

JGP Asset
Management

Carta I: JGP Health Care
Maggio 2022

JGP Health Care

Carta da Gestora



“We try never to forget that medicine is for the people. It is not for the profits. The profits follow, and if we have remembered that, they have never failed to appear.” — George W(ilhelm) Merck

Introdução

Talvez a maior descoberta das décadas de 70-80 tenha sido a biotecnologia moderna. Essa ciência desenvolveu a noção de que os seres vivos são máquinas complexas, nas quais o DNA — ácido desoxirribonucleico, nosso material genético — desempenha o papel de software mestre. A molécula de RNA (ácido ribonucleico) serve como um sinalizador para produzir proteínas, que são as engrenagens das células vivas e os alvos de novos medicamentos.

É uma indústria com uma agenda ambiciosa: prima por entender e mudar os seres vivos, como reprogramar bactérias para produzir a cura de doenças.

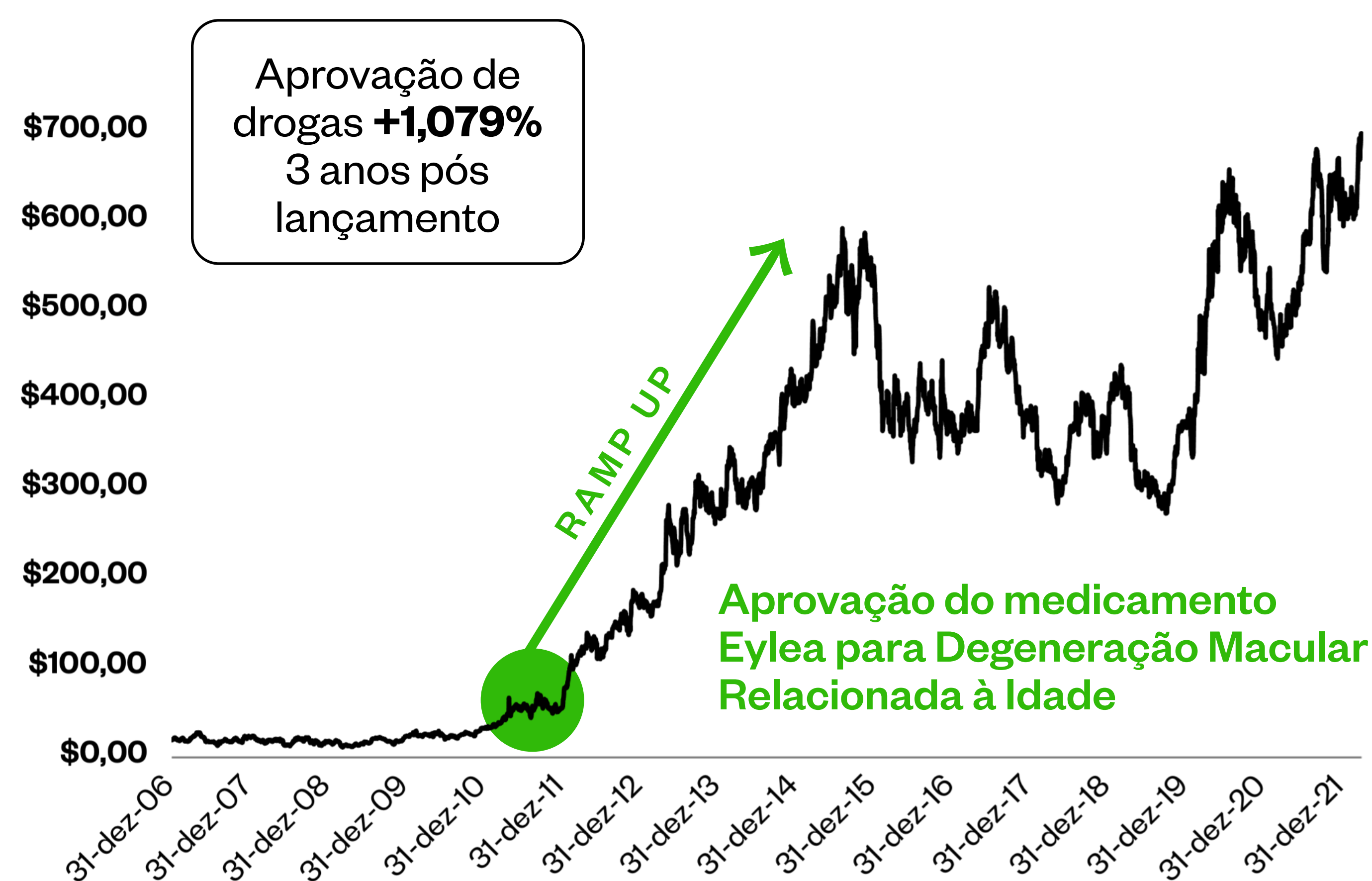
Biotechnology não é uma moda passageira que explodirá como a bolha especulativa da internet dos anos 90. Biotechnology é a expressão industrial de um movimento poderoso na história da ciência, um movimento que já está há mais de sessenta anos em formação. Assim como nosso domínio da química e da física transformou o século XX, levando a profundas inovações como televisores e semicondutores, a biologia molecular continuará remodelando o século XXI e os demais. Essa impactante corrente

científica surgiu simultaneamente ao aumento da população de terceira idade, tanto no Brasil quanto no exterior, ampliando a demanda por novos medicamentos e métodos diagnósticos. A convergência dessas duas tendências – o amadurecimento da biotecnologia e o envelhecimento da população – é a força que torna essa indústria uma área promissora de investimento. Há mais uma razão pela qual muitas pessoas investem em biotecnologia: as empresas desse setor estão atacando as causas profundas do câncer, infarto, Alzheimer, doença de Parkinson e outros flagelos modernos como a pandemia que assola o mundo atualmente.

Conhecemos o célere ritmo da internet e a noção de que tudo que é alta tecnologia se move de forma veloz. Os investimentos em biotecnologia são regidos pela noção oposta. A onda da biotecnologia não é um golpe rápido de água na costa. Ela se move na “velocidade da areia”, uma velocidade consistente com a natureza da indústria. Aqui, os horizontes de desenvolvimento se estendem por anos, até décadas. Essa busca por tratamentos e curas, apesar de longa e íngreme, vale a pena quando

se acha um vencedor. Os medicamentos estão entre os produtos de maior margem de lucro do mercado. Os custos da pesquisa são em grande parte despendidos antes da aprovação da droga¹. No momento em que o medicamento é aprovado, os custos de fabricação, vendas e distribuição costumam ser insignificantes em comparação aos riscos e despesas assumidos antes da obtenção da chancela das agências reguladoras.

Regeneron — Preço da Ação



No dia 11 de março de 2022, completaram-se dois anos que a Organização Mundial da Saúde declarou que vivíamos a pandemia do novo coronavírus, o “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*” (SARS-CoV-2). Apesar de assustadora, a pandemia não pode mais ser considerada uma força incontrolável da natureza. O papel da biotecnologia no combate à Covid-19 tem sido essencial. O mundo assistiu ao mais rápido desenvolvimento

de vacinas da história. Da Moderna à Astrazeneca, da BioNtech/Pfizer à JNJ, da Regeneron à Eli Lilly, cientistas se uniram e tiveram um apoio financeiro jamais visto – tudo isso para desenvolver vacinas e tratamentos em tempo recorde. Essas moléculas hoje estão salvando milhões de vidas.

Ter somente o conhecimento não é transformacional. Transformacional é poder utilizar esse conhecimento para que as ideias saiam do laboratório e transformem-se em medicamentos e equipamentos que possam combater doenças e melhorar a qualidade de vida de todos nós.

Lembro muito bem de quando eu estava “do outro lado da bancada” e de como era difícil conseguir verba para desenvolver um novo medicamento. Temos de investir mais em ciência. **Em geral, nós damos nossa saúde por certa, e esquecemos que ela é nosso passaporte para a vida;** para que possamos girar o mundo dos negócios, a economia, a política, e todo o resto. O mundo da descoberta científica é fascinante – me estimulou a dedicar esses últimos 30 anos à pesquisa e ao investimento em cientistas e companhias que sabem, como ninguém, que a saúde é o nosso bem mais precioso.

¹ Regeneron Pharmaceuticals recebeu aprovação do medicamento Eylea no dia 18 de novembro de 2011. A droga, um dos melhores medicamentos para tratamento de degeneração macular relacionada à idade, teve um ramp up espetacular após sua aprovação. Ação apreciou 1,079% nos 3 anos após lançamento da droga.

The Investment Case for Health Care

O admirável e complexo mundo de *health care* é um percurso cheio de siglas, conceitos, cientistas, êxitos, promessas e prêmios Nobel. Um setor com uma ampla gama de participantes. Na verdade, investir nessa área significa atuar em uma variedade de indústrias, cada uma com suas inerentes características e complexidades.

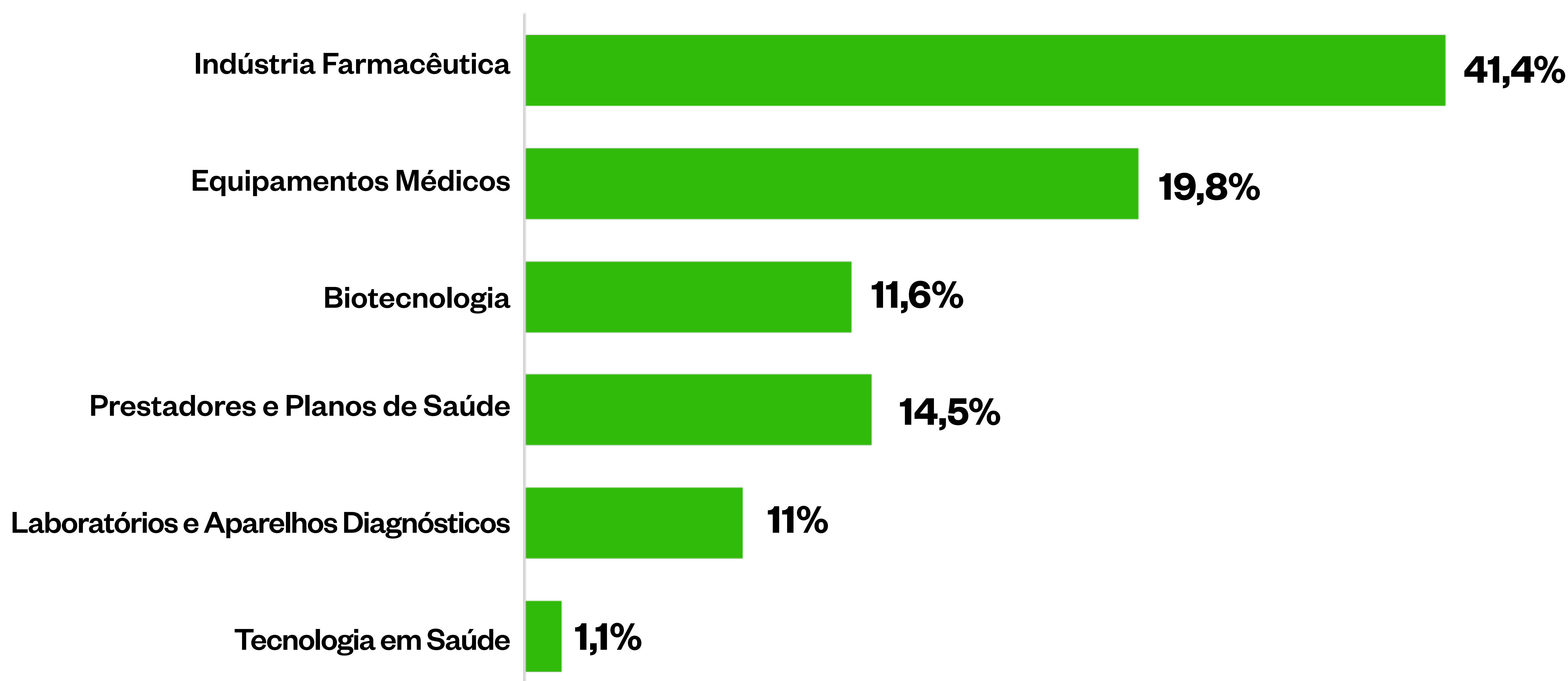
Alguns atores desse grande elenco se destacam pela inovação e desenvolvimento de medicamentos e equipamentos para tratar e diagnosticar doenças graves, outros estão relacionadas à manufatura ou são orientados para serviços; outros ainda funcionam como seguradoras e fontes de pagamento de assistência à saúde.

Cada elemento pode desempenhar o papel de seu próprio minissetor, com inúmeros graus de volatilidade e desempenho, dependendo dos avanços científicos e tecnológicos, demografia, regulamentação governamental, padrões de reembolso.

