

# Cenário nacional para produção de medicamentos inovadores

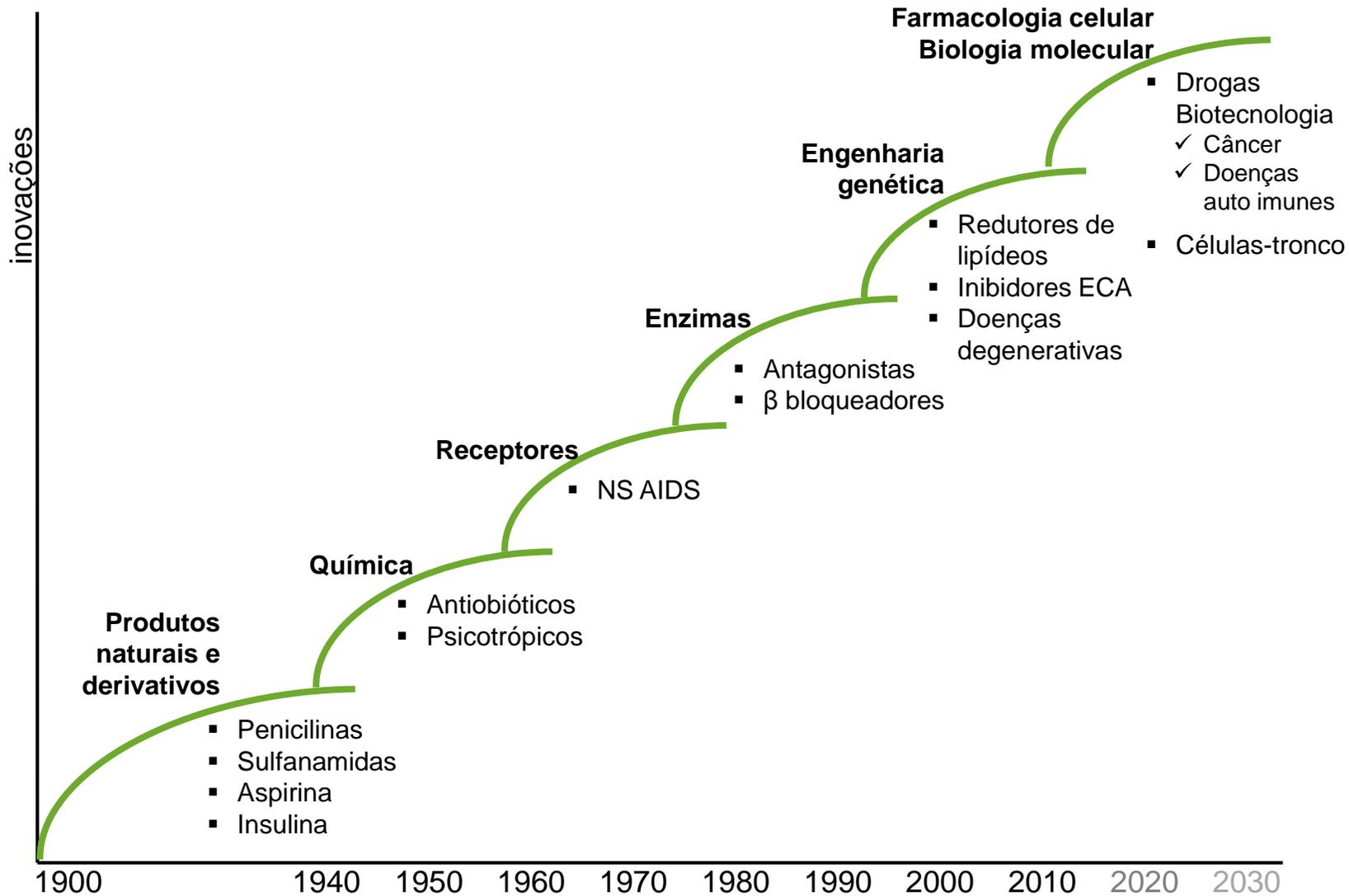
Perspectivas de pesquisadores, indústria farmacêutica e governo

Jorge Kalil, MD, PhD, FRCP, Dr. *h.c.*

Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Diretor do Instituto Butantan

