

Cadena de valor biofarmacéutica

Potencialidades y
desafíos para el Uruguay

Carlos Bianchi



NACIONES UNIDAS

CEPAL

Gracias por su interés en esta publicación de la CEPAL



Si desea recibir información oportuna sobre nuestros productos editoriales y actividades, le invitamos a registrarse. Podrá definir sus áreas de interés y acceder a nuestros productos en otros formatos.

 www.cepal.org/es/publications

 www.cepal.org/apps

SERIE

ESTUDIOS Y PERSPECTIVAS

54

OFICINA DE LA CEPAL
EN MONTEVIDEO

Cadena de valor biofarmacéutica

Potencialidades y desafíos
para el Uruguay

Carlos Bianchi



NACIONES UNIDAS

CEPAL

Este documento fue elaborado por Carlos Bianchi, Consultor de la oficina de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) en Montevideo, bajo la supervisión de José Gabriel Porcile, Director de dicha oficina.

Las opiniones expresadas en este documento, que no ha sido sometido a revisión editorial, son de exclusiva responsabilidad del autor y pueden no coincidir con las de la Organización.

Publicación de las Naciones Unidas
ISSN: 1727-8694 (versión electrónica)
ISSN: 1727-8686 (versión impresa)
LC/TS.2021/127
LC/MVD/TS.2021/4
Distribución: L
Copyright © Naciones Unidas, 2021
Todos los derechos reservados
Impreso en Naciones Unidas, Santiago
S.21-00645

Esta publicación debe citarse como: C. Bianchi, "Cadena de valor biofarmacéutica: potencialidades y desafíos para el Uruguay", *serie Estudios y Perspectivas-Oficina de la CEPAL en Montevideo*, N° 54 (LC/TS.2021/127; LC/MVD/TS.2021/4), Santiago, Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), 2021.

La autorización para reproducir total o parcialmente esta obra debe solicitarse a la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), División de Documentos y Publicaciones, publicaciones.cepal@un.org. Los Estados Miembros de las Naciones Unidas y sus instituciones gubernamentales pueden reproducir esta obra sin autorización previa. Solo se les solicita que mencionen la fuente e informen a la CEPAL de tal reproducción.

Índice

Resumen	5
Introducción	7
I. Aspectos metodológicos	11
II. Cadena global de valor biofarmacéutica	13
A. Tendencias recientes: crecimiento de la demanda biofarmacéutica	13
B. Gobernanza de la GVC-Biofarma y marco regulatorio.....	17
C. Tres fases de la CGV-Biofarma	20
1. Actividades “aguas arriba” de la cadena	20
2. Eslabones aguas abajo de la CGV-Biofarma	22
III. Actividades de biofarmacéutica en el Uruguay	25
A. Uruguay: actores y capacidades en I+D, desarrollo y escalado	26
1. Sobre investigación clínica en Uruguay.....	27
B. Uruguay: actores y capacidades en manufactura de biofármacos y principales desafíos	31
1. Perspectivas en la producción de cannabis medicinal.....	34
C. Uruguay: logística y comercialización de biofármacos	34
D. Uruguay: políticas públicas y regulación para la industria biofarmacéutica	41
IV. Conclusiones y propuestas	43
Bibliografía	47
Anexo	53
Serie Estudios y Perspectivas-Montevideo: números publicados	55
Cuadros	
Cuadro 1 Entrevistas realizadas	12
Cuadro 2 Venta mundial de medicamentos biotecnológicos, 10 primeras empresas, 2019.....	14
Cuadro 3 Esquema general de la CGV - biofarmacéutica	16
Cuadro 4 Tipos de medicamentos según protección de la propiedad intelectual	18

Cuadro 5	Principales servicios prestados por las CRO.....	22
Cuadro 6	Capacidad global de manufactura de biofármacos, 2017.....	23
Cuadro 7	Debate sobre promoción de la investigación clínica.....	30
Cuadro 8	Adquisiciones industria farmacéutica Uruguay, 2009-2018.....	32
Cuadro 9	Uruguay: exportaciones en valores corrientes, 2015-2019.....	36
Cuadro 10	Uruguay: importaciones en valores corrientes, 2018-2019.....	37
Cuadro 11	Uruguay: exportaciones de productos biofarmacéuticos, valores corrientes, 2015-2019.....	39
Cuadro 12	Principales empresas exportadoras por área de biofarmacéutica, 2015-2019.....	40
Cuadro 13	Principales empresas importadoras por área de biofarmacéutica, 2018-2019.....	40
Cuadro 14	Uruguay: balanza comercial biofarmacéutica.....	41
Cuadro A1	Entrevistas realizadas por orden alfabético no correlativo con los números de entrevistado aleatoriamente asignados que se emplean en el texto.....	54
 Gráficos		
Gráfico 1	Ventas mundiales de medicamentos y proyección a 2026.....	14
Gráfico 2	Exportaciones biofarmacéuticas, valores corrientes, 2015-2019.....	38
Gráfico 3	Exportaciones de ATB, valores corrientes, 2015-2019.....	38
Gráfico 4	Exportaciones de vacunas para uso animal, valores corrientes, 2015-2019.....	39
 Diagramas		
Diagrama 1	Esquema de formas de gobernanza CGV-Biofarma.....	18
Diagrama 2	Desarrollo de una nueva droga de base biotecnológica y de un biosimilar.....	19
Diagrama 3	Esquema síntesis de estrategias de inserción en la CGV-Biofarma desde Uruguay.....	44

Resumen

Este documento presenta un análisis de las potencialidades y desafíos que enfrena Uruguay para su inserción en la cadena global de valor biofarmacéutica (CGV-Biofarma). En la sección I, se descompone la cadena en tres fases principales: investigación y desarrollo, manufactura y comercialización. Para cada una de esas fases, en la sección II se presenta una síntesis de las tendencias recientes a nivel mundial. Con el mismo criterio, en la sección III se analiza la participación de Uruguay, actual o potencial, en cada una de esas fases. Finalmente, la sección IV sintetiza las propuestas que se presentan a lo largo del documento. En las mismas se enfatiza la importancia para Uruguay de participar en la CGV-Biofarma y se identifican para ello tres canales especialmente promisorios. Respecto a la participación en nichos “aguas arriba” de la CGV-Biofarma, se destaca la importancia de potenciar el sistema de investigación en ciencias de la vida, promover actividades ya existentes y, en particular, atender a la necesidad de desarrollar la investigación clínica en Uruguay. En las fases intermedias de la CGV-Biofarma, se propone una estrategia de mediano plazo que aproveche los mecanismos ya existentes para la captación de inversión extranjera, en particular explorando la posibilidad de producción de biosimilares. Asimismo, en esas fases de la cadena, se destaca el desempeño de las empresas vinculadas a producción de vacunas para sanidad animal, y el potencial desarrollo de actividades de investigación y producción de vacunas para salud humana. “Aguas abajo” de la CGV-Biofarma, se propone estimular la expansión de actividades ya existentes que han permitido la radicación en Uruguay de centros regionales de logística. Finalmente, se señala la importancia de generar políticas para todas las fases de la cadena, que establezcan incentivos diferenciados para la adopción progresiva de productos más complejos y de mayor valor agregado.

Introducción

La importancia de la biotecnología aplicada a la salud humana ha sido destacada por su potencial contribución al cuidado de la salud de la población, tanto en trabajos académicos, como en informes de organismos internacionales y planes de política pública (Unión Europea, 2002; OCDE, 2005; Vargas y Bianchi, 2013). Asimismo, la industria biofarmacéutica, y las áreas con ella relacionadas, abarcan un amplio espectro de actividades basadas en conocimiento (*knowledge-based industries*), que han sido vistas como un componente central de una estrategia de desarrollo económico basado en la innovación, tanto en Uruguay (Uruguay, Ministerio de Educación y Cultura, 2010; Uruguay, Gabinete Productivo, 2012a y 2012b), como en el exterior (p. ej. OCDE, 1996. Cimoli y otros, 2017).

En tal sentido, el desarrollo de estas actividades puede contribuir críticamente para el crecimiento económico y el desarrollo social, a partir de una compleja articulación entre los sistemas de innovación, producción y cuidado de la salud humana (González y otros, 2020; Vargas y otros 2016).

Vale destacar que, según la información disponible, la biofarmacéutica será de las actividades menos afectadas en términos relativos por la actual pandemia provocada por la COVID-19. Si bien varios reportes destacan que esta industria seguirá sufriendo la caída de demanda ocasionada por la baja global de actividad económica, la biofarmacéutica también ha experimentado un crecimiento repentino de la demanda por soluciones preventivas y eventualmente curativas para esta pandemia. Eso representará ganancias que mantienen signos positivos en la actividad económica de biofarmacéutica, donde las principales empresas mantuvieron altas tasas de inversión durante 2020 y en el correr de 2021 se aprecia una rápida recuperación de la operativa (Stanley y Malhotra, 2020; Calcea, Corbineau y Scott, 2021).

Por otra parte, a nivel local, especialistas consultados señalan que un efecto positivo de la actual pandemia para el área de biofarmacéutica, es el aumento del interés y valoración de la población respecto a la complejidad y relevancia de las actividades de investigación, desarrollo y producción de medicamentos y vacunas en general. A su vez, en paralelo con el aumento de las ganancias de la industria y de la creciente demanda de soluciones sanitarias de acceso universal, uno de los pilares del modelo de producción de conocimientos y del modelo de negocios de la industria, como es el régimen de protección de la propiedad intelectual vía patentes; ha sido puesto en cuestión (p. ej. Maxmen, 2021; The Economist, 2021; Gonsalves and Yamey, 2021; Nature 2021). El alcance de ese cuestionamiento, y

sus efectos en la dinámica de innovación y producción de la cadena global de valor de biofarmacéutica es en este momento impredecible, no obstante, parece ser una justificación válida más, para analizar y discutir las posibilidades de Uruguay de inserción en dicha cadena de valor.

En ese marco, este informe busca contribuir con nueva información y propuestas para el análisis económico de la industria biofarmacéutica en Uruguay. Para eso se aplica el análisis de cadenas de valor según el abordaje EQUIP (ONUDI, s/f), que permite identificar los actores que participan en las diferentes fases de la cadena global de valor (CGV), así como los arreglos institucionales y mecanismos de gobernanza que prevalecen. En la sección I de este informe se presentan los aspectos metodológicos, las fuentes de información empleadas y las principales restricciones para el análisis de la cadena global de valor biofarmacéutica (CGV-Biofarma).

Siguiendo el análisis de cadenas de valor, a partir de una revisión de los antecedentes internacionales, en la sección II de este informe se presentan los hechos estilizados de la evolución de la CGV-Biofarma en la última década. Luego de una breve descripción de las características tecnológicas de estas actividades, que permite una definición operativa del objeto de estudio, se muestra que se trata de un área en crecimiento dentro de la industria farmacéutica, pero que abarca también múltiples actividades que van más allá de ese sector. Se describen, de manera general, los agentes y formas de relacionamiento que prevalecen en los diferentes eslabones de la cadena global. De esa manera, se muestra que el crecimiento de esta área ha ido de la mano de un proceso de consolidación patrimonial de grandes empresas globales y del surgimiento de nuevos actores en las diferentes fases de la CGV-Biofarma, que participan tanto de las actividades de manufactura como de actividades de investigación y desarrollo (I+D) o de comercialización. El análisis de la CGV-Biofarma y de sus diferentes segmentos permite identificar las principales barreras a la entrada que operan a nivel global en cada uno de ellos. Además, es posible observar que, en cada una de las fases de la cadena, se generan diferentes formas de interacciones económicas para la producción de conocimiento y de bienes intermedios o finales. El análisis de esas interacciones es particularmente relevante para identificar posibles nichos de demanda para las actividades nacionales.

En la sección III, mediante la combinación de diferentes fuentes de información —antecedentes, entrevistas y estadísticas de comercio exterior— se caracteriza la participación de Uruguay en la CGV-Biofarma. Para eso se describen los agentes que desarrollan actividades en las diferentes fases de la cadena en Uruguay y se discuten los principales desafíos para la inserción o ampliación de la participación, de acuerdo con las barreras a la entrada antes identificadas.

El análisis del caso uruguayo se organiza en tres grandes segmentos: las fases “aguas arriba” de la cadena, que abarcan las actividades de investigación básica, desarrollo y escalado; las fases centrales de la cadena, que se remiten principalmente a la manufactura de biofármacos y afines; y las fases “aguas abajo”, que corresponden a la comercialización y logística de biofarmacéutica.

Ese análisis muestra que existen grandes desafíos para la participación de Uruguay en la CGV-Biofarma, pero que también existen oportunidades, algunas de las cuales ya se están aprovechando. En ese sentido, se consideran específicamente tres posibles estrategias o áreas de actividad asociadas a cada una de las fases, las cuales tienen diferente nivel de desarrollo actual y presentan mayor o menor consenso respecto a sus potencialidades.

En la fase de investigación, desarrollo y escalado (aguas arriba de la cadena), se discute en particular la posibilidad de desarrollar la investigación clínica como actividad económica en Uruguay. Esa actividad ha recibido atención de agentes públicos y privados en los últimos años, y existe un punto claro de debate respecto a su forma de regulación. Se busca contribuir a avanzar en ese plano, haciendo explícitos los argumentos en debate, como un insumo para la discusión de la gobernanza y diseño institucional del sistema de regulación de la investigación clínica.

En las fases centrales de la cadena, manufactura de biofármacos, es donde aparecen menores perspectivas de desarrollo de actividades nacionales. No obstante, actores relevantes del sistema enfatizan su viabilidad técnica y su posible desarrollo a través de inversión extranjera directa (IED). En

ese marco, se caracteriza una posible estrategia e inserción asociada a la producción de biosimilares, que podría funcionar a su vez como forma de construcción de capacidades a largo plazo en los segmentos de manufactura. Asimismo, a partir de las entrevistas realizadas, se incluye en este punto un breve análisis de la dinámica reciente de la producción de cannabis medicinal en Uruguay y las principales barreras que enfrenta.

Por otra parte, en la última década, Uruguay ha tenido un desarrollo especialmente dinámico de las actividades de logística y comercialización que se realizan “aguas abajo” de la cadena de valor. Si bien esos desarrollos han sido principalmente en actividades de farmacéutica tradicional, se observa un crecimiento muy significativo de las actividades de comercialización y logística de biofarmacéuticos para la región. Los antecedentes y entrevistados son unánimes en destacar las ventajas institucionales para la recepción de IED en esas fases y la importancia de mantenerlas.

El informe finaliza con un breve resumen de las principales conclusiones que surgen de la descripción de la CGV-Biofarma y de la participación de Uruguay en la misma. En primer lugar, se destaca la importancia del esfuerzo público que realizó Uruguay para el desarrollo del sector y la necesidad de mantener mecanismos de apoyo para alcanzar mayores niveles de actividad. En ese sentido es posible identificar canales de desarrollo asociados a la búsqueda de nichos de mercado en las fases de investigación y desarrollo, y a la promoción de la IED en las fases de manufactura y comercialización, que es factible aplicar en Uruguay en los próximos años.

I. Aspectos metodológicos

Este trabajo tiene dos objetivos específicos: en primer lugar, caracterizar la cadena de valor de biofarmacéutica a nivel global, con énfasis en la participación de Uruguay en la misma, las posibilidades de inserción a través de nuevas actividades y de mejora o ampliación de la posición en las actividades en las que el país ya participa. En segundo lugar, a partir de esa caracterización, se busca proponer posibles estrategias de especialización en los diferentes segmentos de la cadena, que requerirán acuerdos y apoyos públicos y privados para su concreción.

De acuerdo con la metodología Equip (ONUDI, s/f), se analizan los rasgos generales de la CGV-Biofarma, los agentes que la componen y las barreras a la entrada que operan en los diferentes eslabones de la misma. Para eso se emplea información secundaria de trabajos de diversa índole realizados por investigadores, agencias y empresas internacionales, y, también, por investigadores y agencias públicas en Uruguay, todos los cuales pueden encontrarse en las referencias citadas.

El comportamiento de la industria biofarmacéutica, como ocurre en general con el estudio de las actividades basadas en biotecnología, no se puede captar adecuadamente mediante las estadísticas económicas oficiales, ya que éstas se organizan según sector. Desde el momento que el criterio de identificación de la base biológica es tecnológica, transversal, no sectorial, los indicadores habituales de desempeño industrial no están disponibles (Bianchi, 2014). Esto implica que se debe analizar un conjunto de actividades que se corresponden con diferentes definiciones sectoriales y que no son adecuadamente cubiertos por las estadísticas oficiales nacionales e internacionales.

Para lidiar con esa limitante, se aplica en este informe una metodología mixta donde se analizan las actividades que participan en los diferentes segmentos de la cadena de valor a partir de información secundaria de trabajos anteriores, de estadísticas de comercio exterior y cuentas nacionales, así como mediante entrevistas a actores que participan en diferentes actividades relacionadas con biofarmacéutica.

Al igual que en las estadísticas nacionales de actividad, los datos de comercio exterior se organizan por clasificaciones sectoriales. Para superar esta limitación, este informe se basa en el trabajo de Bentancor y otros (2014), realizado en el marco de las actividades del Consejo Sectorial de Biotecnología, impulsado por el Ministerio de Industria (MIEM), con participación activa del sector empresarial perteneciente a la Asociación Uruguaya de Biotecnología (AUDEBIO). Ese trabajo reunió un equipo de expertos en comercio

exterior y en biotecnología que, en base a metodologías aplicadas para otros países, elaboró una lista de bienes, identificables por el código de la Nomenclatura Común del Mercosur (NCM), que corresponden a productos o insumos biotecnológicos.

