



ENTREVISTA ANDREW SIMPSON ▲

# Perto de decolar

Bioquímico fala sobre os projetos da farmacêutica Orygen Biotecnologia e a importância dos medicamentos biológicos

Yuri Vasconcelos

Em 2012, quatro laboratórios brasileiros – Biolab, Eurofarma, Cristália e Libbs – uniram-se para criar uma *joint venture* focada na produção de remédios biológicos, feitos por engenharia genética para tratar doenças complexas. Para comandar a Orygen Biotecnologia, contrataram o bioquímico inglês, naturalizado brasileiro, Andrew Simpson, na época diretor científico do Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer, em Nova York. “Foi uma oportunidade fantástica”, recorda-se.

Para Simpson, que já havia liderado no país o sequenciamento do genoma da bactéria *Xylella fastidiosa* e a equipe brasileira que participou do progra-



Simpson na sede da empresa, fundada há seis anos, em São Paulo: a meta é lançar seus primeiros medicamentos em 2019

vacinas recombinantes (feitas a partir de partes de vírus ou bactérias causadoras da doença, e não do microrganismo atenuado ou inativado, como nas vacinas convencionais). Se tudo der certo, assegura Simpson, os primeiros medicamentos da Orygen – uma vacina contra a gripe e uma droga contra a artrite reumatoide – chegarão ao mercado no ano que vem.

***A Orygen nasceu com a finalidade de fabricar produtos farmacêuticos inovadores com uso da biotecnologia. Essa meta foi atingida?***

Na verdade, nosso objetivo inicial foi mais focado. A Orygen foi criada para atuar no desenvolvimento de anticorpos monoclonais biossimilares, um tipo de medicamento biológico, dentro do programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo [PDPs], do governo federal. Esse projeto está levando muito tempo para se desenvolver, não apenas na Orygen, mas nas farmacêuticas brasileiras em geral, por um motivo simples: as patentes dos anticorpos originadores só estão vencendo agora.

***O que são as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo?***

As PDPs foram implementadas pelo governo para capacitar laboratórios públicos a produzirem medicamentos estratégicos no âmbito do SUS [Sistema Único de Saúde]. Para participar do programa, a empresa privada nacional precisa fazer um acordo com uma multinacional que já detém a tecnologia e uma parceria com um laboratório público,

para quem será feita a transferência dessa tecnologia. Estamos no meio do processo. Já estabelecemos PDPs para fabricação de biossimilares com a multinacional Pfizer e um laboratório público, o Instituto de Tecnologia do Paraná [Tecpar], e analisamos outras oportunidades.

***O que caracteriza um medicamento biossimilar?***

Biossimilares são cópias de medicamentos biológicos cujas patentes já expiraram, como hormônios e, principalmente, anticorpos monoclonais. Por serem moléculas grandes, complexas e heterogêneas, os lotes de produtos biológicos nunca são idênticos aos demais,

e sua produção é complexa. Por causa disso, é preciso fazer uma comparabilidade molecular extensa e ensaios clínicos comparativos que demonstrem sua segurança e eficácia. Isso não ocorre com os genéricos, cópias exatas de um produto sintético, menos complexos e que demandam apenas estudos de bioequivalência, entre outros.

***Com quais biossimilares vocês trabalham?***

Temos licença para produzir quatro, todos da Pfizer. Dois deles, rituximabe e bavacizumabe, são para tratar câncer; outros dois, infliximabe e adalimumabe, destinam-se a doenças autoimunes, como artrite reumatoide. O infliximabe biossimilar da Pfizer foi aprovado há alguns meses pelo FDA [Food and Drug Administration, a agência norte-americana responsável pelo setor de medicamentos] e seu registro já foi submetido à Anvisa [Agência Nacional de Vigilância Sanitária]. Se tudo correr bem, começaremos a vendê-lo em 2019. Num primeiro momento, vamos importar dos Estados Unidos. Depois, iniciaremos a produção no país e, por fim, transferiremos tecnologia para um laboratório público. Essa é a rota das PDPs.