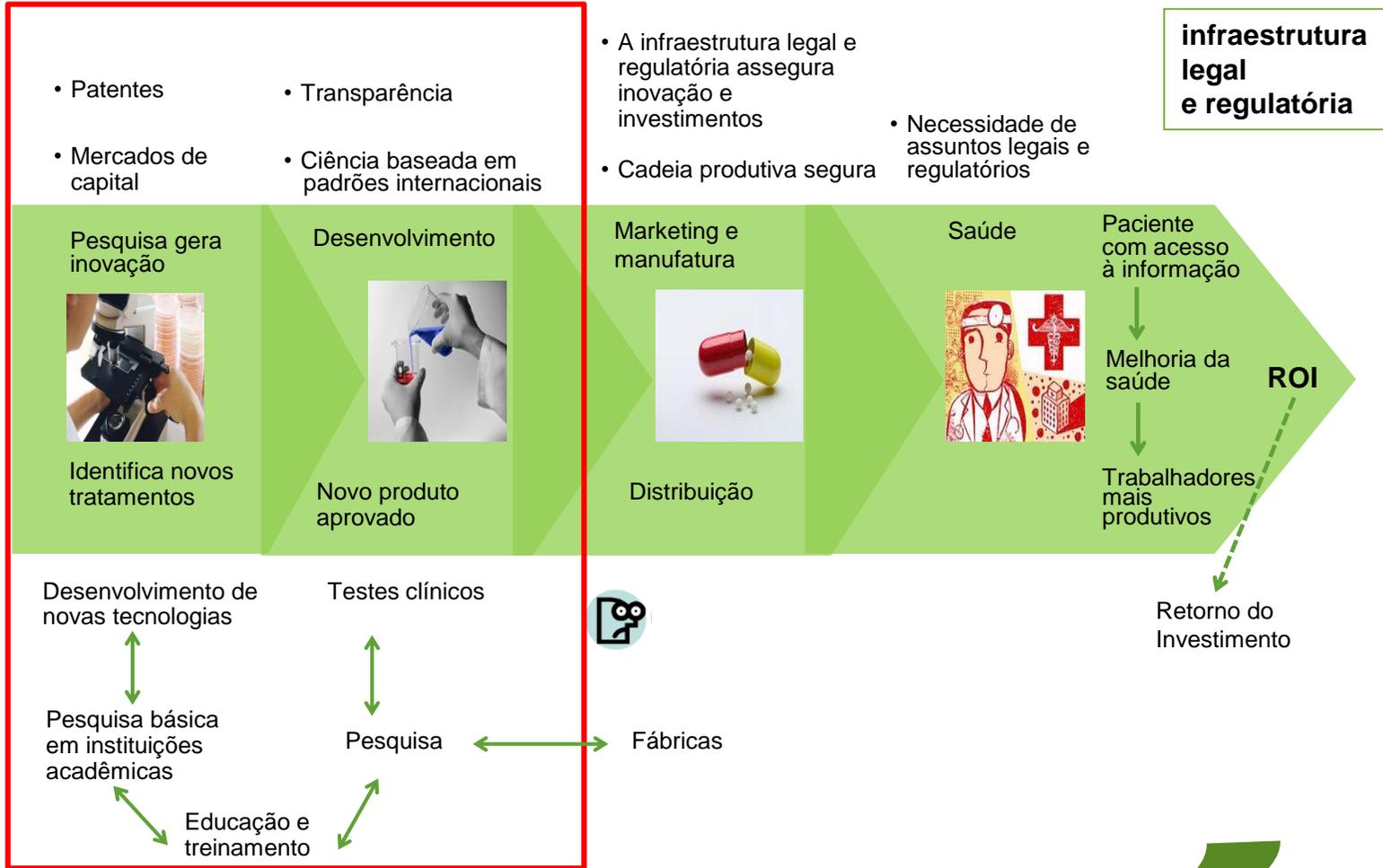
# inovações em medicamentos



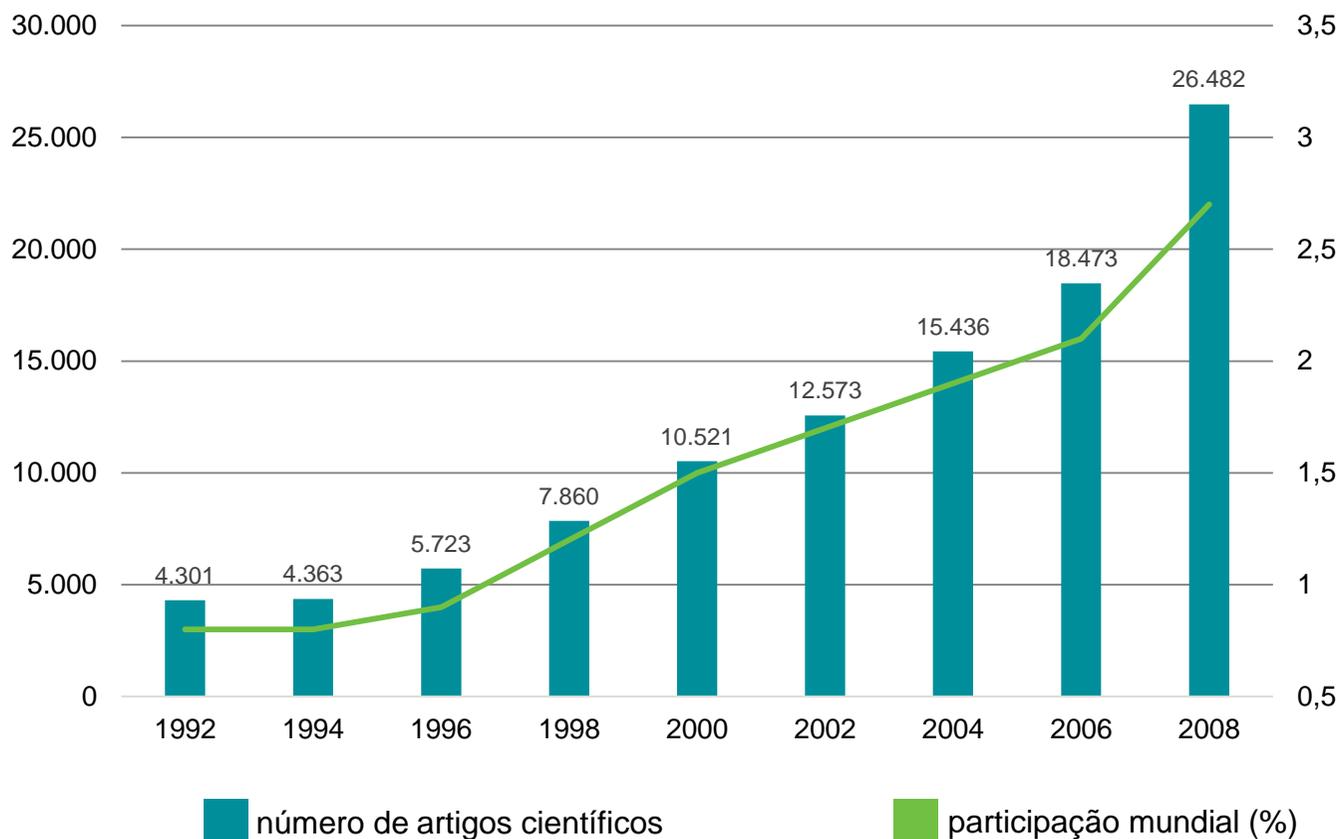
- **droga de referência ou inovadora**  
patente por 20 anos, alto custo
- **método**  
compostos similares a fármacos já consagrados  
(75% dos “novos” fármacos)
- **genéricos**  
origem na década de 60 (EUA)  
medicamentos acessíveis à população  
reduzir gastos com assistência farmacêutica

# cadeia de valor - inovação em saúde

pacientes com doenças não tratadas contribuem com o aumento das necessidades médicas



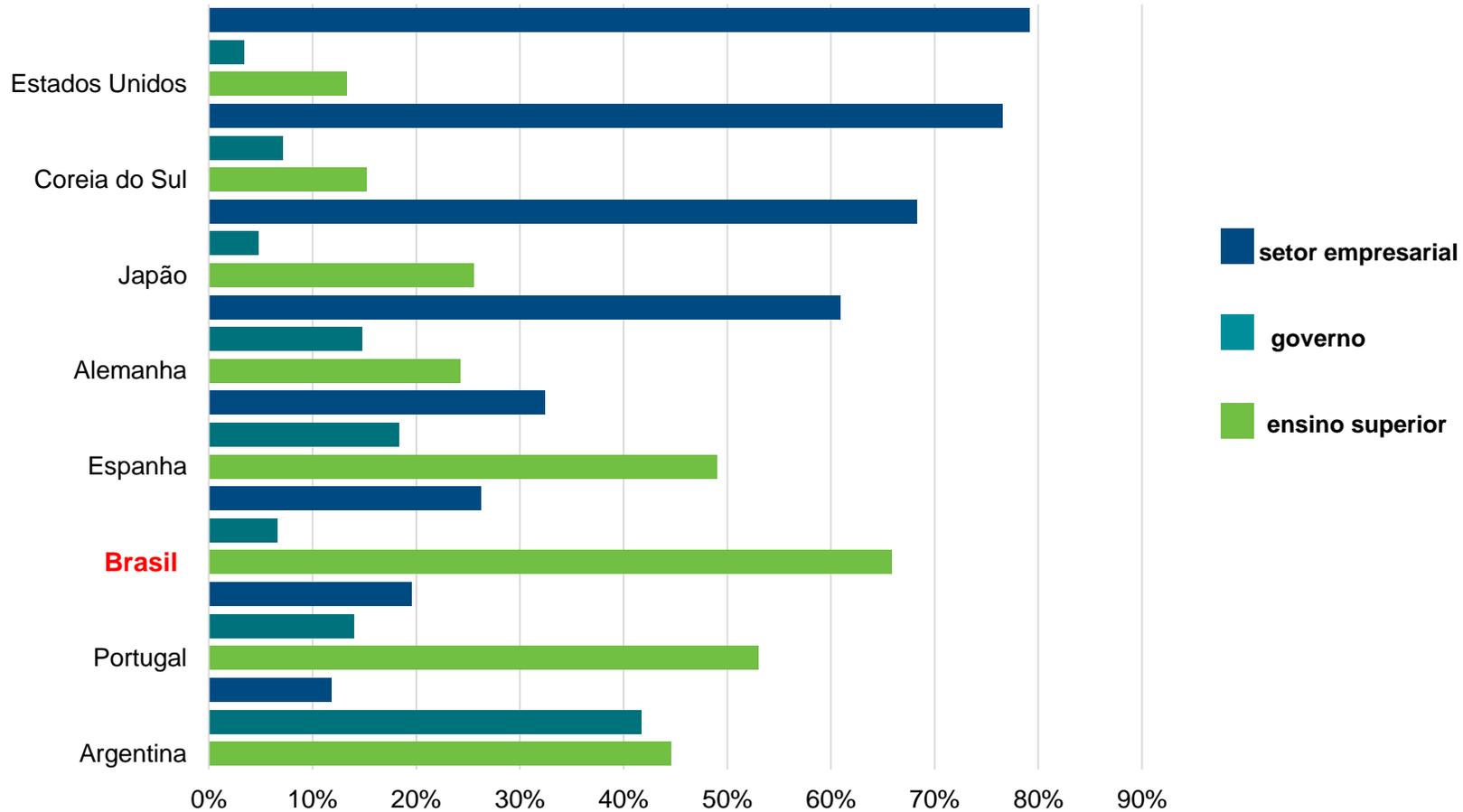
## participação mundial de artigos científicos escritos por autores de instituições brasileiras, 1992-2008



Observação: A evolução nas publicações científicas pode inspirar um certo cuidado, uma vez que a *Thompson Reuters Web of Science* muda a seleção dos periódicos ao longo do tempo. Assim, uma parte do crescimento pode ser atribuída à inclusão de novos periódicos, especialmente em 2008.

