acompañadas sino hasta años recientes por instrumentos selectivos de apoyo a la *generación de capacidades tecnológicas*. En el año 2007 se dictó la Ley 20.270 de promoción al desarrollo y producción de la biotecnología moderna, que contemplaba un conjunto de incentivos fiscales y crediticios orientados a impulsar el surgimiento y desarrollo de las empresas biotecnológicas; sin embargo, a la fecha, ésta no ha sido reglamentada. No obstante, en términos programáticos y en un conjunto de políticas públicas, la biotecnología —junto con la nanotecnología y las tecnologías de la información y la comunicación— ha sido considerada como uno de los sectores prioritarios del desarrollo tecnológico y como plataforma de propósito general para el desarrollo de innovaciones en el sistema productivo. En este contexto, las acciones del estado para la promoción de la biotecnología en salud humana en el país se ha centrado en un conjunto de políticas e instrumentos para promover las capacidades tecnológicas de las empresas, y para conformar el marco regulatorio y de propiedad intelectual específico del sector.

5.1 Políticas de apoyo a la generación de capacidades tecnológicas

Dentro del conjunto de políticas e instrumentos del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (Mincyt) orientados a apoyar la generación de capacidades tecnológicas de las empresas, se destacan tres programas implementados por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica. Dos de ellos responden a la lógica de las políticas horizontales, el Fondo Tecnológico Argentino, (FONTAR), y el Programa de Apoyo a las Empresas de base Tecnológica (PAEBET), mientras que el más reciente, (Fondos Sectoriales del FONARSEC), es de carácter sectorial y focalizado y se enmarca en la reorientación de las política e instrumentos de apoyo desde las de carácter más horizontal hacia políticas selectivas. Existen asimismo iniciativas incipientes para la conformación de bioclusters (Gutman y Robert, 2015).

El *FONTAR*, que se inició en la segunda mitad de los 90, apoya las actividades/proyectos de I+D+i y de modernización tecnológica de las empresas a través de distintos instrumentos tales como subsidios y créditos a tasas de interés subsidiada. Dentro de esta cartera, los proyectos biotecnológicos del sector de salud humana representaron en el período 2006-2012, en promedio, un 4% del total de los proyectos acordados, y un 3% de los montos adjudicados, los que alcanzaron, en total para esos años a US\$ 16.1 millones. Veinticuatro empresas de capital

²⁰ La Argentina tiene una larga tradición en actividades de I+D y educación universitaria en biotecnología y en campos asociados. En 2011 mostró el nivel más elevado de América Latina del indicador de investigadores por persona activa: 3.06/1000 (Gutman y Lavarello, 2012)

nacional del sector, excluyendo las *start ups*, han recibido subsidios de este programa en el período analizado. A pesar de esta amplia cobertura, los montos otorgados se concentraron en pocas firmas, las que recurrieron en forma reiterada a estos subsidios obteniendo financiamiento para varios proyectos. De esta forma, a pesar de que el diseño del instrumento no prevé selectividad alguna, en la práctica se concentró en relativamente pocas empresas, entre las que se encuentran las empresas especializadas más importantes del sector: sobre un total de 24 empresas beneficiarias entre los años 1996 y 2012, las cinco primeras obtuvieron el 63% de los montos adjudicados y, junto a las cinco siguientes, alcanzaron al 82%. Los montos promedio de subsidios acordados por proyecto fueron en esos años de US\$ 22.540²¹. Si bien no se trata de montos de ayuda elevados, se estima que este programa fortaleció las capacidades tecnológicas y competitivas de las firmas beneficiadas, por lo general aquellas de mayores capacidades complementarias previas (en particular capacidades para realizar estudios analíticos, vinculación con la infraestructura de I+D, acceso a redes de distribución, marcas conocidas). Este programa no exige contrapartidas específicas en términos, por ejemplo, de orientación de mercado y/o de contribución a los programas públicos de salud.