En base a la lista elaborada por Bentancor y otros (2014), en este trabajo se seleccionaron los bienes correspondientes a productos o insumos biofarmacéuticos y actividades afines, procurando diferenciar los productos según sus características tecnológicas y económicas. Por eso se distingue entre productos e insumos biofarmacéuticos en general; antibióticos biológicos e insumos para producirlos y vacunas veterinarias. De acuerdo con las posibilidades de acceso a la información, se consideran datos comercio exterior sobre exportaciones entre 2015 y 2019, sobre importaciones entre 2018 y 2019 y de productos en tránsito para 2019. Siguiendo los mismos criterios se presenta información sobre importaciones y exportaciones de fármacos y biofármacos entre 2000 y 2020, empleando información de cuenta nacionales del Banco central del Uruguay. En todos los casos, se utiliza como referencia general para comparaciones de magnitud, la información del sector farmacéutico tradicional.

Esa metodología permite identificar los montos comercializados atribuibles a productos biofarmacéuticos. Asimismo, se identifican los principales mercados de origen y destino de estos bienes, así como las firmas que concentran la mayor parte del comercio exterior en el área.

Por otra parte, se realizaron 10 entrevistas a técnicos y directivos de empresas; integrantes de la academia, y técnicos de agencias públicas de desarrollo (véase el cuadro 1).

Cuadro 1
Entrevistas realizadas^a

Rol/área	Número de entrevistas
Técnicos en agencias públicas	2
Academia	3
Empresarios/profesionales en empresas	4
Comité Nacional de Ética	1

Fuente: Elaboración propia.

^a Ver listado de entrevistados en el anexo.

II. Cadena global de valor biofarmacéutica

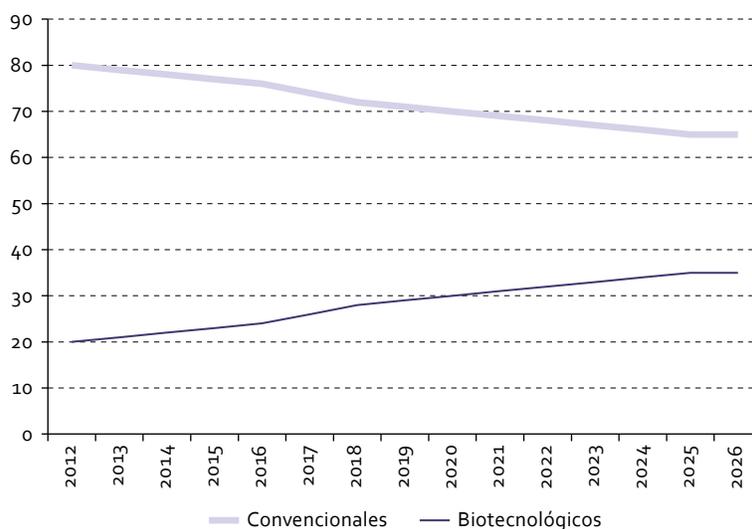
Se entiende por biofarmacéutica la aplicación de biotecnología moderna en la elaboración de medicinas para la atención de la salud humana (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016). La irrupción de la biotecnología en el desarrollo y producción de nuevos compuestos terapéuticos supuso un cambio radical en la producción farmacéutica desde finales del siglo veinte. De manera muy esquemática, puede decirse que los principales cambios se deben a avances en microbiología e ingeniería genética que afectaron dos aspectos centrales en la producción de fármacos. Primero, la heurística empleada en el desarrollo de medicamentos de base biológica cambia respecto al paradigma de producción basado en síntesis química. El método tradicional está basado en la modalidad de búsqueda aleatoria (*random screening*), donde se testean posibles efectos de compuestos químicos en agentes patógenos. La biotecnología moderna permite trabajar en el desarrollo de drogas dirigidas (*target oriented*), a partir de la identificación genética de las causas de la dolencia. Segundo, lo anterior supone trabajar con grandes moléculas de mucha mayor complejidad que las empleadas en el paradigma químico, que presentan nuevos desafíos para su manipulación, escalado y preparación adecuada para su adopción por el organismo humano.

A. Tendencias recientes: crecimiento de la demanda biofarmacéutica

Como muestra el gráfico 1, los biofármacos dan cuenta de una proporción creciente del consumo mundial de medicamentos y se prevé que ese crecimiento se mantenga en los próximos años. Actualmente, en áreas como tratamientos oncológicos, diabetes, y dolencias óseas asociadas al envejecimiento, los biofarmacéuticos son la droga de prescripción regular en la terapia de tratamiento (Vargas y otros, 2016).

A su vez, según los datos disponibles, en 2013 la producción de biofármacos correspondía al 20% del mercado farmacéutico mundial, con un crecimiento anual de 8% que doblaba la tasa de crecimiento del sector farmacéutico tradicional (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016). Asimismo, en 2016, un tercio de las drogas candidatas en el *pipeline* de la industria farmacéutica eran medicamentos de base biológica (Baaj, Kaitin y Serebrov, 2017).

Gráfico 1
Ventas mundiales de medicamentos^a y proyección a 2026
 (En porcentajes)



Fuente: Elaboración propia en base a Evaluate Pharma (2020).

^a Incluye ventas por prescripción y de acceso libre.

La creciente participación de biofármacos en el mercado mundial genera grandes desafíos para la industria y los gobiernos, y, eventualmente, abre nuevas oportunidades. Por un lado, el cambio en la heurística de desarrollo y el crecimiento de mercados segmentados, asociados a drogas orientadas a objetivos terapéuticos específicos, ha ampliado las estrategias de búsqueda de nuevas drogas. La estrategia habitual de las grandes firmas farmacéuticas era concentrar las inversiones en investigación y desarrollo (I+D) en un pequeño número de moléculas con alto potencial de alcanzar fases de comercialización, como productos dominantes en mercados de amplio espectro terapéutico (*blockbusters*). Hoy se mantiene un gasto creciente en un número también creciente de moléculas candidatas que apuntan a cubrir grandes segmentos terapéuticos, pero también multiplicidad de nuevas drogas orientadas a tratamientos específicos (Roche, 2018; Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016; Vargas y otros, 2016).

Cuadro 2
Venta mundial de medicamentos biotecnológicos, 10 primeras empresas, 2019

Farmacéutica (total)			Medicamentos biológicos		
Empresa	Ventas ^a (en miles de millones USD)	Participación (en porcentajes)	Empresa	Ventas ^a (en miles de millones USD)	Participación (en porcentajes)
1 Roche	48,20	5,50	1 Roche	41,10	15,40
2 Novartis	46,10	5,30	2 Merck & Co	19,80	7,50
3 Pfizer	43,80	5,00	3 Amgen	19,60	7,40
4 Merck & Co	40,90	4,70	4 Novo Nordisk	17,90	6,70
5 Johnson & Johnson	40,10	4,60	5 Johnson & Johnson	17,70	6,70
6 Sanofi	34,90	4,00	6 Sanofi	15,60	5,90
7 AbbVie	32,40	3,70	7 Eli Lilly	14,10	5,30
8 Glaxo SmithKline	31,30	3,60	8 Bristol-Myers Squibb	12,20	4,60
9 Bristol-Myers Squibb	25,20	2,90	9 Glaxo SmithKline	8,70	3,30
10 AstraZeneca	23,20	2,70	10 Novartis	8,60	3,20

Fuente: Elaboración propia en base a Evaluate Farma 2020.

^a Medicamentos por prescripción médica, no incluye medicamentos de acceso libre.

Con la expansión de la medicina centrada en el paciente y, principalmente, de la integración de grandes poblaciones a sistemas nacionales de salud, los avances tecnológicos asociados a los biofármacos —y a otras tecnologías aplicadas a salud humana— han generado grandes expectativas tanto para el tratamiento de enfermedades de alta prevalencia como para enfermedades huérfanas u olvidadas que afectan a una proporción reducida de la población. Eso ha creado fuertes demandas desde el sector de atención a la salud, a la vez que crecientes costos de producción, principalmente asociados a los costos de las etapas de I+D y escalado. No obstante, el gasto creciente en I+D no ha sido acompañado en el mismo ritmo por el descubrimiento de nuevas moléculas y el desarrollo de nuevos medicamentos (Vargas y otros, 2016).

Estas transformaciones ocurren en mercados altamente regulados que exhiben variadas formas institucionales de participación pública y privada (Srinivas 2012). En ese marco, la interrelación entre estos procesos genera un gran desafío financiero para los programas de salud, para la industria de la salud humana en general y para la biofarmacéutica en particular. Nuevos desarrollos permiten mejores tratamientos, prescritos por sistemas de salud en expansión, lo que genera crecientes costos en el sistema de salud público y privado. Eso se traslada en presiones a las empresas para contener el crecimiento de los elevados costos de desarrollo y producción y también en nuevas formas de regulación de mercados (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016).

Eso afecta, entre otras cosas, las decisiones de las empresas sobre la localización de las actividades en los diferentes segmentos de la CGV-Biofarma. Así, en paralelo con la irrupción del paradigma biotecnológico, sin suponer por ello un efecto tecnológico determinante, la industria farmacéutica atravesó un proceso de consolidación patrimonial mediante fusiones y adquisiciones (Vargas y otros, 2016).

En las últimas décadas, empresas dedicadas a biotecnología (DBF por su sigla en inglés) se constituyeron en jugadores globales, al tiempo que grandes empresas farmacéuticas incorporan cada vez más productos biológicos en sus portafolios. A su vez, la industria se ha ido diversificando en su composición, con nuevos integrantes que participan de eslabones específicos de la cadena de valor, desde las fases de investigación y desarrollo, pasando por el escalado y producción, hasta las formas de comercialización y logística (PWC 2007).

Los principales agentes que participan de la CGV-Biofarma varían según el eslabón de la cadena que se considere (véase el cuadro 3). La evidencia señala que esta cadena sigue una forma de sonrisa, habitual en las CGV, donde el mayor valor se obtiene aguas arriba, en la fase de descubrimiento e I+D, y, aguas abajo, en la provisión de los servicios de salud (Berden 2020). No obstante, los trabajos disponibles sobre la evolución reciente de costos y márgenes en biofarmacéutica muestran que también en los eslabones intermedios, de manufactura y embalaje, se obtienen elevados márgenes de renta en relación al costo de producción (Bulpin 2017).

En síntesis, se trata de una CGV donde las barreras a la entrada son muy altas y complejas, pero, más allá las diferencias en el valor generado en las distintas fases, los márgenes de negocio hacen atractiva la entrada en todos los eslabones.

Cuadro 3
Esquema general de la CGV - biofarmacéutica

	I+D	Desarrollo y escalado	Manufactura de principios activos	Ensamblaje	Comercialización final y logística
Función	Investigación aplicada Sistemas de información y bioinformática	Investigación clínica. Desarrollo en mayores volúmenes	Manufactura en gran escala de principios activos	Presentación y envasado de medicamentos	Comercialización final y logística
Actores y actividades	Inst. de investigación DBF Farmacéuticas CRO	Farmacéuticas CRO	Farmacéuticas CMO Laboratorios públicos	Farmacéuticas CMO	Farmacéuticas Centros de distribución Sistemas de salud Menudeo
Principales regulaciones	Ética de investigación Propiedad intelectual	Ética investigación Propiedad Intelectual Sanitaria	Propiedad Intelectual Sanitaria	Propiedad Intelectual Sanitaria	Propiedad Intelectual Sanitaria Salud pública Regulaciones de comercio
Barreras a la entrada	Capacidades de I+D+i Costos de I+D Propiedad intelectual	Capacidades de I+D+i Costos de I+D Costos y complejidad pruebas clínicas Propiedad intelectual	Capacidad instalada de producción de biológicos Cumplimiento de normas sanitarias	Cumplimiento de normas sanitarias	Distancia de mercados de destino Carencias de infraestructura

Fuente: Elaboración propia.

B. Gobernanza de la GVC-Biofarma y marco regulatorio

La clasificación de Gereffi, Humphrey y Sturgeon (2005) define cinco tipos de gobernanza de las CGV. Dos de ellos son casos polares donde se resuelve la relación entre los agentes mediante 1) el mercado, las interacciones se gobiernan por precios, y 2) estructuras jerárquicas integradas que reúnen todas las actividades de la cadena y el gobierno de las interacciones se define por jerarquía. En medio de esos dos tipos, esos autores distinguen otros tres tipos de gobernanza: 3) relacional, que implica el intercambio de información tácita y codificada entre agentes heterogéneos; 4) cautiva, que implica que los compradores, aguas abajo de la cadena, son los líderes de la misma y las interacciones se resuelven mediante especificaciones detalladas que los líderes dan a sus proveedores dependientes; 5) modular, que implica relaciones asimétricas entre agentes que intercambian información codificable de acuerdo a estándares de producción diferenciadas en secciones de la producción. En ese sentido, el tipo de gobernanza de las CGV se define por las capacidades de los agentes participantes y por la complejidad y grado de codificación de la información que se intercambia (Strange y Humphrey 2019).

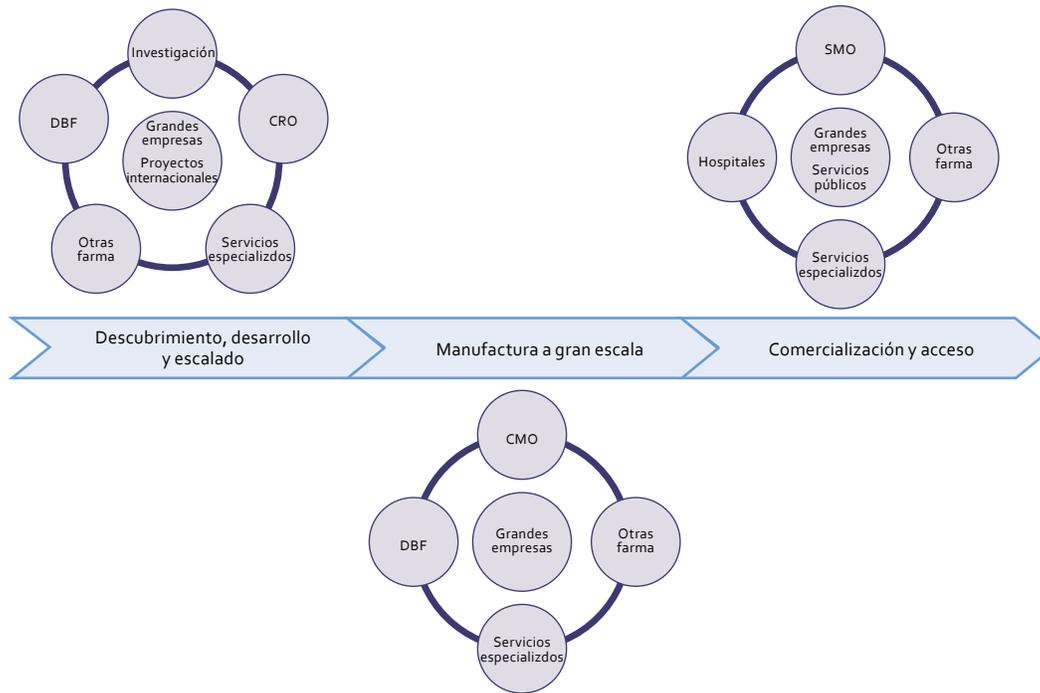
La CGV-Biofarma presenta diferentes formas de gobernanza según el tipo de estrategia de las firmas, el rol de la demanda pública y los derechos de propiedad intelectual. En algunos casos, se ha definido a la gobernanza de la cadena de medicamentos originales —con patente vigente— como una cadena principalmente dirigida por las grandes empresas globales que detentan los derechos de propiedad intelectual, en línea con el tipo de gobernanza cautiva, donde las interacciones son dominadas por los líderes de la cadena (Haakonsson 2009).

Ese tipo de gobernanza parece corresponderse con la farmacéutica tradicional (Rodríguez-Miranda y González 2012). No obstante, de acuerdo con las características tecnológicas, económicas e institucionales de la CGV-Biofarma, se aprecia que, junto con relaciones cautivas lideradas por las grandes empresas, aparecen relaciones de red, con un tipo de gobernanza relacional entre agentes heterogéneos (Bulpin 2017; Reh 2019). Esas redes se componen de agentes con altas capacidades internas —en términos de capital físico y financiero, pero principalmente en recursos humanos altamente capacitados— que desarrollan actividades especializadas (véase el diagrama 1).

Las transformaciones productivas, en buena medida basadas en la incorporación creciente de tecnologías de la información y la comunicación y en los cambios tecnológicos asociados a la biotecnología, han impulsado la aparición de nuevos servicios y nuevas formas de cooperación entre los agentes. En ese tipo de redes se establecen relaciones contractuales que suponen el intercambio de información codificada pero también de conocimientos tácitos, principalmente en las etapas aguas arriba de la cadena. En actividades basadas en ciencia, ese tipo de formas de gobernanza requieren de relaciones estables y recurrentes para alcanzar altos niveles de calidad y eficiencia (Buckley, Craig y Mudanbi, 2019).

La industria biofarmacéutica se rige por un complejo marco regulatorio que incluye: aspectos éticos en la investigación sobre salud humana y en la atención médica; temas relacionados con el régimen de propiedad intelectual y sus derivaciones en los acuerdos de comercio y regulación de mercados; temas asociados a derechos de acceso al cuidado de la salud de individuos y poblaciones y las políticas públicas que implementan los estados para asegurarlos. En este trabajo no se profundiza en el marco regulatorio en toda su complejidad. Se consideran solamente los aspectos básicos del régimen de propiedad intelectual en la medida que son determinantes directos de las características de los mercados biofarmacéuticos y de las formas de interacción en las CGV-Biofarma.

Diagrama 1
Esquema de formas de gobernanza CGV-Biofarma



Fuente: Elaboración propia.

El régimen de propiedad intelectual se regula a través del sistema de patentes que garantiza un plazo temporal que en la mayoría de los casos es de veinte años para la explotación comercial monopólica de la nueva droga a partir del momento en que se registra el producto. Eso impacta directamente en la organización de los mercados según clase terapéutica en régimen de competencia monopolística. Las empresas líderes del mercado obtienen posiciones monopolísticas protegidas mediante patentes, generan capacidades y logran así posiciones dominantes relativamente estables en mercados específicos en base a una o pocas drogas. Altas barreras a la entrada, principalmente asociadas a los costos de I+D, la protección jurídica del conocimiento, a la inversión en marketing de las grandes empresas y, en algunos sectores y países, el cumplimiento con la demanda, protegen la posición de las empresas dominantes (Vargas y otros, 2016).