***Também há planos de fazer medicamentos inovadores?***

Sim. Já estamos trabalhando em dois produtos na área da imunologia: vacinas contra doenças parasitárias, mais especificamente contra a esquistossomose, e contra algumas das formas mais comuns de câncer, como de mama, pulmão, próstata, melanoma e pescoço. As vacinas existentes são essencialmente contra vírus e bactérias, e funcionam principalmente através da estimulação de anticorpos. Para agir contra parasitas e câncer é necessária uma resposta imune mais complexa. O componente mais importante que se pretende estimular são os linfócitos, especialmente os linfócitos T, que atacam tumores ou organismos complexos. É preciso mais do que um anticorpo para destruir células do câncer ou parasitas. Além do antígeno – a molécula que aciona o sistema imunológico específico –, é preciso de um adjuvante, substância que estimula a resposta imune de forma generalizada e proporciona uma resposta mais completa do organismo.

ma internacional do sequenciamento do genoma humano do câncer, uma das principais inovações da Orygen é sua estrutura organizacional. “A empresa tem a organização de uma startup, mas está ligada a farmacêuticas consolidadas que lhe dão suporte. Buscamos encontrar um caminho para nos firmarmos como uma companhia de biotecnologia brasileira. Não temos modelo para copiar”, conta.

Nesta entrevista, ele discorre sobre os desafios de dirigir uma companhia focada no desenvolvimento de medicamentos de alta complexidade, como anticorpos monoclonais (proteínas produzidas em laboratório para combater enfermidades como câncer e doenças autoimunes) e

### ***Esses produtos estão sendo feitos apenas pela Orygen ou em parceria?***

O projeto da vacina contra a esquistossomose é financiado pela Orygen, mas tem parceria com a Fundação Oswaldo Cruz [Fiocruz] e outras entidades fora do país. A linhagem celular que produz a proteína recombinante foi gerada pela Fiocruz e o adjuvante foi desenvolvido pelo Infectious Disease Research Institute, nos Estados Unidos. Os ensaios clínicos acontecem no Senegal, onde existem as duas principais espécies de *Schistosoma* que infectam o homem – só uma delas é encontrada no Brasil. No caso da vacina contra o câncer, o peptídeo [fragmento de proteína] foi feito pelo Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer em Nova York e o adjuvante pela empresa americana Oncovir. Os ensaios clínicos devem ocorrer fora do Brasil – não sabemos onde ainda.

### ***Além dos biossimilares e das duas vacinas, o que mais está no radar da Orygen?***

Estamos sempre atentos a novos produtos biológicos que sejam uma contribuição importante para a saúde do brasileiro. Temos um acordo com a empresa norte-americana Protein Sciences Corporation, que desenvolveu e registrou nos Estados Unidos a primeira vacina recombinante contra a influenza, batizada de Flublok. Foi um avanço importante. O processo de registro do produto no país está adiantado e esperamos colocá-la no mercado em 2019 ou 2020.

### ***Em que vacinas recombinantes como a Flublok diferem das convencionais?***

As convencionais são fabricadas com vírus ou bactérias causadoras da doença em sua forma atenuada ou inativada. Nas recombinantes, usamos apenas um pedaço – mais frequentemente, uma proteína – desse microrganismo, e produzimos a proteína em outros organismos na forma recombinante. O fato é que as vacinas convencionais podem apresentar o risco de desenvolver uma forma branda da doença, quando ela é feita com o vírus atenuado (ver reportagem na página 18). Nas recombinantes, não há esse problema, já que ela usa apenas um pedaço do patógeno. Outra vantagem, no caso da influenza, é que a produção de vacinas recombinantes é mais apropriada na hipótese de uma pandemia. É muito mais rápido produzir a vacina pela via

## **A empresa está desenvolvendo com parceiros vacinas contra doenças parasitárias e câncer, além de anticorpos monoclonais biossimilares**

de recombinação do que pelo método convencional, em que o vírus é multiplicado em ovos.