distribuição percentual de pesquisadores, em equivalência de tempo, por setores institucionais, 2005

cientistas do Brasil – nas universidades



# investimentos? pessoas?

## gastos em P&D x percentual do PIB



Fonte: FAPESP, 2013

## pesquisadores por milhão de habitante



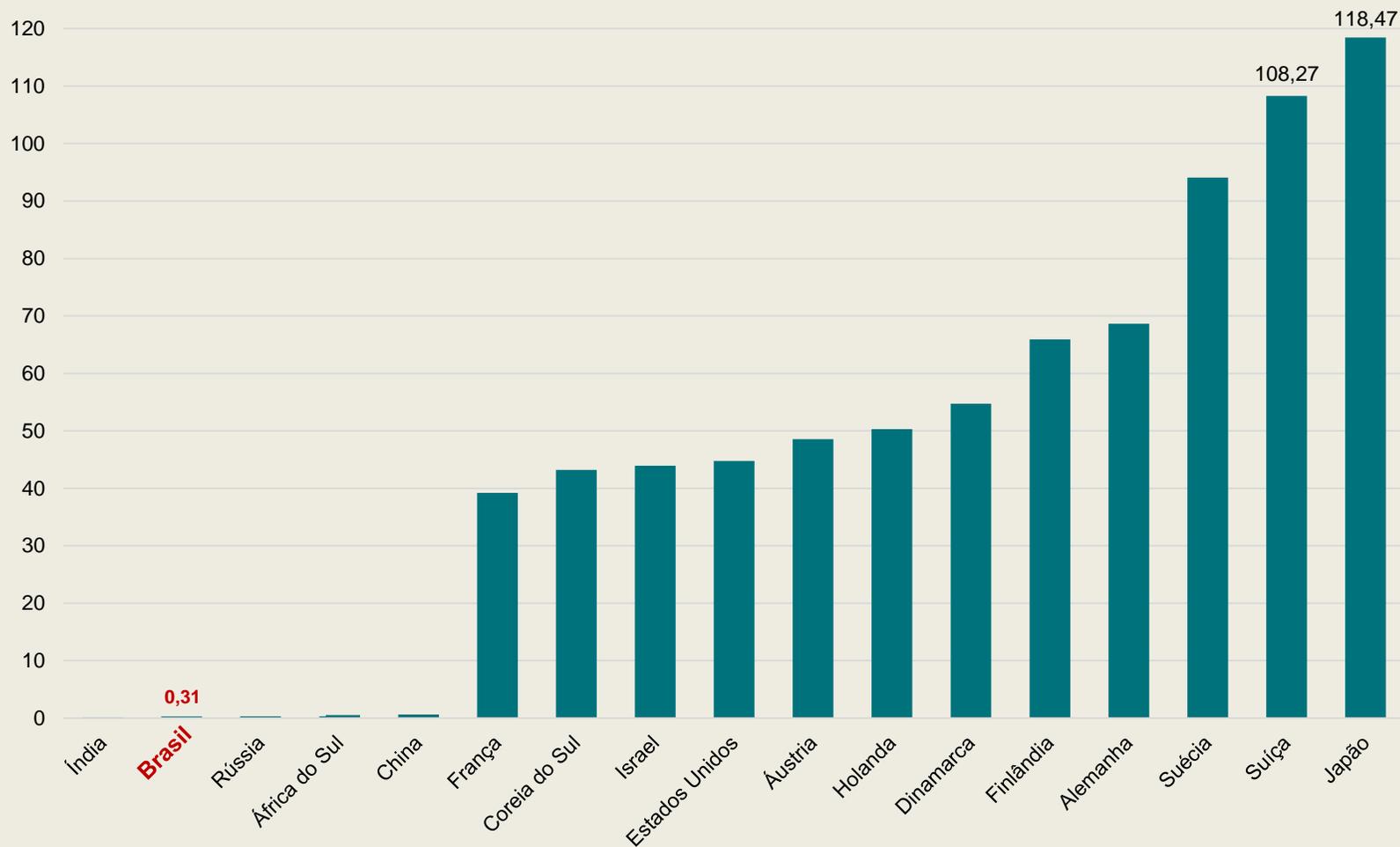
Nota: Total = **234.797** pesquisadores no Brasil

Fonte: Base de dados do MCT, 2010. Análise 2013

o que faz a inovação?

## resposta: as duas coisas

número de patentes por milhão de habitantes

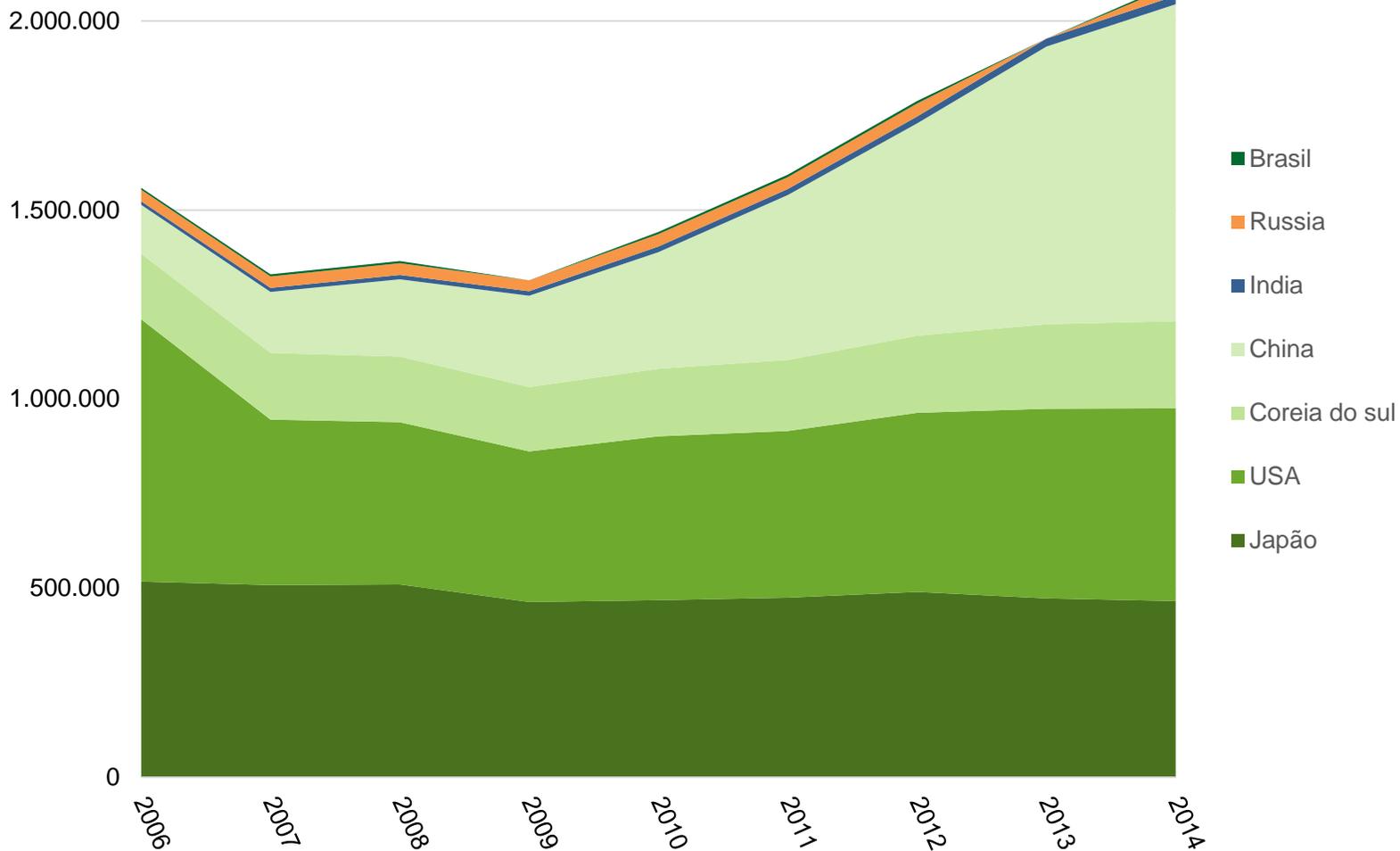


Fonte: CNPq, 2013. Análise de dados 2010

o que faz a inovação?