Cuadro 4
Tipos de medicamentos según protección de la propiedad intelectual

	Drogas químicas	Drogas biológicas
Originales o innovadores	Original: medicamento patentado —de base química o biológica— que fue desarrollado y registrado cumpliendo con las pruebas preclínicas y clínicas.	
Imitaciones	Genérico: medicamento que ha demostrado equivalencia al producto original cuya patente ha expirado. Se obtienen copias exactas al original mediante síntesis química. Tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica. Han demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia.	Biosimilares: medicamento similar a otro de origen biológico cuya patente ha expirado. Se obtienen por técnicas biotecnológicas, no es posible obtener copias idénticas. El medicamento biosimilar y el de referencia se utilizan generalmente a las mismas dosis y por la misma vía para tratar la misma enfermedad y han de haber evidenciado similitud con el producto de referencia en: calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia.

Fuente: Elaboración propia en base a Villamañón y otros, 2016.

Así, en la industria biofarmacéutica, como en la farmacéutica en general, los productos y mercados se diferencian entre aquellos que cuentan con protección jurídica vigente a través de patentes y aquellos cuyo plazo de protección ha caducado. Una vez que la patente caduca, los costos de I+D para la producción de ese medicamento que enfrenta una empresa competidora se reducen a la adaptación de lo prescripto en la patente. Asimismo, los procedimientos pre clínicos y parte de las etapas de desarrollo clínico se exoneran, o se reemplazan por pruebas de equivalencia terapéutica (véase el diagrama 2). Eso hace que disminuyan las barreras a la entrada en las fases aguas arriba de la cadena.

No obstante, como permite apreciar el diagrama 2, el desarrollo de biosimilares es un proceso complejo que demanda capacidades de ingeniería reversa y aprendizaje en el desarrollo de productos. La imitación del producto implica desarrollar un fármaco que sea suficientemente similar al original en términos de calidad, eficacia y seguridad. A diferencia de los fármacos de síntesis química, los medicamentos biotecnológicos generalmente exhiben una alta complejidad molecular y pueden ser bastante sensibles a los cambios en los procesos de fabricación (Gutman y Lavarello 2017).

Diagrama 2
Desarrollo de una nueva droga de base biotecnológica y de un biosimilar

Nueva droga		Biosimilar	
Plazos y costos	Etapas y actividades	Plazos y costos	Etapas y actividades
Entre 8 y 12 años Entre 500 y 1000 millones de dólares	Identificación, validación y optimización de la molécula objetivo	Entre 7 y 8 años Entre 40 y 100 millones de dólares	Secuenciamiento de la molécula original Construcción del vector Desarrollo de cultivos celulares Métodos analíticos
	Pruebas preclínicas Pruebas clínicas Farmacovigilancia Aprobación		Métodos analíticos. Pruebas preclínicas y pruebas clínicas abreviadas Aprobación del producto
	Clonado, ampliación y selección Bioprocesamiento del principio activo Purificación y formulación Pruebas de estabilidad		Clonado, ampliación y selección Bioprocesamiento del principio activo Purificación y formulación Pruebas de estabilidad
	Comercialización		Comercialización

Fuente: Elaboración propia en base a Gutman y Lavarello, 2017:6.

La reproducción del fármaco original requiere capacidades para poder replicar la molécula mediante la secuenciación del ADN. También requiere experiencia en capacidades analíticas de laboratorio, biológicas y químicas, para asegurar que la molécula biosimilar tenga las mismas características que la original en varias etapas de los procesos de innovación y fabricación. Además, lograr una molécula similar en la etapa de laboratorio no asegura su eficiencia productiva. El desarrollo del cultivo implica la selección de aquellos clones cuya secuenciación de ADN codifica mejor las características y funciones de la proteína. Finalmente, las etapas de fabricación aguas arriba y aguas abajo implican saber qué combinación del sistema de expresión, método de bioprocesamiento y sistema de purificación se puede adoptar (Gutman y Lavarello, 2017).

Por otro lado, según plantean Gutman y Lavarello (2017) a partir del caso argentino, las verdaderas barreras de entrada a los mercados internacionales son los complejos requisitos regulatorios que se establecen una vez que la protección de la patente original ha expirado. A medida que los requisitos de aprobación y la tecnología evolucionan conjuntamente, solo aquellas empresas que pueden gestionar tanto el aprendizaje legal como tecnológico pueden beneficiarse del vencimiento de la patente en curso.

Posiblemente, en línea con lo antes planteado, el desarrollo de biosimilares pueda generar nuevas demandas por servicios de I+D y otros servicios de alta especialización, entre otros estudios clínicos de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Desde hace ya más de una década, la industria biofarmacéutica se enfrenta al vencimiento de los derechos de explotación otorgados por las patentes a las primeras generaciones de biofármacos; a partir de lo cual se abre la posibilidad de participación en mercados de genéricos y similares. En ese marco, el desarrollo de los biosimilares (véase el cuadro 5), medicamentos biológicos de acción terapéutica similar a los medicamentos patentados, ha sido estudiado en países en desarrollo como una alternativa posible para la construcción de capacidades productivas y aumento de la producción de valor económico, y, también, para garantizar el acceso a medicinas de alta complejidad a la población nacional (Lavarello y otros, 2020; Meirelles y otros, 2020).

C. Tres fases de la CGV-Biofarma

1. Actividades “aguas arriba” de la cadena

Conceptualmente, no como determinante económico, la cadena de valor de biofarmacia comienza en actividades de I+D. Esa fase abarca las etapas de investigación aplicada a la comprensión de las causas de las enfermedades, qué células son afectadas y cómo afecta la dolencia la actividad o no de determinados genes. A su vez, implica la comparación de células sanas y enfermas, qué proteínas presentan y cómo tratarlas. Esta etapa implica una amplia variedad de técnicas y habilidades, que requieren de inversión sostenida para su funcionamiento. Por ejemplo, cultivo de células, capacidades de bioinformática, uso y eventualmente desarrollo de biomarcadores para medir el funcionamiento celular y lo que se denomina como proteómica, que permite comprender la actividad de las proteínas (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016).

Además de que parten de estructuras más grandes y complejas, los biofármacos se diferencian de los fármacos químicos porque su producción se basa en métodos menos predecibles y conocidos, a partir del cultivo celular o la modificación de microorganismos (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016). Por otra parte, estas medicinas no son fácilmente digeribles por vía oral para el cuerpo humano, teniendo que ser suministradas en general como inyectables, lo que supone requerimientos más complejos para el soporte de la droga que se reflejan en particular en el proceso de escalado y producción.

Esas características demandan fuertes inversiones en I+D dedicada a nuevos productos, que en las empresas farmacéuticas y biotecnológicas internacionales alcanza alrededor del 20% de las ventas anuales (Evaluate Pharma, 2020). La investigación sobre medicamentos y tratamientos innovadores se caracteriza por ser a largo plazo, de alto riesgo y costosa. El descubrimiento de una molécula objetivo suele demandar varios años. A su vez, desde el momento en que se patenta una molécula objetivo, pueden pasar de 10 a 13 años antes de que un medicamento esté disponible. Esto se debe a los diversos pasos que un medicamento potencial debe atravesar para lograr la aprobación reglamentaria final, desde la investigación preclínica hasta las tres fases de los ensayos clínicos, después de lo cual las negociaciones de precios y reembolsos suelen demorar más el acceso.

El alto riesgo de la innovación biofarmacéutica se aprecia en que solo 1 o 2 de cada 10.000 moléculas cumplen todo el proceso hasta convertirse en un medicamento o tratamiento innovador accesible para los pacientes. Por lo tanto, las empresas que desarrollan nuevos medicamentos buscan que un medicamento exitoso recupere no solo los costos de I + D del desarrollo del medicamento en sí, sino también los costos de los demás intentos fallidos y compensar a los proveedores de capital por el riesgo que han asumido con sus inversiones (Berdén, 2020). Estas características encarecen el desarrollo de nuevos medicamentos y tratamientos, se estima que el costo de la I + D para una nueva entidad biológica era de USD 1.900 millones en 2014 (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Las empresas que actúan en el área suelen clasificarse entre las dedicadas a biotecnología (DBF por su sigla en inglés) y empresas farmacéuticas diversificadas que integraron a su portafolio productos biológicos (Gutman y Lavarello, 2010). Estudios pioneros sobre la industria biofarmacéutica identificaban a las DBF, frecuentemente pequeñas empresas surgidas a partir de nuevos descubrimientos, como originadores

o creadores de novedad (Orsenigo, 2001), y a las grandes empresas, que en su comienzo siguieron una estrategia de observar y esperar, como aquellas que cumplían el rol de difusoras y productoras. Más adelante, la maduración de la tecnología biológica en la producción de ciertos bienes y un intenso proceso de consolidación patrimonial mediante fusiones y adquisiciones, así como de alianzas y contratos de producción offshore, han diversificado esos roles y han aparecido nuevos tipos de empresas.

Entre esas destacan las denominadas organizaciones de investigación por contrato (CRO por su sigla en inglés), que tienen participación creciente en las fases preclínicas y clínicas, y que, por su propia forma de organización, articulan vínculos con otros proveedores.

Es importante tener presente que, según análisis recientes, durante la pandemia de COVID-19, en la CGV-Biofarma no se registraron fusiones y adquisiciones en número y volumen de negocios como se venían observando en los años anteriores. Por el contrario, se observa un aumento de estrategias de cooperación entre empresas que cumplen diferentes funciones dentro de la CGV-Biofarma, pero también alianzas entre empresas competidoras. La compleja y repentina demanda de vacunas obligó a estas empresas a responder en calidad y volumen en poco tiempo, lo que podría haber activado este tipo de estrategias (Chanel, 2021; Pategou, 2020; Robke y otros, 2020).

Luego de la etapa de investigación, la fase de desarrollo y escalado comienza una vez que la droga candidata es identificada. Esta etapa incluye las pruebas preclínicas de inocuidad y seguridad, previas al testeado en seres humanos. Más adelante, las pruebas clínicas en humanos comienzan luego de los test preclínicos e incluyen tres fases orientadas a testear la seguridad y eficacia de la droga. Los ensayos clínicos son la etapa que demanda mayor tiempo y recursos en el proceso de desarrollo de medicinas. Estas actividades insumen más de la mitad de los gastos de I+D que requiere el desarrollo de un medicamento (Vargas y otros, 2016).

Junto con el proceso de expansión y globalización de la industria biofarmacéutica se han expandido las CRO que coordinan y llevan adelante los ensayos e investigaciones clínicas y preclínicas, así como las actividades finales de fármaco vigilancia. Las CRO son usualmente contratadas por una empresa farmacéutica o una DBF, en algunos casos por organizaciones públicas o consorcios internacionales, para gestionar los ensayos clínicos, junto con múltiples actividades para apoyar el desarrollo del medicamento. Las pruebas clínicas requieren capacidad de articular actividades complejas que van desde el diseño de protocolos para realizar los ensayos clínicos de acuerdo con los estándares internacionales, hasta la preparación de los materiales para presentar la solicitud de registro ante la agencia correspondiente (Stone, 2020). En ese sentido, un entrevistada que se desempeña en una CRO regional, definía el trabajo de estas organizaciones según su capacidad de cumplimiento de complejos protocolos técnicos en un esfuerzo de logística de personas —pacientes, médicos e investigadores— y materiales —drogas en desarrollo, equipamiento e instalaciones— en múltiples lugares a la misma vez.

Así, si bien las grandes empresas del sector son capaces de integrar verticalmente estas actividades, eso resulta cada vez más complejo y menos frecuente. Las CRO se vinculan mediante contratos formales, como un proveedor independiente de conocimiento especializado, que busca facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos, más rápido y más eficientemente. Estas organizaciones ofrecen la gestión completa y, en algunos casos mediante contratos “llave en mano” de todo el proceso de pruebas clínicas que una droga debe cumplir en diferentes partes del mundo, atendiendo los diferentes marcos regulatorios. Eso incluye etapas que requieren necesariamente de procesos de *offshoring* que permitan cubrir las muestras globales de las pruebas clínicas.

Algunas CRO brindan servicios integrales en múltiples áreas (véase el cuadro 5) para un conjunto amplio de clientes. Otras CRO, denominadas “de nicho”, se especializan en áreas específicas o en ciertos tipos de clientes. Así, se forman redes de contratación y subcontratación que demandan servicios de múltiples empresas, por ejemplo, empresas locales acreditadas en administración de pruebas clínicas, o instituciones de investigación especializadas en el tema. Ese tipo de redes suelen tener estructuras jerárquicas, pero demandan interacción fluida y altas capacidades. Como destacan entrevistados del sector empresarial y académico, para las empresas e instituciones que actúan en

países como Uruguay, la vinculación con este tipo de organizaciones puede ser una forma de inserción en la cadena de valor, pero, también, una forma de acceso a conocimientos y experiencias que permitan crear nuevas capacidades.

No obstante, desde la perspectiva de Uruguay, es importante destacar la necesidad de trabajar en la selección de nichos específicos de acuerdo con las capacidades nacionales. Por ejemplo, en las CRO dedicadas a actividades de pruebas preclínicas, la escala de operación se convierte en un factor central de competitividad, dados los altos costos operativos y la infraestructura física.

Cuadro 5
Principales servicios prestados por las CRO

Transferencia de experiencia en investigación en química y biológica
Asistencia en etapas de formulación de nuevos compuestos
Gestión de proyectos
Diseño y construcción de bases de datos genéticos y poblacionales
Reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos
Gestión de datos de ensayos clínicos
Entrada y validación de datos
Codificación de medicamentos y enfermedades
Informes de calidad y métricas
Informes de seguridad y eficacia
Formación de opinión en comunidades relevantes
Evaluación y presentación a la agencia reguladora

Fuente: Elaboración propia en base a Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016. (2016) y Stone (2020).

Finalmente, vale resaltar que, más allá del desarrollo de este tipo de organizaciones, las grandes farmacéuticas y las grandes DBF siguen siendo los principales agentes empresariales de la industria biofarmacéutica. Las principales tendencias en participación de mercado indican una concentración creciente por parte de las mayores empresas del segmento, con la paulatina pérdida de espacio de las empresas más pequeñas.

2. Eslabones aguas abajo de la CGV-Biofarma

Antes de empezar la etapa de manufactura de la droga (principio activo) se requiere la aprobación de parte de la entidad reguladora competente. Una vez completada la aprobación sanitaria, la producción en gran escala se hace mediante una matriz para el cultivo celular que contiene el gen identificado para producir la proteína en particular y las células que la reproducirán. Luego, la proteína debe ser aislada y purificada. Esto supone el uso de biorreactores cada vez mayores, lo que obliga a controlar los efectos por cambios en la escala.

Como ocurre con la etapa de desarrollo y escalado a través de las CRO, la producción de biofármacos se ha deslocalizado mediante las denominadas organizaciones de producción por contrato (CMO por su sigla en inglés). Este tipo de organización provee servicios globales de manufactura a gran escala, lo que permite que las empresas desarrolladoras (DBF y farmacéuticas diversificadas) mantengan el control del proceso de desarrollo de un nuevo producto sin tener que realizar las inversiones en bienes de capital necesarias para la manufactura.

Estas transformaciones han afectado notoriamente el mapa de las actividades de manufactura en la industria biofarmacéutica. A fines del siglo XX la capacidad de manufactura de biológicos a gran escala se concentraba fuertemente en EEUU y Europa Occidental. Según datos de 2017 (véase el cuadro 6);

esas regiones dan cuenta de alrededor del 60% de la capacidad global de manufactura de biológicos, Asia cuenta con algo más de un 25% de la capacidad de manufactura, y América Latina, principalmente Brasil, cuenta con una capacidad nada despreciable de producción.

En un proceso oligopólico típicamente schumpeteriano de búsqueda de rentas vía innovación, mantener un nicho de mercado requiere reducir los tiempos de producción. Amenazas de nuevos competidores a través de nuevas drogas aprobadas por la entidad reguladora, innovaciones radicales en la terapia o la competencia de biosimilares, presionan a las empresas establecidas a reducir los tiempos, lo cual puede significar cambios sustantivos en los beneficios obtenidos (Baaj y otros, 2017).

Cuadro 6
Capacidad global de manufactura de biofármacos, 2017
(En porcentajes)

América del Norte	36,60
América Latina	6,50
Europa occidental	25,90
Rusia y Europa del Este	2,80
China	8,50
India	8,10
Japón y NICs	9,60
África	1,40

Fuente: Elaboración propia en base a Baaj y otros, 2017:6.

En ese marco, vuelven a ganar relevancia las organizaciones dedicadas a la manufactura (CMO) que sean capaces de reducir los costos en la etapa de producción a la vez que garantizar la calidad de la producción de medicamentos en cultivos celulares (Baaj y otros, 2017). Los países del este asiático han tenido un crecimiento significativo, a través de diferentes estrategias, siempre asociadas a grandes inversiones coordinadas entre el Estado y agentes privados. El caso de la República de Corea es un ejemplo de inserción tardía, aguas abajo en la CGV biofarmacéutica. Siguiendo la estrategia de desarrollo que ha caracterizado a ese país, mediante fuertes asociaciones público-privadas se crearon dos de las principales CMO a nivel global (Ferraro, 2017; Song and Shin, 2019). También países europeos como Irlanda y Austria se han incorporado de esta manera en la CGV-Biofarma, compitiendo con grandes proveedores asiáticos, principalmente explotando las fortalezas en cumplimiento de regulaciones europeas y cercanía de mercados (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016).

La CGV-Biofarma representa potenciales oportunidades para países emergentes, por la diversificación de los portafolios de productos y la posibilidad de inserción aguas arriba de la cadena. Probablemente, no como proveedores de productos patentables para el desarrollo de una nueva molécula, donde los costos y riesgos del modelo de negocios basado en ciencia han mostrado ser prohibitivos (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016), sino como proveedores de servicios e I+D en las redes de desarrollo de producto o como productores de biosimilares (véase el diagrama 1). En ese sentido, Baaj y otros (2017) preveían que la evolución de la manufactura de biológicos, dada la irrupción de los biosimilares, la demanda de producción de *orphan drugs* y la *customización* de la producción por nuevas terapias dirigidas, va a demandar capacidad de manufactura descentralizada y en volúmenes menores que los que requieren para operar eficientemente los grandes productores mundiales (Baaj y otros, 2017).