El Programa de Apoyo a *Empresas de Base Tecnológica* (PAEBT) es de más reciente aplicación. Comenzó a funcionar en el año 2011, orientado a apoyar las actividades iniciales, de carácter pre-competitivo, de empresas focalizadas en el desarrollo de nuevos productos o servicios basados en los resultados de investigaciones científicas y tecnológicas, con capacidades para generar y transferir tecnología. Este programa impulsa la conformación de redes o acuerdos, ya que las empresas demandantes deben indicar en su propuesta los beneficiarios del proyecto (una empresa o una institución) asegurando, al menos en la formulación inicial, la continuidad del proyecto hacia etapas posteriores de la cadena de valor. Los subsidios que se otorgan pueden cubrir hasta el 75% del costo total de las actividades consideradas, con un máximo de poco más de US\$ 6.000 por propuesta. Desde sus inicios y hasta el año 2014, fueron relativamente pocos los proyectos aprobados correspondientes al área de biotecnología en salud humana en el marco de este programa, 15 sobre un total de cerca de 70 proyectos aprobados. En un contexto de ausencia de capitales de riesgo y de otros programas públicos focalizados al financiamiento de nuevas empresas innovativas del sector, el número actual de empresas beneficiadas con el PAEBT resulta reducido. Por lo demás, no es segura la permanencia de algunas de estas firmas en el sector, las que se caracterizan, como ocurre a nivel mundial, por una elevada tasa de rotación debido a las dificultades y riesgos inherentes a las primeras etapas de la cadena de valor biotecnológica.

En el área de políticas más focalizadas, el FONARSEC ha implementado desde el año 2010 dos instrumentos, dentro de los *Fondos Sectoriales*: los Fondos Tecnológicos Sectoriales (FTS) y los Fondos de Innovación Tecnológica (FITS). Los primeros apoyan la difusión de tecnologías de propósito general (biotecnología, nanotecnología y TICs), financiando proyectos de investigación aplicada, de desarrollo tecnológico y de transferencia o difusión de tecnologías. Los segundos, de más reciente aplicación, se dirigen a las áreas estratégicas destacadas en el Plan Argentina Innovadora 2020: agroindustrias, energía, salud, desarrollo social y cambio climático. Estos fondos

²¹ La información sobre los subsidios del FONTAR proviene de la Dirección Nacional de Información Científica de la Subsecretaría de Estudios y Prospectiva del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, sobre la base de datos del FONTAR e Informes de Gestión de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

priorizan la conformación de acuerdos asociativos público/privados de distinto tipo entre empresas, universidades e instituciones públicas de C y T. En el caso particular de la biotecnología en SH, se dirigieron a proyectos orientados a la generación de plataformas biotecnológicas para la producción nacional de vacunas y de proteínas recombinantes. Las actividades financiadas incluyen el estímulo a la formación de capacidades, el apoyo a la constitución de consorcios y la orientación hacia aplicaciones industriales.

Cuatro proyectos/consorcios fueron subsidiados por los Fondos Tecnológicos Sectoriales entre los años 2010 y 2015 – tres de ellos correspondientes a los fondos sectoriales de Biotecnología y uno al de Nanotecnología- los que beneficiaron a las principales empresas/ grupos del sector:

- i) El desarrollo de una plataforma tecnológica para elaboración de proteínas recombinantes de alto peso molecular (Factor de coagulación 8, etanercept)²², a través de un consorcio formado por la Universidad Nacional del Litoral y las empresas Zelltek y Gemabiotech, del Grupo Amega Biotech, con un subsidio de US\$ 6.7 millones.
- ii) La producción de anticuerpos monoclonales (ACM) para uso terapéutico, a partir de un consorcio conformado por el Instituto Nacional de Tecnología Industrial INTI; el Instituto Roffo de la UBA; la Universidad Nacional de Quilmes y tres empresas que forman parte del Grupo CHEMO: PharmaADN, Laboratorios Elea y Romikin, con un subsidio de US\$ 5.2 millones.
- iii) El desarrollo de una plataforma tecnológica para la producción de proteínas recombinantes de uso en salud humana en leche de bovinos transgénicos; consorcio conformado por la Fundación IBYME del CONICET, y la empresa Biosidus, con un subsidio aprobado de US\$ 5,4 millones.
- iv) El desarrollo de una plataforma tecnológica para el desarrollo y producción de nano transportadores inteligentes para fármacos; consorcio conformado por la Universidad Nacional del Litoral y las empresas, Gemabioetch y Erichoem, con un subsidio aprobado cercano a los US\$ 4 millones.

