



MEDICAMENTOS

Ensaio de orquestra

Participação do Brasil em testes clínicos cria engrenagem complexa no ambiente de pesquisa

FABRÍCIO MARQUES | ILUSTRAÇÕES MARCOS GARUTI

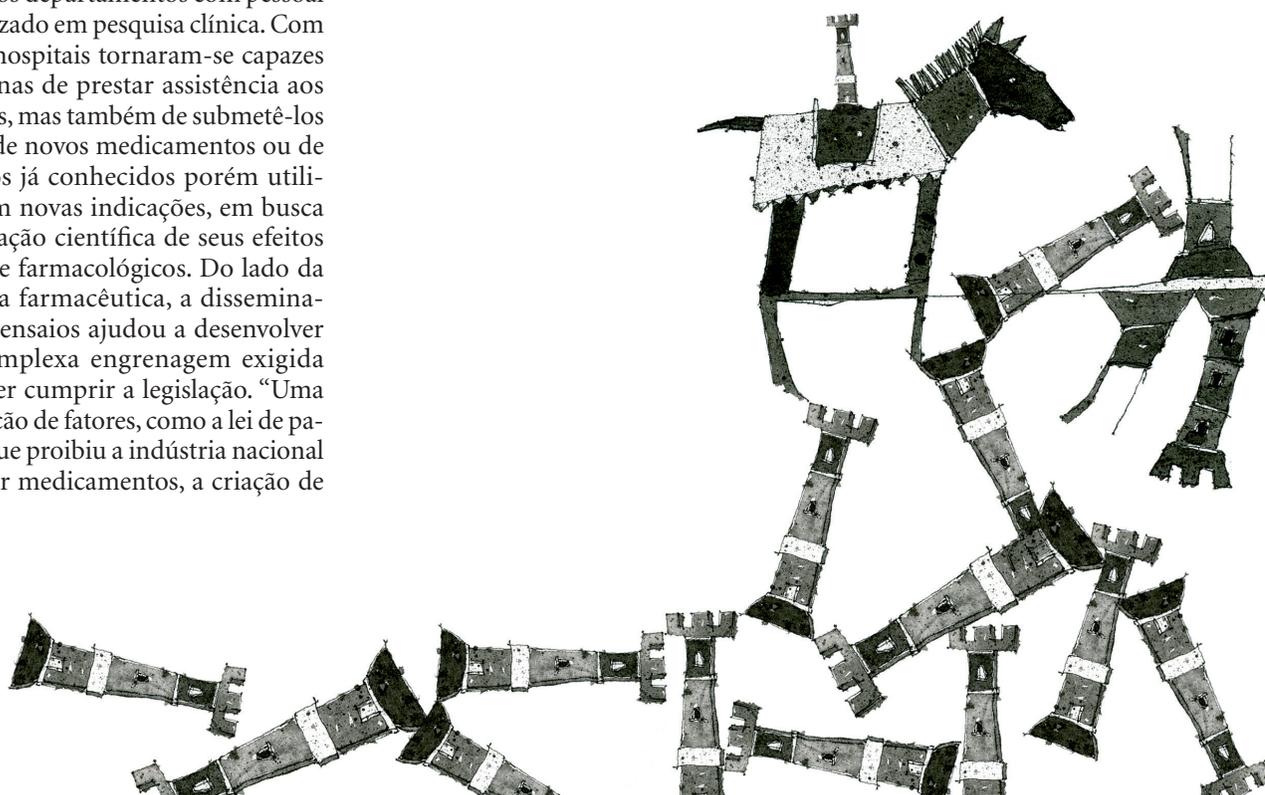
A pesquisa clínica no Brasil experimentou um crescimento significativo nos últimos anos. Em 1996, ano em que deslanchou no país a regulamentação dos ensaios clínicos, havia apenas 30 pedidos de autorização de testes de medicamentos protocolados no Ministério da Saúde. Já no ano passado chegou a 248 o número de testes aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), órgão encarregado de autorizar e controlar estudos com medicamentos e produtos de saúde. Tal avanço produziu um impacto no ambiente de pesquisa do país. Fez surgir em boa parte dos hospitais brasileiros departamentos com pessoal especializado em pesquisa clínica. Com isso, os hospitais tornaram-se capazes não apenas de prestar assistência aos pacientes, mas também de submetê-los a testes de novos medicamentos ou de remédios já conhecidos porém utilizados em novas indicações, em busca da validação científica de seus efeitos clínicos e farmacológicos. Do lado da indústria farmacêutica, a disseminação dos ensaios ajudou a desenvolver uma complexa engrenagem exigida para fazer cumprir a legislação. “Uma conjugação de fatores, como a lei de patentes, que proibiu a indústria nacional de copiar medicamentos, a criação de