“Aguas abajo”, la CGV-Biofarma se completa con los eslabones de empaqueo y distribución, que culminan en la llegada de las soluciones terapéuticas a los pacientes. Sin llegar a considerar los canales de venta y distribución minorista —farmacias, sistema de salud, médicos— este informe analiza las actividades de distribución a nivel global y regional para la industria biofarmacéutica.

Los reportes de empresas internacionales coinciden en la observación de dos tendencias de sostenido crecimiento: la ampliación del valor del negocio de logística de biofarmacéutica —alrededor de 90.000 millones de USD para 2020, con un crecimiento previsto de alrededor del 4% anual (The Business, 2021)— y, asociado a ello, el progresivo crecimiento del segmento de biológicos que presenta mayores exigencias de empackado estéril y, principalmente, controles y aseguramientos de la cadena de frío. Esa es una consecuencia directa de la expansión de los medicamentos biológicos que, así como exigen diferentes procedimientos en las fases previas de la cadena, demandan crecientemente buenas prácticas de manipulación y distribución para asegurar la calidad y eficiencia de los productos.

Estas actividades se concentran principalmente en las regiones de altos ingresos —EEUU y Europa— y en economías de rápido crecimiento, siendo las principales empresas del sector las grandes empresas de logística y transporte que desarrollaron crecientemente capacidades de transporte de drogas. Ese proceso muestra también un creciente uso de contratación o *outsourcing*, donde las principales barreras a la entrada, principalmente en economías en desarrollo, es la distancia geográfica a los mercados de destino y los costos de inversión en la infraestructura necesaria. Esos aspectos, la distancia y la infraestructura logística —que incluye la posibilidad de usar transportes multimodales adecuados— afectan críticamente las ganancias de estas actividades, con pérdidas de decenas de millones de dólares.

III. Actividades de biofarmacéutica en el Uruguay

Si se repasa la extensa literatura sobre el desarrollo de la industria biofarmacéutica a nivel internacional se aprecia cómo las barreras a la entrada se fueron consolidando a medida que se consolidaba la industria biofarmacéutica. En los inicios, esta industria se concentró principalmente en Estados Unidos, liderada por el surgimiento de nuevas firmas de base tecnológica, varias de las cuales se transformaron en nuevas DBF de escala mundial. En ese país, el desarrollo de la biotecnología se basó en un enorme sistema institucional de protección jurídica, monetización, financiamiento y comercialización del conocimiento (Pisano, 2006). Más adelante, con la expansión de la biotecnología, se observa el desarrollo de productos biológicos en grandes empresas farmacéuticas ya establecidas. La difusión de ese tipo de industria se dio en economías con alta productividad de la fuerza de trabajo que incluye una fuerte participación de trabajadores con formación terciaria y de cuarto nivel (doctores en empresas).

Nuevos jugadores globales han aparecido desde los denominados países emergentes, que participan en todos los eslabones de la cadena (Baaj y otros, 2017; Song y Shin, 2019). India y China, siguiendo estrategias diferentes de regulación y de producción, asentaron el desarrollo de la industria biofarmacéutica en las dimensiones de su mercado interno y en bajos costos de producción, con fuertes políticas industriales y una decidida estrategia exportadora (Reynolds, Zylberberg y Del Campo, 2016). Asimismo, se observa la relativamente reciente emergencia de países asiáticos de alto crecimiento, también con estrategias muy variadas de inserción en la CGV-Biofarma, pero, como en todos los casos, basados en alta inversión en capital humano y políticas públicas activas (Song y Shin, 2019).

Entre los países de América Latina destaca el caso de Cuba, que ha seguido una estrategia liderada por empresas estatales (Martínez y otros, 2020). Por diferentes razones institucionales y económicas, el caso cubano no resulta un punto de referencia (*benchmark*) para posibles estrategias en Uruguay. Existe también un importante desarrollo de la industria biofarmacéutica en Argentina, basado en la enorme tradición en investigación en ciencias de la vida de ese país y en un mercado más de diez veces mayor que el uruguayo (Gutman y Lavarello, 2010). Por otra parte, el caso brasileño ha sido considerado un *benchmark* regional. Sin embargo, la experiencia de desarrollo de la industria biofarmacéutica en Brasil es también difícilmente aplicable en su globalidad como referencia para Uruguay. En primer lugar, porque la capacidad de I+D y producción del sistema de innovación brasileño en biofarmacéutica está basada en organizaciones públicas y en redes público privadas de investigación y producción de nivel mundial y en empresas que, aun siendo pequeñas para el mercado global (Vargas y Bianchi, 2014), son

capaces de proveer un mercado más de cincuenta veces mayor que el uruguayo. En segundo lugar, el período de mayor desarrollo de la industria biofarmacéutica brasileña coincidió con la expansión del sistema público de salud, que garantizaba una demanda sostenida de la producción local desde la compra pública (Vargas y otros, 2016).

En ese contexto, parece difícil identificar un caso que pueda servir de *benchmark* para Uruguay. Asimismo, resulta claro que las estrategias de participación de Uruguay en la CGV-Biofarma deben considerar mecanismos específicos que permitan superar las barreras a la entrada en cada segmento de la cadena.

Las características tecnológicas y la creciente demanda, hacen prever que la industria biofarmacéutica se desarrolle en múltiples actividades de alto valor agregado. Empresas y organizaciones uruguayas ya participan en algunas de ellas (Uruguay XXI, 2019), ampliar la participación y mejorar la posición en la cadena implican desafíos para las capacidades de innovación tecnológica, de producción y de comercialización.

Esos desafíos enfrentan restricciones asociadas a la ubicación geográfica de Uruguay (*remoteness*) y al reducido tamaño del mercado y de la capacidad productiva (*smallness*) (Criscuolo, Onugha, y Varela, 2014). Uruguay es un país pequeño, que se ha mantenido en el rango de ingresos medios, ubicado a largas distancias de los centros económicos más dinámicos. El Estado nacional y los agentes privados tienen escasa incidencia en el corto plazo sobre estas características que afectan la participación de Uruguay en cualquier CGV. No obstante, de manera más o menos explícita se han elaborado estrategias orientadas a desarrollar capacidades que permitan mitigar el efecto de esas restricciones. Esas estrategias, en muchos casos fueron implementadas mediante mecanismos de cooperación público privada, como muestra la experiencia del Instituto Uruguay XXI.

Asimismo, dadas las recientes transformaciones en la producción y en los modelos de gobernanza en diferentes eslabones de la CGV-Biofarma, parece factible pensar en estrategias focalizadas de inserción en los diferentes eslabones de esa cadena. Por ejemplo, las transformaciones en el uso de grandes bancos de datos y recursos de bioinformática, así como el desarrollo de la investigación clínica a nivel global, abren oportunidades para la participación en los segmentos de I+D de la cadena. En los eslabones de manufactura y distribución, la capacidad desarrollada por el país para captar IED y generar condiciones adecuadas para la operativa logística, permiten conjeturar la posibilidad de nuevos emprendimientos logísticos, y, eventualmente, de manufactura, que centren su actividad en biofármacos como hoy lo hacen en farmacéutica tradicional.

A. Uruguay: actores y capacidades en I+D, desarrollo y escalado

Una de las principales fortalezas relativas de Uruguay, que destacan tanto los trabajos previos como los entrevistados, refiere al desarrollo del sistema de innovación en ciencias de la vida. Si bien, las actividades de salud humana han tenido un desarrollo relativamente menor que las actividades relacionadas con la biotecnología agroalimentaria, el país cuenta con una comunidad de investigación relativamente grande en el área, distribuida en varios centros de investigación y con una oferta de formación de tercer nivel en crecimiento durante los últimos años (Uruguay XXI, 2019).

Asimismo, existen en Uruguay algunas DBF y centros de investigación que comercializan actividades de I+D para el desarrollo de vacunas y biofármacos, y producen kits de diagnóstico (Bianchi, 2014). El ecosistema de ciencias de la vida para salud humana cobró gran notoriedad durante la pandemia de COVID-19, cuando estos actores reaccionaron rápidamente a la demanda de conocimientos para atender la situación sanitaria, disponibilizando laboratorios, conocimientos y horas de trabajo, para las tareas de recolección de muestras y testeos (Rodríguez y otros, 2020).

Como ocurre en todas las áreas en Uruguay, las actividades de I+D en biotecnología y biofarmacéutica están fuertemente concentradas en el sector público. Instituciones públicas—Universidad de la República (UDELAR); Instituto Pasteur (IPM); Instituto Clemente Estable (IIBCE); Centro Uruguayo de Imagenología

Molecular (CUDIM)—, cubren diversas áreas en la fase de investigación inicial para el descubrimiento de nuevos diagnósticos o tratamientos. En las fases iniciales del desarrollo, donde comienzan los estudios preclínicos, las principales capacidades de Uruguay se encuentran también en el sector público, principalmente en la UDELAR y el IPM (Rodríguez y otros, 2020). Una de las barreras a la entrada en ese segmento es el cumplimiento de las exigencias sanitarias para operar a nivel global. En particular, en las fases preclínicas, para que los resultados sean válidos y por lo mismo tengan valor económico, se requiere la certificación de buenas prácticas de laboratorios. En Uruguay, solamente cuenta con esa certificación un laboratorio del IPM.

Los desafíos para participar en las etapas de I+D y escalado de la CGV-Biofarma son muchos y complejos para cualquier país. En este informe se destaca la necesidad de identificar demandas que sean sostenibles, y de acceso factible en diferentes segmentos o redes asociadas a segmentos de la CGV-Biofarma.

Asimismo, es necesario acompañar la promoción de emprendimientos de base biotecnológica con la incorporación activa en redes de mayor escala. Esto es particularmente importante en las fases de mayor riesgo tecnológico, principalmente la fase de I+D, ya que, dada la baja probabilidad de éxito de que una droga candidata alcance el mercado, concentrarse en una línea de producción muy restringida, porque los recursos de pequeñas empresas u organizaciones no permiten diversificar, suele implicar mayores riesgos que participar en redes de I+D.

Considerando las principales tendencias de la CGV-Biofarma en las etapas de manufactura, aparece, nuevamente, la posibilidad de insertarse en la producción de biosimilares. El ingreso al mercado de nuevas generaciones de biosimilares abre oportunidades para la participación de países con restricciones de escala, principalmente debido a los altos costos de I+D. Como se mostró en el diagrama 2, más arriba, una de las principales diferencias en el desarrollo de una nueva droga de base biotecnológica y un biosimilar, refiere a que para la producción de biosimilares se exoneran algunas fases de investigación preclínica y clínica. Eso implica una reducción drástica de las barreras de entrada que puede permitir la participación de pequeñas empresas desde Uruguay.

Por otra parte, como se verá en el apartado C de esta sección, el rubro terapéutico de base biológica en el que Uruguay presenta un mejor desempeño comercial es el de vacunas animales (véase el cuadro 14). Además, el país cuenta con una larga tradición de I+D, y también producción en vacunas (Niosi y Bas, 2014; Pittaluga y Snoeck, 2012). En tal sentido, tanto en las fases “aguas arriba” referido a las actividades de I+D, como también en las fases de manufactura, la producción de vacunas para salud animal y humana aparece como uno de los sectores con mayores posibilidades de desarrollo.

En este rubro, el Parlamento Nacional se encuentra estudiando y ya ha dado media sanción a la creación de un Instituto de Investigación en Vacunas para salud humana y animal, propuesto por la UDELAR (2021). Esa propuesta prevé una inversión inicial de alrededor de 160.000 dólares y un plan de captación de fondos nacionales y del exterior por hasta aproximadamente 15 millones de dólares entre 2022 y 2025, para construir, equipar y poner en marcha, un centro que pueda cumplir con las actividades de investigación y desarrollo y de producción de vacunas para salud animal y humana.

Según información de prensa, esta propuesta cuenta con amplio apoyo político (la diaria, 2021), en particular, en el sector de las autoridades de salud pública que debieron lidiar con la reciente pandemia de COVID -19 que veía en ella una posibilidad de construir mejores capacidades para enfrentar otros eventos de ese tipo que se puedan presentar en el futuro.

1. Sobre investigación clínica en Uruguay

En la fase de estudios clínicos, principalmente en las más avanzadas, que requieren grandes muestras, Uruguay ha enfrentado limitantes para participar asociadas a su tamaño. No obstante, los cambios en la forma de producción, el uso de grandes bases de datos coordinadas y la expansión de organizaciones especializadas en estas fases (principalmente las CRO), pueden abrir oportunidades de inserción para

Uruguay (Zambrano, Arroyo y González, 2014). En ese sentido, estudios recientes destacan que existen capacidades para realizar estudios clínicos, principalmente en el hospital universitario (UDELAR), pero también en hospitales públicos y privados. De hecho, se registran diversas actividades de investigación clínica académica en varias instituciones del país. Vale destacar las actividades y producción de resultados académicos en investigación clínica del CUDIM. Principalmente enfocados en el área de oncología y enfermedades neurodegenerativas, alrededor de un 40% de los proyectos y del 60% de las publicaciones científicas de ese centro, corresponden a investigación clínica (CUDIM, 2019).

Asimismo, los antecedentes disponibles documentan una intensa actividad de investigación clínica en ámbitos asistenciales privados (CASMU, 2019), así como otras empresas de distintas áreas de la salud y con diferentes trayectorias, incluyendo spin-off académicas y clínicas de atención médica, que desarrollan actividades de investigación clínica o servicios asociados en Uruguay (Rodríguez y otros, 2020). No obstante, los entrevistados confirman que, desde la aprobación del decreto 379/008¹, recientemente complementado mediante el decreto 158/019², la investigación clínica que incluye ensayos clínicos de drogas, prácticamente ha desaparecido en Uruguay. Esto se observa tanto para la investigación clínica comercial como para la académica.

En ese período han existido múltiples iniciativas para viabilizar la investigación clínica académica, en particular desde el Grupo Oncológico Cooperativo Uruguayo (GOCUR), proponiendo posibles adecuaciones del decreto 379/008. La acción de los investigadores académicos se centró en procurar formas de respaldo que permitiesen mitigar las barreras impuestas por los altos costos de los seguros exigidos para realizar ensayos clínicos, por un lado, procurando apoyos públicos para el respaldo financiero, como también proponiendo el uso de drogas de inocuidad ya probada en tratamientos novedosos. Existió también una iniciativa concreta de Uruguay XXI (2014) para fomentar el desarrollo de la investigación clínica comercial, con el argumento de que se trata de una actividad de alto valor agregado, generadora de empleo y con derrames para la atención sanitaria. No obstante, ambos planteos han sido desestimados. En tal sentido, los antecedentes señalan que las posibilidades de financiamiento de la investigación clínica enfrentan barreras asociadas a la demora o complejidad de los procesos regulatorios y a la escasa capacidad nacional, tanto en unidades de investigación clínica como en personal formado en esta área (Rodríguez y otros, 2020).

Considerando estos antecedentes, para este informe se consultó a empresarios, profesionales, investigadores clínicos académicos y a la Comisión de Ética de la Investigación del Ministerio de Salud Pública. De la ronda de entrevistas surge un conflicto de intereses explícito entre profesionales y empresarios que desean desarrollar actividades de investigación clínica financiada por empresas farmacéuticas y la comisión reguladora. En paralelo, los investigadores académicos muestran su preocupación sobre las trabas para la investigación clínica.

Se trata de un área extremadamente compleja, respecto a la cual el autor de este informe dista de ser experto. No obstante, es posible hacer explícitos algunos de los problemas que aparecen, como una contribución a su posible solución. El desarrollo y aprendizaje de actividades de investigación clínica parece una condición necesaria para una estrategia de inserción aguas arriba en la GVC-Biofarma.

Según la información recabada, en este momento no hay ninguna CRO trabajando en ensayos clínicos en Uruguay. Sí hay algunas CRO uruguayas trabajando desde Uruguay para otros países. Pero éstas no trabajan en Uruguay porque, según relatan varios entrevistados, los plazos muy dilatados y la incertidumbre sobre la aprobación de los protocolos de investigación desalientan a los inversores. De hecho, varios entrevistados señalan el caso de una empresa multinacional que tenía previsto el inicio de esta actividad, pero descartaron la misma porque la aprobación del protocolo se demoró casi un año.

¹ <http://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/379-2008>.

² <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/158-2019>.

De manera muy esquemática, la realización de ensayos clínicos de drogas experimentales en fases II y III con humanos, requiere en Uruguay la aprobación del comité de ética de la institución donde se realizará la investigación³, de la Comisión Nacional Honoraria de Órganos y Tejidos, y, finalmente, de la Comisión Nacional de Ética de la Investigación. En otros países, Brasil, por ejemplo, la aprobación está a cargo de agencias de vigilancia sanitaria, que trabajan con plazos de 30 días para la aprobación de protocolos. Varios entrevistados señalaron la diferencia en los plazos de Uruguay, que dicen alcanzan a veces a un año, como la principal barrera a la entrada para Uruguay en ese tipo de actividades.

Asimismo, se señala que la ausencia de una agencia de vigilancia especializada hace recaer el trabajo de evaluación en comisiones honorarias que no cuentan con apoyo de burocracias profesionales. Este aspecto remite a un problema largamente diagnosticado en el ámbito de salud y biotecnología en Uruguay, como es el de la formación de capacidades estatales en la materia (Ferreira-Coimbra y Labraga, 2012; Bianchi, Pittaluga y Fuentes, 2018). Sin embargo, en las entrevistas se destaca la fragilidad de los comités de ética institucionales, que no son priorizados dentro de la institución y que no tienen la formación para trabajar adecuadamente en este campo.

