

Pesquisa Pré-Clínica: em Busca da Competência no País

Pré-Clinical Research: Stating the National Capability

¹*Scivoletto, R.;
²Kalil, J.

¹Instituto UNIEMP, Agência de Gestão de Inovação Farmacêutica - AGIF, Edifício Central Park, Avenida Paulista 2198, 16º andar, Cerqueira César, 01310-300, São Paulo, SP, Brasil

²Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP - INCOR/FMUSP, Avenida Enéas de Carvalho Aguiar 44, Prédio 2, Cerqueira César 05403-000 - São Paulo - SP

*Correspondência: E-mail: rscivole@terra.com.br

Resumo

Aos 7 e 8 de junho de 2006, o Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês promoveu um amplo encontro, reunindo representantes da academia científica provenientes de importantes instituições no País, representantes do governo e de órgãos reguladores, empresários e outros; para discutir o tema "Ensaio Pré-clínicos: competências instaladas no país". A análise realizada sob a forma de grupos de trabalho, abordou aspectos variados desta temática, e os resultados geraram o relatório final, transcrito neste artigo.

Abstract

On the 7th and 8th of June, 2006, the Teaching and Research Institute of the Sírio and Libanês Hospital, hosted a widely attended meeting which brought together academic scientific representatives from some of the principal institutions in the country, as well as industrial and other delegates, to discuss the theme "Preclinical trials: existing national competence." Analysis of the subject was carried out by working groups, who examined various aspects of the question, and the results are compiled in the report now presented.

Introdução

Aos 7 e 8 de junho de 2006, reuniu-se o Grupo de Trabalho, coordenado pelos Profs. Drs. Jorge Kalil Filho e Regina Scivoletto, no Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês, São Paulo (SP) para discutir "Ensaio Pré-clínicos: competências instaladas no país". O tema foi analisado e discutido sob os seguintes aspectos:

- 1- Competência instalada em pesquisa pré-clínica;
- 2- Competência instalada em toxicologia;
- 3- Treinamento e capacitação de pessoal;
- 4- Questões regulatórias;
- 5- Gestão do processo;
- 6- Incentivos como atrativos de investimento no país nesta área.

Os relatórios obtidos em cada subtema estão anexados.

Como conclusão, as sugestões apresentadas podem ser resumidas da seguinte forma:

- 1 - Mapear as competências instaladas no país nas diferentes áreas envolvidas em pesquisas pré-clínicas;
- 2 - Trabalhar na complementação e na acreditação internacional em ensaios nacionais de toxicologia (conforme as recomendações feitas através do ICH - International Conference on Harmonisation, disponível em <<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>> e pelas Boas Práticas em Laboratório - BPL / Good Laboratory Practice - GLP, disponível em <<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/04n-0296-ss00001.pdf>>;
- 3 - Criar curso profissionalizante e multidisciplinar (ou MBA) - com mesmo status de mestrado - com foco em temas e necessidades relacionadas à cadeia produtiva de desenvolvimento de medicamentos;
- 4 - Tentar harmonizar a legislação nacional ao máximo com o ICH, com a geração e publicação de normas e guias;
- 5 - Estimular a certificação, monitorização e auditoria dos centros de pesquisa pré-clínica em desenvolvimento, de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL);
- 6 - Tratamento diferenciado para análises de pacientes e de registro de novos medicamentos desenvolvidos por empresas nacionais;
- 7 - Incentivo fiscal equiparando medicamentos desenvolvidos no país aos antiretrovirais.

Grupo de trabalho

Aldina Maria Prado Barral (FIOCRUZ - Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz)
Ana Lucia Delgado Assad (Hospital Albert Einstein - IEP)
Ana Marian Gualardo (UNICAMP)
André Gemal (FIOCRUZ - INCQS)
Antenor Andrade (FIOCRUZ - CECAL)
Catarina Teixeira (Instituto Butantan)
Célio Lopes Silva (USP-RP)
Cláudio Roberto Barbosa (Momsem, Leonardos & Cia)
Érika Taninaga (Aché)
Flávia Coelho (Hospital Sírio Libanês - IEP)
Flavia Regina Souza Sobral (ANVISA - GEPEC)
Francisco Maffei (Hospital Sírio Libanês - IEP)
Gonzalo Vecina Neto (HSL)
Ingrid Dragan Taricano (UNISA - UNITOX)
Isaac Roitman (MCT-SEPED)
Jean Luc Gesztesi (Natura)
João Antonio Pêgas Henriques (UFRGS - GENOTOX)
Joel Majerowicz (FIOCRUZ - Instituto de Tecnologia

em Imunobiológicos)

Jorge Kalil Filho (HCFMUSP - InCor)
José Rocha Carvalheiro (FIOCRUZ - Projeto Inovação em Saúde)
Joseane Pozzebon (BIOAGRI)
Luiz Carlos Sá Rocha (USP - Farmacologia e Toxicologia Veterinária)
Luiz Juliano (UNIFESP)
Marcio de Paulo (Biolab)
Marcio Falci (Biolab)
Mari Cleide Sogayar (USP - Instituto de Química)
Maria das Graças Oliveira Henriques (FIOCRUZ - Instituto de Tecnologia de Fármacos)
Mariana Bueno (HCFMUSP - NAPesq)
Marina Hashimoto (Instituto Butantan)
Mario Mariano (UNIFESP)
Mauricio Prates (UNIEMP)
Milton Vargas (BIOAGRI)
Miriam Hayashi (Instituto Butantan)
Ogari de Castro Pacheco (Cristália)
Paulo José Perét de Sant'Ana (MCT)
Raquel Smaltez Tcherniakovsky (Aché)
Regina Scivoletto (AGIP - UNIEMP)
Renata Campos Nogueira (Aché)
Sonia Mansoldo Dainesi (HCFMUSP - NAPesq)
Vanessa Moura Sá Rocha (CIALLYX Laboratórios & Consultoria)
Win Degrave (PDTIS - CDTS)
Yara Cury (Instituto Butantan)

Anexo

Durante o evento, as discussões e sugestões foram amplas, como se pode apreciar no texto abaixo e respectivos relatórios anexados.

Síntese dos trabalhos

Cada mesa-redonda teve dois apresentadores e dois relatores que, ao final, elaboraram um sumário com o diagnóstico da situação atual e, em seguida, fizeram sugestões de encaminhamento para as questões abordadas.

1) COMPETÊNCIAS INSTALADAS EM PESQUISA PRÉ-CLÍNICAS

Apresentadores: Antonio Martins Camargo/Miriam Hayashi (CAT/Inst.Butantan) e Célio Lopes Silva (USP-RP)

Relatores: Luiz Carlos de Sá Rocha (Vet-USP) e Joel Majerowicz (FioCruz e COBEA)

Não há clareza sobre a real situação dos ensaios pré-clínicos no Brasil. Sabe-se que há alguns grupos instalados, com competência na realização de ensaios in vivo e in vitro; no entanto, não realizam todos os testes necessários de modo a atender as exigências, principalmente as internacionais, bem como não possuem, na sua grande maioria, certificação em Boas Práticas de Laboratório (BPL). Não se tem, no momento, como saber se os grupos instalados seriam suficientes a atender a demanda que se projeta no atual panorama nacional.

Um impedimento de extrema relevância e consensual é o relativo à qualidade e disponibilidade das diversas espécies animais, sejam roedores ou não, de modo a atender uma demanda nitidamente crescente em ensaios pré-clínicos in vivo.

Diagnósticos

- Dificuldades existentes na realização de estudos pré-clínicos e toxicológicos, quanto à identificação de modelos animais para algumas doenças (ex: tuberculose);
- Necessidade de identificar e desenvolver laboratórios em condições de BPF e BPL, para síntese de lotes pilotos de novas moléculas;
- Necessidade de ações conjuntas entre governo e iniciativa privada;
- Há competência de excelência na pesquisa básica necessitando-se de incentivos para a pesquisa pré-clínica;
- Dificuldade em contratar testes a serem realizados em animais, uma vez que não há oferecimento regular destes serviços e/ou estes não atendem a demanda;
- Dificuldade na obtenção de animais, independente da qualidade sanitária e genética, para a realização dos ensaios;
- Não há organização e cooperação entre os diferentes grupos de trabalho visando o desenvolvimento de produtos;
- O modelo de financiamento para biotérios deve ser reformulado, pois aqueles até então utilizados, não apresentaram resultados satisfatórios.

Propostas

- 1 - Realizar diagnóstico de competências em cada área da cadeia pré-clínica;
- 2 - Incentivar a formação de redes buscando a complementaridade de competência;
- 3 - Dar apoio a estas competências para prestar serviços especializados dentro das BPL;
- 4 - Desenvolvimento de recursos humanos de forma

abrangente nas diversas especialidades necessárias ao desenvolvimento de ensaios pré-clínicos, notadamente em patologia de animais de laboratório, fermentação, farmacocinética, entre outras;

5 - Avaliar os modelos de países que já implantaram, com sucesso, o desenvolvimento de ensaios pré-clínicos, visando definir o modelo nacional a ser implementado;

6 - Incentivar, efetivamente, a área de biotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de interfaces tecnológicas, com continuidade do financiamento na área por longo prazo;

7 - Apoio às iniciativas já existentes na formação de recursos humanos, na área de ciências de animais de laboratório (COBEA / FELASA).

2) COMPETÊNCIA INSTALADA EM TOXICOLOGIA

Apresentadores: Ingrid Dragan Taricano (UNITOX) e João Antonio Pegas Henriques (UFRGS)

Relatores: Mario Mariano (UNIFESP) e Vanessa Moura Sá Rocha (Ciallyx Laboratórios & Consultoria)

O desenvolvimento de ensaios pré-clínicos no Brasil, capazes de gerar resultados científicos significativos para subsidiar estudos clínicos, caracteriza-se por interações importantes entre várias áreas científicas como: toxicologia e patologia animal, animais de experimentação, análises clínicas veterinárias, entre outras. Para tal desenvolvimento, a verificação ampla de competências instaladas no país, em especial no campo da toxicologia voltada para análises pré-clínicas, faz-se necessária.

A existência de laboratórios capacitados para realização de tais estudos pôde ser verificada, através do relato de várias pessoas. Entretanto, ficou evidente também a necessidade de investimentos para a adequação destes estudos às boas práticas de laboratório (visando certificação internacional), melhoria da qualidade na produção e manutenção de animais de laboratório e na gestão destes laboratórios e biotérios.

Diagnósticos

- Mapeamento das reais competências instaladas levando em consideração a obediência a BPL, existência de recursos humanos e biotérios, entre outras;
- Adequação dos estudos e ensaios, historicamente estabelecidos para agroquímicos, agora com ênfase para a área de medicamentos;

- Maior participação da comunidade científica na regulamentação das leis, em especial para o uso de animais de laboratório;
- Busca de modelos alternativos ao uso de animais de laboratório;
- Falta de recursos humanos especializados na área de toxicologia e patologia de animais de experimentação, com ênfase a medicamentos humanos e, também, com ampla visão da cadeia produtiva de novos medicamentos;
- Constatou-se que alguns estudos ainda não são realizados no país ou o são de forma incipiente: a) *Safety pharmacology*; b) Farmacocinética; c) Alguns estudos de genotoxicidade; d) Estudos de toxicidade em primatas.

Propostas

- 1 - Trabalhar na acreditação das avaliações pré-clínicas internacionalmente;
- 2 - Incentivar pesquisas pré-clínicas no país para gerar a demanda que assegure a sustentabilidade destes laboratórios;
- 3 - Fazer a transferência tecnológica e capacitação, visando diminuir os *gaps* existentes e dominar todo o conjunto de avaliações pré-clínicas no país.

3) TREINAMENTO E CAPACITAÇÃO DE PESSOAL

Apresentadores: Regina Scivoletto (AGIP-UNIEMP) e Cláudio Roberto Barbosa (Momsem, Leonardos & Cia.)

Relatores: Paulo José Peret de Sant'Ana (MCT) e Ana Lúcia D. Assad (IEP-HIAE)

Diagnósticos

- Identificada carência de Recursos Humanos em patologia experimental e diagnóstico por imagem;
- Alertada a necessidade de testes alternativos ao uso de modelos animais;
- Necessidade de formação de Recursos Humanos mais multidisciplinar em desenvolvimento de medicamentos para saúde humana, agregando também as engenharias;
- Apontada a inadequação profissional dos egressos de cursos técnicos e de graduação que, em sua formação não tiveram contato, sequer conceitual, com temas centrais para a cadeia produtiva do desenvolvimento de medicamentos, tais como: patente, gestão, teste pré-clínico e clínico;
- Alertada a importância da revisão da grade curricular desses cursos com a possível inclusão de disci-

plinas que apresentem, aos futuros profissionais, todos os aspectos legais, de proteção do conhecimento, financiamento, etc.

Propostas

- 1 - Necessidade de inclusão de disciplinas de gestão nos cursos associados à área farmacêutica;
- 2 - Enfocar as diferentes necessidades da pesquisa e serviços pré-clínicos às diferentes especialidades na área de saúde (fármacos, veterinária, agrotóxicos, cosmeceutica);
- 3 - Criar curso de especialização profissionalizante e multidisciplinar (ou MBA) - com mesmo status do mestrado - com foco em temas e necessidades relacionadas à cadeia produtiva de desenvolvimento de medicamentos;

4) QUESTÕES REGULATÓRIAS

Apresentadores: Renata Campos Nogueira (ACHÉ) e Flávia R. Souza Sobral (GEPEC-ANVISA)

Relatores: Wim Degraeve (CDTS-Fiocruz) e Ana Lúcia Assad (IEP-HIAE)

Situação atual

Não há um conceito sobre o que é pesquisa pré-clínica nas regulações nacionais.

Algumas normas mencionam (e regulamentam) a necessidade da pesquisa pré-clínica, porém as mesmas, muitas vezes, não detalham como os testes indicados devem ser executados:

- Resolução CNS 01/88 (revogada pela Resolução CNS 196/96)
- Resolução do Mercosul GMC 129/96 (capítulo X);
- Resolução CNS 251/97;
- RDC 219/04 (ANVISA);
- Resolução RE 90/04 (fitomedicamentos).

Internacionalmente

- ICH (*International Conference on Harmonisation*) tem campos específicos sobre os diversos aspectos da pesquisa pré-clínica e a GEPEC/ANVISA tem grande interesse na preparação de guias especializadas para orientar a condução de estudos, pretendendo harmonizar os procedimentos com os guias já existentes; reconhece, adicionalmente, que estudos devem ser conduzidos de acordo com a BPL;

- FDA "*Guidance for Industry Botanical Drug Products*" de Julho de 2004 também contempla estudos de toxicidade de doses repetidas, estudos farmacocinéticos e toxicocinéticos.

Considerações específicas relativas à pré-clínica:

- É essencial avaliar a concentração plasmática e nos tecidos e órgãos, mais que considerar somente o parâmetro g/kg como elemento principal;
- É necessário harmonizar a quantidade de animais necessários para o estudo de toxicidade de doses repetidas.
- Há uma tendência internacional de utilizar o menor número possível de animais. Deve-se avaliar cuidadosamente se uma "fase 0 - microdosagem" pode trazer reais benefícios;
- Há dúvidas quanto à interpretação de "doses";
- Devem-se planejar cuidadosamente o tempo dos estudos, os custos e os locais para a realização destes estudos;
- A legislação deve ficar atenta às atividades de desenvolvimento e comercialização de fitoterápicos tradicionais, que seguem normas especiais;
- Necessidade de harmonização no governo quando de ações relativas ao uso da biodiversidade (moléculas, extratos, etc) - ANVISA/CGEN/CTNBio.

Diagnósticos

- A ANVISA, peça fundamental neste processo, tem interesse e disposição para trabalhar no desenvolvimento da área regulatória;
- A RE 90/2004 é específica para fitoterápicos;
- O cientista e o produtor devem trabalhar juntos, de modo a desenvolver produtos de boa qualidade e eficácia, visando também a segurança;
- O órgão regulador deve garantir a qualidade, eficácia e segurança dos produtos desenvolvidos;
- A legislação deve ficar atenta às atividades de desenvolvimento e comercialização de fitoterápicos tradicionais, que seguem normas especiais;

Propostas

- 1 - Tentar harmonizar a legislação nacional ao máximo com o ICH, com a geração e publicação de normas e guias.
- 2 - Buscar a harmonização de conceitos e coordenação de ações no Governo (ANVISA/CGEN/CTNBio) quanto ao tratamento regulatório relativo a derivados da biodiversidade (moléculas, fitoterápicos, cosméticos, etc), já requerida em reuniões prévias de outras sociedades de especialistas.

5) GESTÃO DO PROCESSO

Apresentadores: Marcio Falci (BIOLAB) e Itajaí de Albuquerque (DECIT) - Não compareceu
Relatores: Márcio de Paula (COINFAR) e Célio Lopes Silva (USP-RP)

Principais fatores que influenciam o processo de desenvolvimento farmacêutico: Regulação, Financeiros, Técnico-científico, Administrativos, Legal, Gestão e de Serviços.

Breve comparativo entre a situação passada e presente para cada um dos tópicos apontou melhoras apenas nos itens financeiro e técnico-científico. Aspectos como administrativos, legal, gestão e serviços foram considerados pouco eficientes/adequados. Regulação foi considerada como indefinida.

Sugestões sobre os diversos temas discorridos

- Criar uma legislação de caráter orientador, que incentive a criação dos estudos pré-clínicos no Brasil com a finalidade de criar demanda;
- Nortear métodos de certificação que tragam reconhecimento das competências nacionais em nível internacional;
- Estimular a certificação, fiscalização e auditoria dos centros em desenvolvimento;
- Criar mecanismos de fomento para estrutura e preparo de pessoal;
- Estimular as parcerias público-privadas no desenvolvimento farmacêutico;
- Atrair investimentos internacionais aumentando a demanda de serviços no Brasil, trazendo novas tecnologias e competências e estimulando, conseqüentemente, a certificação dos prestadores de serviço nacionais;
- Instituir a figura do Gerente de Projetos no desenvolvimento de novas drogas com a finalidade de otimizar o tempo e os recursos até a obtenção do registro de novas drogas;
- A presença do INMETRO em eventos como o atual deve ser estimulada;
- A aproximação da empresa com a universidade é vital para a formação da cadeia tecnológica no desenvolvimento pré-clínico de fármacos. Exemplo são os editais da FINEP. Em tais editais, a empresa proponente (privada) deve investir todo o valor financiado (incluindo a contra-partida da empresa) nas instituições de Ciência e Tecnologia. Este é, pois, um momento propício para se criar mecanismos de incentivo a essas parcerias.
- Levantamento realizado recentemente sobre intenções de desenvolvimento de 458 projetos mostra que muitos deles requerem estudos pré-clínicos, confirmando a existência de demanda local para o desenvolvimento pré-clínico no país.
- É necessário um maior envolvimento dos pesquisa-

dores defendendo os interesses nacionais junto às agências de regulação.

- A gestão do processo pré-clínico deveria ser assumida pelo DECIT, uma vez que as políticas de desenvolvimento são de competência do Ministério da Saúde e cabe a ANVISA apenas regular as deliberações.

Propostas

1 - Criar uma legislação de caráter orientador, adotando no âmbito da regulação, diretrizes e guias do ICH (*International Conference on Harmonisation*) no intuito de adequar as normas brasileiras às diretrizes correntes internacionais;

2 - Nortear métodos de certificação, reestruturando os órgãos de metrologia, dando mais agilidade e transparência ao seu trabalho. Aumentar os investimentos em metrologia e possibilitar e aumentar a participação da iniciativa privada;

3 - Estimular a certificação, monitorização e auditoria dos centros de pesquisa pré-clínica em desenvolvimento;

4 - Criar mecanismos de fomento para infra-estrutura laboratorial e capacitação de recursos humanos;

5 - Estimular as parcerias público-privadas no desenvolvimento pré-clínico farmacêutico;

6 - Atrair investimentos internacionais aumentando a demanda de serviços no Brasil, trazendo novas tecnologias e competências, estimulando conseqüentemente a certificação dos prestadores de serviço nacionais.

6) INCENTIVOS COMO ATRATIVOS DE INVESTIMENTO NO PAÍS

Palestrante: Luiz Juliano (UNIFESP) e Ogari de Castro Pacheco (Cristália).

Relatores: Catarina Teixeira (Inst. Butantan) e Yara Cury (Inst. Butantan).

O Instituto de Tecnologia Biomédica (ITecBio), um centro multidisciplinar, recém criado, foi utilizado como exemplo de incentivo de parceria universidade-governo. Seus objetivos são: promover inovação e transferência de tecnologia para o corpo empresarial, induzindo a fixação de empresas nacionais e estrangeiras no município e atuar na formação de recursos humanos qualificados em diferentes níveis, com perfis requeridos neste parque tecnológico e industrial.

Referida necessidade de transferência do conhecimento científico para o setor produtivo, que é ainda

incipiente, embora o nível do conhecimento científico seja bom.

O fomento governamental é finito, assim, o que garante a perenidade de um centro é a existência de DEMANDA.

Propostas

1 - Tratamento diferenciado para análises de patentes e de registro de novos medicamentos desenvolvidos por empresas nacionais;

2 - Incentivo fiscal equiparando medicamentos desenvolvidos no país aos antiretrovirais;

3 - Estabelecimento de um plano estratégico de desenvolvimento de fármacos;

3.a) Estabelecimento de processos INDUSTIVOS para esta finalidade;

3.b) O processo de criação e atuação da pesquisa pré-clínica poderia seguir o modelo implantado pela Rede Nacional de Pesquisa Clínica, com subsídio estatal inicial, mas com propostas de auto-sustentabilidade a partir de certo momento;

4- Buscar alternativas para a importação de insumos, seja através da facilitação da importação ou do desenvolvimento da Química Fina;

5- Aumentar a interação público-privada, com formas mais eficientes de utilização de recursos públicos. Nesta interação, uma ação mais importante do setor público seria a de financiar os laboratórios mapeados para o estabelecimento de sua certificação;

6- Harmonização da legislação para o desenvolvimento de ensaios pré-clínicos;

7- Aprimorar a política de preços do setor farmacêutico, valorizando as inovações tecnológicas.