normas claras para a pesquisa clínica e a profissionalização dos centros de investigação, criou um círculo virtuoso que vem qualificando o Brasil a participar cada vez mais desses estudos”, diz Dagoberto Brandão, diretor da PHC Pharma Brasil, consultoria de ensaios clínicos.

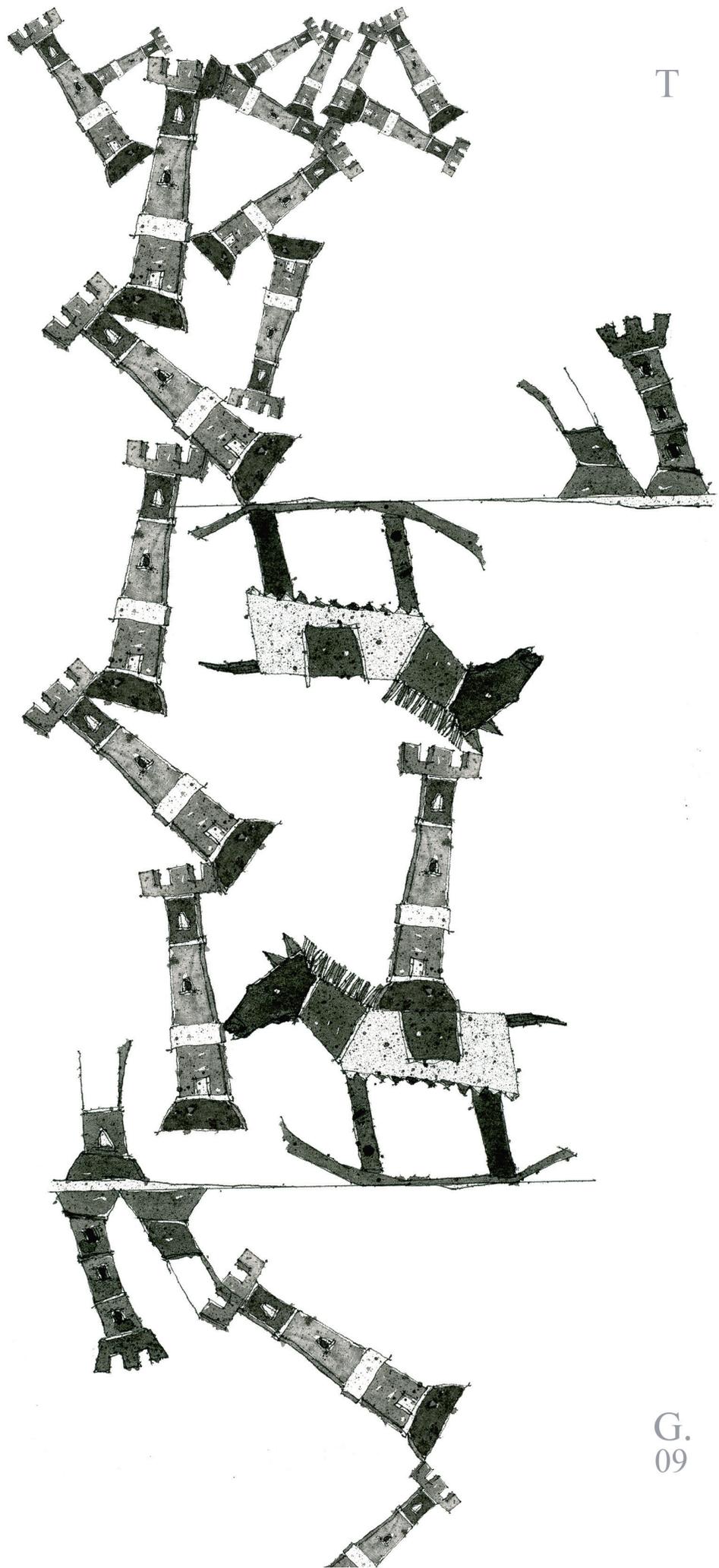
Estima-se que, nos últimos 10 anos, mais de 100 mil brasileiros participaram de estudos clínicos. Cerca de 550 instituições médicas e centros de pesquisa no país estão qualificados para fazer os testes de medicamentos. São centros como o Instituto do Câncer de São Paulo Octávio Frias de Oliveira, vinculado à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),