Si bien este tipo de barreras, tanto la disminución de los plazos de aprobación, como la creación de burocracias capacitadas parecen no requerir grandes transformaciones ni inversiones muy onerosas en relación a los montos que se manejan en el sector, las mismas aparecen como barreras de gran resiliencia, asociadas a procedimientos y visiones de actores involucrados.

Los entrevistados que promueven la realización de investigación clínica comercial señalan, también, que los comités de ética realizan observaciones metodológicas, como la modificación de dosificación o periodicidad del suministro de ciertas drogas para ciertas patologías. De acuerdo con estos entrevistados, estas observaciones muestran escasa comprensión de los procedimientos actuales de investigación clínica en áreas especializadas. Según señalan esos actores, ese tipo de observaciones resultan incompatibles con el funcionamiento de la investigación clínica financiada por empresas biofarmacéuticas. Esas investigaciones se hacen a partir de un protocolo homogéneo que se aplica a nivel internacional para toda la muestra a testear. El mismo indica el seguimiento de determinadas metodologías estándares que, para que el test tenga valor se deben aplicar de manera idénticas en todos los casos y contextos donde se realizan.

Consultados al respecto, los integrantes de la Comisión Nacional de Ética de la Investigación (CNEI) negaron tajantemente la validez de ese diagnóstico y propusieron otras interpretaciones. Descartaron que la duración del trámite de aprobación fuera especialmente extensa en Uruguay, explicando que la CNEI trabaja con plazos de 60 días de respuesta, que en promedio se cumplen en un plazo menor. Lo que plantea la CNEI es que la demora se produce cuando se dilata la respuesta a observaciones que hace la comisión. Las cuáles, según plantearon los integrantes de la CNEI, se pueden referir a temas éticos o metodológicos. En particular, destacaron que los ensayos clínicos conducidos por la industria internacional, suelen presentar problemas de incompatibilidad con los principios orientadores de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial (2000). A su vez, destacaron problemas relacionados al seguimiento de los pacientes posterior a las pruebas y a seguros de indemnización.

En ese punto hay una clara discordancia sobre el ámbito de competencia de la comisión y los comités de ética. De parte de la CNEI se establece que cumplir con los principios de ética es simple, desde que se sigan las normas vigentes. Lo que ocurre, según esos entrevistados, es que los investigadores que proponen los protocolos no aceptan las observaciones metodológicas y por eso el trámite se demora.

De las entrevistas con actores empresariales vinculados a la investigación clínica se plantea que dichas observaciones no son legítimas, ya que los comités y comisiones de ética no tienen competencia metodológica. Además, se resalta que tales observaciones suelen mostrar desconocimiento de procedimientos y métodos de investigación clínica. Como contrapartida, de parte de la CNEI se diferencia reiteradamente la vocación científica de investigadores clínicos nacionales, de las investigaciones clínicas promovidas por multinacionales, cuestionando de hecho el componente de investigación de las mismas

³ En este momento hay 28 comités registrados: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/inline-files/CEI%20ACREDITADOS.pdf>.

por que no muestra una visión integral de la salud abocada a la generación de conocimiento y su puesta a disposición de toda la población. Sin embargo, como se mencionó antes, la normativa actual, así como la aplicación que de ella se hace, operan como barrera tanto para la investigación clínica comercial como para la investigación clínica académica.

En este punto es importante notar que otros países, principalmente europeos, han avanzado en modificaciones de la regulación que garanticen los principios éticos de la investigación clínica, al tiempo que faciliten la investigación académica. En ese sentido, varios entrevistados señalan la necesaria complementariedad de la investigación clínica académica y comercial. El argumento ofrecido es similar al que fundamenta la creación de capacidades locales junto con la interacción con fuentes internacionales de conocimiento, potencialmente aplicable a cualquier área de conocimiento o sector de actividad. No obstante, en actividades de salud humana, parecería que ese argumento cobra particular importancia, siendo que las investigaciones clínicas comerciales se hacen a nivel global, Uruguay es importador neto de biofármacos avanzados, la ausencia de investigación clínica independiente impide evaluar y monitorear ese proceso, así como buscar soluciones más accesibles a medicamentos de alto precio.

El desacuerdo planteado entre estos actores del sistema, la CNEI y los promotores de captar financiadores para la investigación clínica, va más allá de esos puntos y refleja interpretaciones opuestas sobre los objetivos y normas de referencia, así como de los aspectos económicos asociados a la investigación clínica (véase el cuadro 7).

Cuadro 7
Debate sobre promoción de la investigación clínica

Argumentos en favor de la promoción		Respuesta CNEI	Alternativa sugerida por la CNEI
Tipo	Ejemplo		
Acceso a la salud	Permitiría acceso a medicinas de última generación, que no están disponibles en el territorio nacional	Permitiría acceso a drogas no probadas Solo alcanzaría a pocos pacientes no contempla objetivos universales	Acceso a drogas previamente probadas a través de FNR
	El auge de drogas dirigidas a dolencias específicas (biofármacos) existe siempre tratamiento experimental	Siempre son drogas no probadas	
	El paciente que se integra a un protocolo de investigación clínica recibe mejor seguimiento y atención personalizada	Genera desigualdades de atención	El seguimiento personalizado debiera ser una meta universal
	Permitiría monitorear las drogas aplicadas en Uruguay a partir de la generación de conocimiento local Permitiría evaluar la posibilidad de tratamientos de menor costos	El riesgo sigue siendo alto y deben cubrirse los costos de seguros	
Actividad económica	Permitiría el desarrollo de actividades de alto valor agregado	El beneficio es apropiado exclusivamente por quienes contratan el financiamiento	No es un aspecto determinante para los objetivos de la salud pública
	Permitiría creación de nuevos empleos y mejora de capacidades	Eso debe ser atendido mediante el apoyo a la investigación clínica acorde a los principios éticos	Impulso a la investigación clínica académica, con servicios financieros de cobertura
Formación de capacidades	Existen carencias de formación en buenas prácticas de formación clínica (exigidas por la regulación) que serían brindadas de forma gratuita por los financiadores	La calidad de la formación no estaría garantizada	Existe oferta pública de formación

Fuente: Elaboración propia en base a entrevistas.

No obstante, hay aspectos observables más allá de las declaraciones, que parecen ameritar ser discutidas. Por un lado, no siempre los argumentos contrapuestos son realmente alternativas dicotómicas. No es evidente que los principios de acceso universal a la salud y las garantías de los derechos de los pacientes sean opuestos a la posibilidad de realizar estudios clínicos con fines de lucro.

Por otra parte, no participar de en investigación clínica financiada por la industria probablemente implique que no se participe de otras actividades conexas en las etapas de I+D. Específicamente, las estimaciones realizadas muestran que se trata de una actividad económica que permite altas remuneraciones y que demanda personal altamente calificado (Uruguay XXI, 2014 y 2015). La observación sobre la apropiación de los beneficios podría atenderse y regularse, por ejemplo: previendo una tasa para el financiamiento de la investigación clínica independiente o bien previendo una cuota parte de los beneficios en favor del Fondo Nacional de Recursos.

En el plano institucional, la discusión sobre contar con una agencia de vigilancia sanitaria especializada y con altas capacidades burocráticas, parece aconsejable. Si bien no es evidente que sea factible en el corto o medio plazo para Uruguay. Probablemente la discusión de la forma de regulación y de la gestión de esa regulación, sea beneficiosa para impulsar actividades de I+D relacionadas con la CGV-Biofarma, pero además para el desarrollo de la investigación clínica en Uruguay. Una integración más diversa de los comités de ética de la investigación, en línea con lo realizado en espacios más amplios que la comunidad médica, como las iniciativas de CONICYT y UNESCO (Bespali, 2019), podría propiciar el diálogo entre los actores.

La investigación clínica ha sido un debe en términos relativos en el sistema de innovación de ciencias de la vida en Uruguay (Danza 2015). Esfuerzos recientes, como el programa de investigación clínica dentro del Fondo Sectorial de Salud de la ANII⁴, o el programa de cooperación entre esa agencia y la empresa GlaxoSmithKline Uruguay⁵, mostraron la existencia de una amplia demanda por financiamiento, de parte de equipos de investigación altamente calificados. En esta área, como en cualquiera para Uruguay, incorporar financiamiento privado para la investigación y la innovación es imprescindible.

B. Uruguay: actores y capacidades en manufactura de biofármacos y principales desafíos

De acuerdo con las fuentes consultadas y los antecedentes disponibles, la industria farmacéutica en Uruguay se compone de empresas multinacionales (aproximadamente 15) que comercializan productos importados con patente vigente y alrededor de 20 laboratorios de propiedad nacional que comercializan productos nacionales, principalmente genéricos o similares⁶. Asimismo, las mediciones existentes identificaron 36 empresas que realizan biotecnología moderna en Uruguay, entre ellas 8 tienen como principal área de actuación la salud humana (Bianchi, 2014).

Como ocurrió a nivel global, la industria biofarmacéutica uruguaya atravesó un proceso de consolidación patrimonial (fusiones y adquisiciones), con creciente participación de grupos económicos regionales (véase el cuadro 8). Este fenómeno ha impulsado la creación de grandes plantas de fabricación e I+D que trabajan en regímenes de zona franca, así como la adquisición de firmas locales con capacidad de innovación por parte de grupos económicos extranjeros insertos en la cadena global. En particular, en los eslabones aguas abajo de la CGV farmacéutica (hasta el momento no de biofarmacéutica, según especificaron los entrevistados) se han instalado empresas que cumplen la fase de comercialización y logística dentro de la cadena regional.

En paralelo con el proceso de consolidación patrimonial, el sector farmacéutico nacional ha experimentado un fuerte crecimiento en el comercio exterior en los últimos años. Las exportaciones del sector aumentaron en el último año, principalmente medicamentos y vacunas, que tienen como principal destino otros países de América Latina (Lalanne, 2019; Uruguay XXI, 2020b).

⁴ <https://www.anii.org.uy/apoyos/investigacion/94/fondo-sectorial-de-salud-investigacion-clinica/>.

⁵ <https://www.anii.org.uy/apoyos/investigacion/134/fondo-sectorial-anii-gsk/>.

⁶ El número de empresas según propiedad del capital difiere según las fuentes. La Asociación de Laboratorios Nacionales (ALN) registra a agosto de 2021, 22 laboratorios asociados, pero no todos son de capital nacional. Trabajos previos (Uruguay, Gabinete Productivo, 2012b; Rodríguez-Miranda y González, 2013; Comuna, 2016; Bértola y otros, 2018; Uruguay XXI, 2019).

Cuadro 8
Adquisiciones industria farmacéutica Uruguay, 2009-2018

Año	Empresa adquirida	Comprador	Origen del comprador
2018	Genia	s/d	Brasil
2018	Lab. Celsius S.A	Roemmers SAICF	Argentina
2017	Prondil	Merck & Co	Estados Unidos
2016	Spefar S.A.	Roemmers SAICF	Argentina
2014	Fármaco Uruguayo S.A.	Medifarma S.A.	Perú
2013	Ganden S.A.	Blau Farmacéutica S.A	Brasil
2013	Lab. Santa Elena	Virbac S.A.	Francia
2013	Lab. Arama de Uruguay	OPKO Health Inc.	Estados Unidos
2012	Lab. Clausen S.A	Roemmers SAICF	Argentina
2010	Lab. Gautier	Eurofarma Labs. Ltda	Brasil
2009	Lab. Galia	Biocare S.R.L	Uruguay
2009	Lab. Herix S.A.	Biocare S.R.L	Uruguay
2009	Roche Medicines Packaging Plant	Roemmers SAICF	Argentina

Fuente: Elaboración propia en base a Uruguay XXI, 2019.

La mayoría de los trabajos anteriores disponibles (p. ej. Uruguay, Gabinete Productivo, 2012b; Rodríguez-Miranda y González, 2013; Comuna, 2016; Bértola y otros, 2018; Uruguay XXI, 2019) analizan el sector farmacéutico en su conjunto, y no ofrecen información diferenciada de los productos de ruta biotecnológica. No obstante, como característica general se observa que el grueso de las exportaciones corresponde a medicamentos envasados para venta al por menor. Asimismo, si bien varias empresas participan de las exportaciones uruguayas de productos farmacéuticos, se observa que más del 80% de las exportaciones son de empresas de origen extranjero, principalmente empresas argentinas que abastecen a la región desde Uruguay (Uruguay XXI, 2019). Asimismo, diferentes actores han invertido en tecnologías para la producción de biológicos, principalmente en la etapa de ensamblaje final —p. ej. llenado estéril de productos biológicos— pero también para la producción de bienes y servicios en base a técnicas de biología molecular, kits de diagnósticos y proteínas recombinantes (Uruguay XXI, 2019).

Los datos de comercio exterior que se desarrollan en la sección siguiente muestran que la participación de la industria nacional en la cadena de biofarmacéutica es marginal. El 8% del valor exportado por la industria farmacéutica y otras actividades de base biológica entre 2015 y 2019. A su vez, el 12% del valor importado por la industria farmacéutica entre 2018 y 2019 corresponde a biofarmacéutica (véase el cuadro 9). La participación con respecto a bienes de farmacéutica tradicional, antibióticos de base biológica (ATB) y vacunas animales, es baja, pero en línea con referencias regionales disponibles (Vargas y otros, 2016).

En ese contexto, la conjetura inicial que orientó este trabajo, y sobre la que se consultó expresamente a los entrevistados, decía que no parece probable la inserción de Uruguay en actividades de manufactura en la CGV-Biofarma. De hecho, los antecedentes sobre el sector coinciden en destacar las fortalezas de Uruguay en los eslabones iniciales de I+D preclínica y en las fases finales de logística y comercialización (Rodríguez-Miranda y González, 2012; Uruguay XXI, 2019). Asimismo, antecedentes para la región confirman que la expectativa de los empresarios sobre posibles actividades que se realicen en red, externamente a los líderes de la cadena, se concentra en esos segmentos (Silva y Caulliraux, 2016). Sin embargo, si bien la mayoría de los entrevistados aceptaron esta conjetura como válida, varios señalaron aspectos que ameritan considerar que, si bien no parece probable el desarrollo de manufactura de biológicos en el corto plazo, sí es posible en el medio o largo plazo.

Cuadro 9
Uruguay: exportaciones en valores corrientes, 2015-2019

Región	Farma tradicional			Biofarmacéutica			ATB			Vacunas Veterinarias		
	FOB (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)	FOB (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)	FOB (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)	FOB (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)
MERCOSUR	238 301,40	45,72	52,69	3 648,01	8,02	19,19	0,13	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00
Resto América del Sur	80 175,12	15,38	57,92	1 074,77	2,36	503,11	144,16	0,43	10,85	1 093,45	1,83	988,41
Centroamérica y el Caribe	44 915,95	8,62	17,49	21 260,96	46,75	243,72	2 336,62	7,04	13,30	11 189,64	18,69	11,86
América del Norte	7 282,78	1,40	58,17	1 345,67	2,96	58,83	1 529,09	4,61	5,94	254,32	0,42	44,49
Unión Europea	1 969,48	0,38	46,52	8 883,37	19,53	98,10	3 728,25	11,24	10,48	5 213,62	8,71	7,34
China	7 737,85	1,48	66 245,42	3,04	0,01	149,52		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Asia occidental y media	35 391,80	6,79	26,74	3 907,72	8,59	34,92	428,09	1,29	4,92	1 151,02	1,92	24,27
África	23 125,61	4,44	13,30	4 371,96	9,61	516,65	3 592,41	10,83	19,95	38 162,87	63,74	41,72
Australia y Oceanía	5,62	0,00	13,90	963,81	2,12	171 620,50	152,49	0,46	9,99	198,80	0,33	2,76
Países en transición y Turquía	1 206,14	0,23	3,85	14,94	0,03	225,09	12 177,77	36,71	13,73	491,20	0,82	19,15
Asia Oriental	3 869,97	0,74	211,44	7,29	0,02	18,56	45,69	0,14	4,56	610,98	1,02	196,28
India	10,07	0,00	2,72	0,00	0,00	0,00	19,35	0,06	7,20	58,33	0,10	4,99
Zonas Francas	77 218,01	14,82	7,60	0,00	0,00	0,00	9 023,06	27,20	10,41	1 452,35	2,43	6,20
Total	521 209,80	100,00		45 481,54	100,00		33 177,11	100,00		59 876,58	100,00	

Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

Desde el punto de vista económico, una de las principales inversiones recientes es el emprendimiento Parque de la Ciencias, que es un parque tecnológico que opera en régimen de zona franca y tiene como cometido principal las actividades de manufactura. El Parque de la Ciencias se creó apalancado por la radicación de la planta de Megafarma, empresa de capitales argentinos que pertenece al grupo Roemmers, que tiene también propiedad de varias empresas que operan en Uruguay. En particular, ese grupo adquirió dos de los laboratorios nacionales que más habían avanzado en el análisis de equivalencia y producción de biológicos, como son Clausen y Celsius. Desde allí opera establecimientos avanzados de producción e I+D en farmacéutica tradicional y ciertas líneas biológicas. Además, se han radicado empresas que prestan servicios a la empresa ancla. Se constata la integración patrimonial de empresas locales que habían avanzado en el desarrollo de capacidades, pero la nueva inversión en régimen de zona franca se remite, hasta el momento, a actividades poco sofisticadas de elaboración, embalaje y distribución.

En ese marco, la posibilidad de instalación de una planta de productos biológicos, si bien requeriría una gran inversión que no está en los planes actuales, no sería un emprendimiento inviable. Todos los entrevistados y los antecedentes previos destacan que el principal activo competitivo para la radicación de empresas de manufactura es el régimen de zona franca que permite exonerar tributos sobre la ganancia empresarial, en una industria donde los márgenes son muy elevados.

La producción de biológicos, principalmente biosimilares de primera o segunda generación, es una tecnología que manejan los grandes grupos farmacéuticos regionales que podrían tener interés en operar desde Uruguay bajo regímenes favorables. Esta estrategia de diferenciación en base a incentivos públicos, destacan los entrevistados, es factible porque Uruguay ha mantenido altos niveles de seguridad jurídica y respeto a los contratos. A su vez, entrevistados del sector académico destacan que la expansión del ecosistema de ciencias de la vida ofrece hoy en Uruguay la posibilidad de brindar servicios complementarios de control de calidad y pureza de biofármacos.