Una evaluación preliminar de este conjunto de políticas permite señalar, por un lado, que el sector público ha avanzado en un aprendizaje institucional en el marco de la formulación de políticas más focalizadas primero hacia las biotecnologías y luego hacia el sector salud en particular. Por otra parte, el conjunto de políticas e instrumentos de apoyo a las capacidades tecnológicas del sector ha facilitado el acceso a subsidios y al financiamiento a número relevante de empresas y proyectos. Si bien estas políticas fueron inicialmente horizontales, se fue generando, en el otorgamiento de los fondos sectoriales, una selectividad *de hecho* en las mayores empresas/holdings biotecnológicos nacionales del país, con claras ventajas organizacionales y competitivas previas. Ante la demora en la reglamentación de la ley de promoción de la biotecnología moderna, las acciones del Mincyt han sido en esos años las principales (si no las únicas) políticas tecnológicas e industriales hacia el sector.

²² El *factor de coagulación VIII* se emplea en el tratamiento de enfermedades hemorrágicas (Hemofilia A); el *etanercept* es un medicamento que se emplea para el tratamiento de varias enfermedades de origen autoinmune.

5.2 Barreras a la entrada. Propiedad intelectual y marco regulatorio en la industria biofarmacéutica

Como se analizó en la Sección 3, la experiencia histórica muestra que en general todos los países en desarrollo aprovecharon el período previo al Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (TRIPS) para desarrollar moléculas farmo-químicas imitativas y los primeros biosimilares patentando solo los procesos. Con la adhesión al TRIPS se abrió una nueva etapa en su inserción como imitadores tempranos, que exigió un abordaje estratégico de la propiedad intelectual.

En la Argentina, la adhesión al TRIPS se concretó con la sanción de la Ley 24481 en el año 1995²³, reemplazando a la antigua Ley 111. Si bien dicho cambio normativo se ha traducido en una extensión del patentamiento a los productos, existe todavía una gran cantidad de áreas grises en la legislación, que persisten debido al aún bajo grado de armonización de las convenciones internacionales existentes. El acuerdo TRIPS prevé un conjunto de flexibilidades y salvaguardas en el caso de los productos farmacéuticos, que permiten minimizar los impactos negativos que su adopción pueda tener para el acceso de la población a los mismos. La Argentina, si bien no ha aprovechado estas flexibilidades, desde el año 2012 ha adoptado un camino basado en la definición más precisa de los requisitos de patentamiento²⁴.

La Argentina comenzó a conceder patentes para los productos farmacéuticos partir del año 2001, luego de haber hecho uso del período de transición previsto en el acuerdo TRIPS. Las patentes farmacéuticas representan, en promedio, el 30% del total de patentes solicitadas en el país, alcanzando a unas 1100 patentes solicitadas al año. Del total de solicitudes de patentes farmacéuticas presentadas entre los años 2003 y 2013, solo el 2.5% corresponden a empresas nacionales. En términos generales, se advierte hasta el año 2007 una proliferación de patentes farmacéuticas que cubren variantes o derivados de ingredientes activos ya conocidos. La mayoría de esas solicitudes corresponden a productos de síntesis química, y son pocas las que reivindican nuevas moléculas.

Es interesante señalar como un aspecto relevante que, en el marco de un aumento de las patentes solicitadas, la cantidad de patentes concedidas en el caso de moléculas biotecnológicas ha ido disminuyendo en los últimos años. Esto puede explicarse por las normas que se gestaron en el seno del Instituto Nacional de Propiedad Intelectual, INPI, en articulación con los Ministerios de Salud y de Industria, que establecieron a partir del año 2012 parámetros más precisos para el examen y concesión de patentes en el sector farmacéutico. En particular, es de destacar la Resolución Conjunta 118, 546 y 107 del año 2012, que recoge algunas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud respecto de la necesidad de evaluar con criterios más estrictos la

²³ Esta Ley fue reglamentada por el Decreto 260/96 y modificada por la Ley 25859/03.