que atualmente participa de 35 ensaios, na maioria de moléculas de possíveis medicamentos, e vai implantar em breve outros 60 testes. “Criamos uma estrutura dedicada à pesquisa clínica. São 30 pessoas, entre pessoal da área financeira, que cuida do orçamento dos estudos e negocia com as empresas; pessoal jurídico, incumbido das questões contratuais; pessoal da área reguladora, que monitora a aprovação em comitês de ética; e enfermeiras e oncologistas, que atuam na parte assistencial”, afirma Paulo Hoff, professor da FMUSP e diretor clínico do instituto.

Além dos hospitais e da indústria farmacêutica, um complexo conjunto

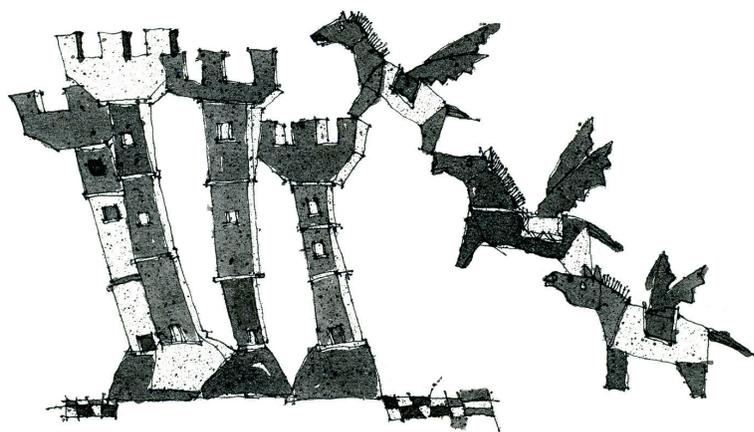


de atores precisa entrar em cena para que os testes se realizem. Tome-se o caso da Recepta Biopharma, empresa brasileira de pesquisa e desenvolvimento de anticorpos monoclonais para tratamento do câncer, que começou suas atividades com um portfólio de anticorpos pesquisados e validados pelo Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer. Seu ensaio inaugural, um teste de avaliação de segurança e de eficácia de um anticorpo monoclonal em pacientes com tumor de ovário, foi o primeiro estudo clínico de fase II no Brasil para tratamento do câncer, com registro na Anvisa e no Food and Drug Administration, essencial para validação internacional do ensaio. Para organizá-lo, a Recepta precisou coordenar uma orquestra de instituições. Uma empresa de logística, a World Courier, foi contratada para distribuir em quatro estados, a menos 20 graus Celsius e com garantia de *back-up* de energia, os anticorpos monoclonais. “Descobri que esse serviço existia, mas que era prestado somente a ensaios clínicos de multinacionais”, diz José Fernando Perez, diretor presidente da Recepta, que foi diretor científico da FAPESP entre 1993 e 2005. A SafeLab, também da área de logística, foi incumbida de recolher e transportar o material biológico. Uma empresa de origem portuguesa, a EuroTrials, foi contratada para organizar