En Uruguay, las estrategias previamente elaboradas para el desarrollo del sector farmacéutico y biotecnológico han destacado la incorporación de biosimilares como uno de los aspectos clave (Uruguay, Gabinete Productivo, 2012a; BioUy, 2014). No obstante, análisis recientes para la región muestran que, más allá de la expiración de la patente, las barreras a la entrada para la producción de biosimilares con contenido innovador y alto valor agregado, aparecen por la complejidad de los requerimientos regulatorios exigidos una vez expirada la patente (Gutman y Lavarello, 2017; Salerno, Matsumoto y Ferraz, 2018). La maduración de tecnologías de base biológica en la industria farmacéutica, así como la diversificación y especialización de los actores (Kelley, Kiss y Laird, 2018), hacen que la participación en actividades de alto valor dependa más de innovaciones de proceso o formas de organización, que pueden ser factibles para la industria internacional que opera en Uruguay. En cierta medida, en los últimos años este proceso se observa en Uruguay, aguas abajo de la cadena farmacéutica, a través del canal de inversión extranjera directa para actividades de logística y distribución.

Es importante destacar que no se observan capacidades ni iniciativas desde la industria farmacéutica de capital nacional más allá de mantenerse en nichos de producción de fármacos de baja complejidad para proveer la demanda nacional principalmente financiada con fondos públicos a través de canales de atención de salud públicos y privados (Bértola, 2018).

Además, existe desde 2014 un subprograma de contratación pública para el desarrollo de la industria farmacéutica (Uruguay, Presidencia de la República, 2014) que prevé una reserva de mercado para la producción nacional en las compras farmacéuticas del Estado. No obstante, ese programa no prevé contraprestaciones asociadas a inversión, actividades de I+D o formación, exigiendo solamente certificaciones en normas de calidad. En ese sentido, parece aconsejable considerar el uso de la compra pública como mecanismo de incentivo a la innovación y mejora de las capacidades de producción. Aún con escasos volúmenes, hoy el Estado es el principal comprador de medicamentos y eso ofrece una gran oportunidad para el desarrollo del sector.

1. Perspectivas en la producción de cannabis medicinal

Otra rama de actividad vinculada a la producción de biofármacos, que aparece reiteradamente en las entrevistas realizadas, refiere a la explotación del cannabis con fines medicinales. La producción de soluciones terapéuticas en base a extractos vegetales ha estado en la agenda de esta área desde hace largo tiempo, en particular mediante el uso de plantas medicinales tradicionales como la marcela (Facultad de Química, 2004). Con la introducción del marco legal que regula la producción de cannabis para fines medicinales, industriales y recreativos; y declara de interés la investigación en el área⁷, la expectativa de la explotación comercial de estos productos ha crecido según manifiestan varios entrevistados.

El desafío que se plantea parece ser un problema habitual en la producción nacional, que consiste en aprovechar una ventaja institucional respecto a otros países —liberación temprana de la producción— para avanzar en la elaboración de productos más complejos que la exportación de materia prima para su procesamiento en el exterior.

De acuerdo con los entrevistados y los antecedentes disponibles (Uruguay XXI, 2020b), la producción de medicamentos es probablemente la opción de producción más compleja de las que aparecen como factibles en el corto y medio plazo en la explotación de este recurso. En Uruguay ya se comercializa una línea de medicamentos con materia prima importada de Suiza, y, si bien ha habido retrasos respecto a las perspectivas iniciales, los actores vinculados al sistema manifiestan que sigue estando abierta la posibilidad de establecer líneas de producción desde Uruguay, con participación de firmas nacionales y extranjeras. De acuerdo con informes para 2019, el mercado industrial potencial del cannabis a nivel global es de casi 10000 millones de dólares, del cual cerca de un 3% corresponde a América Latina, estimando el mercado potencial de la producción uruguaya entre 85 y 290 millones (New Frontier, 2020).

En este segmento, las principales barreras que aparecen para esta área de actividad se relacionan con la regulación de servicios financieros, la Reserva Federal de Estados Unidos prevé mecanismos de sanción para cualquier entidad bancaria que maneje fondos originados por la producción de cannabis. No obstante, esa barrera afecta a todos los productores de cannabis que operan en la zona dólar.

C. Uruguay: logística y comercialización de biofármacos

Como se mencionó antes, los datos de comercio exterior muestran que los productos biofarmacéuticos dan cuenta de una proporción muy pequeña del valor exportado e importado por la industria farmacéutica nacional.

Los mercados de destino de los diferentes bienes farmacéuticos uruguayos muestran vínculos en diversas regiones. En tal sentido, la importancia de la región y las zonas francas es muy clara para las exportaciones e importaciones de fármacos tradicionales y ATB de base biológica (véase el cuadro 9). Esto corresponde con un período en que se observa en particular el crecimiento del valor agregado nacional y del valor de los productos en tránsito a través de las zonas francas (Uruguay XXI, 2019). Como señala ese mismo estudio, las exportaciones farmacéuticas desde zonas francas han crecido alrededor de un 30% anual —en precios, no en valor agregado— en la última década, un guarismo tres veces mayor que el crecimiento de las exportaciones farmacéuticas totales.

Lo anterior se relaciona con el crecimiento de la inversión en servicios de embalaje y logística, en el marco de lo cual se han instalado en Uruguay centros de distribución regional de empresas farmacéuticas transnacionales (Uruguay XXI, 2020a). La empresa alemana Merck, por ejemplo, además de actividades de distribución y logística ha localizado en la Zona Franca de Montevideo su centro de gestión de finanzas y recursos humanos para la región. Otro jugador mundial en el mercado farmacéutico, la firma de origen británico AstraZeneca, ha localizado su centro de distribución regional a través del Aeropuerto de Carrasco,

⁷ El marco legal vigente puede consultarse en el sitio institucional del Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA): <https://www.ircca.gub.uy/leyes/>.

en régimen e aeropuerto libre de cargas fiscales.

Por otra parte, los mercados de destino de los diferentes bienes farmacéuticos uruguayos permiten apreciar los efectos de la localización geográfica remota, pero con vínculos en diversas regiones. En tal sentido, la importancia de la región y las zonas francas es muy clara para las exportaciones e importaciones de fármacos tradicionales y ATB de base biológica, mientras que los biofármacos muestran una participación especialmente importante de Centroamérica y la UE en sus exportaciones. Asimismo, vale destacar la importancia del mercado africano para las vacunas de uso veterinario (véase el cuadro 9).

En las importaciones del sector farmacéutico se aprecia una mayor concentración de productos extra regionales, principalmente europeos (véase el cuadro 10).

Los antecedentes sobre el sector destacan el uso del régimen de tránsitos que hace la industria farmacéutica en Uruguay, principalmente como herramienta logística, para actuar desde Uruguay como centro de distribución. En ese sentido, los entrevistados coinciden en señalar un conjunto de regulaciones, como el propio funcionamiento de las zonas francas, puertos y aeropuerto libres, depósito aduanero y admisión temporaria, que mejoraron las ventajas competitivas del país en logística, en particular, el tipo de logística requerido en la industria farmacéutica. La infraestructura portuaria y aeroportuaria, así como la localización de Uruguay en relación a las grandes urbes de la región, favorecieron ese proceso. Vale notar que no hay evidencia de que este tipo de mecanismos hayan afectado acuerdos en el marco del Mercosur.

En el marco de las iniciativas públicas para promover las actividades logísticas orientadas a la región, se destaca también la creación del Instituto Nacional de Logística (INALOG) en 2010, que coordina las iniciativas y requerimientos públicas y privadas en la materia. Los entrevistados provenientes del sector empresarial destacan la importancia de contar con ese instituto, al tiempo que demandan mayor protagonismo del mismo. Principalmente en la coordinación de un régimen de promoción y regulación de las actividades de logística, que evite contraposiciones o inequidades entre los diferentes regímenes actualmente previstos. La logística para la distribución y comercialización de medicamentos es altamente compleja y costosa, la coordinación de incentivos y regulaciones podría permitir aminorar costos con consecuentes mejoras competitivas.

En línea con lo desarrollado en las secciones anteriores, parecería que los avances recientes, principalmente vía esfuerzo público en la promoción de la inversión e IED, en esos segmentos de la CGV-Biofarma, pueden permitir la inserción y *upgrading* en esa cadena. Estrictamente, parecería que Uruguay debiera abocarse a una estrategia de inserción en biofarmacéutica basada en el uso de los mecanismos de promoción industrial y de zonas francas aguas abajo de la cadena. Ese tipo de inserción podría generar mayor valor agregado en la medida que se articule con actividades de I+D y servicios especializados aguas arriba, como, por ejemplo, a través de la promoción de la investigación clínica.

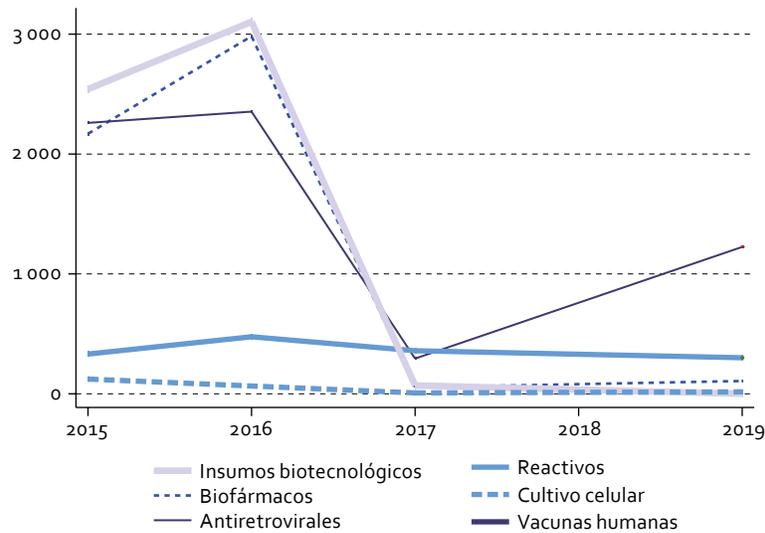
Cuadro 10
Uruguay: importaciones en valores corrientes, 2018-2019

Región	Farma tradicional			Biofarmacéutica (Solo NCM 30)			ATB			Vacunas Veterinarias		
	CIF (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)	CIF (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)	CIF (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)	CIF (suma) (en miles de dólares)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en dólares)
MERCOSUR	121 989,10	29,73	46,73	6 411,38	10,52	27,67	5 849,87	43,04	12,46	6 127,73	29,60	86,69
Resto América del Sur	10 421,88	2,54	20,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,85	0,71	0,00	11,78
Centroamérica y el Caribe	6 868,01	1,67	54,37	3,41	0,01	284,04	1 432,06	10,54	0,00	104,82	0,51	30,21
América del Norte	52 382,06	12,77	174,36	15 958,75	26,18	241,56	671,57	4,94	45,91	5 955,54	28,76	104,70
Unión Europea	182 837,80	44,56	302,76	34 342,79	56,34	301,91	3 534,24	26,00	120,68	7 593,97	36,68	197,35
China	15 650,29	3,81	971,99	31,14	0,05	25,38	1 021,85	7,52	40,68	479,15	2,31	12,22
Aisa occidental y media	0,22	0,00	16,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
África	661,45	0,16	9,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00	26,83
Australia y Oceanía	1 371,91	0,33	130,03	24,43	0,04	48,00	20,59	0,15	13,42	165,62	0,80	1 090,98
Países en transición y Turquía	100,23	0,02	151,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Israel	180,73	0,04	180,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Asia Oriental	6 781,71	1,65	210,74	1 762,79	2,89	7,54	579,17	4,26	34,14	188,56	0,91	97,17
India	8 869,31	2,16	55,90	2 340,53	3,84	41,74	471,30	3,47	355,10	0,00	0,00	0,00
Zonas Francas	2 232,97	0,54	227,36	78,84	0,13	19,40	10,79	0,08	2,84	87,93	0,42	14,47
Total	410 347,66	100,00		60 954,06	100,00		13 591,44	100,00		20 704,26	100,00	

Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

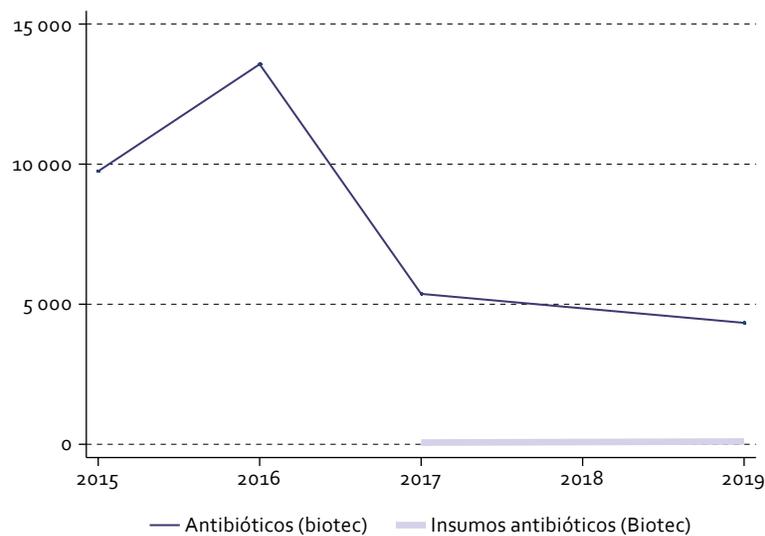
La evolución de las exportaciones según tipo de producto de base biológica muestra una trayectoria similar, con una caída significativa en 2017 (véanse los gráficos 2 y 3), excepto en el caso de las vacunas de uso animal que mantienen un crecimiento expresivo. Vale notar que la producción de vacunas animales enfrenta menores riesgos y complejidades en la elaboración del producto final que la producción destinada a uso humano, pero demanda conocimientos avanzados que pueden participar en la producción de otros productos dentro de la CGV-Biofarma.

Gráfico 2
Exportaciones biofarmacéuticas, valores corrientes, 2015-2019
(En miles de pesos)



Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

Gráfico 3
Exportaciones de ATB, valores corrientes, 2015-2019
(En miles de pesos)



Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

Gráfico 4
Exportaciones de vacunas para uso animal, valores corrientes, 2015-2019
(En miles de pesos)



Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

Como muestra el cuadro 11, el principal rubro en las exportaciones de productos biofarmacéuticos corresponde a sueros y fracciones de sangre. La estrategia de mejora en la posición del país en la CGV-Biofarma debería apuntar a potenciar la producción de bienes más complejos. Por su parte, Uruguay importa principalmente, en valor, fármacos patentados de alto costo, adquiridas a través de canales públicos.

Cuadro 11
Uruguay: exportaciones de productos biofarmacéuticos, valores corrientes, 2015-2019

	FOB (suma) (en miles pesos)	En porcentajes	V. Unit. (media) (en pesos)
Biofarmacéuticos	5 313,94	11,68	583,64
Antiretrovirales	7 400,21	16,27	111,27
Fracciones de sangre	24 897,38	54,74	191,50
Insumos para biofármacos	1 277,80	2,81	110,20
Insumos inmonoglobulinas	26,65	0,06	335,49
Insumos toxinas	4 434,96	9,75	93 678,57
Reactivos	1 907,61	4,19	181,91
Materiales de cultivo	196,13	0,43	8,53
Vacunas	26,87	0,06	11,19

Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

El análisis de los principales importadores y exportadores (véanse los cuadros 12 y 13) muestra, en general, la participación protagónica de las firmas multinacionales líderes y de las grandes empresas regionales que desde hace unos años operan en Uruguay. El dato más destacado parece ser la participación en la exportación de biofármacos de ICLOS Uruguay, empresa del grupo Roemmers, derivada de la adquisición del laboratorio Clausen. Ese laboratorio había construido capacidades en biotecnología mediante múltiples esfuerzos desde la década de 1990, alcanzando el patentamiento de una proteína candidata para una droga oncológica (Bianchi, 2019). Al parecer, la adquisición no limitó el desarrollo de producción de biológicos. Un caso similar parece ser el de Virbac S.A. especializada en el rubro de vacunas veterinarias para animales pequeños, que trabaja desde Uruguay en la producción de vacunas para grandes animales a partir de la adquisición del Laboratorio Santa Elena. Finalmente, es elocuente el rol del Ministerio de Salud Pública en el acceso a medicamentos del país. En particular en la compra de biofármacos.

Cuadro 12
Principales empresas exportadoras por área de biofarmacéutica, 2015-2019

Farma tradicional			Biofarmacéuticos			ATB			Vacunas Veterinarias		
Empresa	FOB (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes	Empresa	FOB (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes	Empresa	FOB (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes	Empresa	FOB (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes
URUFARMA S.A.	104 177,70	19,99	ICLOS URUGUAY S	14 092,37	30,98	LAB. LIBRA	14 775,94	44,54	PRONDIL S.A.	24 355,90	40,68
LAB. MICROSULES	85 006,00	16,31	ABBVIE S.A.	7 326,48	16,11	ROEMMERS S.A.	8 988,57	27,09	VIRBAC URUGUAY S	20 994,27	35,06
ROEMMERS S.A.	71 764,55	13,77	ROCHE INTERNATIO	5 936,87	13,05	URUFARMA S.A.	8 311,50	25,05	LAGEY CIA. S.A.	5 761,57	9,62
ICLOS	59 618,71	11,44	LABORATORIO LIBR	2 008,19	4,42	LAB. MICROSULES	892,96	2,69	LAB. MICROSULES	3 176,67	5,31
FARM. URUGUAYO	52 296,85	10,03	ROEMMERS S.A.	1 417,99	3,12				MERIAL S.A.	3 132,38	5,23
LAB GADOR	22 568,48	4,33							CALISTER S.A.	838,17	1,40

Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

Cuadro 13
Principales empresas importadoras por área de biofarmacéutica, 2018-2019

Farma tradicional			Biofarmacéuticos			ATB			Vacunas Veterinarias		
Empresa	CIF (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes	Empresa	CIF (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes	Empresa	CIF (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes	Empresa	CIF (suma) (en miles de pesos)	En porcentajes
ROCHE	34 939,76	8,51	MINIST. DE SALUD	10 415,07	17,09	ROEMMERS S.A.	2 475,72	18,22	PFIZER ANIMAL HE	3 378,88	16,32
BAYER S.A.	24 060,11	5,86	ROEMMERS S.A.	8 676,92	14,24	GLAXO SMITH KLIN	1 667,36	12,27	MERIAL S.A.	1 986,02	9,59
ROEMMERS S.A.	23 962,98	5,84	CIBELES	4 816,17	7,90	LABORATORIO LIBR	1 583,18	11,65	NORTESUR LTDA.	1 895,18	9,15
MURRY S A	22 448,94	5,47	LABO GADOR	4 039,18	6,63	PFIZER ANIMAL HE	1 088,31	8,01	GRAPPIOLOY CIA	1 062,79	5,13
ICLOS	17 813,33	4,34	SANOFI AVENTIS	3 978,60	6,53	HONIMELL S A	617,54	4,54	SINERVIA	849,53	4,10
ABBVIE S.A.	15 217,98	3,71	LABORATORIO LIBR	3 806,08	6,24	ASTRAZENECA S A	551,59	4,06	VIRBAC	822,67	3,97
GLAXO SMITH KLIN	14 916,49	3,64	MURRY S A	3 787,65	6,21	LAZAR S.A.	547,52	4,03	BIOINSUMOS S.R.L	816,42	3,94
LAB LIBRA	12580,61	3,07	ABBVIE S.A.	3 709,68	6,09	URUFARMA S.A.	517,34	3,81	AGROMIL LTDA.	804,14	3,88

Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

Uruguay solo muestra un saldo positivo de balanza comercial en el rubro de vacunas veterinarias, siendo particularmente alto el déficit comercial en biofármacos (véase el cuadro 14). Dentro de los biofármacos, la mayor proporción de valor importado corresponde a anticuerpos monoclonales, que son medicamentos producidos bajo protección patentaria, que son casi exclusivamente adquiridos en Uruguay a través del Fondo Nacional de Recursos.

Cuadro 14
Uruguay: balanza comercial biofarmacéutica

	2018			2019		
	X	I	Dif	X	I	Dif
Farma tradicional	111 558,40	202 593,20	-91 034,80	109 114,30	207 754,50	-98 640,20
Biofarma	1 780,97	29 575,10	-27 794,13	1 649,80	31 378,96	-29 729,16
ATB	-	7 626,65	-	4 433,77	5 964,78	-1 531,01
Vacunas Veterinarias	-	10 596,90	-	18 688,35	10 107,36	8 580,99

Fuente: Elaboración propia en base a datos PentaTransaction.

D. Uruguay: políticas públicas y regulación para la industria biofarmacéutica

En la consolidación de esta incipiente cadena de valor el Estado uruguayo ha tenido un rol central, en coordinación con actores privados, favoreciendo la inversión mediante estímulos fiscales sostenidos y mediante la inversión en capacidades y conocimiento.

Las posibilidades de desarrollo del sector farmacéutico a través de la internacionalización de actividades y, con ello, de sus productos de base biológica, ha estado en la agenda pública, al menos, desde comienzos del siglo XXI (Terra y otros, 2005; Facultad de Química, 2004). A partir de ese momento se pueden identificar varias iniciativas orientadas a fomentar los diferentes eslabones de la cadena productiva local, principalmente basadas en las capacidades de I+D en ámbitos nacionales. También se aprecia la formación de espacios de elaboración de política pública para la promoción del sector farmacéutico y de la biotecnología como herramienta transversal, que llegaron a concretar la aprobación de regímenes de promoción de la inversión en el sector, así como diversos programas de apoyo al desarrollo de productos y negocios (MIEM, 2012a; Bortagaray, 2014).

En el régimen de incentivos se destaca el uso del régimen de promoción de inversiones, que ofrece incentivos mediante renuncia fiscal para proyectos de inversión. Este régimen ha sido empleado ampliamente por empresas del sector, tanto nacionales como extranjeras, por proyectos de un total de US\$ 300 millones entre 2006 y 2018 (Uruguay XXI, 2019).

Existen también incentivos específicos para el desarrollo y producción de bienes y servicios biotecnológicos, acordados en el ámbito del Consejo Sectorial e Biotecnología (MIEM, 2012a); que incluyen además de incentivos vía exoneración fiscal, programa de desarrollo de proveedores de biotecnología, para empresas pequeñas o medianas que desarrollen actividades de biotecnología o para empresas nuevas en territorio nacional que se dedicarán a producir bienes o servicios biotecnológicos. Además, como se mencionó, existe un programa de contratación pública para la industria farmacéutica que prevé la posibilidad de otorgar reservas de mercado para empresas nacionales.

Por otra parte, para las actividades de logística y producción resulta clave la regulación de operación portuaria que otorga al aeropuerto y al puerto de Montevideo, así como varios puertos fluviales, la operativa en régimen e "puerto libre". Eso habilita la libre circulación de mercadería mientras se opera en un puerto libre, las que estarán exentas de cargas tributarias durante la permanencia en el recinto aduanero.

IV. Conclusiones y propuestas

De acuerdo con lo expresado en este informe, parece relevante reflexionar sobre una estrategia de inserción en CGV-Biofarma desde Uruguay. Se trata de actividades de alta productividad respecto a otras actividades locales, que, además, permitiría explotar mejor la capacidad de producción de conocimiento en universidades e institutos de investigación que ha mostrado que es capaz de generar soluciones novedosas para problemas de salud (González y otros, 2020). Asimismo, eso parece posible gracias a las oportunidades que representan hoy los avances institucionales realizados en los últimos años, y por las enseñanzas que dejaron esos procesos.

La estrategia de inserción en la CGV-Biofarma no es para nada evidente y requiere de nuevos estudios y, especialmente, de debate y acuerdos entre actores públicos y privados. Los casos nacionales que se reseñan en la literatura no tratan de países que enfrenten problemas de *remoteness*, pero principalmente de *smallness*. En ese marco, se propone explorar posibles inserciones a través de las nuevas actividades y actores que aparecen en los segmentos iniciales de la CGV-biofarma y que demandan conocimientos mediante interacciones de red.

Por otra parte, Uruguay ha tenido una forma de inserción en las cadenas regionales farmacéuticas en base al crecimiento patrimonial y ampliación de actividades de empresas líderes regionales. Esas empresas explotan ventajas institucionales y de localización dentro de la región y llevan adelante actividades de producción y comercialización, principalmente en fármacos tradicionales, que podrían extenderse a productos biofármacos de mayor valor agregado.

En el diagrama 3 se sintetizan las estrategias de inserción en las diferentes etapas de la CGV-Biofarma identificadas a lo largo de este estudio. Las mismas se centran en dos mecanismos potencialmente complementarios, pero se diferencian principalmente por cuestiones de escala y de los agentes participantes. Las estrategias que se resumen aquí fueron esbozadas a lo largo de este informe. Las mismas se basan en seleccionar estrategias generales, enfocadas en diferentes eslabones de la cadena, que requerirán instancias de discusión y elaboración de propuestas concretas. Para eso, se requiere prestar atención a las barreras identificadas y a los posibles mecanismos para mitigarlas.

Diagrama 3
Esquema síntesis de estrategias de inserción en la CGV-Biofarma desde Uruguay



Fuente: Elaboración propia, adaptado de Uruguay XXI, 2019.

En la estrategia propuesta para actividades de manufactura y distribución, se apunta, por un lado, a mantener la estrategia actual, basada en la captación de IED. Eso supone la participación de empresas grandes, principalmente grupos regionales, como lo hacen actualmente, pero en actividades de mayor valor agregado como son las que involucra la producción de biofármacos. A mediano plazo, parece aconsejable revisar el régimen de incentivos y promoción para la industria farmacéutica de capital nacional, cuyas ventas se sostienen principalmente con fondos públicos. En ese marco, un régimen de promoción de incorporación de medicamentos de ruta biotecnológica a la producción nacional, podría explorar mecanismos de complementariedad con la recepción de IED, que permitiese mejoras sucesivas en la CGV-Biofarma.

Asimismo, dentro de las fases de manufactura de la CGV-Biofarma, el país presenta notorias fortalezas en la producción de vacunas animales, así como antecedentes relevantes en la producción de vacunas para salud humana. A su vez, pocos días antes de la edición final de este documento, el Parlamento Nacional dio media sanción a la propuesta de la UDELAR de crear un Instituto Nacional para Investigación y producción de vacunas. Como se mencionó a lo largo del documento, esta parece ser una señal promisorio de aprendizajes de la pandemia, y parece señalar una estrategia posible de inserción tanto aguas arriba como en actividades de manufactura en la CGV-Biofarma.

Por otra parte, la estrategia propuesta para las actividades de investigación, desarrollo y escalado apunta también a desarrollar actividades en las que Uruguay ya participa en la CGV-Biofarma, ampliando dicha participación y, en particular, fomentando la consolidación en canales de demanda global. Parecería que esta estrategia es complementaria con la promoción de capacidades aguas abajo. En particular, el estímulo a la investigación clínica y la promoción de la realización de ensayos clínicos orientados a atender la calidad y acceso a la salud de la población nacional, parecería una herramienta necesaria para fortalecer las capacidades nacionales de absorción de conocimientos.

Ambas estrategias presentan ventajas y debilidades. Por un lado, la estrategia basada en la comercialización de I+D, cuenta con las fortalezas de un sistema de investigación e innovación incipiente, pero que dio muestras de respuesta rápida y de alta calidad en el combate a la pandemia

de COVID-19. No obstante, la ampliación de la participación en ese segmento depende críticamente de la identificación y sostenimiento de la demanda externa. Captar dicha demanda supone competir con países que invierten más en estas actividades y que están localizados más cerca de los principales centros de la economía mundial. Parece crítico mantener niveles de inversión, no solo en I+D, sino en la estrategia de construcción de la demanda.

A su vez, la estrategia de crecimiento basada en IED muestra la fortaleza de los desarrollos recientes en otras áreas de actividad, y en áreas muy cercanas como la farmacéutica en manufactura y logística. Asimismo, la posibilidad de crecimiento del mercado de biosimilares abre una suerte de oportunidad tecnológica de actuación como imitadores. Este es quizás uno de los mejores ejemplos de complementariedad en el desarrollo de capacidades de I+D, investigación clínica y producción.

No obstante, la inversión ha sido históricamente uno de los principales déficits para el desarrollo económico nacional, en particular la escasa inversión privada en actividades intensivas en conocimiento, cuyo retorno financiero es incierto y solo esperable en el medio o largo plazo. La experiencia reciente muestra que, en esta área, tanto para la comercialización de bienes finales mediante actividades de logística, como para la manufactura, Uruguay depende de capitales y mercados vecinos. Esta dependencia puede ser una debilidad dados los recientes niveles de conflictividad política en los países de la región y la inestabilidad de los mercados globales.

Bibliografía

- Asociación Médica Mundial (2000), "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos". Disponible en: https://medicina.udd.cl/centro-bioetica/files/2010/10/declaracion_helsinski.pdf (Consultado 28/03/2021).
- Baaj, A., Kaitin, I., Serebrov, M., (2017), "Manufacturing Strategy for Diverse Biologic Pipelines of the Future". Tuft Center for Study of Drug Development. Disponible en: <https://static1.squarespace.com/static/5a9eb0c8e2ccd1158288d8dc/t/5aa2ff8953450a815ebf3377/1520631693367/Manufacturing-WP-2017.pdf>. (Consultado 04/01/2021).
- Bentancor, L, Labat, J. Lucas, E. Ramos, A. Sanguinetti, C. (2014), "Análisis de requisitos para incrementar la producción de bienes y servicios biotecnológicos en Uruguay". Montevideo: CONSUR-ORT; Uruguay XXI.
- Berden, K. (2020), "The EU's Industrial Strategy: Will Europe smile or will she not smile; that is the question". Disponible en: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/the-eu-s-industrial-strategy-will-europe-smile-or-will-she-not-smile-that-is-the-question/>. (Consultado 03/02/2021).
- Bértola, L. (Coord) (2018), "Políticas de desarrollo productivo en Uruguay". OIT, Montevideo Informes Técnicos, 11. Disponible en: http://www.ciu.com.uy/innovaportal/file/87034/1/wcms_636583.pdf (Consultado 03/09/2021).
- Bespali, Y. Cristina, J. Fascioli, A. Lázaro, M. (2019), "Propuesta para la conformación de una comisión nacional de bioética en Uruguay". Disponible en: https://www.conicyt.gub.uy/otros_documentos (Consultado 29/07/2021).
- Bianchi, C. (2019), Diversity, novelty and satisfactoriness in health innovation. *Journal of Evolutionary Economics*, 29(3), 1059-1081.
- _____. (2014), Empresas de biotecnología en Uruguay. Caracterización y perspectivas de crecimiento. *Innotec Gestión*, (6), 16-29.
- _____. (2013), A Indústria Brasileira de Biotecnologia: montando o quebra-cabeça. *Revista Economia & Tecnologia*, 9(2).
- Bianchi, C. Pittaluga, L. Fuentes, G. (2018), "The Capacity Required by Innovation and Structural Change Policies in Uruguay", In: Stein, E; Cornick, J. Fernández-Arias, E. Dal Bó, E. Rivas, G. *Building Capabilities for Productive Development*. IDB, Washington, D.C. DOI: <http://dx.doi.org/10.18235/0001182>. 81-121.
- Buckley, P., Craig, T. Mudambi, R. (2019), Time to learn? Assignment duration in global value chain organization. *Journal of Business Research*, 103, 508-518. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2018.01.011>.
- Bulpin, A. (2017), "The Changing Biopharma Risk Equation". En: *Pharmaceutical Manufacturing*. Putman Media. Disponible en: https://www.pharmamanufacturing.com/assets/wp_downloads/2017/PM1702-Biopharma-ebook.pdf. (Consultado 28/01/2021).

- Calcea, N. Corbinau, G. Scott, P. (2021), "How is activity in the pharma sector recovering from Covid-19's impact?". *Pharmaceutical Technology*. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/how-is-activity-in-the-pharma-sector-recovering-from-covid-19s-impact/> (Consultado 31/08/2021).
- CASMU (2019), *Investigación Clínica. Desarrollo e Innovación*. CASMU, Montevideo.
- Chancellor, D. (2020), "A Decade of Biopharma M&A and Outlook for 2020". Disponible en: <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/a-decade-of-biopharma-mergers-and-acquisitions-and-outlook-for-2020-whitepaper> (Consultado 29/01/2021).
- Chanel, M. (2021), "Biotech and Coronavirus: the challenge of global collaboration". Disponible en: <https://en.grenoble-em.com/news-biotech-and-coronavirus-challenge-global-collaboration> (Consultado 28/03/2021).
- Chowdhury, P. R. (2011), *Outsourcing biopharma R&D to India*. Elsevier.
- Cimoli, M., Castillo, M., Porcile, G., y Stumpo, G. (2017). *Políticas industriales y tecnológicas en América Latina*. CEPAL/Cooperación Alemana, Naciones Unidas, Santiago de Chile. <https://www.cepal.org/es/publicaciones/42363-politicas-industriales-tecnologicas-america-latina>.
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) (2020), *La Inversión Extranjera Directa en América Latina y el Caribe* (LC/PUB.2020/15-P), Santiago, 2020.
- Comuna Coop. (2016), "Una aproximación al sector farmacéutico". SIMA, Montevideo. Inédito.
- Criscuolo, A., Onugha, I. U., Varela, G. (2014), "Oriental Republic of Uruguay: Integration into Global Value Chains the Dairy Industry and the ICT Industry". World Bank. <http://hdl.handle.net/10986/30469>.
- CUDIM (2019), "Informe actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico. Período 2013-2019". CUDIM, Montevideo.
- Danza, Á. (2015), La investigación clínica en Uruguay: un asunto pendiente. *Revista Médica del Uruguay*, 31(3), 194-197.
- Deloitte (2017), "Unravelling complexity The challenge of compliance in the life sciences supply chain" Disponible en: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-unravelling-complexity.pdf> (Consultado 07/01/2021).
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RA (2016), Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 6; 47:20-33.
- Evaluate Pharma (2020), "EvaluatePharma World Preview 2020, Outlook to 2026". Disponible en: <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2020-outlook-2026> (Consultado 29/01/2021).
- Facultad de Química – UDELAR (2004), Escenarios posibles del desarrollo del sector farmacéutico de producción nacional. UDELAR, Montevideo.
- Ferraro, A. (2017), "Investment in Biopharma Facilities Continues". En: *Pharmaceutical Manufacturing*. Putman Media. Disponible en: https://www.pharmamanufacturing.com/assets/wp_downloads/2017/PM1702-Biopharma-ebook.pdf (Consultado 28/01/2021).
- Ferreira-Coímbra, N. Labraga, J. (2012), "Relevamiento de potencialidades y obstáculos de compras estatales en productos y servicios biotecnológicos". Montevideo: Gabinete Productivo.
- Gereffi, G., Humphrey, J., Sturgeon, T. (2005), The governance of global value chains. *Review of international political economy*, 12(1), 78-104.
- Gonsalves, G., Yamey, G. (2021), The covid-19 vaccine patent waiver: a crucial step towards a "people's vaccine". *BMJ*, 373:n1249. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1249>.
- Gutman, G. Lavarello, P. (2017), Biosimilar corporate strategies in Argentina during the 2000s: technological and organizational learning for internationalization. CEUR-CONICET. Disponible en: http://ceur-conicet.gov.ar/archivos/publicaciones/Gutman_Lavarello_-Dto_de_Trabajo_CEUR-CONICET__2017.pdf (Consultado 28/01/2021).
- _____(2010), *Desarrollo reciente de la moderna biotecnología en el sector de salud humana*. Buenos Aires: CEUR-CONICET. (Documentos de Trabajo del CEUR 3/2010).
- Haakonsson, S. J. (2009), The changing governance structures of the global pharmaceutical value chain. *Competition & Change*, 13(1), 75-95.
- Hernández, V., Pedersen, T. (2017), Global value chain configuration: A review and research agenda. *BRQ Business Research Quarterly*, 20(2), 137-150.
- Hopkins, M., Martin, P. A., Nightingale, P., Kraft, A., Mahdi, S. (2007), The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change. *Research Policy*, 36(4), 566-589.