²⁴ Los países desarrollados, y en particular EEUU, han buscado generalizar su régimen de PI y debilitar las flexibilidades y salvaguardas a través de los Tratados de Libre Comercio, TLC. Entre estas disposiciones se encuentran: el patentamiento de nuevos usos de productos conocidos, la extensión de los plazos de las patentes, limitaciones al alcance de las licencias obligatorias y de la Excepción Bolar que permite realizar I+D y clínica previo al vencimiento de la patente, la inclusión como objeto patentable de los datos de prueba de los productos farmacéuticos, y la vinculación entre la patente con el derecho de aprobación sanitaria de los medicamentos.

concesión de derechos exclusivos sobre medicamentos. De esta manera, hacia el finales del 2015, la Argentina se sumó al grupo de países que buscan limitar la proliferación de patentes con baja altura innovativa como mecanismo de barrera a la entrada de medicamentos biosimilares (o genéricos).

Aprendizajes regulatorios

Las barreras a la entrada de las empresas de los países en desarrollo no se limitan al campo de la propiedad intelectual sino que involucran la definición de los requisitos para la aprobación de los productos farmacéuticos biosimilares para su comercialización. A partir de la sanción de reglamentaciones para biosimilares aprobadas por la Unión Europea en el año 2003, y de los avances recientes en la definición de guías regulatorias en Estados Unidos, comenzó una mayor confrontación de posiciones entre las grandes multinacionales farmacéuticas y las empresas de países en desarrollo en torno a los criterios para aprobación de biosimilares.

Desde la década del noventa, comenzaron a comercializarse en el país productos biosimilares de primera generación, gracias a la experiencia temprana en la producción de medicamentos y a que las moléculas respectivas se encontraban en el dominio público. Ello permitió a las autoridades regulatorias acumular experiencia en la evaluación y en el análisis de este tipo de productos, en el conocimiento de su estructura molecular y en la evaluación clínica, posibilitando que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) implementara una serie de disposiciones y reglamentaciones alineadas con los criterios de la autoridad regulatoria europea y de la Organización Mundial de la Salud. A partir de ellos se establece un enfoque caso por caso —dependiendo de la complejidad de la molécula— en el que la obtención del registro sanitario de un biosimilar requiere ensayos clínicos abreviados siempre que los estudios analíticos no hayan demostrado la comparabilidad. El avance en las técnicas analíticas abre la puerta a una reducción de los altos costos de los análisis clínicos para los productos biotecnológicos. El abordaje caso por caso posibilita la entrada de empresas de capital nacional en el mercado local, una mayor la accesibilidad de la población a los medicamentos, además de generar procesos de aprendizaje en las empresas que facilitarán su inserción internacional.

En resumen, en los años estudiados, la autoridad regulatoria ganó experiencia en asegurar la calidad y eficacia de este tipo de productos a través de procedimientos de evaluación más complejos que los que aplica para los productos de síntesis química. No obstante ello, el aprendizaje institucional y el establecimiento de pautas más precisas para la propiedad intelectual se generan a una velocidad más lenta que la ampliación de la brecha tecnológica, explicando la evolución del déficit en materia de biosimilares.

5.3 Compra gubernamental en el sector salud: el Estado como usuario

Las compras del Ministerio de Salud se encuentran entre los primeros rubros de compra gubernamental del Estado Nacional. La demanda pública de medicamentos alcanza el 8% del total de las ventas del sector farmacéutico. La importancia de la compra gubernamental en el sector salud se explica fundamentalmente por los programas nacionales de vacunación que tomaron un gran impulso a partir del año 2010, y se suman a la compra pública de medicamentos antirretrovirales y la provisión gratuita de medicamentos a pacientes de cáncer sin cobertura de salud, en hospitales públicos, a través del Banco Nacional de Drogas Oncológicas. (Lavarello y

Sarabia, 2015). Son las vacunas las que muestran un mayor aumento dentro de estas compras, replicando lo que sucede en los casos nacionales analizados en la sección 3.