# número de patentes depositadas pelos países do BRICS entre 2006 e 2014

patentes depositadas BRICS 2006-2014



Brasil: muita publicação, pouca inovação

## número de artigos científicos em revistas internacionais [ISI]

(jan/2001 a ago/2011)

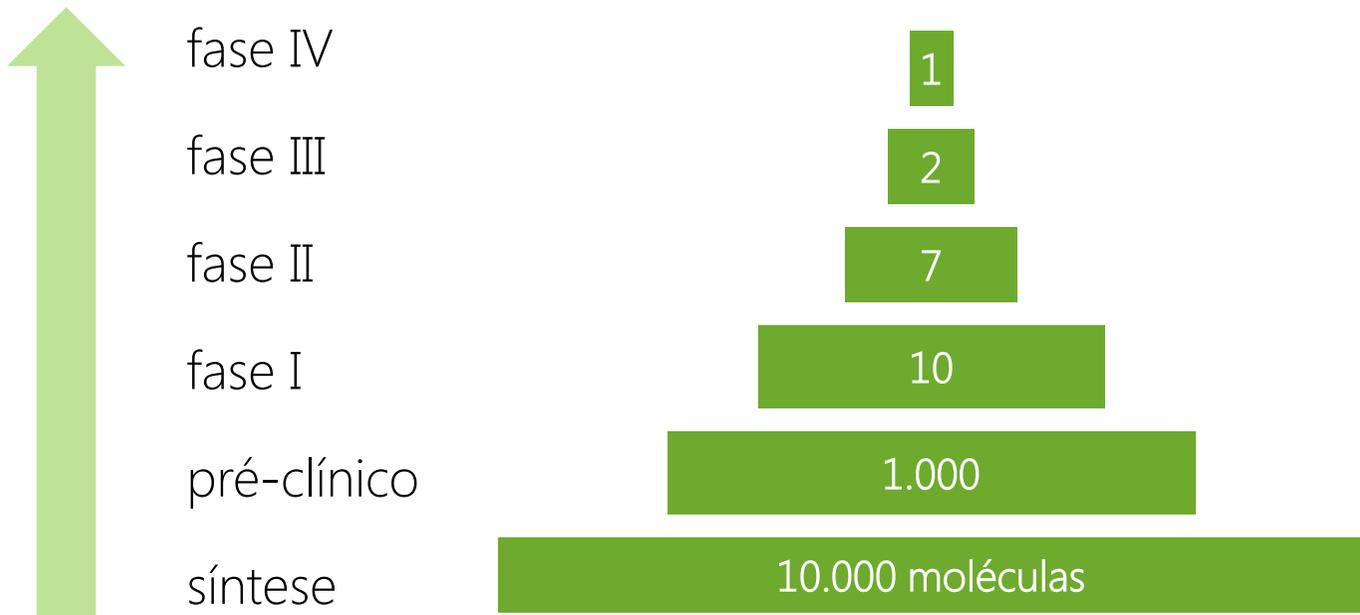
nº país	publicações	citações x publicação
1 Estados Unidos	3.049.662	16
2 China	836.255	6
3 Alemanha	784.316	13
4 Japão	771.548	10
5 Inglaterra	697.763	15
6 França	557.322	13
7 Canadá	451.588	13
8 Itália	429.301	12
9 Espanha	339.164	11
10 Austrália	304.160	11
...		
<b>15 Brasil</b>	<b>212.243</b>	<b>6</b>

...

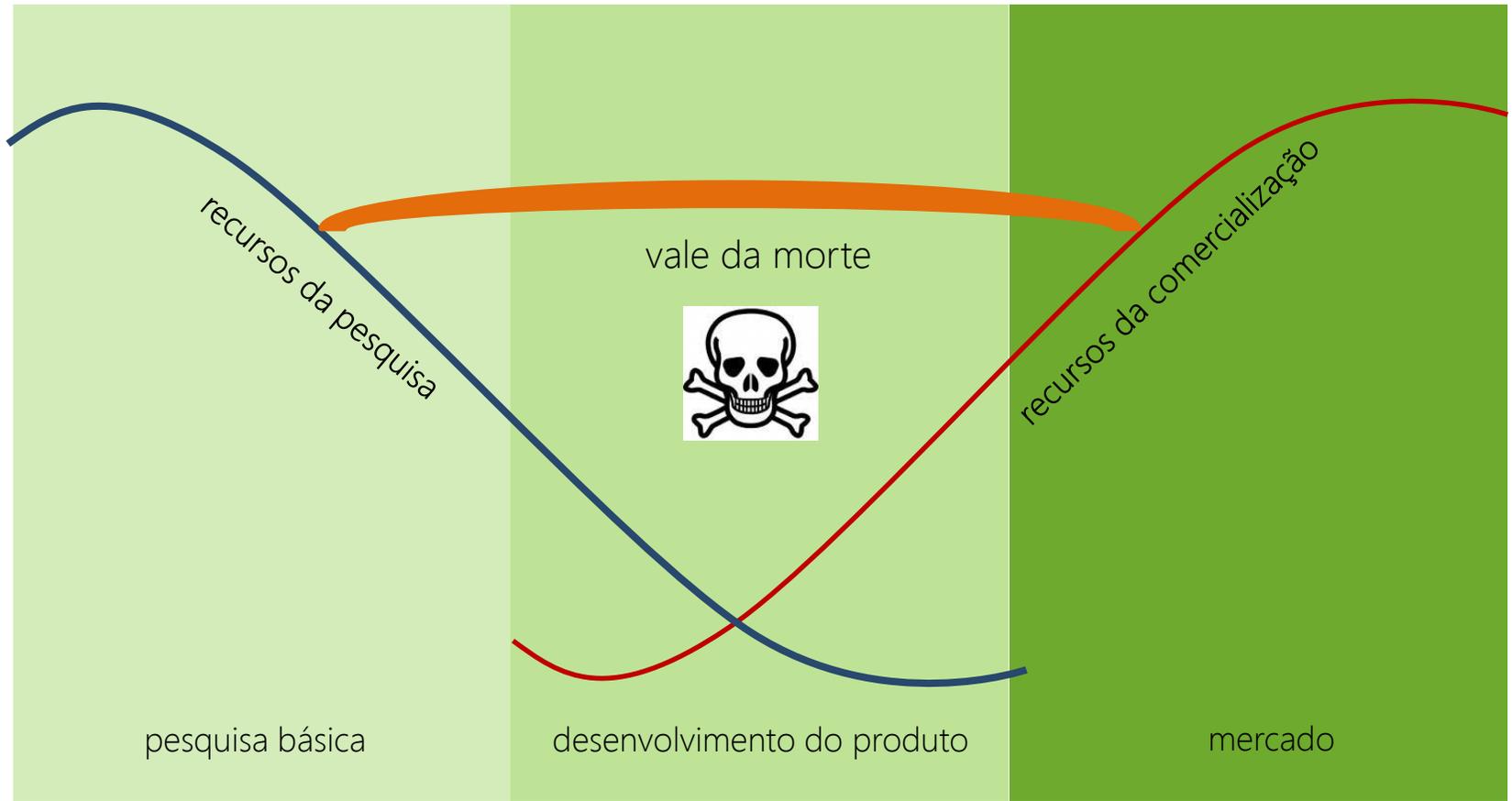
## ranking mundial de inovação

2013		2014	
nº país	pontuação (0-100)	nº país	pontuação (0-100)
1 Suíça	66,6	1 Suíça	66,7
2 Suécia	61,4	2 Países Baixos	58,1
3 Reino Unido	61,3	3 Suécia	54,9
4 Países Baixos	61,1	4 Reino Unido	54,3
5 Estados Unidos	60,3	5 Malta	53,4
6 Finlândia	59,6	6 Luxemburgo	53,2
7 Hong Kong	59,4	7 Islândia	53,1
8 Cingapura	59,4	8 Finlândia	52,4
9 Dinamarca	58,3	9 Israel	52,1
10 Irlanda	58	10 Alemanha	51,9
...			
35 China	44,7	25 China	44,1
46 Chile	40,6	48 Chile	34,4
52 Uruguai	38,1	46 Uruguai	35
56 Argentina	37,7	43 Argentina	36,6
60 Colômbia	37,4	65 Colômbia	32,3
63 México	36,8	60 México	32,9
<b>64 Brasil</b>	<b>36,33</b>	<b>68 Brasil</b>	<b>31,8</b>