Existem seis subsetores globais de saúde geralmente acordados. São eles:

- Indústria Farmacêutica
- Equipamentos Médicos
- Prestadores e Planos de Saúde
- **Biotecnologia**
- Laboratórios e Aparelhos Diagnósticos
- Tecnologia em Saúde

Lyxor MSCI World Healthcare



Fonte: Bloomberg — Dezembro de 2021

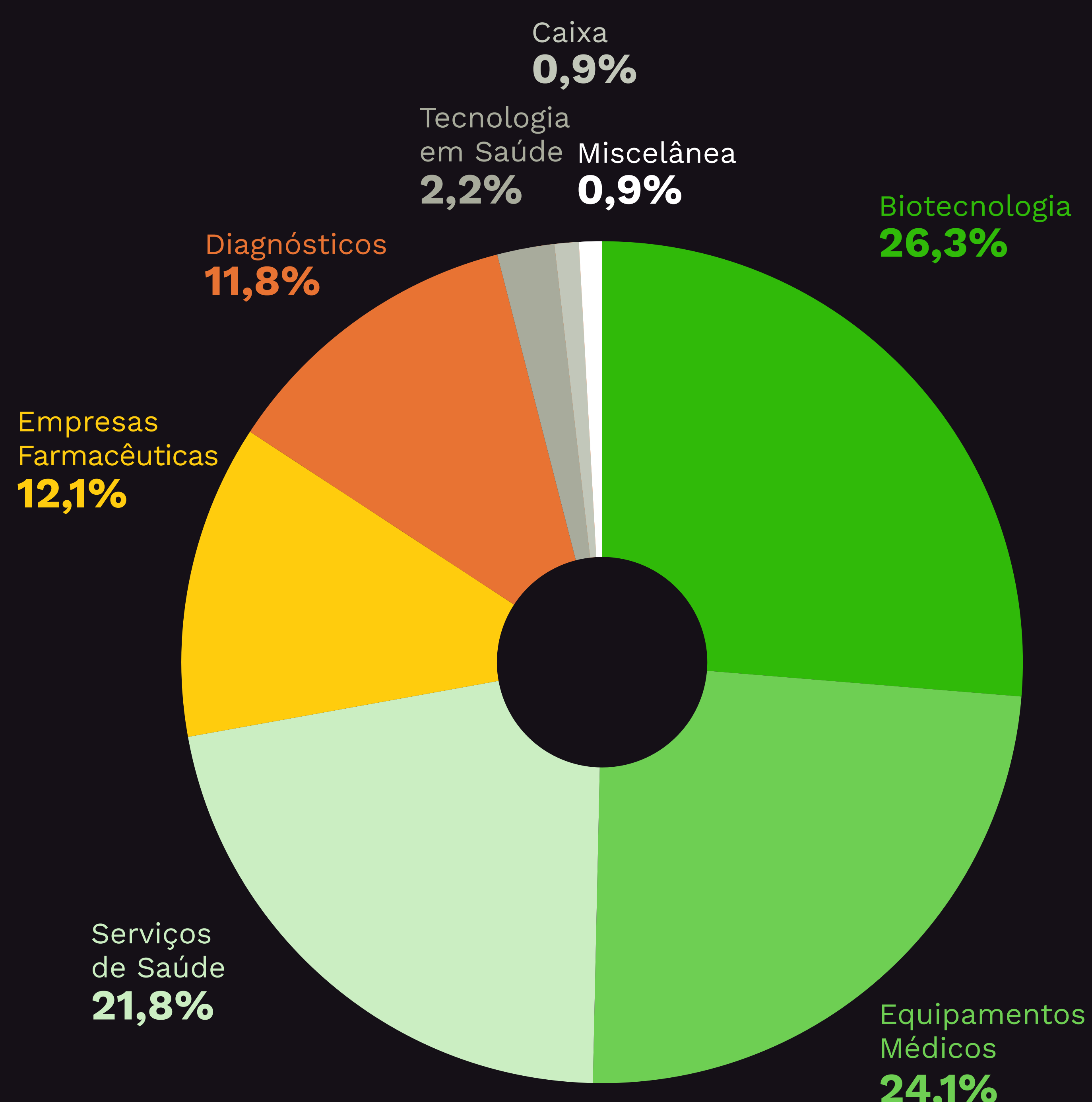
Fundo JGP Health Care

A estratégia do nosso fundo é global.

Investimos exclusivamente em empresas de saúde listadas em Bolsa abrangendo vários subsetores da saúde, o que torna o **JGP Health Care** um produto diversificado dentro dessa temática. Geograficamente, empresas Americanas predominam na nossa carteira – afinal de contas, os EUA despendem atualmente cerca de US\$ 4 trilhões anuais em *health care*, o que corresponde a quase metade do gasto total em saúde global, e as empresas de maior destaque e inovação no setor estão lá sediadas.

O Fundo é diversificado e geralmente cerca de 30 ações representam aproximadamente 70% do total do patrimônio, incluindo companhias desenvolvedoras de drogas (*Biotech e Pharma*), empresas de equipamentos médicos, serviços de saúde, hospitais, companhias que fazem diagnóstico de doenças, e tecnologia em *health care*. Nossa opção pela alta diversificação é por uma razão óbvia: a grande volatilidade de algumas dessas companhias, que dependem muitas vezes de eventos binários – um tratamento que dá ou não certo, uma droga que é ou não aprovada, um equipamento que funciona ou não, e por aí vai.

Biotecnologia é o carro-chefe do nosso fundo, área que responde atualmente por cerca de 26% da alocação. Acreditamos que a descoberta, o desenvolvimento, a fabricação e a comercialização de medicamentos para doenças sérias e sem cura são grandes impulsionadores de valor no longo prazo. O nicho é praticamente inexistente



Fonte: JGP — Março de 2022

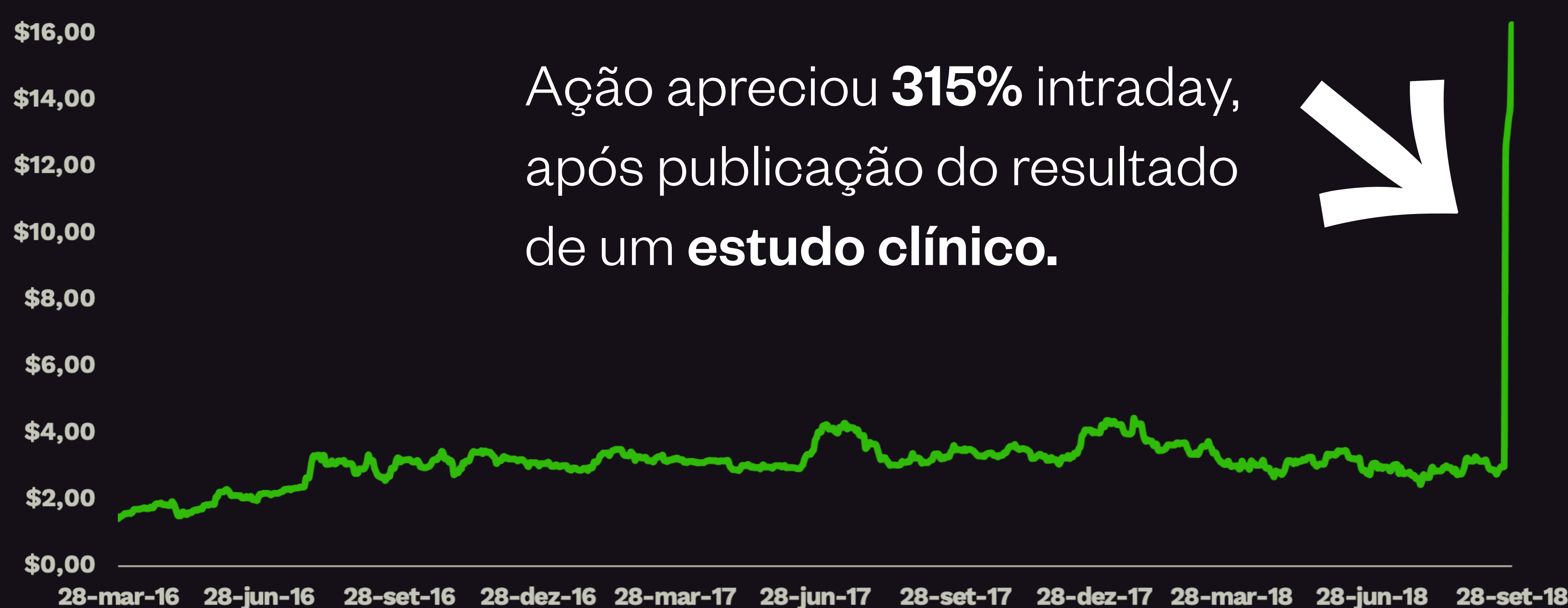
na Bolsa brasileira, mas representa um mercado multibilionário nos EUA. Muitos dos melhores investimentos em saúde virão de empresas terapêuticas focadas em *biotech* – aquelas que produzem medicamentos que previnem doenças, aliviam sintomas e fornecem tratamentos de forma mais precisa e inovadora.

A avaliação de cada companhia é feita no detalhe e por isso é uma análise demorada. Mas a seleção não é algo óbvio: nosso principal interesse é escolher empresas que tenham pesquisas sendo desenvolvidas na área de doenças complexas e mais raras, algumas incuráveis nos dias de hoje. Ou seja, são menos conhecidas e direcionadas a nichos terapêuticos específicos.

Os motores da indústria são resultados de estudos clínicos, patentes, aprovação de drogas, fusões e aquisições e, por isso, não é incomum ver uma ação caindo 50% em um dia e subindo 200% pouco tempo depois. Não podemos nos dar ao luxo de ter poucos ativos no portfólio.

Amarin, empresa que desenvolveu medicamento de prescrição omega-3 na área cardiovascular

Fonte: Bloomberg, JGP



Spark Therapeutics, biotech americana cuja plataforma de terapia genética produziu o primeiro tratamento para cegueira causada por uma distrofia rara da retina.

Fonte: Bloomberg, JGP



Ineficiências a Serem Exploradas e Potencial Revolucionário.

O setor de saúde é um setor ineficiente, com variações em atendimento, custos, processos e resultados maiores do que na maioria dos outros setores. Mesmo que a demanda permaneça no nível atual, as inovações que podem melhorar a eficiência e impulsionar os lucros oferecem amplas oportunidades para os investidores. Os cuidados de saúde avançaram significativamente nos últimos 60 anos. *Rate of change* se acelerou e novas descobertas que estão sendo feitas no nível molecular estão mudando a maneira como

vemos as doenças. Ainda existem inúmeras patologias para as quais não existe um tratamento totalmente eficaz: derrames, doença de Alzheimer, câncer, ataques cardíacos, apenas para citar alguns desses alçozes. A empresa que conseguir encontrar um tratamento mais eficaz ou até mesmo a cura para qualquer uma dessas enfermidades terá prerrogativas financeiras inusitadas, e a oportunidade que isso proporciona é imensa. Os cuidados de saúde continuam sendo uma das poucas áreas onde existe a possibilidade de uma mudança revolucionária e, com ela, o potencial de lucro exuberante.

Variando de robótica a seguradoras, de fabricantes de medicamentos centenários a *cannabis* para tratamento de epilepsia, a pluralidade do setor de *health care* também o torna um lugar importante para investir. O setor inclui ações de crescimento e valor, ações defensivas, ações agressivas de pequena capitalização e empresas de grande porte mais conservadoras, gerando um potencial muito interessante de diversificação.

É essencial pesar as vantagens e desvantagens de cada área da saúde de maneira mais específica. É um setor altamente regulamentado, com vários órgãos, todos com diferentes agendas e requisitos, supervisionando suas operações. Um medicamento precisa ser aprovado pelo FDA, não entrar em conflito com patentes, ser anunciado de forma adequada e ser elegível para reembolso por seguradoras. O que é necessário para a aprovação pode mudar entre o momento em que um medicamento ou equipamento médico começa os testes clínicos e o momento em que chega ao mercado (normalmente um processo que demora 10 a 15 anos, no caso dos medicamentos). A entrega de serviços é igualmente desafiadora, com as leis de seguro e anti-suborno ditando como e quando os serviços podem ser prestados. Existem vários sistemas de reembolso; o sistema de saúde tem um número espantoso de sistemas de pagamento, cada um com suas peculiaridades. Não há uma abordagem definitiva para a maioria dos problemas médicos e qualquer medicamento, equipamento ou serviço disponível no mercado está sujeito à concorrência direta. Diferentes tratamentos e serviços podem ser fornecidos para qualquer doença, mas geralmente não há consenso sobre a terapia

ideal – o que significa que sempre há espaço para aperfeiçoamentos e, em última análise, lucro.

Health care é um setor ímpar, diferente de todos os demais, o que torna os investidores tradicionais mais cautelosos ao avançar nesse tema. A complexidade quase entorpecente do desenvolvimento de drogas e do reembolso faz com que muitos generalistas desistam e decidam que os investimentos neste setor não valem o tempo que leva para entender os riscos. É exatamente por toda essa heterogeneidade, tamanho e atemporalidade que o setor de saúde é único em sua oportunidade de investimento. E para colher os melhores frutos da ineficiência existente nesse mercado, precisamos de conhecimento científico de ponta integrando medicina, biologia molecular, pesquisa, e experiência na indústria de saúde, aliando convicção e mentalidade de longo prazo às nossas teses.

Aumento da Longevidade.

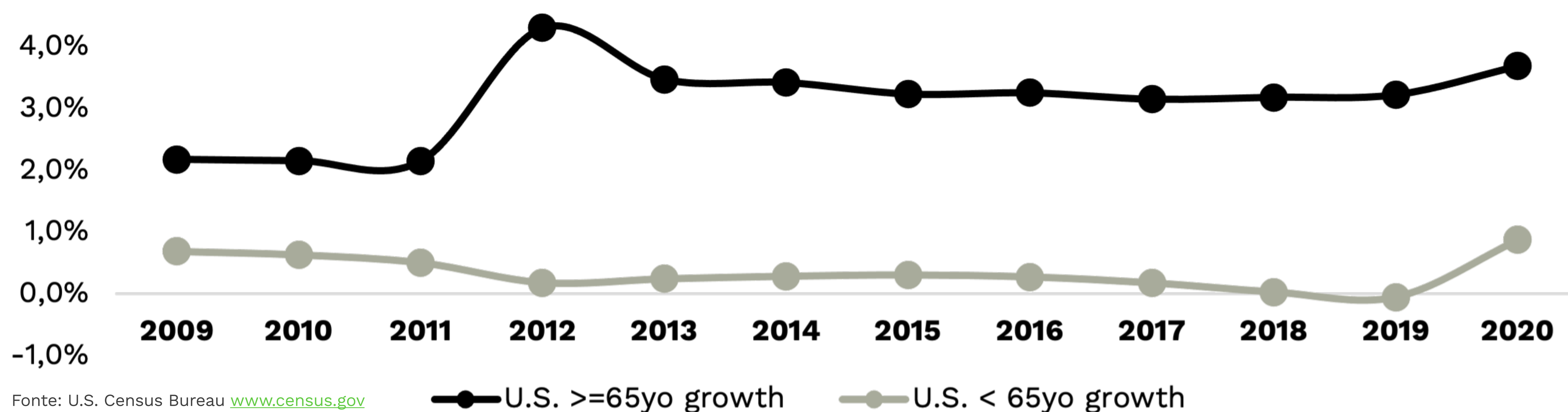
As mudanças demográficas e sociais estão intensificando as pressões sobre os sistemas de saúde e exigindo novos rumos na prestação de cuidados. Estamos envelhecendo, e o envelhecimento da população em países emergentes e desenvolvidos está aumentando a demanda por *health care*.