Con la extensión de la cantidad de vacunas en el calendario oficial, ciertos grupos locales lograron avanzar en la generación de capacidades de formulación y llenado de biológicos ante la necesidad de dar respuesta a problemas de urgencias sociales, tales como la amenaza de la gripe A. De esta manera, a partir del año 2010 surge una nueva modalidad de alianza entre un grupo nacional y una empresa multinacional para la transferencia de tecnología. La empresa multinacional abastece al mercado interno, en una primera fase con importación de vacunas y simultáneamente transfiere a las empresas locales las capacidades productivas. El acuerdo de transferencia comprende varias etapas que van desde el llenado hasta la producción del antígeno. Uno de los grupos locales vinculado a uno de los consorcios financiados por el Mincyt cuenta con la mayoría accionaria del *joint venture* que invirtió en las capacidades de producción de las vacunas. La planta le ha permitido a éste y a otros grupos farmacéuticos locales vinculados, contar con capacidades de formulación de biológicos en una escala de alcance regional o mundial según cuál sea la droga (Lavarello y Minervini, 2015).

6. Reflexiones finales

Al igual que en otros países semi-industrializados, la industria biofarmacéutica se encuentra entre aquellas actividades en las que existen posibilidades de reducción de la brecha tecnológica, dada la fase aún pre-paradigmática de la difusión de las modernas biotecnologías.

En este contexto, varios países en desarrollo iniciaron un proceso de aprendizaje tecnológico como imitadores creativos, insertándose en el mercado de los biosimilares. Cada país siguió un sendero diferente, aunque en todos los casos la política tecnológica e industrial jugó un rol de importancia en la coordinación de distintas acciones.

A diferencia de los casos nacionales previamente analizados (India, China, Brasil y Cuba), en la Argentina no existe una política tecnológica e industrial para el sector biofarmacéutico que articule de manera deliberada distintas acciones e instrumentos a partir de un plan de desarrollo integral del sector. No obstante ello, se pusieron en marcha, desde una perspectiva de política industrial “desde abajo” (*bottom up*) un conjunto de iniciativas orientadas a generar oportunidades tecnológicas, promover los aprendizajes tecnológicos en las empresas y establecer un contexto de selección favorable a la imitación creativa, que en forma gradual y en respuesta a distintos problemas, generan un potencial de desarrollo del sector biotecnológico. Entre las principales acciones e instrumentos se destacan:

- Diversos mecanismos de subsidios y créditos fiscales a la formación inicial de *start ups* con un abordaje horizontal, que a partir del año 2008 fueron acompañados por nuevas líneas de apoyos selectivos a las actividades biotecnológicas en gran medida absorbidas por proyectos biofarmacéuticos.
- Aprendizajes institucionales que permitieron avanzar sobre ciertas zonas grises en los regímenes de propiedad intelectual y regulatorios a fin de generar un marco de incentivos que facilite un sendero de innovación incremental en el sector a partir de moléculas de referencia de los países desarrollados.

- La reorientación incipiente de las medidas de compra gubernamental hacia la promoción de la sustitución de importaciones y la transferencia tecnológica a través de alianzas entre empresas multinacionales farmacéuticas y grupos locales.

Si bien el enfoque de política partió de un abordaje horizontal, y en cierta medida avanzó gradualmente hacia un mayor grado de focalización, en la práctica operó durante todo el período una selectividad *ex post* hacia un conjunto de empresas vinculadas directas o indirectamente a grandes grupos farmacéuticos nacionales. Este esquema de políticas facilitó un proceso de aprendizaje tecnológico en aquellos grupos que logran articular en su red las distintas etapas de la cadena de valor y como consecuencia de ello cuentan con el potencial de insertarse internacionalmente como productores de biosimilares de las moléculas biotecnológicas de segunda generación. Estas empresas, además de haber sido las principales receptoras del financiamiento del Mincyt para la generación de capacidades de I+D y de escalado, aprovecharon las pocas iniciativas de compra gubernamental existente, hecho que les permitió lograr el control de los activos complementarios necesarios para la expansión en la industria biofarmacéutica.

Consideradas en su conjunto, las políticas dirigidas al sector desde mediados de los años 2000 implicaron, aunque no en forma radical, una nueva trayectoria de política industrial y tecnológica basada en la generación de capacidades tecnológicas. Gracias a ellas se generó una masa crítica de nuevas empresas especializadas en biotecnología (en la producción de biosimilares) que, o bien se integraron en las estrategias de los grandes grupos, o bien abrieron nuevas posibilidades de valorización de sus capacidades biotecnológicas en otros sectores. Desde esa perspectiva es posible afirmar que las políticas industriales y tecnológicas en la industria biofarmacéutica generaron en el país efectos industrializantes, a través de diversas plataformas tecnológicas con potencial de difusión intersectorial de progreso técnico (nuevos sistemas de expresión, técnicas de HTS, entre otras)²⁵. Dicho potencial se sustenta en el hecho que la industria farmacéutica requiere, para su expansión en sectores con altas barreras regulatorias como son los medicamentos biotecnológicos, importantes esfuerzos en I+D con plazos y montos de inversión sensiblemente mayores que en cualquier otra aplicación de la biotecnología.

No obstante este fuerte potencial de efectos intersectoriales y del éxito de ciertas empresas (o Grupos) en su inserción internacional, esta industria no logró disminuir las brechas tecnológicas y en consecuencia morigerar el creciente déficit comercial en productos biotecnológicos. Más allá del apoyo estatal a las inversiones, la sustitución de importaciones en las moléculas más complejas que explican más de la mitad del déficit sectorial se limita a aún a unos pocos productos y está por definirse si las inversiones locales se profundizan en el país o si siguen una lógica global de externalización de etapas de la cadena de valor. Este hecho se explica, básicamente, por la

²⁵ El “Análisis/*screening* de alto rendimiento” o *High-throughput screening* (HTS en sus siglas en inglés) es un método de experimentación científica empleado especialmente para el descubrimiento de drogas, basado en la informática, con el uso de la robótica, el procesamiento de datos, software de control y otras herramientas analíticas, que permiten conducir en poco tiempo millones de test genéticos, químicos o farmacológicos.

desarticulación entre las políticas de apoyo a las capacidades tecnológicas, los aprendizajes regulatorios y las iniciativas de compra gubernamental, lo que responde a la persistencia de un enfoque de política “desde abajo” que se limita a generar las condiciones para que el sector privado articule las distintas acciones. De esta forma se deja librada la competitividad del sector a las estrategias de un acotado conjunto de empresas cuya estrategia y forma de organización trasciende el espacio nacional.

Como los muestran los casos nacionales analizados en la sección 3, difícilmente se logre una verdadero “despegue” de la industria biofarmacéutica nacional si no se articula más consciente y sistemáticamente la política sanitaria del país, en particular el papel de la compra y la producción gubernamentales con los demás instrumentos de política dirigidos al sector, diseñando e implementando políticas tecnológicas e industriales selectivas que conduzcan a un mayor involucramiento de los grupos nacionales en las inversiones locales.

Referencias bibliográficas

- Basso A., Grossi de Sá y P. Pelegrini (2013), "Biopharmaceutical and Biosimilar Products in Brazil: From Political To Biotechnological Overview", *Bioequivalence & Bioavailability*, Vol 5(1).
- Bianchi C. (2012), *O papel das políticas públicas no regime de inovação de biotecnologia para saúde humana. Brasil 2002-2010*, Tesis de Doctorado, Instituto de Economía de la Universidad Federal de Rio de Janeiro.
- Correa C. (2000), *Intellectually Property Rights, the WTO and Developing Countries. The TRIPs Agreement and Policy Options*, Zed Books Ltd, London.
- Correa C. (2006) "Implications of bilateral free trade agreements on access to medicines" en *Bulletin of World Health Organization*, vol.84 N.5, Ginebra.
- Frew, S., Rezaie R, S. Sammut, M. Ray, A. Daar y P. Singer (2007), "India's health biotech sector at a crossroads", *Nature Biotechnology*, volume 25.
- Gaceta Oficial de la República de Cuba, N°052, Página 243.
- Gomes Castanheira L; D. Aparecido Barbano, N. Rech (2011), "Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil".
- Gutman, G (2015), *El mercado global de biosimilares. Dinámicas recientes, estrategias empresariales*. PICT 2034, CEUR-CONICET, mimeo.
- Gutman G. y P. Lavarello (2015), "Early Imitators in the context of the new technological paradigm. The (incipient) experience of Argentina 's biopharmaceutical industry", 13th Globelics International Conference, La Habana.
- _____ (2012), "Formas de organización de las empresas biotecnológicas en el sector farmacéutico argentino" en *Desarrollo Económico* N° 201, IDES, Buenos Aires, ISSN 0046-001X, pp 81-104.
- _____ (2014), "Biotecnología Industrial en Argentina. Estrategias empresariales frente al nuevo paradigma", *Letra Prima*, CEUR-CONICET, CABA, E-Book. ISBN 978-987-1301-73-7.
- Gutman G. y V. Robert (2015), "Clusters de alta tecnología en países emergentes. El caso de la Biotecnología en Salud Humana en Argentina", Proyecto PIP 282 CEUR-CONICET, mimeo.
- Kale, D. (2015), "New sources of growth under the TRIPs compliant patent regime for emerging country pharmaceutical industries? Investigating the development of biosimilar capabilities in the Indian pharmaceutical sector" 13th Globelics International Conference, La Habana.
- Lage, A. (2004), *La economía del conocimiento y el socialismo: Reflexiones a partir de la experiencia de la Biotecnología Cubana*. Cuba Socialista, 3, 27.
- Lavarello, P. y M. Sarabia (2015), "Política Industrial en la Argentina" CEPAL, Oficina Buenos Aires, Mimeo.
- Lavarello P., E. Goldstein y F. Correa (2015), "Potencial de sustitución de importaciones de la industria de biofármacos en Argentina: un análisis exploratorio" VI Congreso AEDA, Buenos Aires.
- Lavarello, P. (2014), "Convergencia de paradigmas biotecnológicos y estrategias de los grupos líderes mundiales", *Problemas del desarrollo*, 45 (177), 9-35.
- Louët, S. (2004), "Can China bring its own pipeline to the market?", *Nature Biotechnology*, 22(12), 1497-1499.
- PICT 2034 – 2012 "Potencialidades Económicas de la Biotecnología en el sector salud en Argentina", CEUR-CONICET.
- Pisano, G. P. (2006). *Science business: The promise, the reality, and the future of biotech*. Harvard Business Press.

- Pita, J. y G. Lucero(2010), "Medicamentos de alto costo en la Argentina: el caso de los biotecnológicos y biosimilares", V Congreso AEDA, Buenos Aires.
- Reid-Henry, S. (2003), "Under the Microscope: Fieldwork Practice and Cuba's Biotechnology Industry: A Reflexive Affair?", *Singapore Journal of Tropical Geography*, 24(2), 184-197.
- Rezaie, R., S. Frew, S. Sammut, M. Maliakkal, A. Daar y P.Singer, (2008) , "Brazilian health biotech—fostering crosstalk between public and private sectors", *Nature Biotechnology*, Vol 26, Nº 6.
- Sorte Junior, W. F.(2013), "Challenges and opportunities for biotechnology SMEs in Brazil", *International Journal of Entrepreneurship and Small Business*, Vol. 20, No. 2, pp. 135–147.
- Thorsteinsdóttir H., A. Uyen Quach, A. Daar y P. Singer (2014), "Conclusions: promoting biotechnology innovation in developing countries", *Nature Biotechnology*, Vol 22, Supplement.
- Vargas M. A , C. Bianchi (2013), *Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios e oportunidades*, UNICAMP
- Zhang, L .(2010), "Chinese Biopharma Industry Gaining Clout" GEN, octubre Col 3, Nº18.
- Zhenzhen, L., Z. Jiuchun, W. Ke, H. Thorsteinsdóttir, U. Quach, P. A. Singer y A. S. Daar (2004), "Health biotechnology in China—reawakening of a giant", *Nature Biotechnology*, 22, DC13-DC18.