### ***A Orygen tem recursos, know-how e equipe para encarar esses desafios?***

Hoje, nossa equipe é pequena. Na área tecnocientífica, somos três pessoas. Ainda não temos uma atividade de P&D estabelecida, mas, quando precisamos, temos ajuda de profissionais das empresas-sócias Biolab e Eurofarma [Cristália e Libbs saíram do negócio em 2013]. Além de estrutura de P&D, elas têm expertise comercial, produtiva e regulatória. Também contratamos consultores e recorreremos à comunidade científica instalada no Brasil, como a da Fiocruz. Essa é uma estrutura que faz sentido. Temos na Orygen pessoas com conhecimento amplo e nos associamos a profissionais e empresas que complementam nossas necessidades. Vamos construir a empresa em cima dos projetos, e não o contrário.

### ***O que há de mais inovador na Orygen?***

Diria que os projetos do câncer e de esquistossomose são os mais inovadores, mas chamaria a atenção para a estrutura da companhia. A empresa tem a organização de uma startup, mas está ligada a duas farmacêuticas consolidadas que lhe dão suporte. Desde sua criação, a Orygen busca alternativas inovadoras para

estabelecer-se como uma companhia farmacêutica de biotecnologia brasileira. Não temos modelo para copiar. Estamos inventando, explorando e discutindo continuamente os rumos da empresa.

### ***Esse modelo inovador adotado pela empresa tem semelhança com o adotado pela Recepta Biopharma, companhia brasileira de biotecnologia também dedicada à produção de anticorpos monoclonais?***

Há similaridades e grandes diferenças. Trabalhamos com uma variedade significativa de produtos em diferentes estágios de desenvolvimento e estamos construindo uma estrutura de produção e comercialização, além da área de desenvolvimento. O apoio de duas grandes farmacêuticas dá robustez ao trabalho. Além disso, os projetos em desenvolvimento são totalmente inovadores em áreas em que não existem produtos semelhantes no mercado.

### ***Quanto foi investido na companhia até o momento?***

Muito dinheiro. Quase todo o investimento foi feito com recursos da Biolab e Eurofarma, mas também tivemos empréstimo da Finep [Financiadora de Estudos e Projetos] e devemos receber outro do BNDES [Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social]. Não são recursos a fundo perdido. Ainda não temos uma fábrica própria, mas já compramos um terreno em São Carlos [SP] e desenhamos a planta produtiva. Vamos iniciar nossa produção no Complexo Industrial da Eurofarma em Itapevi [Região Metropolitana de São Paulo], em um bloco dedicado à biotecnologia. Quando nossa demanda crescer, iniciaremos as obras em São Carlos. Agiremos com cautela porque os investimentos são altos.

### ***Quais são os principais desafios que a empresa tem pela frente?***

O maior é identificar e desenvolver produtos diferenciados com suficiente robustez comercial que justifique o investimento da ordem de centenas de milhões de reais na construção de uma fábrica e na contratação de pessoal. A base de tudo isso deve ser a escolha de produtos com grande potencial de sucesso. Não é uma escolha trivial. Na área de anticorpos biossimilares, cogitamos desenvolver tudo internamente. Chegamos a avaliar colaborações com empresas pequenas,



Linha de produção da Biolab, uma das controladoras da Orygen, juntamente com a Eurofarma

mas logo percebemos que, dada a complexidade envolvida no desenvolvimento e na fabricação desses medicamentos, além da grande concorrência, seria melhor ter um parceiro experiente. Por isso, optamos pela Pfizer. Nossos concorrentes brasileiros nessa área, como Bionovis e Libbs, fizeram a mesma coisa: buscaram o apoio de grandes multinacionais.