De acordo com as Nações Unidas, em 2050, 1 em cada 6 pessoas no mundo terá mais de 65 anos, em comparação com 1 em cada 11 em 2019 — já que a expectativa de vida em todo o mundo continua a aumentar. Todas as sociedades do mundo estão no meio dessa revolução de longevidade — algumas estão em seus estágios

iniciais, outras em estado mais avançado. Mas todos passarão por essa transição extraordinária, em que a chance de sobreviver aos 65 anos passa de menos de 50% — como foi o caso na Suécia na década de 1890 — para mais de 90% atualmente em países com a maior expectativa de vida.

As pirâmides etárias estão em processo de inversão. Recursos adicionais de saúde e inovação de serviços são necessários globalmente para fornecer os cuidados de tratamento de longo prazo e gerenciamento de doenças crônicas exigidos por uma população idosa em rápido crescimento.

Crescimento Populacional por Faixa Etária — EUA

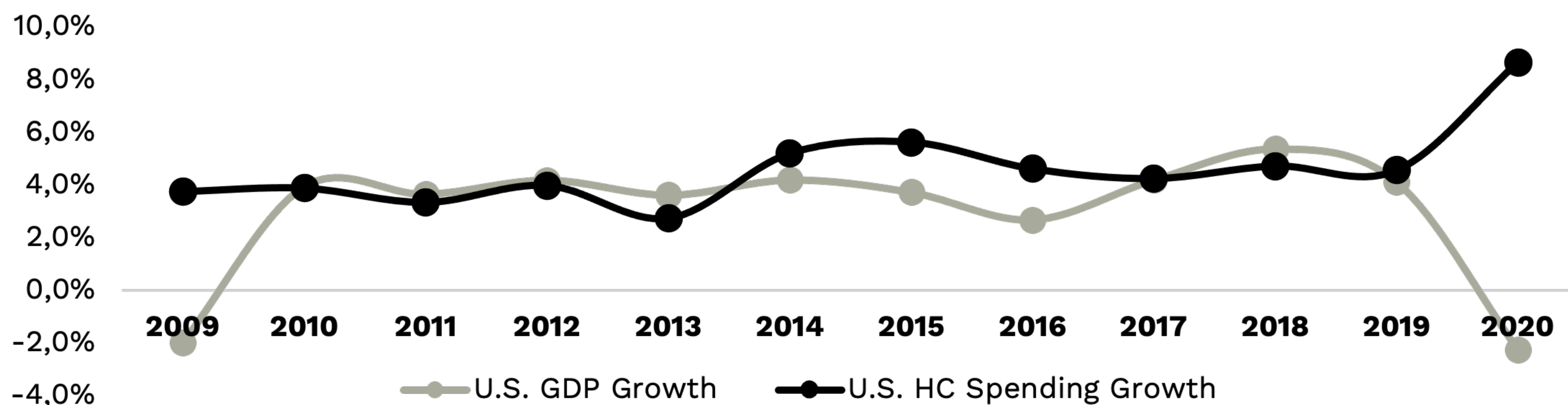


Demanda Inelástica.

Para a maioria dos produtos, a demanda é elástica; quanto mais baixo o preço, mais o produto é demandado e, quanto mais alto o preço, menos o produto é demandado. No entanto, a demanda por cuidados de saúde é relativamente inelástica. Se um paciente tiver um ataque cardíaco ou algum outro tipo de doença aguda, a demanda será completamente inelástica. Com doenças crônicas e procedimentos eletivos, há um pouco mais de elasticidade, sendo o nível dependente da demografia da amostra. Essa inelasticidade torna a assistência à saúde mais resistente às mudanças no ciclo econômico. Na margem, os

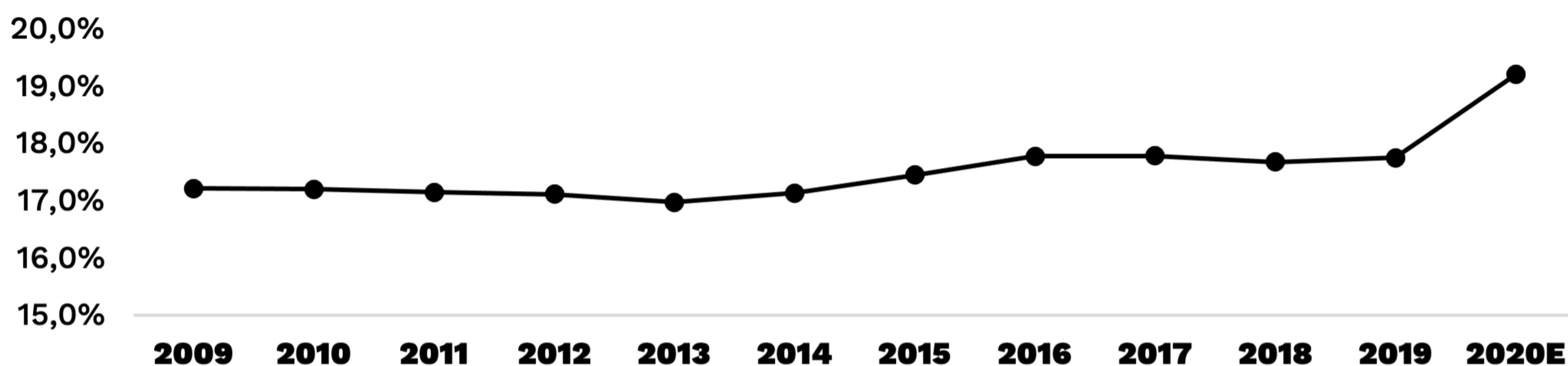
procedimentos eletivos e estéticos podem ser afetados, mas, de modo geral, as mudanças na economia não devem alterar a demanda de maneira material, a menos que os encargos financeiros para os pacientes aumentem significativamente. Usualmente, a demanda por produtos e serviços de saúde significa que os investidores podem ter mais confiança nas projeções de receita de várias dessas empresas. A confiabilidade, sendo valorizada pelos investidores, muitas vezes é recompensada com uma avaliação *premium* desse tipo de companhia.

Crescimento do PIB americano e gastos em *Health Care*



Fonte: Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), U.S. Bureau of Economic Analysis (BEA)

Gastos em *Health Care* como percentual do PIB americano



Fonte: Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), U.S. Bureau of Economic Analysis (BEA)

Círculo Virtuoso.

A saúde pública sempre foi um dos maiores desafios da sociedade. Existem pressões sociais para garantir que os cuidados de saúde sejam prestados aos cidadãos e tratamentos adequados estejam disponíveis à população. Além do acesso a alimentos e habitação, o acesso aos principais cuidados de saúde tem permanecido uma clara linha divisória entre ricos e pobres.

Se os investidores financiarem apenas os produtos ou serviços que realmente melhoram a saúde, essa é uma forma de defesa do interesse de todos nós. Se o mercado recompensa produtos que levam a uma boa saúde, então as empresas cujos produtos não levam a uma saúde melhor precisarão se adaptar, aprimorando seu produto ou serviço, ou serão extintas somente pelas forças do mercado. Os investidores em

saúde podem criar um círculo virtuoso recompensando boas empresas. Há um papel a ser desempenhado pelo mercado de capitais na reestruturação da saúde, indiscutivelmente, e consideramos o **JGP Health Care** como um veículo dessa transformação.

Iremos entrar agora no case da Moderna, companhia na qual investimos logo depois do seu IPO, em 2018. Passaremos pela trajetória invejável dessa pequena companhia que, com sua pesquisa científica de ponta, está salvando tantas vidas. Aproveitaremos essa seção para falar das nuances dessa área de investimento tão audaciosa, atraente e específica chamada biotecnologia, principal subsetor do fundo JGP Health Care.

Case Moderna

Ano de 2020.

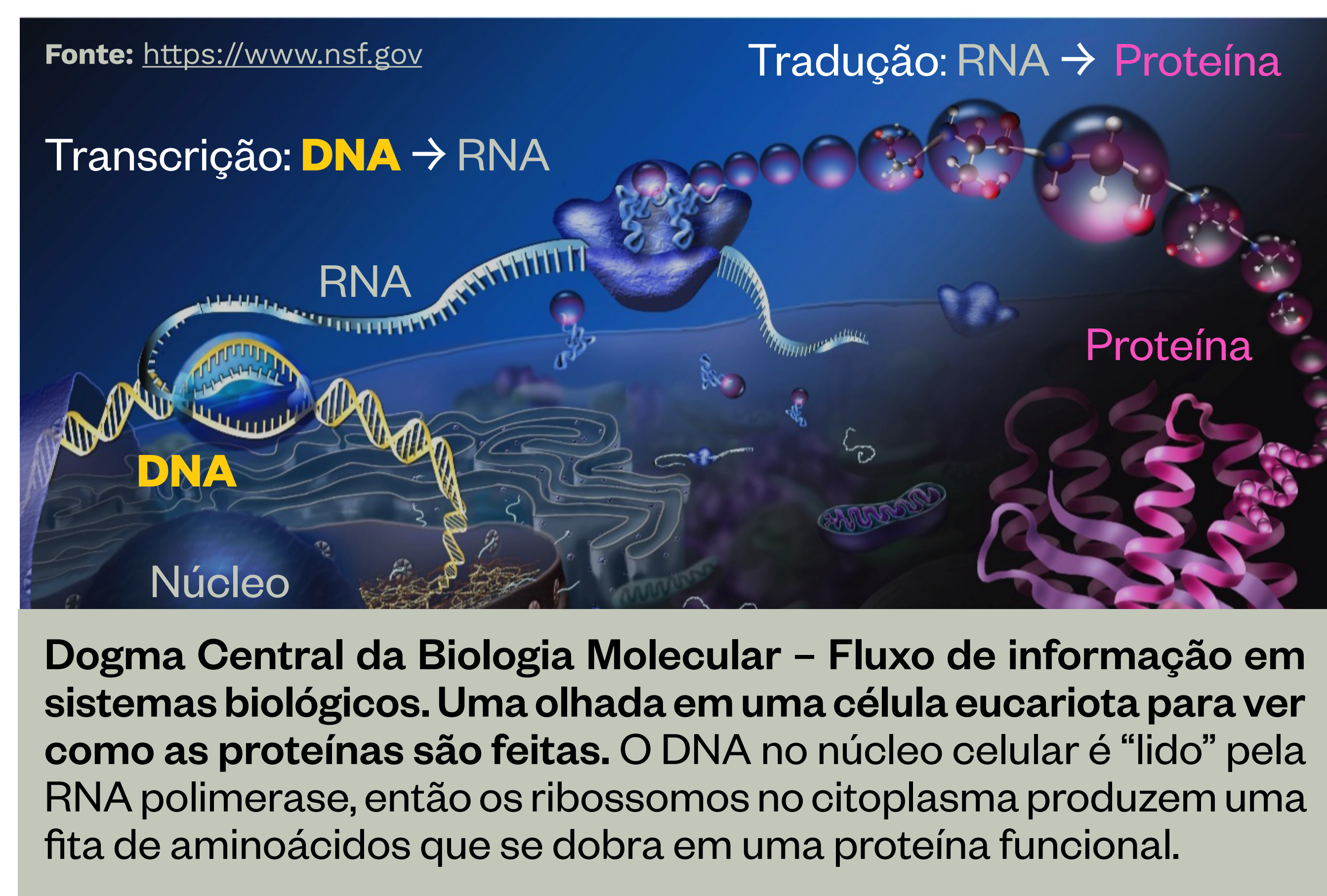
O líquido tão aguardado para acabar com a pandemia da Covid-19 estava sendo armazenado em um tanque de metal localizado em uma fábrica de propriedade da Moderna, uma jovem e impetuosa companhia de biotecnologia sediada em Cambridge, Massachussets. Não havia nada de extraordinário sobre o contêiner, exceto que seu conteúdo poderia ser a primeira vacina autorizada para a Covid-19 do mundo.

A Moderna (abreviação de *Modified RNA*), uma empresa com 10 anos de jornada, bilhões em capitalização e nenhum produto aprovado, estava desenvolvendo uma vacina própria. Com uma abordagem de plataforma inovadora para a ciência de uma molécula denominada RNA mensageiro (mRNA), sua nova fábrica para a produção de drogas em Massachussets estava contratando funcionários rapidamente na esperança de salvar vidas, fazer história – e muito dinheiro.

Mas isso não aconteceu de um dia para o outro, como muitos imaginam. Essa história começou há três décadas, com uma cientista pouco conhecida que se recusou a desistir. Uma trajetória bem longa, como de costume entre as pesquisas envolvendo as ciências da vida (*life sciences*).

Hackeando o Reino da Vida.

Antes do mRNA ser uma ideia multibilionária, era um retrocesso científico. Por décadas, os cientistas sonharam com as possibilidades aparentemente infinitas de um hipotético mRNA sintético, uma variação engenhosa dessa substância natural que dirige a produção de proteínas em todas as células do corpo.