T

G.
09



e supervisionar o trâmite da pesquisa, assim como um laboratório de análises clínicas foi mobilizado para fazer todos os exames. No exterior foi necessário contratar uma empresa de auditoria para assegurar que a produção dos anticorpos monoclonais, feitos por uma empresa de biotecnologia norte-americana, e o seu acondicionamento em ampolas, feito na Universidade de Iowa, seguiram as normas da legislação. Nove hospitais em quatro estados do país estão participando do ensaio.

“Para realizar suas atividades de pesquisa e desenvolvimento, a Recepta adota um modelo de inovação aberta com uma equipe própria de 32 cientistas e técnicos que opera em parceria com centros de excelência”, afirma Perez. “Uma simples terceirização da pesquisa, sem participação ativa da empresa na sua concepção e condução, levaria um projeto a competir com as demais tarefas dos cientistas dos centros de pesquisa, inviabilizando sua execução dentro dos prazos exigidos por uma empresa”, diz. A *expertise* da Recepta fez com que a empresa fosse convidada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) para colaborar com os quatro grupos de pesquisa que participarão, a partir de 2010, da elaboração do protocolo e execução de um ensaio clínico de fase II, no âmbito da Rede Brasileira de Pesquisa sobre o Câncer, utilizando anticorpos monoclonais na prevenção e controle de metástase em casos de câncer de mama.

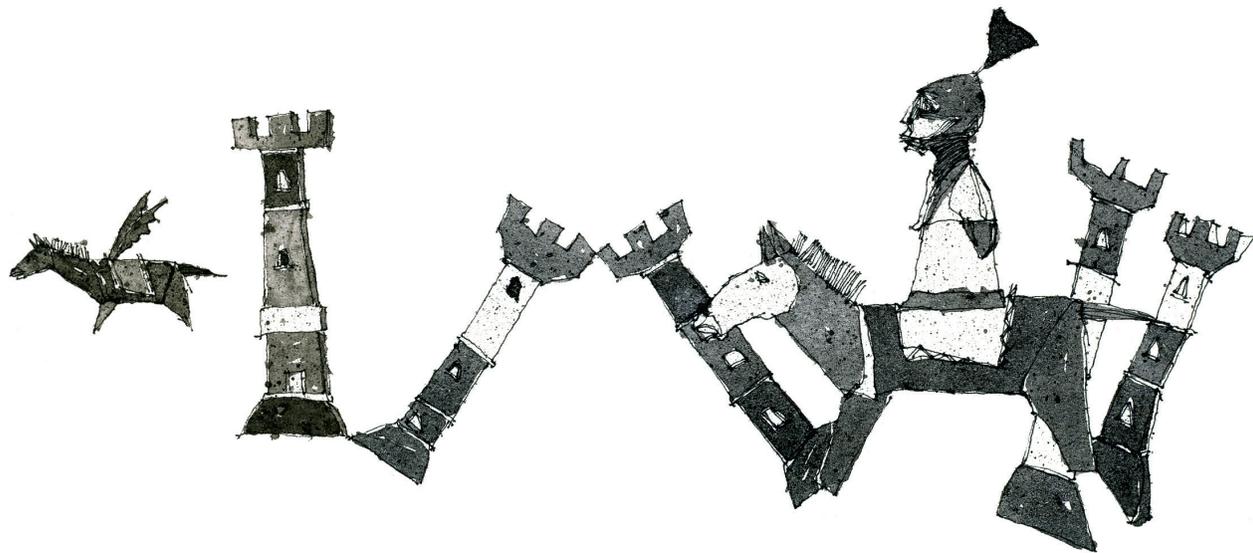
Outro sinal do avanço no Brasil dos testes clínicos pode ser medido pela instalação no Brasil de 17 empresas encarregadas de organizar e supervisionar o trâmite das pesquisas, servindo de