**Qual é a importância de sua participação nos projetos de sequenciamento de genomas que coordenou há 20 anos, em São Paulo?**

Foi um momento essencial na minha carreira. Coordenar o sequenciamento da *Xyella fastidiosa* e o braço nacional de pesquisa responsável pelo sequenciamento do genoma humano do câncer – programa internacional financiado pelo Instituto Ludwig de Nova York – foi um projeto audacioso em que tive a oportunidade de ter um papel central. Isso me deu visibilidade. Conduzi minha função com sucesso, o que me permitiu, naquela época, progredir dentro do Instituto Ludwig.

**Naquele período, parecia que graças à genômica tudo mudaria rapidamente para melhor na saúde humana e na agricultura em pouco tempo. Como vê aquelas promessas comparadas com hoje?** Tudo o que foi prometido pelo projeto genoma está sendo realizado aos pou-

cos. Adquirir conhecimento pode até ser relativamente rápido, às vezes, mas traduzir esse conhecimento em ferramentas úteis leva, seguramente, mais tempo. Isso ocorre, em parte, por causa da estrutura regulatória, principalmente do setor de fármacos. Muitos remédios que hoje estão no mercado não teriam sido desenvolvidos sem o conhecimento do genoma humano.

**Como foi deixar o robusto ambiente de pesquisa do Instituto Ludwig e assumir a direção de uma startup farmacêutica brasileira?**

Foi uma oportunidade fantástica. As empresas fundadoras da Orygen precisavam de alguém para dirigi-la. Um *headhunter* me entrevistou e me escolheu como a pessoa apropriada. Vim com muita satisfação. Para mim, é um prazer viver no Brasil. Minha vida aqui é muito mais agradável do que era em Nova York, quando trabalhava no Instituto Ludwig, ou em Londres, onde iniciei minha carreira. O Brasil é um país de grandes oportunidades e desafios. Estou tendo o privilégio de dirigir uma startup brasileira de biotecnologia. Sinto muito orgulho de ter chegado a esse ponto.

**O senhor foi contratado como presidente da Orygen e hoje é seu diretor científico. Houve um downgrade?**

Não. Na verdade, considero quase uma promoção porque fui liberado de algumas funções. Ao ser criada, a Orygen só precisava de uma pessoa; então, contratei-me o presidente. Mas minha *expertise* é na área científica. Depois de um tempo, transferimos a presidência para um dos sócios e há pouco contratamos um executivo para a ser o novo CEO da empresa.

**Por que se mudou da Inglaterra para o Brasil nos anos 1990?**

No início da minha carreira, trabalhei no National Institute of Medical Research, em Londres. Já atuava na área de parasitologia e sempre tive um interesse mais amplo na medicina do que simplesmente em doenças regionais inglesas. Durante anos, fiz projetos na África. Foi um período interessante, mas frustrante. Lá, não há boas condições para trabalhar nem uma comunidade científica es-

truturada. Um dia, aos 30 anos, estava chegando ao trabalho e pensei: “Vou ficar os próximos 30 anos da minha vida enfrentando a chuva, a escuridão e o céu cinzento de Londres?”. Decidi tentar outra coisa. Foi aí que tive a chance de trabalhar no Brasil. O país tinha não apenas as doenças que me interessavam, mas cientistas de qualidade. Pedi demissão e me estabeleci no Brasil.

**Onde se deu sua entrada profissional no país?**

Comecei no Centro de Pesquisas René Rachou, da Fiocruz, em Belo Horizonte. Também trabalhei na UFMG [Universidade Federal de Minas Gerais]. Na época, eu já era um biólogo molecular e trabalhava com DNA, RNA, genes, clonagem e PCR [reação em cadeia da polimerase, técnica usada para fazer cópias de uma região específica do DNA], o que era relativamente novo no país. Vir para o Brasil permitiu expandir minha área de interesse, focada em esquistossomose, para outros tipos de organismos, inclusive o homem. Foi isso que atraiu a atenção do Instituto Ludwig, que tinha uma filial em São Paulo, e acabou me contratando em 1995. Em Belo Horizonte, casei com Catarina, que é mineira, e tivemos filhos. Eu me integrei na sociedade brasileira e acabei me naturalizando. Sou muito feliz aqui. ■