Os pesquisadores entenderam o papel dessa molécula como um livro de receitas para os trilhões de células, mas seus esforços para expandir o cardápio surgiram aos poucos. O conceito: **fazendo ajustes precisos na molécula de mRNA feita em laboratório e injetando essa molécula modificada nas pessoas, qualquer célula do corpo poderia ser transformada em uma fábrica de medicamentos sob demanda.**

Mas converter a promessa científica em realidade médica foi mais difícil do que muitos presumiram. Embora seja relativamente fácil e rápido de produzir em comparação com a fabricação de vacinas tradicionais, nenhuma vacina ou medicamento de mRNA jamais havia sido aprovado. Essa tecnologia sempre havia se deparado com obstáculos biológicos durante o seu desenvolvimento.

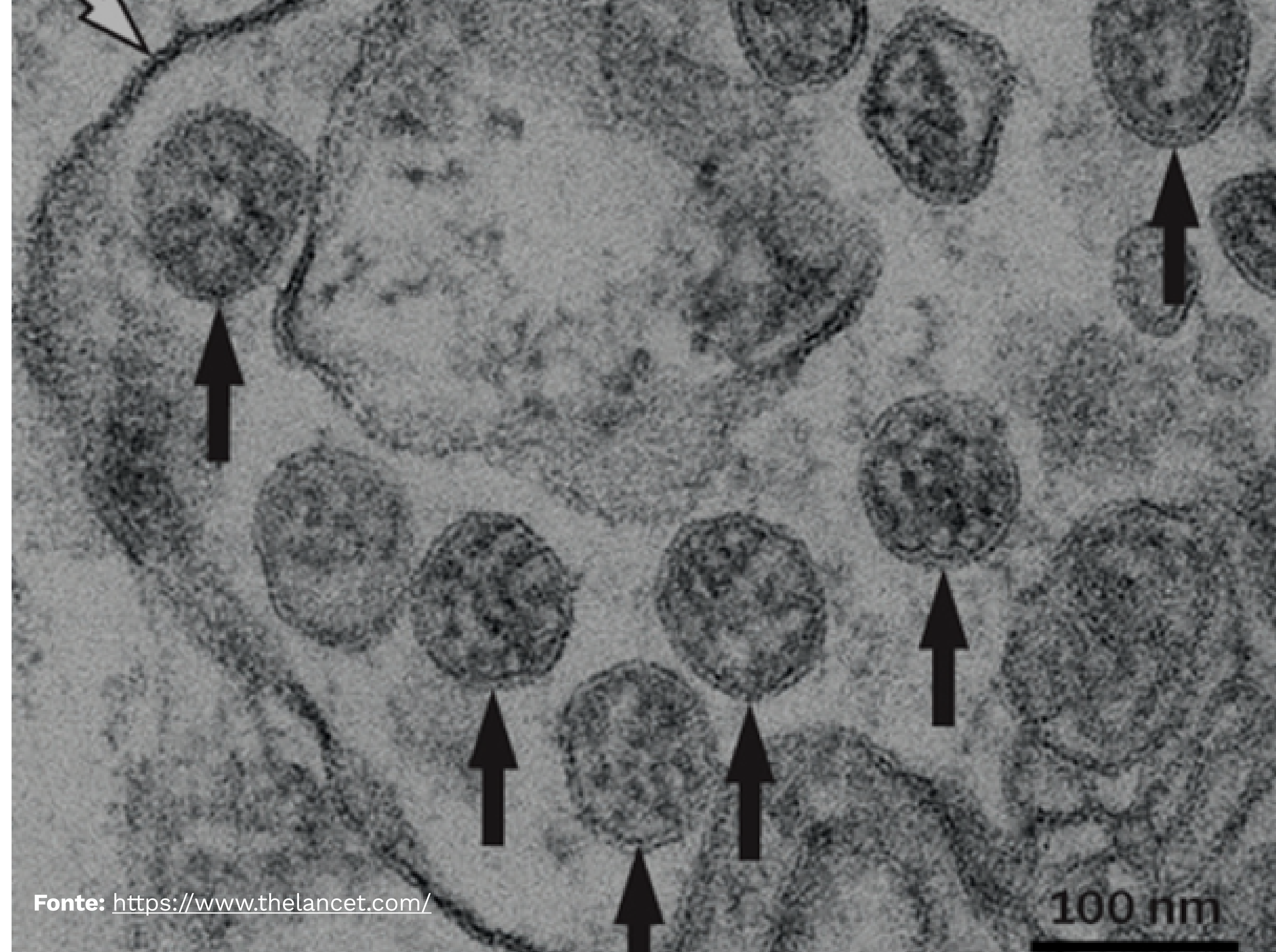
A cientista húngara Katalin Karikó, responsável por desvendar um dos problemas-chave do mRNA, passou a década de 1990 coletando rejeições a seus projetos de pesquisa. Seu trabalho de tentar aproveitar o poder do mRNA para combater doenças era rebuscado demais para receber subsídios do governo, financiamento corporativo, ou até mesmo o apoio de seus próprios colegas.

Tudo fazia sentido no papel. Na natureza, o corpo depende de milhões de minúsculas proteínas para se manter vivo e saudável e usa o mRNA para dizer às células quais proteínas produzir. Se você pudesse desenhar seu próprio mRNA, poderia, em teoria, aprender esse processo e criar qualquer proteína que desejasse – anticorpos para vacinar contra infecções, enzimas para reverter uma doença rara ou agentes de crescimento para curar um tecido cardíaco danificado.

Karikó sabia qual era seu maior obstáculo: o mRNA sintetizado em laboratório era notoriamente vulnerável às defesas naturais do corpo, o que significava que provavelmente seria destruído antes de atingir suas células-alvo. E, pior, a destruição biológica resultante poderia provocar uma resposta imunológica inesperada, tornando o tratamento um risco para a saúde de alguns pacientes (a chamada tempestade imunológica).

² Fonte: [Penn Medicine](#)

³ Fonte: [PubMed](#)



Fonte: <https://www.thelancet.com/>

Imagem de microscopia eletrônica de transmissão mostra, em detalhe, a morfologia ultraestrutural do novo coronavírus em um pneumócito tipo II (célula do pulmão). Amostra de autópsia pulmonar - setas pretas apontam para partículas de SARS-CoV-2.

Era um dilema real, mas a cientista estava convencida de que poderia contorná-lo. Poucos compartilhavam sua confiança. Em 1995, após seis anos no corpo docente da Universidade da Pensilvânia (UPenn), Karikó foi rebaixada. Ela estava no caminho para se tornar professora titular, mas sem nenhum dinheiro entrando para custear sua pesquisa com o mRNA, seus chefes não viram motivo para prosseguir. Mas ela não desistiu. Após uma década de tentativa e erro, Karikó e seu colaborador de longa data na UPenn, Drew Weissman, médico imunologista com doutorado na Universidade de Boston, descobriram uma solução para o calcanhar de Aquiles do mRNA: **Karikó e Weissman criaram em laboratório uma molécula de mRNA híbrido que poderia se infiltrar nas células sem alertar as defesas do corpo.**²

Essa descoberta, descrita em uma série de artigos científicos a partir de 2005³, em grande parte passou despercebida no início, mas ofereceu a absolvição para os pesquisadores de mRNA que mantiveram a fé durante os anos de vacas magras dessa tecnologia. **E foi o ponto de partida para a corrida de vacinas que viria.**

Nascimento da Moderna.

Mesmo que os estudos de Karikó e Weissman tenham passado despercebidos por muitos, eles chamaram a atenção de dois cientistas importantes – um nos Estados Unidos e outro na Alemanha – que mais tarde ajudariam a fundar a Moderna e a forjar a futura parceira da Pfizer, BioNTech.

Um dos cientistas era Derrick Rossi. Rossi era um pós-doutorando em biologia molecular na Universidade de Stanford em 2005 quando leu o primeiro artigo de Karikó e Weissman. Mas Rossi não tinha vacinas em mente quando começou a desenvolver suas descobertas em 2007 como novo professor assistente na Harvard Medical School administrando seu próprio laboratório. A ideia era usar o mRNA como uma nova fonte de células-tronco embrionárias. Rossi informou o resultado de suas pesquisas mais aprofundadas a seu colega Timothy Springer, outro professor de Harvard e empresário de biotecnologia. Reconhecendo o potencial comercial, Springer contactou Robert Langer, o prolífico inventor e professor de engenharia biomédica do MIT (Instituto de Tecnologia de Massachusetts). Em 2010, Rossi e Springer visitaram Langer em seu laboratório em Cambridge. O que aconteceu na reunião e nos dias que se seguiram tornou-se uma lenda.

Rossi havia descoberto algo muito maior do que uma nova maneira de criar células-tronco: **encobrir o mRNA para que pudesse penetrar as células e assim produzir proteínas tinha um número impressionante de aplicações**

clínicas, e poderia, em tese, salvar milhões de vidas.

O jovem pesquisador também apresentou sua pesquisa para a Flagship Ventures, firma de *venture capital* baseada em Cambridge que criou dezenas de startups de biotecnologia. A firma foi fundada por Noubar Afeyan.

Em alguns meses, no ano de 2010, Rossi, Langer, Afeyan e outro médico-pesquisador de Harvard fundaram a Moderna. Eles tinham em mente que esta poderia ser a empresa mais bem-sucedida da história da biotecnologia.

Tenho a Ciência, agora preciso de um CEO.

Em 2011, a Moderna contratou o CEO que personificaria sua abordagem ousada para o negócio de biotecnologia.

Com um mestrado em engenharia pela École Centrale Paris (ECP), Stéphane Bancel imigrou da França para os Estados Unidos como estudante internacional, obtendo um mestrado em engenharia química pela Universidade de Minnesota e um M.B.A. pela Harvard Business School em 2000.

Enquanto os colegas de Harvard corriam para lucrar com o *boom* das *dotcom*, Bancel traçou um plano bem mais ambicioso. Ele foi para o setor de vendas e subiu na hierarquia operacional da gigante farmacêutica Eli Lilly, e acabou liderando as operações da empresa na Bélgica.

Em 2007, com apenas 34 anos, ele atingiu seu objetivo, tornando-se CEO da empresa francesa de diagnósticos bioMérieux, que hoje emprega cerca de 13.000 pessoas. A empresa melhorou suas margens sob a gestão de Bancel, e ele desenvolveu uma reputação de gestor severo e obstinado, obtendo sempre excelentes resultados. Em 2010, Bancel já era uma estrela em ascensão na área de *life sciences*, sendo mais conhecido como empresário do que como cientista.

A ascensão de Bancel chamou a atenção da Flagship Ventures. Afeyan tentou repetidamente convencê-lo a assumir uma das suas muitas *start-ups*, mas ele rejeitou uma oferta após a outra porque as *start-ups* pareciam ter esferas de ação demasiadamente limitadas. Porém, na Moderna, ele viu algo muito maior.

As ideias centrais da empresa eram sedutoras: além de ter uma pesquisa científica de ponta e validada, havia a intenção real de eliminar o intermediário na biotecnologia. Por décadas, as *biotechs* têm se empenhado em criar tratamentos cada vez melhores com proteínas, levando a novos medicamentos para câncer, doenças autoimunes e doenças raras. Esses tratamentos são caros de produzir e têm muitas limitações, mas deram origem a uma indústria multibilionária.

A tecnologia da Moderna prometia revolucionar todo o campo, criando proteínas com aplicações médicas dentro do corpo humano, em vez de produzi-las nas fábricas. A chave: aproveitar o mRNA. Ademais, Bancel tinha um fascínio pela indústria de tecnologia. Empresas como a Uber e a Amazon não foram as primeiras a apresentar

suas respectivas ideias de negócios, mas foram as que construíram escala suficiente para evitar a concorrência. E a Moderna estava se posicionando para fazer o mesmo com o mRNA. Em biotecnologia, a companhia foi a pioneira na implementação de um sistema automatizado, modelado no software que a Tesla usa, para gerenciar sua demanda. Traduzindo para a linguagem biológica: em laboratório, os cientistas simplesmente inserem no programa a proteína que desejam que uma célula expresse (produza) e o mRNA testável chega em semanas.

Bancel conseguiu conquistar os *venture capitalists*. A Moderna fez sucesso em 2012 com o anúncio de que havia levantado US\$ 40 milhões, apesar de estar a anos de testar sua ciência em humanos. Meses depois, a gigante farmacêutica britânica AstraZeneca concordou em pagar à Moderna a impressionante quantia de US\$ 240 milhões pelos direitos de dezenas de medicamentos de mRNA que ainda nem existiam.

A companhia não tinha publicações científicas em seu nome e não compartilhava nenhum de seus dados publicamente, o que faz muito sentido quando se quer proteger segredos de estudos clínicos e patentes. Ainda assim, de alguma forma, convenceu os investidores e empresas farmacêuticas multinacionais de que suas descobertas científicas e *expertise* estavam destinadas a mudar o mundo. Sob a liderança de Bancel, a Moderna levantaria mais de US\$ 1 bilhão em investimentos e fundos de parceria nos cinco anos seguintes.

A promessa da Moderna – e os mais de US\$ 2 bilhões que ela levantou antes de ir a público no final de 2018 – dependiam da criação de uma frota de medicamentos de mRNA que pudesse ser usada de forma segura por longos períodos ou indefinidamente (uso crônico). Porém, durante os testes pré-clínicos (em animais), a dose ideal do tratamento em seu estudo principal com mRNA estava desencadeando reações imunológicas perigosas, e doses menores ao longo do tempo se mostravam fracas demais para atingir quaisquer benefícios.

A companhia teve de mudar sua abordagem. Se doses repetidas de mRNA eram muito tóxicas para serem testadas em seres humanos, a empresa teria de confiar em algo que levasse apenas uma ou duas injeções para mostrar o efeito. **Gradualmente, a companhia foi colocando várias de suas moléculas experimentais em banho-maria e divulgando o potencial de um campo há muito considerado um líder em perdas financeiras pela indústria farmacêutica. De uma “disruptive biotech”, a Moderna tornou-se uma “companhia de vacinas”.**

Automatização.