desenvolvimento de um produto farmacêutico

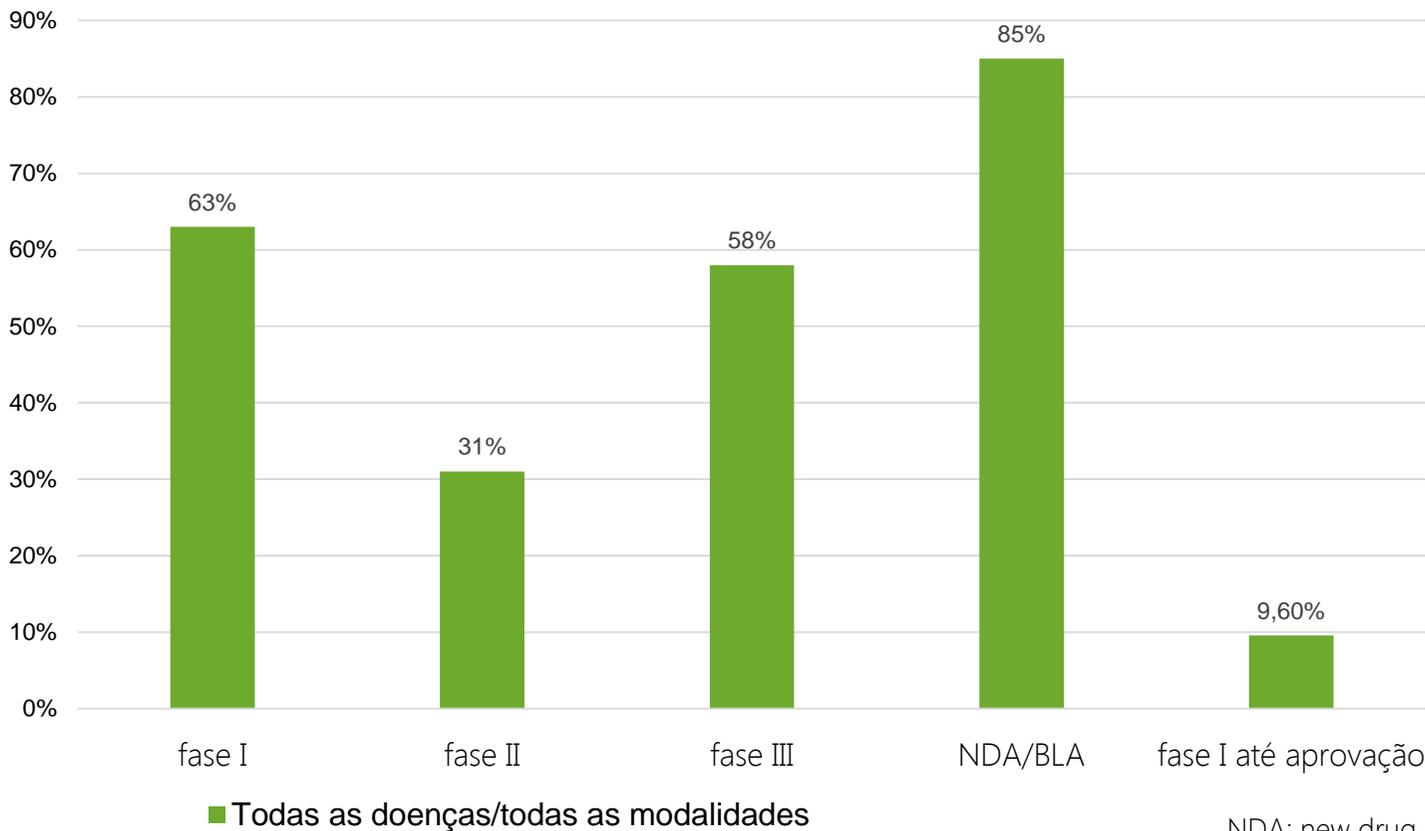


## estágios do desenvolvimento



fase	nº de pacientes	duração	objetivo
fase I	8-40	vários meses	principalmente <b>SEGURANÇA</b>
fase II	até várias centenas (100-400)	vários meses a 2 anos	segurança a curto prazo, principalmente <b>EFICÁCIA</b>
fase III	várias centenas a várias milhares	1 a 4 anos	<b>SEGURANÇA e EFICÁCIA</b> comparativa: posologia, aumento do “n”
fase IV	várias milhares	vários anos	<b>FARMACOVIGILÂNCIA</b> ampliar as indicações, gerar experiência, aumentar o “n”

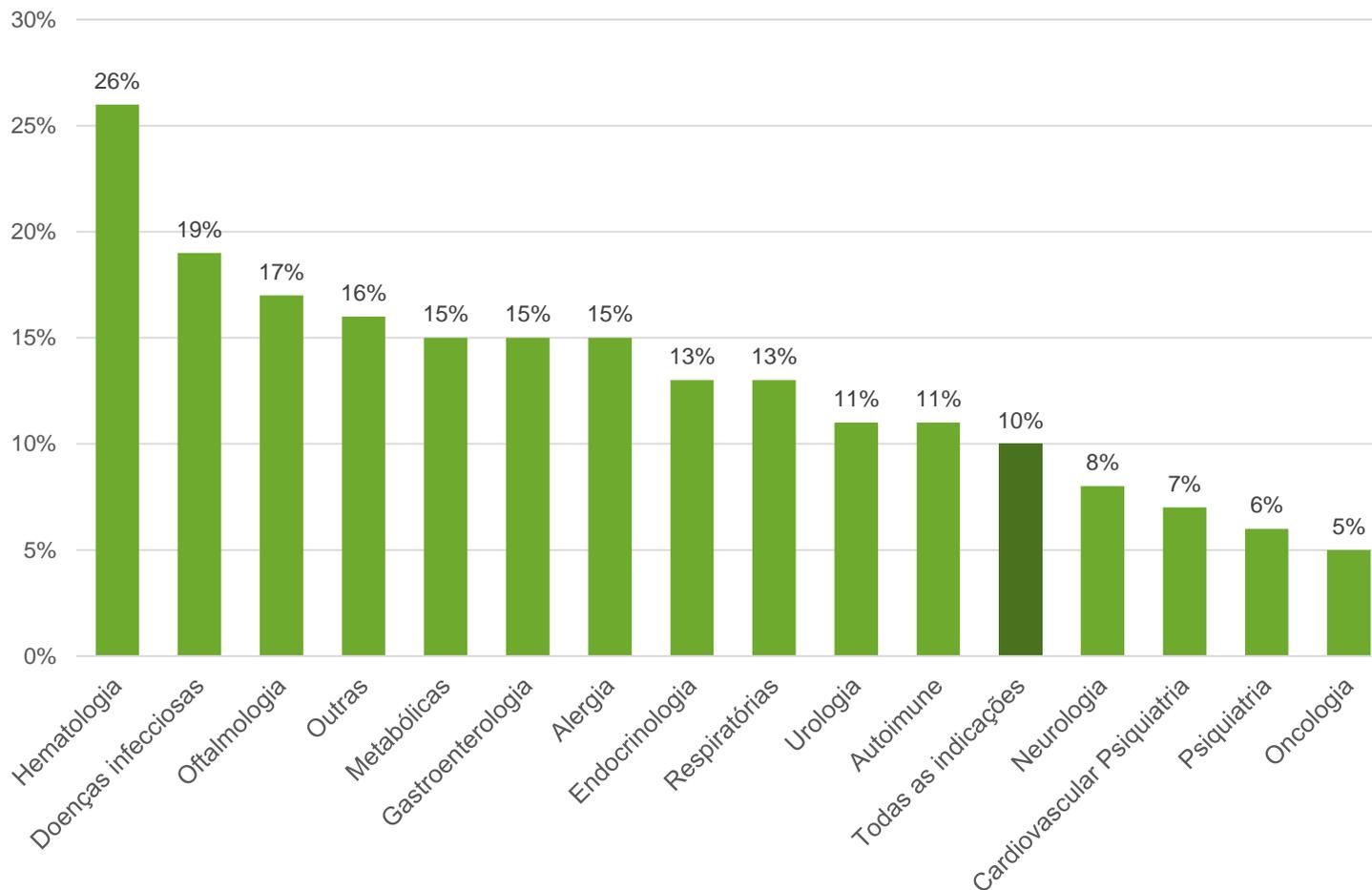
## taxa de sucesso/probabilidade de aprovação a partir da fase I



NDA: new drug application  
BLA: biologic application

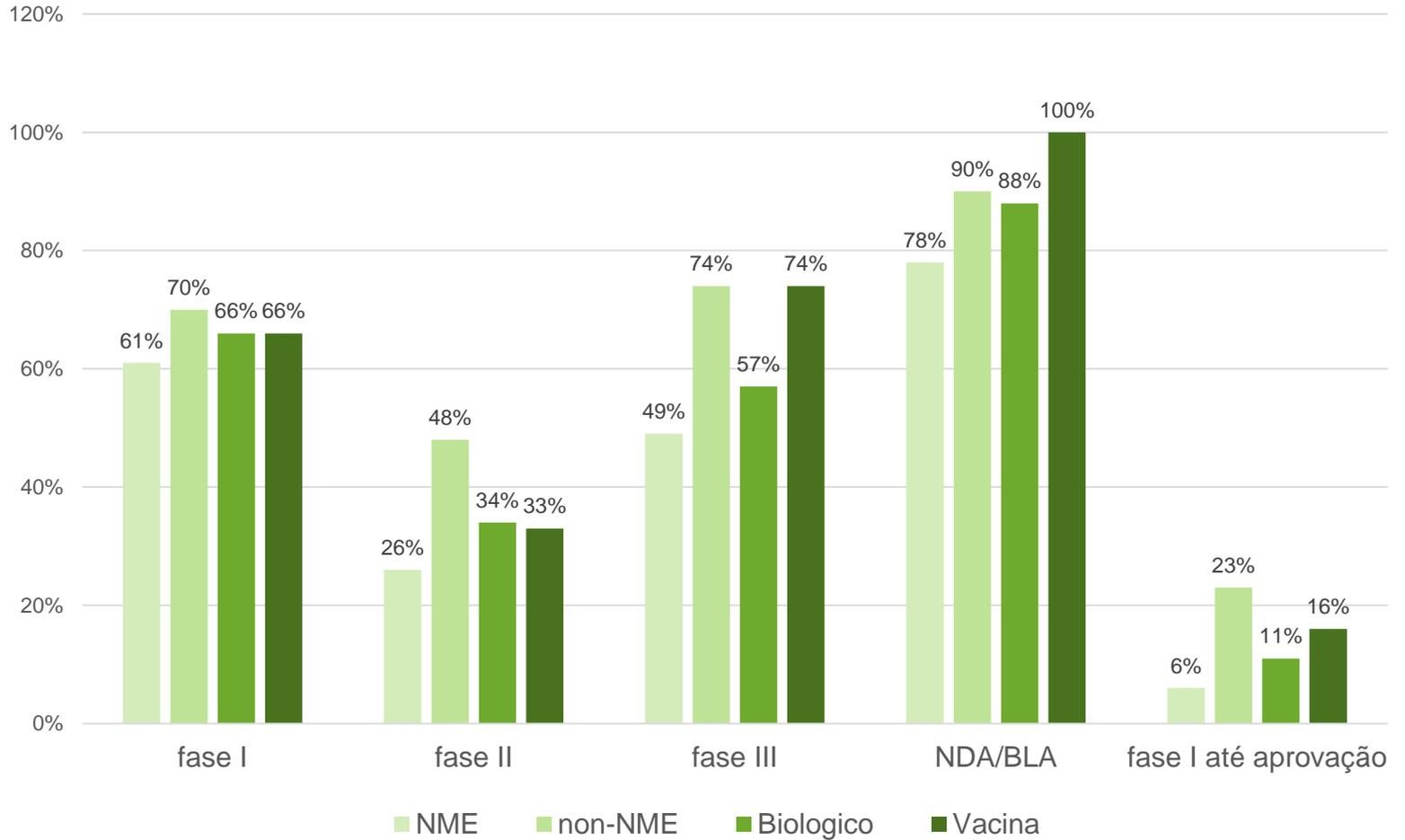
Fonte: apresentação David Thomas na BioLatina – out/2016 de baseado em: Clinical Development Success Rates (Bio, Biomedtracker, Amplion e Emerging TherapeuticCompany Investment & Deal trends (2006-2015)

## taxa de sucesso de aprovação a partir da fase I por doença



Fonte: apresentação David Thomas na BioLatina – out/2016 de baseado em: Clinical Development Success Rates (Bio, Biomedtracker, Amplion e Emerging Therapeutic Company Investment & Deal trends (2006-2015))

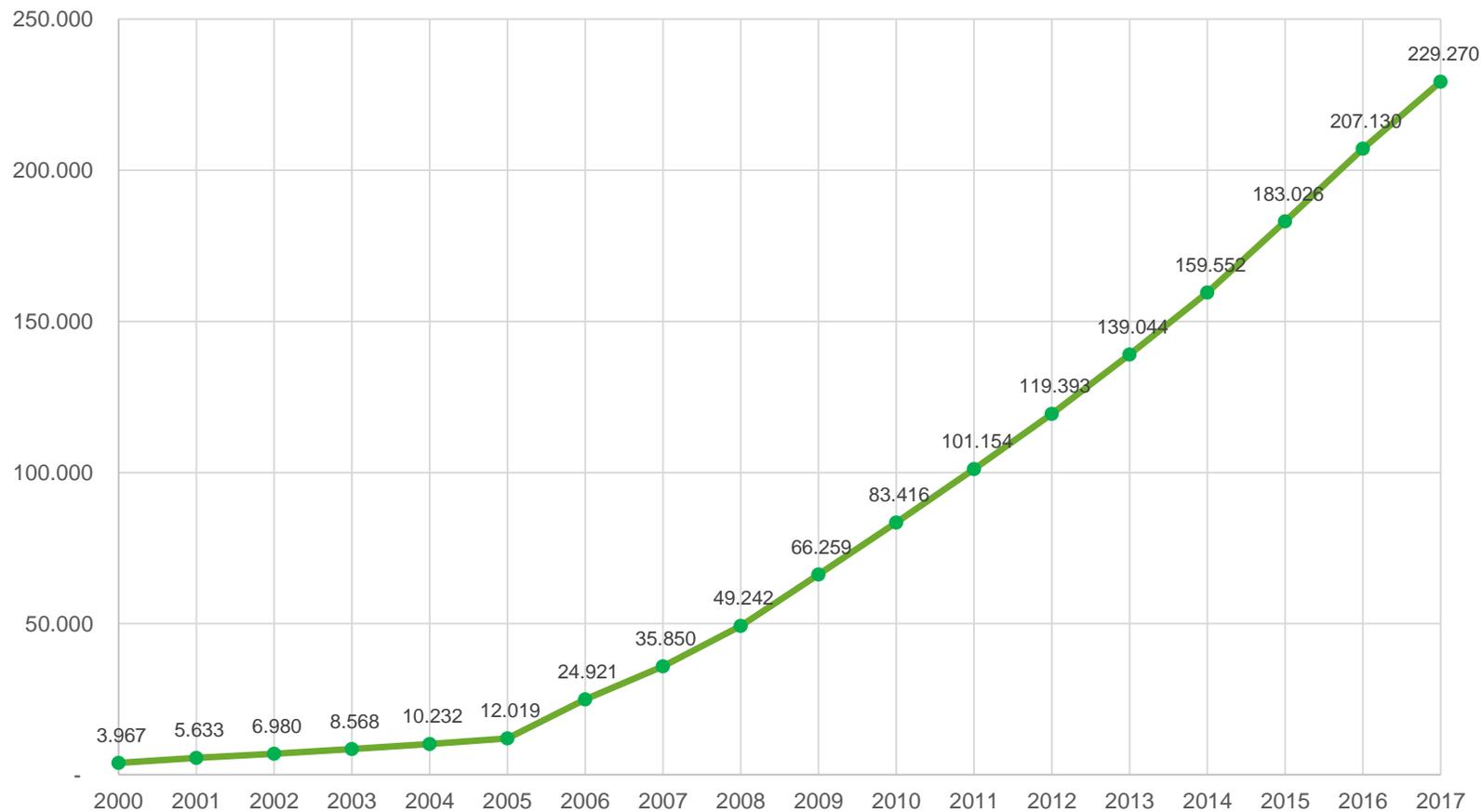
## taxa de sucesso de acordo com a classe



Fonte: apresentação David Thomas na BioLatina – out/2016 de baseado em: Clinical Development Success Rates (Bio, Biomedtracker, Amplion e Emerging TherapeuticCompany Investment & Deal trends (2006-2015)

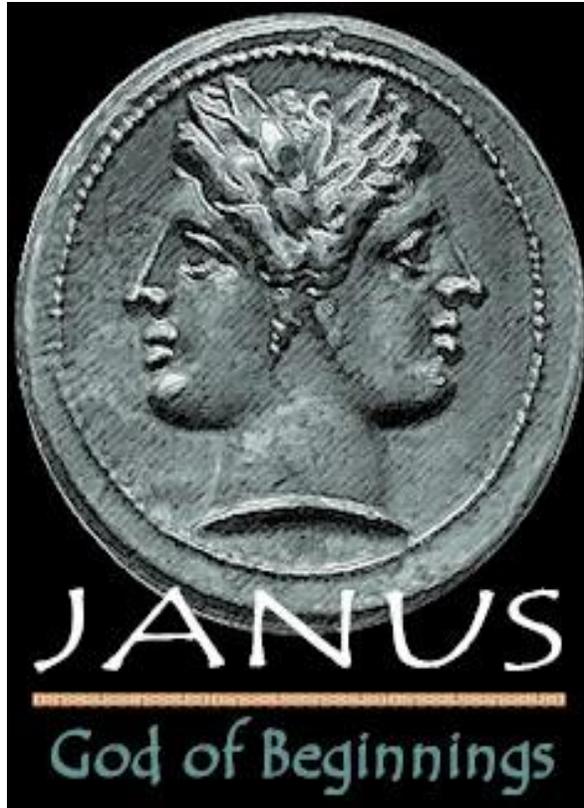
# número de estudos clínicos registros até novembro de 2016

número de estudos clínicos registrados - USA



Fonte: <http://clinicaltrials.gov>

Por um lado,  
proteger os  
voluntários de  
pesquisa



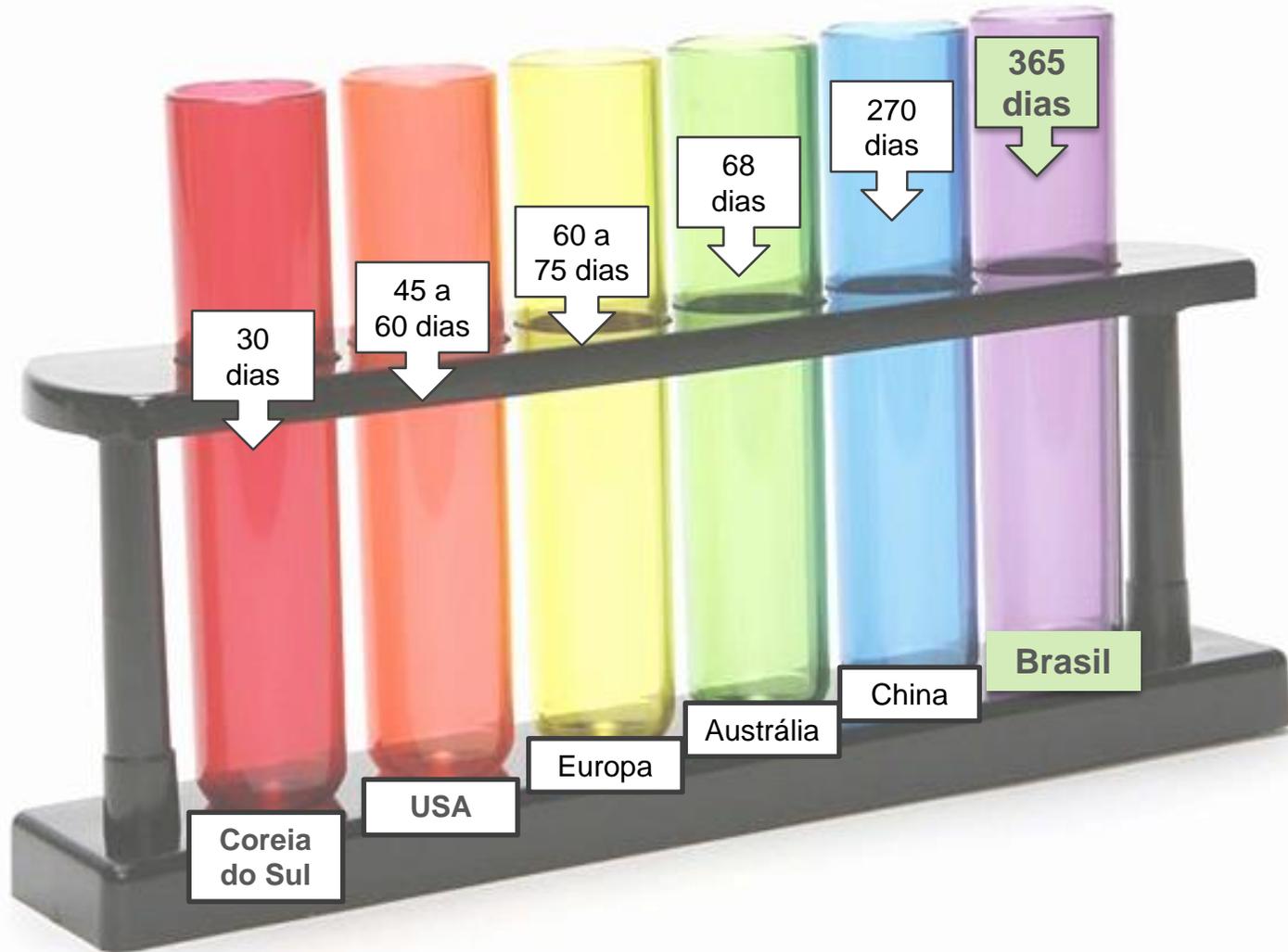
Por outro lado, não  
impedir ou retardar  
pesquisas que  
podem beneficiar os  
pacientes

“Facilitar a pesquisa clínica pela promoção de um ambiente regulatório e administrativo que proteja os direitos, a dignidade e a segurança dos indivíduos sem obstáculos que desestimulam a pesquisa sem trazer qualquer benefício à sociedade”

etapas da análise ética pelo Comitê de Ética	norma operacional CNS 001/2013	projeto de Lei 200/2015	proposta Ministério da Saúde
análise documental	10 dias	não considera esta etapa	10 dias
parecer inicial	30 dias	30 dias	30 dias
parecer <i>ad hoc</i>		30 dias	
parecer de pendência (prazos para a emissão do pesquisado)	30 dias	30 dias	25 dias
parecer de pendência (prazos para a emissão do CEP)	30 dias	não considera esta etapa	25 dias
<b>total</b>	<b>100 dias</b>	<b>90 dias</b>	<b>90 dias</b>

# aprovação de estudos clínicos em dias

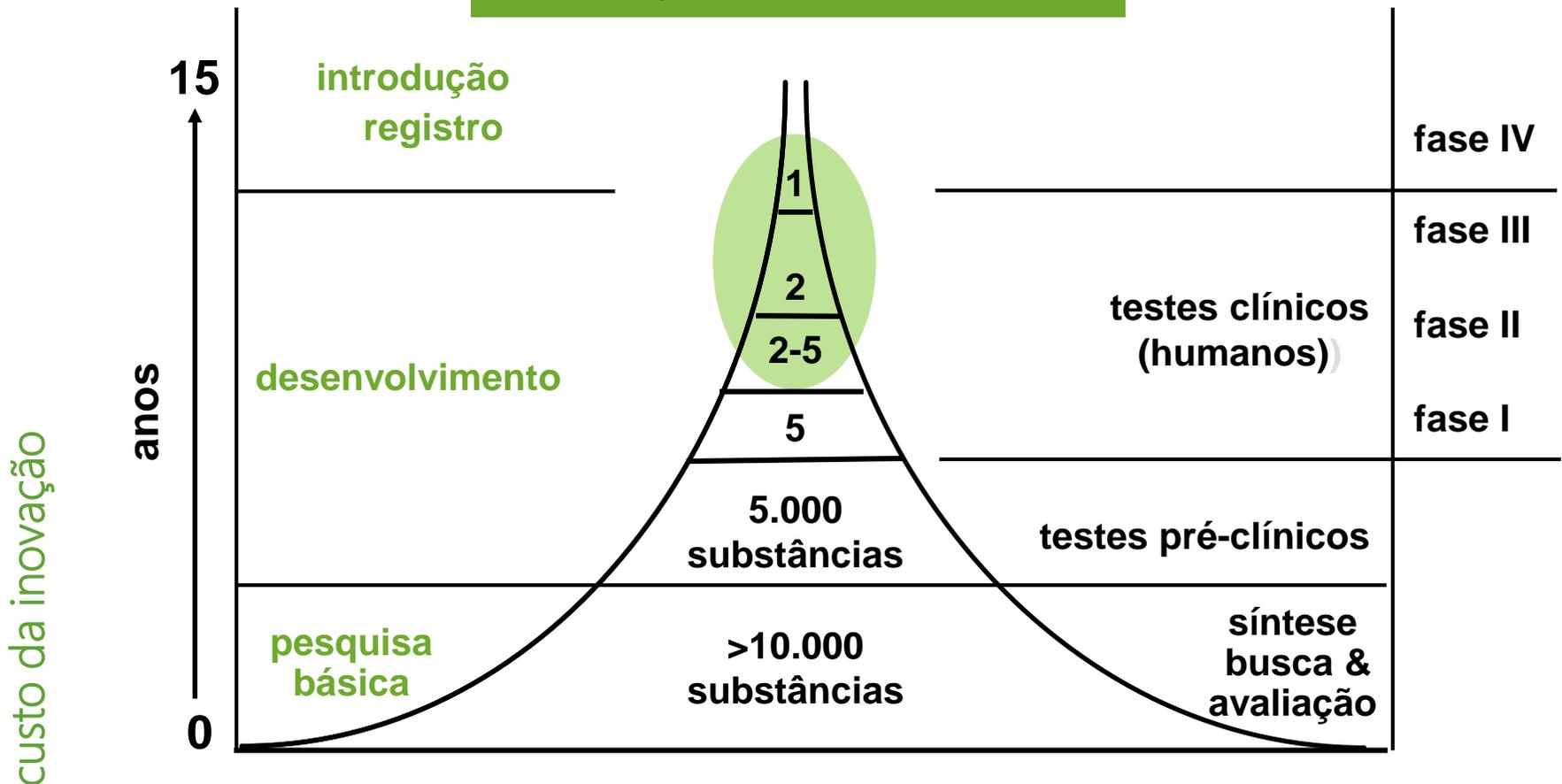
tempos de aprovação de estudos clínicos



# custo da inovação

## descoberta e desenvolvimento de novas drogas

US\$ 897 milhões



foram gastos 40 bilhões XXX com P&D em 2000

gastos com P&D

% sobre vendas

5%



telecomu-  
nicações

4%



média das  
indústrias  
dos EUA

4%



automotiva

6%



eletrônica

21%



P&D  
farmacêutica

dados mercado farmacêutico - drogas

empresa	últimos 10 anos 2006-2016	últimos 5 anos 2006-2016	2015
Johnson&Jonhson	17	9	2
GlaxoSmithKline	15	9	1
Novartis	15	9	5
Pfizer	11	7	1
Merck&Co	10	6	1
Roche	10	8	2
Bristol-Myers Squibb	9	6	2
Amgen	7	4	3
AstraZeneca	7	7	1
Boehringer-Ingelheim	7	6	1
Sanofi	7	5	1
Gileade	6	5	1
Takeda	6	5	1
Eisai	5	2	1
Bayer	4	3	0
Biogen	4	4	0
Lilly	4	3	1
Shire	4	2	1
	⋮	⋮	⋮
Abbvie	1	1	0

Fonte: FDA (as empresas listadas tiveram pelo menos 4 aprovação nos últimos 10 anos - exclui protetores solares e diagnóstico)



dados inovação - ABDI

% em empresas	2º tri 2014	3º tri 2014	4º tri 2014	1º tri 2015	2º tri 2015	3º tri 2015	4º tri 2015
inovadoras de produto ou processo	52,9	48,0	47,8	47,5	49,8	48,1	44,9
de produto	39,0	37,0	35,0	36,9	38,8	38,2	34,1
produto novo para a empresa	35,7	35,0	30,9	31,9	34,8	34,8	32,2
produto novo para o mercado	13,9	12,6	12,6	12,8	12,5	12,8	11,9
de processo	37,2	33,0	33,3	32,9	32,0	31,5	29,0
processo novo para a empresa	33,9	29,5	28,6	29,8	27,5	27,5	25,7
processo novo para o mercado nacional	10,6	7,7	9,4	9,0	9,0	8,5	8,7

fonte: Sondagem da inovação/ABDI

nº	produtos	descrição
1	Vacina dengue	Tetravalente atenuada contra os 4 vírus da dengue - fase III dos testes clínicos
2	Vacina zika	Inativada, DNA, atenuada
3	Vacina rotavírus	Pentavalente contra os sorotipos mais frequentes no Brasil - fase II dos testes clínicos
4	Vacinas pertussis <i>low</i>	Coqueluche. Celular de baixa toxicidade para adultos e em combinações
5	Vacina pneumococo	Inativada contra pneumococo
6	Vacina hepatite B + MPLA	Para > 50 anos e pessoas imunodeficientes
7	Vacina rBCG - Pertussis	Para recém-nascidos
8	Vacina onco rBCG	Para câncer de bexiga
9	Adjuvante MPLA	Melhora da resposta imune / aumento de doses disponíveis
10	Soro antiápico	Tratamento contra múltiplas picadas de abelha
11	Sílica - SBA-15	Adjuvante para vacinas administradas oralmente
12	Amblyomin-X	Medicamento com atividade anticancerígena, obtido da saliva do carrapato
13	Crotalfina	Potente analgésico com duração de 2-5 dias
14	Crotamina	Integração entre DNA e RNA
15	Lopap	Várias ações: ativador da Protombina, atividade antiapoptótica e outros
16	Anticorpos monoclonais	Humanizados/humanos: antitetânicos, antizika, antiCD3, antiTNF, antidigoxina e biossimilares
17	Hemoderivados	Produção de imunoglobulina, fatores VIII e IX de coagulação, albumina, outras proteínas
18	Kits diagnóstico	Para leptospirose, dengue e zika vírus

## no mundo

- Nos últimos 50 anos, a incidência de dengue aumentou 50 vezes
- Metade da população mundial em risco
- 300 milhões de casos - 100 países

## no Brasil [2015]

- 1,65 mi casos notificados
- Incidência = 290 casos / 100 mil hab.



- fase II ensaios clínicos
  - 2 centros de pesquisa clínica do HCFMUSP
  - 300 voluntários, 18-59 anos

### etapa a

50 voluntários sem exposição prévia por dengue

### etapa b

50 participantes sem exposição prévia  
200 participantes com exposição prévia

- fase III ensaios clínicos

início: jan2016

- 14 centros de pesquisa clínica
- 17.000 voluntários, 2-59 anos
- segurança, imunogenicidade e eficácia

**objetivo:** registro da vacina na Anvisa



participe  
da vacina  
dengue  
butantan

A vacina brasileira da dengue desenvolvida pelo Instituto Butantan está em sua fase final de testes. Se você tem entre 2 e 59 anos, participe dessa conquista da nossa ciência!

Mais informações

ou acesse  
[butantan.gov.br/dengue](http://butantan.gov.br/dengue)

fundação butantan    ib butantan    GOVERNO DO ESTADO SÃO PAULO

# forças e fraquezas da ciência e inovação brasileiras

- 1. base crescente de conhecimento e capital humano**
2. respeito à propriedade intelectual e regras da OMC
3. riqueza de capital ambiental
4. cultura que promove a criatividade
5. heróis locais

- 1. Instabilidade econômica e política**
- 2. Queda no financiamento de CT&I**
3. financiamento majoritário pelo Estado
- 4. baixa conversão de conhecimento em inovação**
5. acúmulo de pendências de patentes
6. questão regulatória confusa, complicada e burocrática
7. peso tributário e dificuldades de importação
8. sistema educacional insuficiente
9. baixa valorização do pesquisador e universidades com recursos escassos

# inovação – o que deve ser feito?

## condições facilitadoras

- Suporte contínuo para pesquisa médica básica
- Valorização do pesquisador e renovação dos quadros
- Proteção às patentes e agilidade na concessão
- Ambiente regulatório efetivo, eficiente e previsível
- Ambiente de negócios transparente – público x privado
- Mercado baseado em competição e livre escolha
- Pesquisa nas empresas

## o que já temos?

- Núcleos de inovação
- Incentivo à P&D – créditos fiscais (Lei nº 11.196)
- Lei de inovação (2004)
- Política industrial
- Livre comércio
- Lei anticorrupção (2014)
- Proteção patentária – 20 anos, com garantia mínima de 10 anos

# INOVAÇÃO NO BRASIL – MUITO SE FALA E POUCO SE FAZ

## Resumindo os problemas

1. Pesquisa científica
  1. Financiamento aos soluçoes
  2. Dificuldades de importação
  3. Poucos institutos dedicados à pesquisa
  4. Baixa valorização da pesquisa e do pesquisador
  5. Problemas de infra-estrutura. Biotérios p.ex.
  
2. Propriedade Intelectual e lei de inovação
  1. Muitas regras e pouco eficiência
  2. Burocrática
  3. Instituições públicas lentas na aplicação
  4. Não permite patente de segundo uso inibindo pesquisa
  
3. Regulatório
  1. Burocrático e intrincado com múltiplas solicitações
  2. Não resolutivo. Processos vão e voltam
  3. Insegurança jurídica
  4. Ausência de pré-clínicos. Instituto Royal
  
4. Indústria
  1. Poucas start-ups. Falta incentivo
  2. Aversão ao risco. Só cópias
  3. Poucos cientistas na indústria