elo entre a indústria farmacêutica e os centros de pesquisa hospitalares. São as chamadas CROs, sigla em inglês para organizações de pesquisa clínica, rebatizadas no Brasil de ORPCs, organizações representativas de pesquisa clínica. As CROs cuidam de todo o meio de campo dos ensaios. São as interlocutoras das instituições de pesquisa recrutadas, zelum pelo cumprimento das regras dos protocolos, auditam os resultados, cuidam do transporte de amostras biológicas e de exames, observam se as exigências legais e éticas foram cumpridas, entre outros. “Também há CROs que, como a nossa, têm uma vocação de consultoria científica”, diz a médica Maria Cecília Lorenzi, gerente de operações clínicas da EuroTrials, empresa de origem portuguesa que atua no mercado de CROs do país desde o início dessa década. “Ajudamos a desenhar o estudo, elaborar o protocolo e outros documentos envolvidos na fase clínica da pesquisa, analisar dados e treinar os centros de pesquisa”, afirma. O Brasil vem atraindo escritórios de CROs multinacionais, como a PPD e a PRA, ambas de origem norte-americana. “É comum que as multinacionais farmacêuticas contratem as CROs internacionais para organizar os ensaios em vários lugares do mundo”, diz Cecília.

Como a grande maioria dos testes clínicos de fase II e III são conduzidos por multinacionais, Perez, da Recepta, diz ter ouvido em reuniões com CROs frases do tipo: “Professor, é uma emo-

ção conversar sobre testes clínicos em português”. Nesses casos, o protocolo vem escrito da matriz, sendo apenas traduzido e ajustado às exigências regulatórias do Brasil. “Conceber e elaborar um protocolo para um teste clínico é uma competência ainda não disseminada no país”, diz Perez. Um protocolo, ele diz, é um documento complexo que requer fundamentação científica para justificar o uso do medicamento, definir critérios de elegibilidade dos pacientes e detalhar os procedimentos médicos a serem realizados.

Também há CROs brasileiras que atuam num nicho de mercado que não chega a competir com o das internacionais. Elas trabalham principalmente para empresas nacionais de medicamentos que, graças ao avanço do mercado dos genéricos, capitalizaram-se e passaram a investir mais em pesquisa e desenvolvimento. Exemplos bem-sucedidos de medicamentos desenvolvidos por empresas nacionais, como o Helleva, do Laboratório Cristália, e Acheflan, do Aché, indicam o esforço crescente, embora ainda incipiente, nessa direção. De acordo com Dagoberto Brandão, da PHC Pharma Brasil, uma CRO brasileira, o Brasil antigamente só costumava participar de ensaios na fase IV, aquela que monitora os efeitos de drogas já lançadas no mercado. “Nos anos 1990 passamos a fazer a fase III, que avalia a eficácia em um grupo grande de pacientes, e agora já há exemplos de produtos desenvolvidos desde o início, em que o risco de a pesquisa dar errado é maior”, afirma. Brandão é um dos donos da patente do Acheflan, nome comercial do primeiro anti-inflamatório feito com



base no extrato de uma planta nativa brasileira. Sua empresa participou de todas as fases de desenvolvimento do produto, que custou R\$ 15 milhões em pesquisas. “Também participamos dos ensaios de fase III do Helleva”, diz, referindo-se ao medicamento contra disfunção erétil criado no Brasil.

O advento das CROs é um fenômeno mundial e está vinculado à terceirização de tarefas que não são o negócio principal das indústrias farmacêuticas. Segundo a Associação das Organizações de Pesquisa Clínica dos Estados Unidos (Acro, na sigla em inglês), 30% dos testes clínicos das fases I a IV são feitos por CROs, constituindo a etapa mais terceirizada no processo da pesquisa e do desenvolvimento de medicamentos. Segundo a associação, a principal vantagem da condução dos ensaios clínicos pelas CROs em comparação ao trabalho feito diretamente pelas empresas farmacêuticas é a redução no tempo dos testes em cerca de 30%.

A inclusão do Brasil no roteiro de estudos clínicos é apontada como vantajosa por uma série de razões. “Os pacientes têm acesso a possibilidades terapêuticas que só poderiam estar disponíveis bem mais tarde”, diz Paulo Hoff. Outras vantagens são a chance dada aos médicos de conhecer padrões metodológicos consagrados e a oportunidade conferida às instituições de receber recursos financeiros das indústrias farmacêuticas. “Talvez uma das vantagens principais seja a qualificação que vamos conquistando. Se antes éramos meros participantes dos ensaios, hoje nos integramos a protocolos desde as primeiras fases e nos tornamos coadjuvantes importantes”, afirma Hoff.

Apesar dos avanços, há certo consenso de que a regulação do setor, criada para evitar que o país receba ensaios indesejados nos países ricos ou fora de padrões éticos, poderia ser menos burocratizada. Todas as instituições que se propõem a coordenar ou participar de estudos clínicos envolvendo seres humanos devem recorrer a seus comitês de ética, que analisam o protocolo e avaliam se as normas estão sendo respeitadas. Em casos específicos, como estudos com participação estrangeira, populações indígenas e reprodução humana, o estudo deve ser avaliado, após a análise do comitê da instituição, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), que dá um parecer final.

A necessidade de aprovar o protocolo de pesquisa por dois órgãos governamentais, a Conep e a Anvisa, é apontada como uma fonte de lentidão. “Ocorre que o Conep avalia aspectos éticos, enquanto a Anvisa dá a aprovação sanitária e avalia aspectos de segurança e metodologia da pesquisa”, diz Patrícia Ferrari Andreotti, coordenadora de pesquisa, ensaios clínicos e medicamentos novos da Anvisa.

De acordo com Paulo Hoff, a duplicidade tira a competitividade do Brasil na participação de ensaios clínicos. “Países que seguem normas éticas com rigor, como o Canadá e os Estados Unidos, são muito mais rápidos na aprovação das pesquisas”, diz. Segundo ele, o ideal é que o Conep chancelasse a decisão dos comitês de ética, sobretudo quando eles pertencem

cem a hospitais de ensino público e instituições de reputação consagrada. “Não faz sentido o Conep gastar dois meses para reavaliar o que os comitês de ética do Instituto Nacional de Pesquisas contra o Câncer (Inca) ou do nosso instituto já avaliaram”, diz. “Essa demora em aprovar as pesquisas, que chega a um ano no Brasil, só encontra similar na China. Mesmo nos vizinhos da América Latina a aprovação é mais rápida.” Hoff ressalva que a aprovação das pesquisas não significa abrir mão de preceitos éticos. “No caso da Anvisa, ela poderia ser mais célere ao autorizar as pesquisas e se demorar mais na hora de avaliar se o medicamento poderá ser comercializado. Não é porque a molécula foi desenvolvida no exterior que ela merece uma análise mais demorada. Critérios científicos devem sempre prevalecer”, afirma. Patrícia Ferrari, da Anvisa, diz que o órgão tem conseguido reduzir prazos. “Quando se trata de um estudo multicêntrico internacional, em que o centro tem pressa porque precisa acompanhar o cronograma seguido por outros países, temos agora em trâmite especial, mais rápido”, afirmou.

Mesmo com dificuldades, diz Maria Cecília Lorenzi, da EuroTrials, as vantagens competitivas do Brasil seguem fortes. “O Brasil possui uma grande vantagem no recrutamento de doentes nas áreas terapêuticas de oncologia, sistema nervoso central, doenças cardiovasculares e diabetes. Devido ao grande potencial de inclusão de pacientes e ao ambiente de excelência para realização de pesquisas clínicas, espera-se que o Brasil venha a receber grande parte dos ensaios clínicos realizados fora dos Estados Unidos”, afirma. ■