Em 2012, a Moderna contava com uma equipe de cerca de 20 pessoas. Bancel rapidamente reconheceu a necessidade de digitalizar – os poucos cientistas da pequena *start-up* trabalhavam em planilhas de excel, inserindo manualmente sequências de nucleotídeos. Se qualquer uma das células do excel estivesse errada, todo o desenho da molécula estaria arruinado. Para acabar com o

processo manual, Bancel montou um estúdio de desenho de drogas, onde as moléculas podiam ser projetadas de maneira fácil e confiável no computador, de forma automatizada.

Para permitir a digitalização completa e acelerar ainda mais a pesquisa e os resultados, em 2015 foi contratado um diretor digital formal (CDO), Marcello Damiani – ex-colega de Bancel e ex-CIO da bioMérieux. Damiani era fluente em tecnologia digital e farmacêutica, e acreditava que a engenharia de processos era a chave para a digitalização de uma empresa. No entanto, a digitalização só faz sentido quando os processos são concluídos. Se você tem processos analógicos ruins, você obterá processos digitais ruins. Os processos, uma vez definidos, devem ser re-desenhados para caber em um ambiente digital. Era importante fazer esse exercício holisticamente, ou a otimização só aconteceria em elementos individuais.

Gerar uma sequência de mRNA então não foi nada incomum para a Moderna. Eles aproveitaram a ciência e os processos que já haviam construído e testado anteriormente.

A pandemia então começou.

No final de 2019, o mundo mudou. No dia 30 de dezembro, pouco antes da meia-noite, a Sociedade Internacional de Doenças Infecciosas, uma organização sem fins lucrativos com sede em Massachusetts, postou um relatório alarmante online. Várias pessoas em Wuhan, uma cidade com mais de 11 milhões de habitantes na China central, haviam sido diagnosticadas com uma "pneumonia inexplicada". Uma pandemia se

aproximava. A doença, denominada Covid-19 (abreviação de Coronavirus Disease 2019), mais tarde se espalhou por todos os continentes e se desenvolveu em uma pandemia completa, matando milhões de pessoas globalmente em questão de meses.

O foco em vacinas não poderia ter sido mais fortuito. As empresas de biotecnologia (“*Biotechs*”) estavam competindo com dezenas de outros grupos que empregavam várias abordagens de fabricação de vacinas, incluindo o método tradicional e mais demorado de usar um vírus inativado para produzir uma resposta imune. Ao longo de 2020, vários especialistas falavam que não havia nenhuma chance de termos uma vacina dentro de dois ou três anos. Essas considerações eram baseadas nessas tecnologias mais antigas e conhecidas dos cientistas.

A Moderna estava especialmente bem-posicionada para este momento. As tecnologias mais recentes, como a plataforma do mRNA, poderiam trazer resultados mais rapidamente, mas pouca gente acreditava. A companhia sabia que poderia ser feito, porque conhecia o que essa tecnologia era capaz de trazer. As pessoas que estavam trabalhando nisso tiveram uma oportunidade única para avançar com a plataforma.

No início da segunda semana de janeiro de 2020, cientistas chineses em Wuhan anunciaram que haviam isolado e sequenciado totalmente o novo coronavírus, desencadeando apelos para a divulgação completa dos detalhes. No fim de semana de 11 e 12 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas postaram a sequência genética do vírus *online* para que todos pudessem acessá-la.

A Moderna percebeu rapidamente o que a situação significava. Eles precisavam responder à pandemia. E se realmente decidissem perseguir esse objetivo, significava que todos precisariam estar *all in*. O comitê executivo se envolveu em uma discussão extensa e decidiu que a companhia tentaria desenvolver uma vacina e estaria na fase clínica antes de qualquer outro concorrente. Depois de 13 de janeiro, todos estavam focados. Embora o desenho da sequência real do mRNA tenha levado apenas algumas horas, fabricar a vacina e realizar todos os estudos clínicos necessários levaria muito mais tempo; e foi um esforço contínuo, trazendo realmente à tona o melhor daquelas pessoas. Havia um objetivo claro e uma ameaça urgente. Eles sabiam que tinham que agir rápido.

Então, logo depois da postagem online do sequenciamento genético do novo coronavírus, a equipe da Moderna finalizou o desenho de uma vacina candidata contra o SARS-CoV-2. A produção pré-clínica havia sido amplamente automatizada e ainda mais automação, especialmente para atividades clínicas e de pesquisa, estava em andamento. Isso reduziu significativamente os tempos de ciclo, permitindo que a Moderna se movesse em um ritmo mais rápido do que as empresas farmacêuticas, ou mesmo outras *biotechs*.

Em aproximadamente um mês, os engenheiros da companhia já haviam conseguido preparar uma vacina para realização de um estudo clínico inicial (Fase 1). Após o produto ter passado nos testes de controle de qualidade, amostras foram enviadas ao National Institute of Health (NIH) em

preparação para testes preliminares em voluntários em Seattle, Washington.

A Moderna conseguiu fazer tudo isso em apenas dois meses. Até então, o intervalo mais rápido em que alguém havia conseguido tal feito era de 20 meses, com SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Foi uma redução drástica no tempo de pesquisa. Cientistas de todo o mundo ficaram boquiabertos com essa surpresa inesperada e extremamente positiva.

Os experimentos científicos realizados de forma assertiva e o uso de Inteligência Artificial (AI) deram à Moderna uma vantagem competitiva enorme. Usaram algoritmos para apoiar várias tomadas de decisão, em diferentes áreas. Por exemplo, nos ensaios clínicos, esses sistemas dão certas previsões que os humanos não são capazes de fazer em um período tão curto, e isso permite escalar com mais velocidade.

No final de julho de 2020, a Moderna foi a primeira a anunciar que a sua vacina candidata para o novo coronavírus (SARS-CoV-2) havia entrado em ensaios clínicos de Fase 3 (fase final) nos Estados Unidos, sinalizando que o fármaco tão esperado estava apenas a um passo da comercialização.

Os últimos meses que se antecederam a esse anúncio viram uma experiência sem precedentes na aceleração do conhecimento da biologia do SARS-CoV-2 na Moderna. Todos os planos e investimentos da companhia nos últimos dez anos colocaram a empresa em um patamar ideal para realizar pesquisas rápidas, desenvolvimento de medicamentos, testes clínicos e fabricação.

Diante de tudo isso, o time conseguiu enxergar

a realidade de possivelmente distribuir uma vacina a bilhões de pessoas em todo o mundo, e consideraram o impacto de seus esforços na Moderna como organização. A ciência do mRNA, amplamente desafiada e validada, resultou em estudos clínicos de sucesso. O ambiente digital da Moderna fez com que a equipe aprendesse continuamente com cada etapa da cadeia de produção. E produzindo vacina suficiente, eles estimaram que os bilhões em vendas poderiam transformar a empresa – e o curso dessa doença – dramaticamente.

Escala.

Assim que a vacina ficou pronta, a equipe da Moderna sabia que precisava de apoio extra para fabricá-la. Significaria alavancar uma rede global de recursos de produção e distribuição; a escala de vacinação de uma população global de mais de 7 bilhões de seres humanos foi imensa. As pessoas em geral pensam em termos lineares, mas a Moderna pensou de forma exponencial. Eles sabiam que a capacidade de fabricação da companhia era muito limitada, mesmo que outras vacinas chegassem ao mercado, então consideraram parceiros para produção em massa.

Dada a acelerada maturação da Moderna como empresa, eles decidiram se associar a uma organização experiente que também pudesse servir como mentora. A Lonza, empresa suíça de produtos químicos e de biotecnologia, rapidamente chamou sua atenção. Tinha uma fábrica nos EUA a apenas uma hora de Norwood, o que tornaria a cooperação nos EUA fácil. Também contava com uma unidade de produção extra

fora dos EUA, em Visp, na Suíça, que poderia servir de base para o abastecimento do mercado europeu. A Lonza poderia produzir em escala e era uma empresa altamente digital, duas coisas que a Moderna precisava. Além disso, a empresa suíça queria finalizar a transferência de tecnologia em dois meses, permitindo-lhes iniciar a produção em menos de três meses – um processo que normalmente levaria de dois a três anos.

Ensaio Clínico Fase 3.

No dia 16 de novembro de 2020, a Moderna anunciou o tão esperado resultado preliminar do seu último estudo clínico – sua vacina candidata contra a Covid-19 havia demonstrado 94,5% de eficácia.

Foram recrutadas 30.000 pessoas com 18 anos ou mais nos Estados Unidos para a realização do estudo, incluindo pessoas mais idosas (7.000 com mais de 65 anos), bem como 5.000 pessoas mais jovens com fatores de risco para doenças graves. A estimativa de eficácia foi muito semelhante à relatada para o ensaio de vacina de mRNA anunciado pela Pfizer/BioNTech na semana anterior, e eles forneceram mais detalhes do que a Pfizer: **entre os 95 casos confirmados de doença de Covid que ocorreram pelo menos duas semanas após a segunda dose da vacina, 90 foram no grupo placebo e 5 no grupo vacinado.** Esses 95 casos incluíram 15 pacientes com mais de 65 anos e 20 de diversos grupos étnicos.

⁴ Fonte: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>

Todos os 11 casos graves de Covid ocorreram no grupo de placebo – nenhum caso grave no grupo vacinado!

A Moderna também forneceu mais detalhes do que a Pfizer sobre os efeitos colaterais observados com a sua vacina: a maioria deles foram leves ou moderados, e os efeitos graves incluíram dor no local da injeção, dores musculares e dores nas articulações – sintomas semelhantes aos da gripe, que são esperados com todas as vacinas. Eles comentaram que o perfil de segurança e eficácia foi semelhante entre os subgrupos – ou seja, funcionava tão bem em idosos e em pacientes de alto risco quanto em outros.⁴

Quando as primeiras doses da vacina da Moderna foram administradas aos trabalhadores norte-americanos da linha de frente em todo o país, foi fácil esquecer que a empresa por trás dessa ferramenta crucial para acabar com a pandemia era pouco mais do que uma *start-up*.

O Resto é História.

Distribuir uma vacina para inoculação em massa com 94,5% de eficácia em testes clínicos em menos de 11 meses foi obviamente uma conquista surpreendente. E o que torna a realização da Moderna ainda mais notável é que a empresa foi fundada há cerca de uma década e abriu o capital há apenas pouco mais de três anos. Seu princípio fundamental – a noção de que o corpo humano poderia ser aproveitado para fazer seu próprio remédio – era considerado estranhamente futurista na época.

Nós investimos na Moderna em março de 2019, alguns meses após seu IPO. As expectativas continuam altas. Ser uma *biotech* avaliada em US\$ 65 bilhões – com somente um produto no mercado – torna a Moderna alvo de uma atenção toda especial. Muitos se perguntam se o *pipeline*

da companhia, consistindo principalmente em vacinas por enquanto, se expandirá para corresponder à visão original da empresa: **ter o mRNA como estrela principal de uma ampla plataforma de tratamento.**

Receita da Moderna (MRNA) 2017-2021e



Fonte: JGP

Gráfico — Preço da ação da Moderna (MRNA) desde o primeiro investimento do JGP Health Care (+700%)



Fonte: Bloomberg, JGP

Biotecnologia — Desenhando Drogas

Embora há um século não houvesse recurso para uma doença tão devastadora como a Covid-19, em 2020 os principais cientistas do mundo conseguiram avançar vacinas para os estudos clínicos de Fase 3 e obtiveram a aprovação em um ritmo sem precedentes. O que explica isso e de onde veio esse arcabouço da biotecnologia moderna?

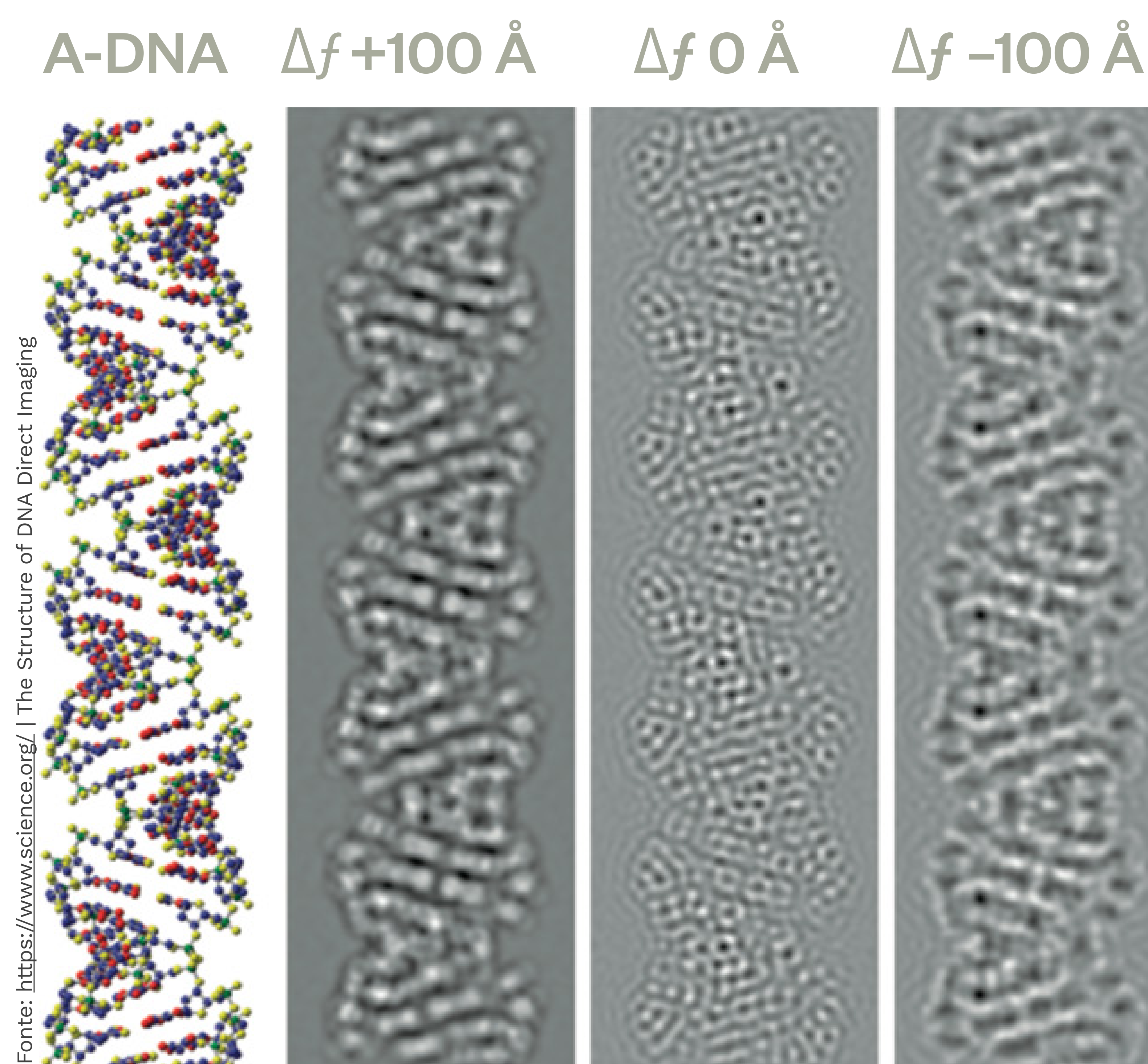
O DNA.