- INALOG (2020), "Sector Logístico 2019 - Análisis y Estadísticas -". Disponible en: <http://www.inalog.org.uy/es/sector-logistico-2/> (Consultado 12/02/2021).
- Jagschies, G. (2018), Brief Review of the Biopharmaceutical and Vaccine Industry. En: Jagschies, G. y otros (eds.) *Biopharmaceutical Processing* (pp. 33-58). Elsevier.
- Jahn, K. Ranade, V. Santagostino, A. Silberzahn, A. (2017), "Evolution in the Era of New Biopharmaceuticals New formats and formulations will change CMC requirements". En: *Pharmaceutical Manufacturing*. Putman Media. Disponible en: https://www.pharmamanufacturing.com/assets/wp_downloads/2017/PM1702-Biopharma-ebook.pdf (Consultado 28/01/2021).
- Kelley, B., Kiss, R., Laird, M. (2018), A different perspective: How much innovation is really Needed for monoclonal antibody production using mammalian cell technology? En: Kiss, B. Gottschalk, U. Pohlscheidt, M. (eds.) *New Bioprocessing Strategies: Development and Manufacturing of Recombinant Antibodies and Proteins*. Springer. 443-462.
- la diaria (2021), "Udelar propone la creación de un Instituto Nacional de Vacunas, que se instalaría en 2025, con una inversión de 15 millones de dólares". la diaria, 7 de agosto de 2021. Disponible en: <https://ladiaria.com.uy/salud/articulo/2021/8/udelar-propone-la-creacion-de-un-instituto-nacional-de-vacunas-que-se-instalari-a-en-2025-con-una-inversion-de-15-millones-de-dolares/> (Consultado 03/09/2021).
- Lalanne, A. (2020), "La inserción del Uruguay en las cadenas de valor de América del Sur". Estudios y Perspectivas N° 49, CEPAL, Montevideo.
- _____(2019), "Posicionamiento del Uruguay en exportaciones: tendencias, oportunidades y restricciones". N° 40 (LC/TS.2019/100-LC/MVD/TS.2019/3). CEPAL, Montevideo.
- Lavarello, P., Sztulwark, S., Mancini, M., Juncal, S. (2020), Imitación creativa frente a las oportunidades de la farmabioteología: enseñanza de experiencias nacionales de industrialización (muy) tardía. *Revista Brasileira de Inovação*, 19, e020008-e020008. DOI: 10.20396/rbi.v19i0.8655699.
- Martínez, E., Pérez, R., Herrera, L., Lage, A., Castellanos, L. (2020), La industria biofarmacéutica cubana en el combate contra la pandemia de COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2), 906.
- Maxmen, A (2021), In shock move, US backs waiving patents on COVID vaccines, *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01224-3>.
- Meirelles, B., Pimentel, V. P., Cruz, A., Reis, C. (2020), "Balanço da estratégia de desenvolvimento da biotecnologia farmacêutica no Brasil: 2009-2019" BNDES Setorial, Rio de Janeiro, v. 26, n. 51, p. 7-75, mar. 2020 Disponible en: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/19802> . (Consultado 12/03/2021).
- Nature (2021), A patent waiver on COVID vaccines is right and fair, *Nature* 593, 478. Editorial <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01242-1>.
- New Frontiers Data (2020), "Informe regional sobre el cannabis. América Latina, panorama de la industria en 2019". Disponible en: <https://newfrontierdata.com/product/informelatam2019/> (Consultado 29/03/2021).
- Niosi, J., Bas, T. G. (2014), Services sector in the biotechnology firms of South America: a focus in Argentina, Brazil, Chile and Uruguay. *International Journal of Learning and Intellectual Capital*, 11(4), 357-373.
- OCDE (2005), "Health Technologies and Decision Making". Disponible en: https://read.oecd-ilibrary.org/science-and-technology/health-technologies-and-decision-making_9789264016224-en#page1 (Consultado 28/01/2021).
- _____(1996), *The Knowledge Based Economy*. Organisation for Economic Co-Operation and Development, Paris. OCDE/GD (96)102.
- ONU DI (s/f), "Equip Enhancing the Quality of Industrial Policies" Tool 7 Global Value Chain. <http://www.equip-project.org/tool-global-value-chains/>.
- Pategou, J. (2020), "How COVID-19 has affected Big Pharma and biotech". Disponible en: <https://www.drugdiscoverytrends.com/how-covid-19-has-affected-big-pharma-and-biotech/> (Consultado 28/03/2021).
- Pisano, G. P. (2006), *Science business: The promise, the reality, and the future of biotech*. Harvard Business Press.
- Pittaluga, L., Snoeck, M. (2012), "Animal vaccines in Uruguay: a truncated discovery process". In: Sabel, C., Fernández-Arias, E., Hausmann, R., Rodríguez-Clare, A., y Stein, E. *Export Pioneers in Latin America*. IDB Washington D.C.
- Pittaluga, L. Rius, A. Bianchi, C. González, M (2016), "Cattle Traceability, Biotechnology, and Other Stories of Collaboration in Uruguay" En: Fernández-Arias, E., Sabel, C., Stein, E. H., Trejos, A. (Ed). *Two to Tango: Public-Private Collaboration for Productive Development Policies*. IDB, Washington D.C. <https://publications.iadb.org/publications/english/document/Export-Pioneers-in-Latin-America.pdf>.

- PriceWaterHouseCoopers, (2007), "2020: the vision. Which path will you take?" Disponible en: <https://www.pwc.com/gx/en/industries/pharmaceuticals-life-sciences/publications/pharma-2020/pharma-2020-vision-path.html> (Consultado 05/01/2021).
- Rader, R. (2017), "Manufacturing Costs Will Be Critical to Biosimilars' Success". En: *Pharmaceutical Manufacturing*. Putman Media. Disponible en: https://www.pharmamanufacturing.com/assets/wp_downloads/2017/PM1702-Biopharma-ebook.pdf (Consultado 28/01/2021).
- Reh, G. (2019), "2020 Global Life Sciences Outlook Creating new value, building blocks for the future". Deloitte. Disponible en: <https://www2.deloitte.com/global/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/global-life-sciences-sector-outlook.html> (Consultado 05/01/2021).
- Reynolds, E., Zylberberg, E., Del Campo, V. (2016), "Brazil's role in the biopharmaceutical global value chain". MIT-IPC Working Paper 16-004.
- Robke, L., Berghauer Pont, L., Bongard, J., Wurzer, S., Smietana, K., Moss, R. (2020), "Impact of COVID-19 on pharmaceutical external innovation sourcing". *Nature rev. drug discov.* <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00184-z>.
- Roche (2018), "5 strategies towards personalized healthcare". Disponible en: https://healthcaretransformers.com/wp-content/uploads/2020/01/ebook_PHC_strategies.pdf (Consultado 29/03/2021).
- Rodríguez, A. G., Aramendis, R. H., Deana, A., García, R., Pittaluga, L. (2020), "El aporte de la biotecnología médica frente a la pandemia de COVID-19 y lecciones para su desarrollo mediante las estrategias nacionales de bioeconomía: estudios de caso de Colombia, Costa Rica y el Uruguay." CEPAL. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/46533>.
- Rodríguez-Miranda, A. González, C. (2013), "Estudio cadena de valor de la Industria Farmacéutica en Uruguay (Salud Humana)". Disponible en: http://latn.org.ar/wp-content/uploads/2015/01/WP_163_Cadena_Farmacéutica_Uruguay_Rodríguez_Miranda.pdf.
- Salerno, S., Matsumoto, C., Ferraz, I. (2018), "Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento" (No. 2398). Texto para Discussão, IPEA; Brasília.
- Senior, M. (2020), The biopharmaceutical anomaly. *Nature Biotechnology*, 38(7), 798-805.
- Silva, F. Caulliraux, H. (2016), A desverticalização no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas CMOs (contract manufacturing organization). *Produto & Produção*, 17(4).
- Song, C., Shin, K. (2019). Business model design for latecomers in biopharmaceutical industry: The case of Korean firms. *Sustainability*, 11(18), 4881.
- Srinivas, S. (2012), *Market menagerie: health and development in late industrial states*. Stanford University Press.
- Stanley, J. Malhotra, S. (2020), "Biotech sector remains resilient amid pandemic". Disponible en: <https://www.pinsentmasons.com/out-law/analysis/biotech-sector-resilient-pandemic> (Consultado 28/03/2021).
- Stone, K (2020), "What Are Contract Research Organizations? Definition & Examples of Contract Research Organizations" Disponible en: <https://www.thebalancesmb.com/contract-research-organizations-cro-2663066> (Consultado 28/01/2021).
- Strange, R., Humphrey, J. (2019). What lies between market and hierarchy? Insights from internalization theory and global value chain theory. *Journal of International Business Studies*, 50(8), 1401-1413.
- Taglioni, D. Winkler, D. (2016), "Making Global Value Chains Work for Development". Washington, DC: World Bank. doi:10.1596/978-1-4648-0157-0.
- Terra, I., Bittencourt, G., Domingo, R., Estrades, C., Katz, G., Pastori, H., Ons, A. (2005), Estudios de competitividad sectoriales: industria manufacturera. Documento de Trabajo/FCS-DE; 23/05.
- Thakur-Wernz, P., Bruyaka, O. (2017), Co-evolutionary perspective on sourcing portfolios: Examining sourcing choices for clinical trials of bio-pharmaceutical firms. *Management International Review*, 57(6), 909-946.
- The Economist* (2021), "Should patents on covid-19 vaccines be suspended?" May 5th 2021. (<https://www.economist.com/by-invitation/2021/05/05/should-patents-on-covid-19-vaccines-be-suspended>).
- The Business* (2021), "Pharmaceutical Drugs and Biologics Logistics Market Report", The Business Research Company (<https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/pharmaceutical-drugs-and-biologics-logistics-market>).
- UDELAR (2021), "Rendición de Cuentas 2020. Propuesta de la Universidad al País". Disponible en: <https://udelar.edu.uy/portal/rendiciondecuentas/> (Consultado 03/09/2021).

- Unión Europea (2002), *Life sciences and biotechnology — A strategy for Europe*. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the Economic and Social Committee and the Committee of the Regions.
- Uruguay, Gabinete Productivo (2012a), "Plan Sectorial Biotecnología". En: Gabinete Productivo MIEM-DNI (2012) "Plan Industrial Fase 1". Gabinete Productivo, MIEM, DNI Montevideo.
- _____(2012b), "Plan Sectorial Farmacéutica". En: Gabinete Productivo MIEM-DNI (2012) "Plan Industrial Fase 1". Gabinete Productivo, MIEM, DNI Montevideo.
- Uruguay, Ministerio de Educación y Cultura (2010), *Plan Estratégico Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación*. Decreto N°82/010. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/82-2010> (Consultado 03/09/2021).
- Uruguay, Presidencia de la República (2014), *Reglamentación de los arts. 43 y 44 de la ley 18.362 sobre creación del subprograma de contratación pública para el desarrollo de la industria farmacéutica*. Decreto N° 194/014. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/194-2014> (Consultado 03/09/2021).
- _____(2013), *Declaración de interés nacional. Actividad de generación de productos, servicios y procesos biotecnológicos en el territorio nacional*. Decreto 11/013. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/11-2013> (Consultado 03/09/2021).
- Uruguay XXI (2020a), "Informe sectorial. Servicios Globales". Disponible en: <https://www.uruguayxxi.gub.uy/uploads/informacion/9e14dfa88d8562a4f65ca57ce42e70c14ed11054.pdf> (Consultado 07/01/2021).
- _____(2020b), "Oportunidades de inversión en cannabis." Disponible en: <https://www.uruguayxxi.gub.uy/es/centro-informacion/articulo/cannabis/> (Consultado 07/04/2021).
- _____(2019), "Oportunidades de inversión: farma y ciencias de la vida". Disponible en: <https://www.uruguayxxi.gub.uy/uploads/informacion/e2a33ca14733d091c30ec2689cdbg9c1f4c334.pdf> (Consultado 07/01/2021).
- Vargas, M. Alves, N. Pimentel, V. Reis, C. Pieroni, J. (2016), "Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios, perspectivas e implicações para políticas". Iniciativa Brasil Saúde Amanhã Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro Oficina de trabalho Relatório Final.
- Vargas, M., Bianchi, C. (2013), "Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios e oportunidades". Relatório de Acompanhamento Setorial – Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Disponible en: <http://superaparque.com.br/upload/20151014-031021-relatorio-biofarmaceutica.pdf> (Consultado 04/01/2021).
- Vaz, M. (2020), "Arranjo político-institucional para produção e inovação no setor farmacêutico uruguaio". UFRJ, Instituto de Economia. Dissertação de Mestrado em Políticas Públicas e Desenvolvimento.
- Villamañán, E., González, D., Armada, E., Ruano, M., Álvarez-Sala, R., Herrero, A. (2016), Juego de patentes. Sobre medicamentos genéricos y biosimilares. *Revista de Calidad Asistencial*, 31(2), 99-105.
- World Bank (2019), *World Development Report 2020 Trading for Development in the Age of Global Value Chains*.
- Wouters, O., McKee, M., Luyten, J. (2020), Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *Jama*, 323(9), 844-853.
- Zambrano, B. Arroyo, A. González, N. (2014), "Caracterización y propuesta de mejora para la investigación clínica en Uruguay". Diponible en: <https://www.smarttalent.uy/innovaportal/file/11408/1/caracterizacion-y-propuestas-inv-clinica-en-uruguay.pdf> (Consultado 05/02/2021).

Anexo

Cuadro A1
Entrevistas realizadas por orden alfabético no correlativo con los números de entrevistado
aleatoriamente asignados que se emplean en el texto

Nombre	Rol y radicación institucional
Dr. Gustavo Arroyo	Consultor de Unidad de Investigación Clínica del CASMU
Ec. Alejandro Ortiz	Especialista en Ciencias de la Vida. Uruguay XXI
Cra. Claudia Rodríguez	Directora de Operaciones de RARAS CRO
Ec. Cecilia Pérez	Cargo gerencial en empresa productora de cannabis. Ex. Especialista en Ciencias de la Vida Uruguay XXI, ex - Coordinadora de la Asociación Uruguaya de Biotecnología. Ex profesional en inteligencia competitiva Roche Uruguay
M.Sc. Carlos Sanguinetti	Coordinador Académico de Biotecnología – Universidad ORT
Comisión Nacional de Ética en Investigación. MSP	Participantes: Dr. Ricardo Roca (Presidente); Dr. Yamandú Polero (MSP); Dra. María Teresa Rotondo (UDELAR); Dra. Delia Sánchez (UDELAR); Dra. Marianela Barcia (UDELAR); Lic. Silvia Méndez.
Dr. Atilio Deana	Responsable de valorización de la investigación y transferencia de tecnología. PEDECIBA
Dr. Enrique Buero	Gerente General Parque de las Ciencias
Dra. Lucía Delgado	Catedrática de Oncología, Facultad de Medicina - UDELAR
Martín Rodríguez	Gerente de Empresa de producción y comercialización de Cannabis. Ex Directivo IIRCA



NACIONES UNIDAS

Serie

C E P A L

Estudios y Perspectivas-Montevideo

Números publicados

Un listado completo así como los archivos pdf están disponibles en
www.cepal.org/publicaciones

54. Cadena de valor biofarmacéutica: potencialidades y desafíos para el Uruguay, Carlos Bianchi (LC/TS.21/127; LC/MVD/TS.2021/4), 2021.
53. Análisis de la cadena de valor del plástico y el caucho en el Uruguay, Lucía Pittaluga y Damián Pirrocco (LC/TS.2021/123; LC/MVD/TS.2021/3), 2021.
52. Análisis de la cadena de valor forestal, Virginia Morales Olmos (LC/TS.21/113; LC/MVD/TS.2021/2), 2021.
51. La inserción internacional del Uruguay desde la perspectiva de las cadenas de valor: insumos para la política, Álvaro Lalanne (LC/TS.21/109; LC/MVD/TS.2021/1), 2021.
50. Evaluación de las desigualdades de género en la comunidad científica de neurociencia de América Latina, C. Tomassini y J. Zurbrigg (LC/TS.2020/132; LC/MVD/TS.2020/5), 2020.
49. La inserción del Uruguay en las cadenas de valor de América del Sur, A. Lalanne (LC/TS.2020/72; LC/MVD/TS.2020/4), 2020.
48. Panorama de las fintech: principales desafíos y oportunidades para el Uruguay, M. Lavalleja (LC/TS.2020/53; LC/MVD/TS.2020/3), 2020.
47. Impacto de la maternidad sobre el ingreso laboral en el Uruguay, Martina Querejeta Rabosto (LC/TS.2020/35; LC/MVD/TS.2020/2), 2020.
46. La jubilación por incapacidad en el Uruguay, Victoria Tenenbaum y Guillermo Sánchez (LC/TS.2020/34; LC/MVD/TS.2020/1), 2020.
45. Los incentivos y apoyos públicos a la producción en el Uruguay, Martín Lavalleja y Federico Scalese (LC/TS.2020/11; LC/MVD/TS.2019/8), 2020.

ESTUDIOS Y PERSPECTIVAS

Números publicados:

- 54 Cadena de valor biofarmacéutica
Potencialidades y desafíos
para el Uruguay
Carlos Bianchi
- 53 Análisis de la cadena
de valor del plástico y el caucho
en el Uruguay
Lucía Pittaluga y Damián Pirrocco
- 52 Análisis de la cadena
de valor forestal
Virginia Morales Olmos
- 51 La inserción internacional
del Uruguay desde la perspectiva
de las cadenas de valor
Insumos para la política
Álvaro Lalanne