Duas revoluções coincidiram na década de 1950. Matemáticos, incluindo Claude Shannon e Alan Turing, mostraram que todas as informações podem ser codificadas por dígitos binários, conhecidos como *bits*. Isso levou a uma revolução digital alimentada por circuitos com interruptores *on-off* que processavam informações. Simultaneamente, Rosalind Franklin, James Watson e Francis Crick descobriram como as instruções para a construção das células em todas as formas de vida eram codificadas pelas sequências de quatro letras do DNA. Assim nasceu uma era de informação baseada na codificação digital (0100110111001...) e na codificação genética (ACTGGTAGATTACA...). O fluxo da história é acelerado quando dois rios convergem.

A obscura descoberta da estrutura molecular do DNA afetou profundamente a maneira como diagnosticamos doenças, desenvolvemos medicamentos, cultivamos plantações e produzimos todos os produtos químicos, desde detergentes até combustíveis. Ao longo do caminho, essa

descoberta gerou uma nova indústria – a biotecnologia moderna. Mas criar uma indústria era a última coisa na mente de Franklin, Watson e Crick, cientistas que desvendaram o segredo da vida.

Há mais de meio século, pesquisadores já suspeitavam fortemente que, quer se trate de ervilhas ou de pessoas, era a molécula de DNA, encontrada no núcleo de cada célula, que transmitia os traços herdados de uma geração para a seguinte. Mas como o DNA realizava esse truque? Isso só ficou claro depois que esses jovens cientistas deduziram que o DNA era feito de quatro **bases nitrogenadas** enfileiradas bilhões de vezes em uma forma que lembrava uma escada torcida como um elástico.



Modelo atômico do DNA e simulações de imagem HRTEM (Microscopia Eletrônica de Transmissão de Alta Resolução) correspondentes calculadas usando três valores de *defocus* (Δf).

Com o tempo, outros cientistas avançaram com essa descoberta e estabeleceram o dogma central de um novo ramo da ciência chamado biologia molecular. Eles mostraram que o DNA criava o RNA e que o RNA, por sua vez, criava as proteínas, os agentes químicos que realizam praticamente todas as tarefas do corpo, desde a contração dos músculos do coração até o disparo das sinapses cerebrais.

Essa visão mecanicista da vida é a base da biotecnologia moderna, que passou de uma curiosidade científica a um terreno fértil para investimentos. Os *headlines* confirmam isso, principalmente depois do início da pandemia que nos assola atualmente. Todos os dias aparecem relatos de avanços na compreensão do corpo humano e na promessa de novos medicamentos e tratamentos. Vacinas, genes, células-tronco, proteínas: essas eram palavras raramente ouvidas fora dos centros de pesquisa há apenas alguns anos, mas agora elas saltam dos noticiários. Os dólares de investimento seguiram as manchetes.

A biotecnologia não envolve necessariamente laboratórios. Na verdade, os humanos vêm usando várias formas de biotecnologia há milênios, como por exemplo, a fermentação para preparar bebidas alcoólicas. No entanto, a biotecnologia moderna, envolvendo toda essa engenharia genética e manipulação de células, está conosco há apenas cerca de cinco décadas. Apesar de relativamente recente, ela é mais antiga do que o aparecimento do *e-commerce*, a descoberta do genoma humano ou a era do celular. Nasceu com o sonho de conceber, projetar e construir

moléculas melhores do que as já existentes, produzidas pelas empresas farmacêuticas mais qualificadas, lucrativas e equipadas do mundo. Esse desafio exigiu dos cientistas um compromisso absoluto, uma paixão extrema, uma visão revolucionária na ambição de desenhar medicamentos átomo a átomo.

Genentech.

Quando Bob Swanson e Herb Boyer fundaram a Genentech (derivado das palavras *genetic engineering technology*), em 1976, o objetivo era ousado: criar um negócio baseado na manipulação de genes de microrganismos para produzir novos medicamentos vitais. Para fazer isso, eles enfrentaram um desafio comum a *start-ups* em todo o mundo – precisavam arrecadar dinheiro. Eles não tinham muito a mostrar aos investidores, mas estavam esperançosos de que a tecnologia incipiente do DNA quimicamente sintetizado tornaria possível criar genes artificiais completos a partir desse DNA, inseri-los em bactérias e programá-los para produzir hormônios com utilidade clínica. Só que eles não tinham nenhuma prova de que isso poderia ser feito, e nenhum produto comercial em andamento.

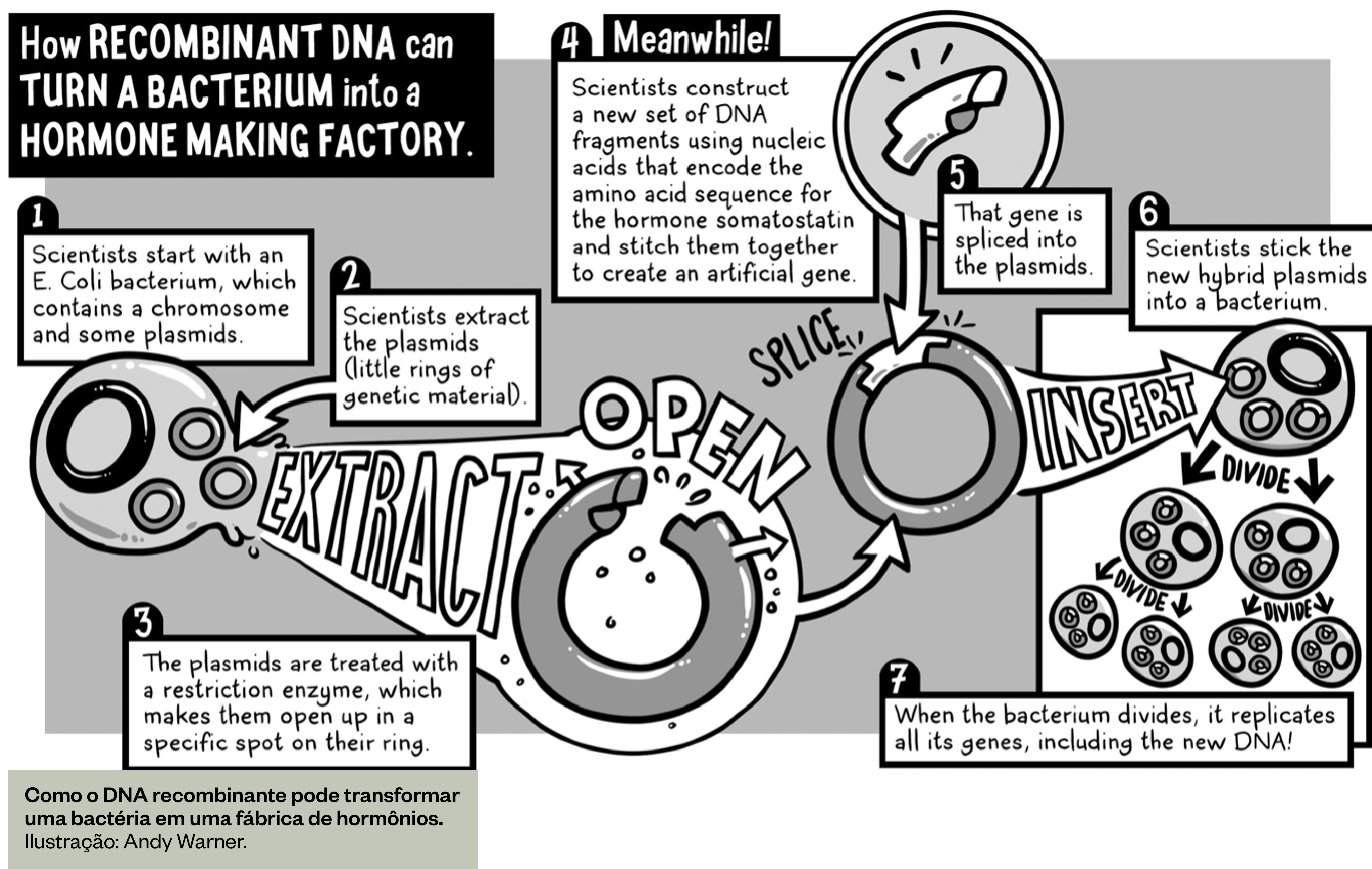
Mas Swanson tinha um produto claramente em mente: a insulina. Como empreendedor, ele percebeu que já existia um mercado para a insulina e que a demanda pela droga de origem animal estava rapidamente excedendo a oferta. Ele queria convencer os investidores de que a Genentech poderia fazer a bioengenharia da insulina humana e licenciá-la para uma empresa farmacêutica estabelecida para testes clínicos.

Esse sucesso inicial serviria de alicerce para a nova empresa.

Como a insulina, com sua cadeia dupla de 51 aminoácidos, seria um alvo muito ambicioso para o primeiro experimento de *Proof of Concept* da Genentech, decidiram então fazer os testes iniciais com um outro hormônio, mais simples, chamado somatostatina.

Para isso, os pesquisadores empregaram um processo chamado recombinação genética. Nada parecido com isso havia sido feito antes, e houve complicações em cada etapa do caminho.

Primeiro, tiveram de construir um gene artificial costurando fragmentos de DNA que codificavam a sequência de aminoácidos da somatostatina. Eles abriram a bactéria *E. coli* e uniram o gene em um de seus plasmídeos modificados – pequenos anéis de material genético – combinando DNA de dois organismos, formando um "DNA recombinante". Finalmente, eles tiveram que reinserir os plasmídeos na bactéria, que **então começaria a usar a nova informação genética como se fosse sua, se dividindo e criando um novo DNA para finalmente expressar (produzir) a somatostatina.**



Fonte: Gene.com

Vamos fazer uma analogia. Suponha que você tenha um jogo eletrônico que deseja alterar. Sabendo que o jogo depende de um programa codificado em um microchip de computador, você precisaria de uma maneira de retirar o programa existente do microchip, ler o programa, fazer as alterações desejadas e colocar o código modificado de volta no microchip. Esse cenário tem tudo a ver com engenharia genética / DNA recombinante.

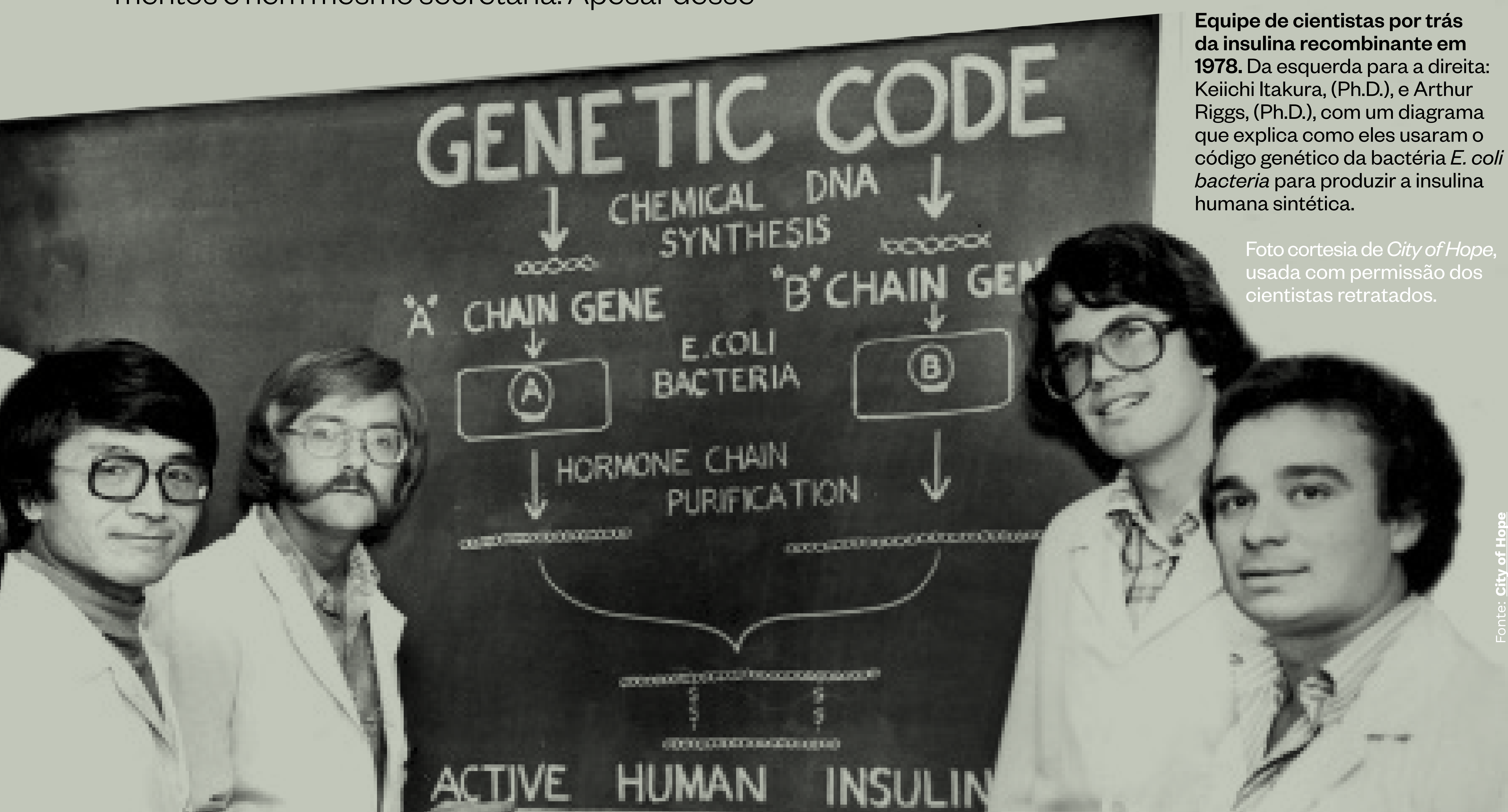
Essa nova tecnologia trouxe uma revolução na maneira como produzimos moléculas biológicas. Em vez de métodos tradicionais ineficientes, como extraí-las de plantas e animais – prática frequente na indústria farmacêutica – você pode atualmente produzir em massa, de forma mais barata, a molécula desejada em tonéis de fermentação de micróbios.

No entanto, para dar início à revolução, a tecnologia precisava chegar ao mercado. A Genentech foi fundada em 7 de abril de 1976 sem bens, equipamentos e nem mesmo secretária. Apesar desse

começo humilde, a empresa foi capaz de usar a bactéria *E. coli* recombinante para produzir uma proteína humana pela primeira vez. Dois anos depois, a empresa usou essa técnica para produzir o hormônio humano insulina, o que foi um enorme avanço. Anteriormente, a grande farmacêutica Eli Lilly vinha colhendo versões animais do hormônio em pâncreas de vacas e porcos – o que além de não permitir produção em larga escala, causava várias reações imunológicas no corpo humano.

Após esse sucesso, a Genentech se tornou a primeira empresa de biotecnologia a abrir o capital, levantando US\$ 35 milhões de dólares em seu IPO em 1980 – quase aclamada como uma estrela do rock.

O enorme sucesso da Genentech encorajou um grande investimento no setor. A empresa abriu muitos precedentes para a indústria de biotecnologia moderna em todo o mundo.



Equipe de cientistas por trás da insulina recombinante em 1978. Da esquerda para a direita: Keiichi Itakura, (Ph.D.), e Arthur Riggs, (Ph.D.), com um diagrama que explica como eles usaram o código genético da bactéria *E. coli* para produzir a insulina humana sintética.

Foto cortesia de *City of Hope*, usada com permissão dos cientistas retratados.

Com seus pequenos investimentos iniciais, os cofundadores da Genentech estabeleceram a tendência de financiamento de empreendimentos de biotecnologia com *venture capital*. A biotecnologia é uma área em que os custos e os riscos são elevados, tornando o capital de risco um meio comum para iniciar uma companhia.

Depois de muitos anos lançando medicamentos no mercado, a empresa foi adquirida pela gigante suíça Roche em 2009, provando que esse investimento pode ser lucrativo também por meio de *M&A*. Hoje em dia, parcerias ou aquisições por grandes empresas farmacêuticas se tornaram o objetivo de muitas pequenas empresas de biotecnologia.

A Genentech também foi fundamental na configuração do panorama jurídico da biotecnologia que, até então, se restringia principalmente ao patenteamento de moléculas encontradas na natureza.

Hoje, a companhia possui mais de 13.000 funcionários. Com vários medicamentos de sucesso em seu currículo e um grande canal de desenvolvimento, a empresa colabora rotineiramente com outros participantes nas universidades e na indústria.

Os princípios das primeiras realizações da Genentech ainda são amplamente usados em biotecnologia: drogas biológicas são produzidas de forma mais eficiente por células ou dentro de outros organismos vivos, usando biorreatores onde as células são especialmente “desenhadas” para produzir tipos específicos de proteínas humanas em quantidade. A maioria

desses produtos é fornecida aos pacientes por via intravenosa.

A fusão de pesquisa acadêmica e *start-ups* de biotecnologia se adaptou muito bem às instituições acadêmicas dos Estados Unidos, e várias delas obtêm uma receita significativa de patentes sobre trabalhos feitos por equipes de pesquisa internas, que depois são comercializados por empresas externas. Bons exemplos incluem Johns Hopkins, Stanford, Universidade de Wisconsin, Harvard, UCSF. O modelo da Genentech, que desde o início fez parceria tanto com universidades como com grandes empresas farmacêuticas para distribuição e financiamento de seus produtos, foi amplamente adotado e permanece em vigor até hoje.

Dada a complexidade e enormes gastos necessários para o desenvolvimento e manufatura de um medicamento biológico, as companhias de biotecnologia tendem a focar predominantemente em doenças mais sérias como câncer, Alzheimer, doenças autoimunes, cujo tratamento é bem mais rebuscado e comanda maiores preços no mercado.

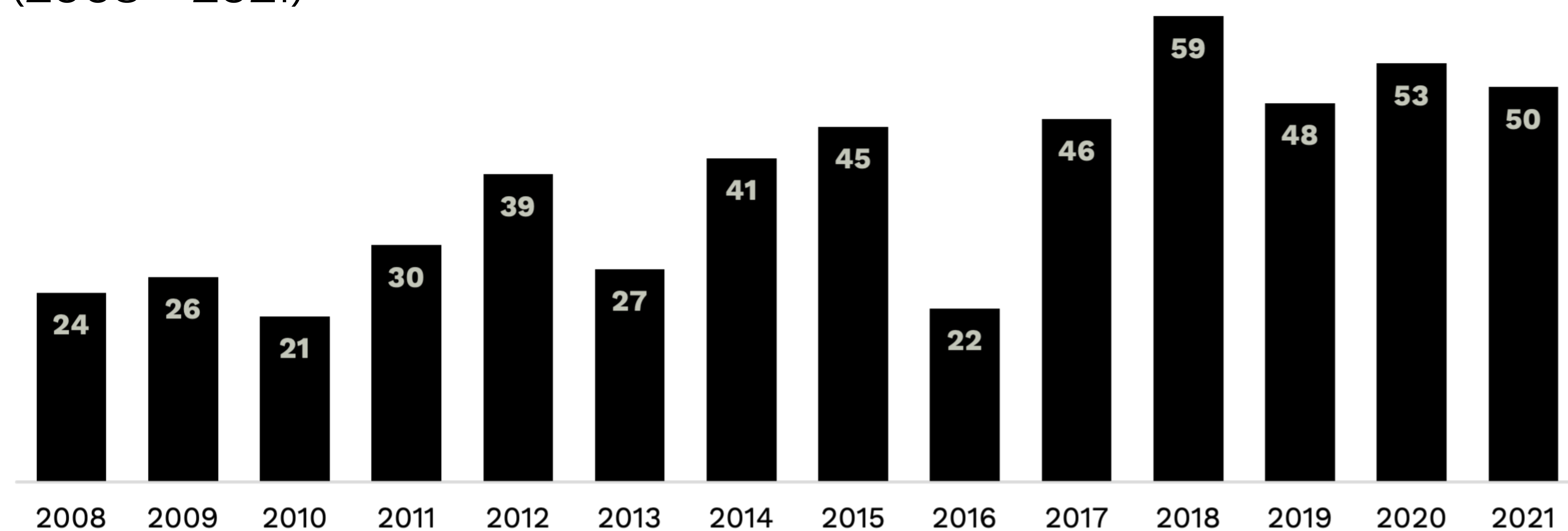
A Ascensão da Engenharia Molecular.

A década de 1980 baseou-se fortemente nos avanços da engenharia genética feitos na década de 1970. Ferramentas essenciais no arsenal de biologia molecular hoje em dia, como a reação em cadeia de polimerase (PCR) e a impressão digital de DNA, foram inventadas para refinar o estudo da engenharia molecular. A comercialização de biologia de genes patenteados e a crescente necessidade de tratamentos personalizados

levou a um aumento nos produtos biológicos e nas proteínas recombinantes. Em 1988, cinco proteínas produzidas por micróbios geneticamente modificados foram aprovadas pelo FDA: insulina, hGH (hormônio do crescimento humano), vacina contra hepatite B, alfa-interferon e TPa (ativador do plasminogênio tecidual) – todos ainda estão em uso hoje. No final da década de 1990, no entanto, uma enxurrada de mais 125 tratamentos habilitados pela engenharia genética seria

aprovada pelo FDA. Essas incluem anticorpos monoclonais, vacinas, enzimas, fatores de crescimento, hormônios e peptídeos em mais de 70 indicações clínicas diferentes. A Regeneron, uma companhia focada na promessa de tratamentos à base de anticorpos, foi fundada em 1988 e a Vertex, uma das primeiras empresas de biotecnologia a defender o design racional de medicamentos, foi fundada em 1989.

Gráfico — Novas Drogas Aprovadas pelo FDA (2008—2021)



Fonte: FDA — US Food & Drug Administration

Nas últimas cinco décadas, a biotecnologia deixou de ser inexistente para se tornar uma indústria de quase US\$ 600 bilhões. O rápido crescimento foi promovido no início por banqueiros e investidores que compreenderam a promessa da indústria e ajudaram a criar ferramentas, como a moderna oferta pública inicial (IPO), para financiar pequenas empresas de biotecnologia e outras empresas de tecnologia com grande

potencial, mas com pouca ou nenhuma receita.

Desde que as primeiras empresas de biotecnologia surgiram no início dos anos 70, a indústria produziu centenas de medicamentos para uma miríade de doenças. Durante este mesmo período, empresas e empreendedores inovadores criaram uma gama crescente de técnicas diagnósticas para determinar e prever doenças, novos equipamentos e dispositivos médicos,

plataformas de sequenciamento genético e outras ferramentas bioindustriais para investigar e, em alguns casos, manipular estruturas moleculares dentro de organismos. **Muito mais recentemente, foram criados programas complexos de bio-computação, algoritmos e plataformas relacionadas** (figuras I e II).

A chave para a inovação é conectar a curiosidade sobre a ciência básica ao trabalho prático

de criar instrumentos que possam ser aplicados em nossas vidas – movendo as descobertas da bancada do laboratório para a cabeceira do leito. Foram alavancados bilhões de dólares para inovar ainda mais o que às vezes parecia altamente esotérico e arriscado, mas no final provou estar certo, tendo sucesso tanto em termos de negócios quanto na produção de produtos que literalmente mudaram o mundo.

Biotechnologia — Desenhando medicamentos em computadores (*in silico*)

Ilustrando o potencial de triagem de moléculas e otimização de drogas utilizando simulação computacional em química, biologia e farmacologia.

Figura I.

Experimentos de caixa molecular com o Odanacatib, medicamento anteriormente em teste para tratamento de osteoporose e metástase ossea.

Figura II.

Simulação computacional com a Meticilina, antibiótico utilizado para tratamento de infecções causadas pela bactéria *Staphylococcus Aureus*.

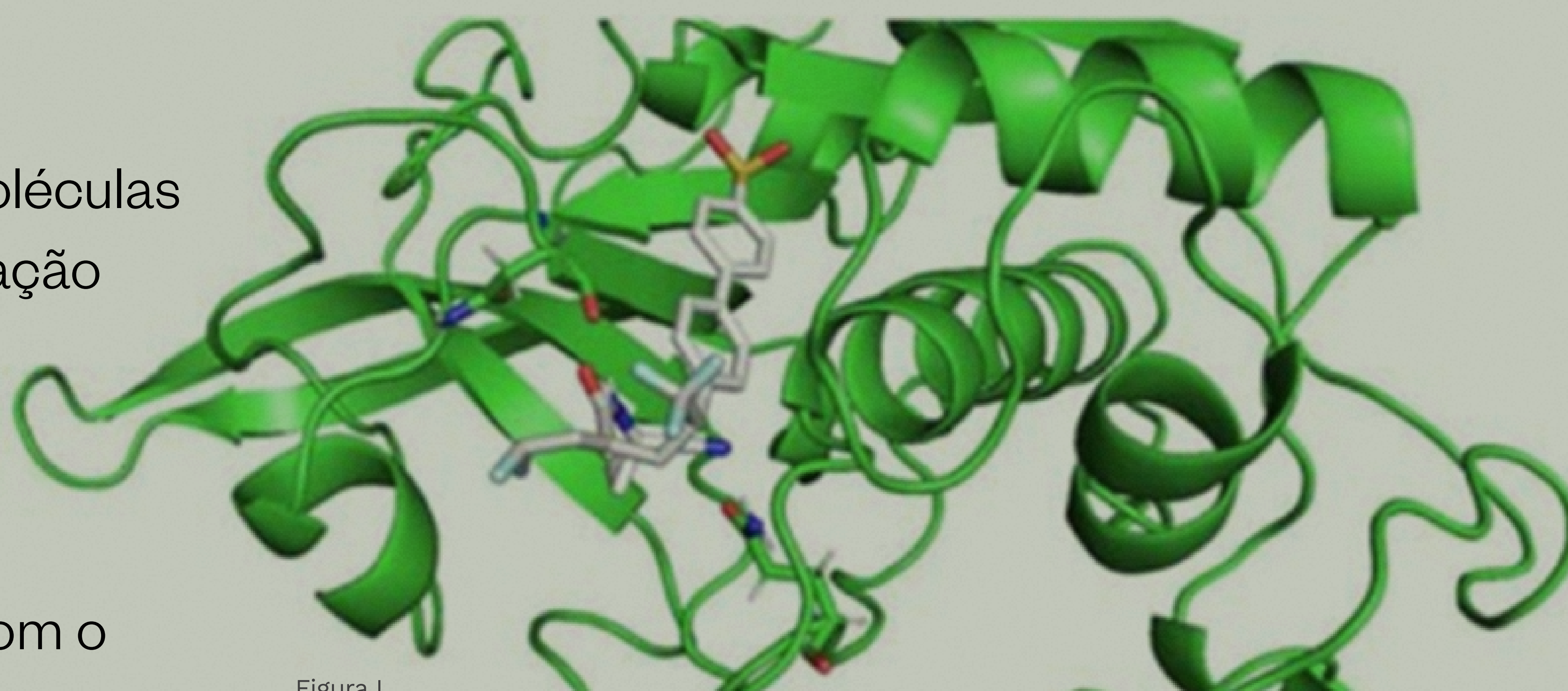


Figura I.

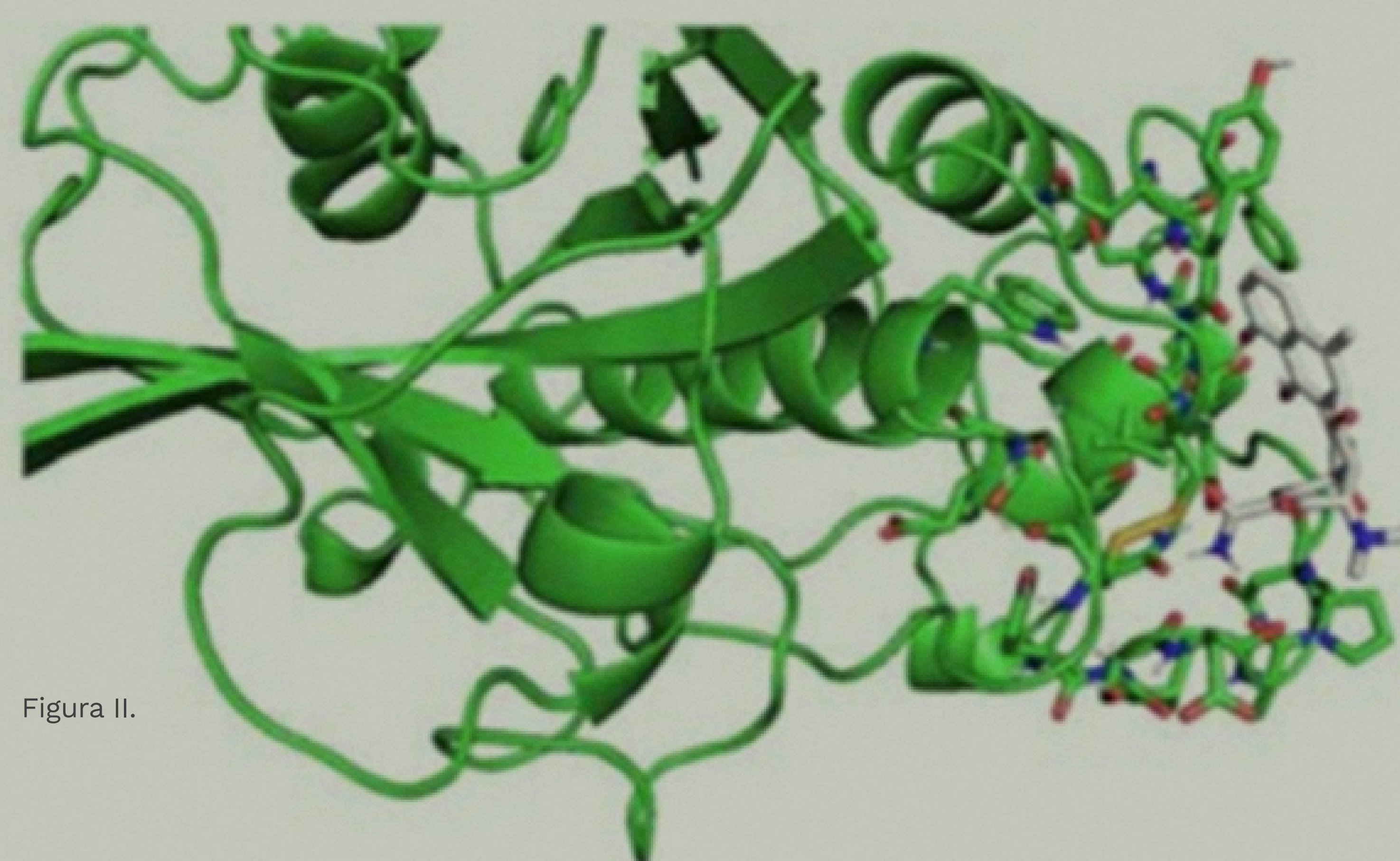


Figura II.

Fonte: FDA — Alberca LN, Chuguransky SR, Álvarez CL, Talevi A and Salas-Sarduy E (2019) In silico Guided Drug Repurposing: Discovery of New Competitive and Non-competitive Inhibitors of Falcipain-2. Front. Chem. 7:534. doi: 10.3389/fchem.2019.00534

Mensagem da Gestora

Minha história não é nada usual.

Quando eu decidi fazer Medicina, nunca pensei que hoje estaria à frente de uma carteira de companhias dedicadas ao setor de Saúde. De médica a gestora de investimentos foi uma longa trajetória. Para mim, ciência era a forma mais natural e objetiva de apreender um mundo que de outra forma poderia ser absurdamente obscuro; eu ficava encantada com sua exatidão e poder.

Me formei em Medicina pela Universidade Federal do Ceará, completei minha residência em oftalmologia e meu doutorado pela Universidade Federal de São Paulo, e fiz meu pós-doutorado na Johns Hopkins Medical School. Durante todo o percurso, a paixão por pesquisa científica sempre me acompanhou. E foi na Hopkins que o sonho de investir em ciência médica começou a se tornar realidade.

Inusitadamente, as melhores escolas de medicina da América também estimulam os alunos e professores a empreenderem ou fazerem parcerias com a iniciativa privada. Por isso, lá, o contato dessas universidades com fundos de investimentos, empreendedores e companhias é bem mais habitual, assim como o acesso ao conhecimento sobre gestão e finanças.

A Hopkins é um celeiro de ideias onde professores renomados desenvolvem moléculas, asseguram patentes e fundam empresas inovadoras com o objetivo de tratar doenças complexas e muitas vezes sem cura. Além dos médicos e pesquisadores, estão lá presentes **investidores de capital de risco e de fundos privados dedicados à saúde**, e profissionais da indústria biofarmacêutica. Todos eles com um interesse em comum: descobrir as grandes revoluções da medicina.

Foi assim que eu conheci a área de investimentos em saúde (*health care*) e decidi me aventurar em um mestrado em Finanças na Johns Hopkins Business School, em 2008, incentivada por três mentores do segmento – médicos e analistas/gestores de *health care* – Mark Schoenebaum (considerado o melhor analista do setor e que infelizmente faleceu em 2019), Kris Jenner e Mark Bussard. Não havia melhor lugar para uma médica começar essa ousada viagem em um dos mais complexos e atraentes setores do mercado de capitais.

Quando entrei para o time de análise da JGP, em 2013, comecei como analista global – minha experiência fora do país pesava a meu favor. Mas era preciso desenhar uma estratégia para difundir o setor global de *health care* de forma mais ampla entre os investidores brasileiros.

Na primeira oportunidade, em 2015, coloquei na mesa meu projeto de criar um fundo global voltado para *health care*/biotecnologia, áreas ainda pouquíssimo exploradas no Brasil.

Das ações de *health care* na bolsa de valores brasileira, nenhuma é diretamente associada à pesquisa e desenvolvimento de tratamentos de doenças sérias, vacinas ou medicamentos – em geral, são companhias mais voltadas a serviços de saúde, como operadoras de planos e hospitais. Por isso, o JGP Health Care já nasceu internacional. Todas as empresas da carteira são de fora do Brasil, sediadas principalmente nos mercados norte-americano e europeu.

Por mais de 30 anos, a indústria biofarmacêutica americana tem sido a líder mundial no desenvolvimento de novos medicamentos. Essa vantagem competitiva é impulsionada principalmente pelo capital de risco que os investidores americanos estão dispostos a colocar no setor e pela disposição que o mercado lá tem em recompensar a pesquisa inovadora. Além desses enormes *edges*, a América é o mercado no qual nos sentimos mais à vontade – foi lá que vivenciei minhas primeiras experiências com a Bolsa de Valores e onde comecei a observar e analisar a evolução da Medicina numa perspectiva diferente, que ia além da visão puramente clínica e científica. Era preciso entender as oportunidades de investimento lá fora e isso eu já sabia fazer.

Nós interagimos com o sistema de saúde em graus variados e continuaremos a interagir

com ele ao longo de nossas vidas. Afinal, todos precisam de cuidados médicos em algum momento; todos utilizam algum tipo de serviço de saúde. Os custos dos cuidados com a saúde afetam indivíduos, famílias e empregadores, bem como orçamentos locais, estaduais e federais. É um mercado amplo, complexo e, portanto, ineficiente, com características atemporais e tendências seculares. Além disso, há um importante interesse social envolvido – investidores socialmente conscientes podem contribuir positivamente, recompensando as companhias que abordam o desenvolvimento de medicamentos e equipamentos médicos e os cuidados com saúde de forma mais eficiente e inovadora.

Temos visto ideias que existiam apenas em patentes e apresentações de pequenas empresas se tornarem medicamentos comercializados que curaram milhões de pessoas com hepatite C, salvaram a vida de crianças nascidas com atrofia muscular espinhal, ajudaram pacientes com câncer a sobreviver ao diagnóstico, e atualmente previnem milhões de mortes na pandemia da Covid-19. E testemunhamos milhares de outras ideias desabarem sob o peso de tudo que ainda não sabemos sobre doenças. Mas cada sucesso representa um passo importante nessa longa caminhada.

A Covid-19 está ensinando muitas lições a todos nós. O mundo deve estar pronto quando a próxima pandemia vier. Ela reacendeu o interesse pela ciência, pela medicina, pela pesquisa, pelos serviços de cuidados à saúde em geral, assuntos que na minha opinião estavam um pouco esquecidos pelos líderes e pela própria sociedade.

Há hoje em dia um aumento do apoio governamental e de entidades privadas para pesquisa científica nos Estados Unidos e em outros países, e estamos bem motivados com todos os avanços científicos e tecnológicos do setor. O rápido desenvolvimento das vacinas contra a Covid-19 foi certamente um divisor de águas, e ressaltou o papel primordial da ciência em nossas vidas.

Espero que apreciem nossa primeira carta do fundo JGP Health Care. Foi escrita com dedicação e faz parte, em última instância, da nossa luta e interesse por um futuro com mais saúde e qualidade de vida para todos nós.

— **Suy**

Suy Anne Rebouças, MD, PhD, MSF é gestora e analista da estratégia de ações do setor de Health Care no exterior. Antes de se tornar gestora da JGP, Suy foi responsável pela cobertura do setor de saúde no exterior (2013-2017). Previamente à JGP, Suy foi analista de empresas nos Estados Unidos, cobrindo o setor de Biotecnologia na Burrill & Company (2012) e de Health Care na Rodman & Renshaw Capital group (2011-2012), ambas baseadas em NY. Suy é médica pela Universidade Federal do Ceará, possui residência em Oftamologia e Doutorado pela Universidade Federal de São Paulo, Pós-Doutorado em Oftamologia pela Johns Hopkins School of Medicine e Mestrado em Finanças pela Johns Hopkins Business School.

JGP

Rio de Janeiro - RJ — Brasil

Rua Humaitá 275, 11º e 12º andares
Humaitá, Rio de Janeiro - RJ
CEP: 22261-005
Telefone +55 21 3528.8200
www.jgp.com.br

São Paulo - SP — Brasil

Av. Brigadeiro Faria Lima, 2277
Cj. 1904, 19º andar – Jd. Paulistano
São Paulo – SP — Brasil
CEP: 01452-000
Telefone +55 11 4878.0001

Este material é meramente informativo e não considera os objetivos de investimento, a situação financeira ou as necessidades individuais de um ou de determinado grupo de investidores. Recomendamos a consulta de profissionais especializados para decisão de investimentos. Fundos de Investimento não contam com a Garantia do Administrador, do Gestor, de qualquer mecanismo de seguro, ou, ainda, do Fundo Garantidor de Crédito – FGC. Rentabilidade obtida no passado não representa garantia de rentabilidade futura. Ao investidor é recomendada a leitura cuidadosa do prospecto ou do regulamento do Fundo de Investimento antes de aplicar seus recursos. **Descrição do tipo ANBIMA disponível no formulário de informações complementares.** As rentabilidades divulgadas são líquidas de taxa de administração e performance e bruta de impostos. As informações e conclusões contidas neste material podem ser alteradas a qualquer tempo, sem que seja necessária prévia comunicação. Este material não pode ser copiado, reproduzido ou distribuído sem a prévia e expressa concordância da JGP. Para maiores informações, consulte nossa área comercial: jgp@jgp.com.br.

Signatory of:

