

---

UMA ABORDAGEM INOVADORA  
DE P&D VOLTADA AOS PACIENTES  
NEGLIGENCIADOS

DEZ ANOS DE EXPERIÊNCIA  
E LIÇÕES APRENDIDAS  
PELA DNDi

---



2014

**DNDi**

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

*Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas*

---

## AO LONGO DA ÚLTIMA DÉCADA

---

Há pouco mais de uma década, a Pesquisa e o Desenvolvimento (P&D) voltado para as doenças negligenciadas estava estagnada. Em 2001, uma publicação pioneira revelou que apenas 1,1% dos novos medicamentos aprovados em um período de 25 anos (de 1974 a 1999) foram destinados às doenças negligenciadas, apesar de essas doenças representarem 12% da carga global de enfermidades<sup>(1)</sup>. Este relatório forneceu a evidência necessária para defender ações e mudanças dentro e além do domínio da saúde global. Conhecido como “Desequilíbrio Fatal”, o relatório faz parte de um movimento, impulsionado pela organização Médicos Sem Fronteiras (MSF), que desencadeou o surgimento de novas abordagens e modelos alternativos de P&D para atender falhas de mercado e de políticas<sup>(2)</sup>.

**HÁ UMA DÉCADA, A P&D VOLTADA PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS ESTAVA ESTAGNADA.**

Na última década, o cenário de P&D para doenças negligenciadas evoluiu de modo significativo: novas iniciativas de P&D foram disseminadas por uma ampla variedade de protagonistas, incluindo grupos acadêmicos, empresas farmacêuticas e governos de economias emergentes, entre outros. Como resultado dessa evolução surgiram as Parcerias para

Desenvolvimento de Produtos sem fins lucrativos (PDPs), como a iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, pelas siglas em inglês de Drugs for Neglected Diseases initiative), com objetivo de preencher lacunas de P&D e catalisar novos projetos científicos para atender às necessidades de pacientes negligenciados.

A DNDi é uma organização internacional independente de P&D, sem fins lucrativos, criada em 2003. Em 10 anos e com um orçamento de aproximadamente 182,5 milhões de euros, a iniciativa produziu seis novos tratamentos para doenças negligenciadas e estabeleceu um portfólio de projetos de desenvolvimento de medicamentos, incluindo 12 novas entidades químicas (NCE, pelas siglas de New Chemical Entity) em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico. Mais de 350 colaborações em 43 países – incluindo cerca de 20 empresas farmacêuticas e de biotecnologia e mais de 50 universidades e institutos de pesquisa. Projetos de transferência de tecnologia Norte-Sul e Sul-Sul e três plataformas de pesquisa clínica destinadas especificamente para algumas doenças foram organizadas para reforçar a capacidade de investigação em países onde as doenças negligenciadas são endêmicas. Com seus parceiros, a DNDi realizou 25 estudos clínicos de implementação/farmacovigilância, da Fase I à Fase IV de desenvolvimento clínico, com mais de 33.000 pacientes. Os estudos foram realizados segundo normas internacionais e, muitas vezes, em áreas de difícil acesso e instáveis.

Tudo isso foi possível graças ao trabalho diligente e ao envolvimento de aproximadamente 125 pessoas que formam a equipe da DNDi em oito escritórios ao redor do mundo (Suíça, Brasil, Índia, Quênia, República Democrática do Congo, Malásia, Japão e EUA), abrangendo um conjunto de experiências profissionais dos setores privado, acadêmico e não governamental.

**MAIS DE 350 COLABORAÇÕES EM 43 PAÍSES E UMA EQUIPE DE 125 PESSOAS EM OITO ESCRITÓRIOS EM TODO O MUNDO.**

A partir da experiência e das lições aprendidas em uma década de P&D voltada para as doenças negligenciadas, considerou-se vital contribuir para o atual debate global sobre novas abordagens. O objetivo é ajudar a fomentar a inovação destinada às doenças que afetam de forma predominante ou exclusiva pessoas em países de baixa e média renda. A DNDi tomou a iniciativa, por meio deste documento, de registrar este trabalho e avaliar seus pontos fortes e fracos. As lições aprendidas, compartilhadas neste documento, seguem sujeitas ao debate e à análise visto que podem ser relevantes a outras doenças e tipos de produtos.

---

(1) 'Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure?' Por Trouiller P, Torreele E, Olliaro P, White N, Foster S, Wirth D, Pecoul B. Trop Med Int Health. 2001 Nov;6(11):945-51.

(2) Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. MSF Campaign for Access to Essential Medicines and Drugs for Neglected Diseases Working Group. Genebra, 2001.

# QUATRO PILARES DE UM MODELO ALTERNATIVO DE P&D CRIADO PARA ATENDER NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS DOS PACIENTES

A DNDi foi lançada em 2003 por diversas instituições-chave, seguindo as recomendações do Grupo de Trabalho sobre Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DND), uma iniciativa internacional criada pela organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) para analisar as causas da crise de P&D envolvendo doenças negligenciadas. O grupo de trabalho sugeriu estratégias inovadoras para garantir o desenvolvimento de novos e acessíveis medicamentos para pacientes negligenciados. Com base em suas recomendações, sete parceiros fundadores uniram forças para criar a DNDi: cinco organizações de pesquisa com financiamento público: o Ministério da Saúde da Malásia, o Instituto de Pesquisa Médica do Quênia, o Conselho de Pesquisa Médica da Índia, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Brasil e o Instituto Pasteur da França; além de uma organização humanitária internacional, MSF; e o Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (TDR), da UNICEF/PNUD/Banco Mundial/Organização Mundial de Saúde (OMS), como observador permanente.

## Visão da DNDi

Melhorar a qualidade de vida e a saúde das pessoas que sofrem de doenças negligenciadas e assegurar o acesso igualitário e efetivo a novas ferramentas de saúde que sejam relevantes para para a área da saúde.

O objetivo era, e permanece sendo, inequívoco: oferecer novos tratamentos para pacientes que sofrem das doenças transmissíveis mais negligenciadas, por meio do desenvolvimento de novos medicamentos ou novas formulações de medicamentos já existentes. Soma-se a isso, a construção de redes de trabalho de P&D para desenvolver a capacidade de pesquisa de forma sustentável em países endêmicos e fomentar a responsabilidade pública em nível global. Tomando em consideração as doenças que afetam os pacientes mais negligenciados, contextos socioeconômicos e sistemas de saúde,

o principal enfoque da DNDi foi o desenvolvimento de tratamentos para um pequeno grupo de doenças tropicais negligenciadas, particularmente aquelas com altas taxas de mortalidade. Esse grupo de doenças negligenciadas graves, chamadas "doenças cinetoplastídeas", é composto pela tripanossomíase humana africana (doença do sono), leishmaniose visceral (calazar) e tripanossomíase americana (doença de Chagas). A DNDi também levou em consideração envolver-se em projetos de P&D visando outras doenças negligenciadas que apresentassem lacunas críticas desassistidas por outros atores. É por esta razão, por exemplo, que a DNDi trabalhou com parceiros para desenvolver dois tratamentos específicos contra a malária. Em 2011, ainda mantendo o foco principal nas doenças cinetoplastídeas mais negligenciadas, a DNDi respondeu ao apelo de organizações internacionais e parceiros, incluindo MSF e a Organização Mundial de Saúde (OMS), para atender outras necessidades específicas e urgentes de pacientes, particularmente a necessidade de antirretrovirais adaptados (ARVs) para crianças nascidas com HIV (e aquelas coinfectadas com tuberculose), e de medicamento macrofilaricida (que mata vermes adultos) para pacientes infectados com três tipos de filarioses (infecções parasitárias) específicas: a filariose linfática (elefantíase), a oncocercose (cegueira dos rios) e a loíase (*Loa loa*, ou verme ocular africano). Várias propriedades distintas caracterizam o modelo sem fins lucrativos de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos da DNDi, o qual estimula a inovação ao explorar caminhos não convencionais para o desenvolvimento de medicamentos. Essas características, ou pilares, incluem: uma abordagem voltada para o paciente e suas necessidades reais; um compromisso com a igualdade de acesso dos pacientes aos tratamentos e o livre acesso ao conhecimento; independência financeira e científica; e potencialização do conhecimento e de experiências existentes ao construir sólidas alianças com parceiros públicos e privados.

## AS NECESSIDADES DOS PACIENTES NO CENTRO DO PROCESSO DE P&D

O impacto terapêutico é a constante e mais importante força motriz do trabalho da DNDi. Esta abordagem centrada no paciente não é um slogan sem significado, mas uma parte fundamental da prática diária da organização, desde a identificação e seleção das doenças até a definição dos perfis de produtos-alvo (as características ideais dos produtos a serem desenvolvidos), passando por plataformas para estimular as principais decisões e políticas. Começar com foco nos resultados e manter o foco até que as necessidades dos pacientes sejam tratadas de forma adequada está enraizado no modo como o modelo organizacional foi projetado. Perfis de produtos-alvo específicos para doenças (TPPs, pela sigla em inglês de Target Product Profiles) guiam e determinam todas as atividades de P&D. O TPP é uma descrição sucinta das especificações ideais necessárias para um tratamento, considerando as necessidades dos

### Elementos essenciais de um perfil de produto-alvo (TPP)

**Indicações:** Qual(is) doença(s)?

**População:** Que perfil de pacientes e sua localização?

**Eficácia clínica:** Trata a infecção de forma eficaz?

**Segurança e tolerabilidade:** Qual é o nível de tolerância a efeitos adversos?

**Estabilidade:** Qual é o prazo de validade do(s) medicamento(s) e quais são as condições de armazenamento?

**Via de administração:** Qual seria uma forma aceitável de administrar o tratamento aos pacientes?

**Frequência de dosagem e duração do tratamento:** Com que frequência e por quanto tempo deve ser administrado?

**Custo:** Será financeiramente acessível para a população a ser atendida ou ao sistema de saúde?

pacientes e as características principais do sistema de saúde no qual estão inseridos. Esses TPPs são desenvolvidos em colaboração pelos principais especialistas dos países endêmicos, pesquisadores, médicos, gestores de programas nacionais para o controle da doença em foco, a OMS e, o mais importante, representantes dos pacientes, sempre que possível. Essa é uma das maneiras pelas quais a aplicação de novas tecnologias é facilitada, quando registrada. Os TPPs são analisados e, se necessário, atualizados anualmente, a fim de acompanhar os últimos dados científicos disponíveis.

Acompanhar as necessidades dos pacientes é uma das principais contribuições dos parceiros fundadores da DNDi provenientes de países endêmicos (Brasil, Índia, Quênia e Malásia) e MSF, especialmente ao levar em consideração seu envolvimento histórico e experiência com doenças infecciosas. Esses parceiros fundadores desempenham um papel crucial para ancorar o enfoque da organização na urgência e realidade do cotidiano dos pacientes negligenciados. No mais alto nível de governança da DNDi, em especial no Conselho de Administração, dois representantes de pacientes (atualmente de Gana e Bangladesh) participam ativamente para garantir que todos os níveis da organização permaneçam cientes da complexidade socioeconômica, política e dos ambientes de investigação em que a DNDi opera. Operacionalmente, grupos de peritos, incluindo profissionais de campo, estão envolvidos na definição das estratégias científicas da DNDi, conferindo uma garantia adicional de que os pacientes estarão no centro do processo decisório. MSF tem exercido um papel particularmente importante na elaboração de uma estratégia de curto prazo para atender às necessidades mais urgentes dos pacientes por meio da melhoria dos tratamentos existentes e de novas formulações de medicamentos (veja detalhes abaixo), além de destacar lacunas não atendidas de P&D na lista de prioridades da DNDi, como na área de HIV pediátrico. Todos esses fatores fazem parte da abordagem de P&D centrada no paciente e ajudam a ampliar o impacto da chegada de novos tratamentos para os pacientes ao final deste processo.

### ACESSO AO CONHECIMENTO E ACESSO A TRATAMENTOS

Desde sua concepção, a DNDi adotou uma política de propriedade intelectual (PI) norteadora por dois princípios fundamentais: a necessidade de garantir que os medicamentos sejam baratos e acessíveis de forma equitativa para pacientes que deles necessitem e a aspiração

### Rumo ao licenciamento com "padrão de excelência"

Depois de vários anos de experiência em negociações com empresas farmacêuticas e outros parceiros, a DNDi chegou à definição daquilo que é considerado o "padrão de excelência" dos termos de licenciamento para garantir o acesso equitativo e economicamente viável a tratamentos, e pode ser resumido da seguinte forma:

- Licenças perpétuas, livre de direitos (royalty-free), não exclusivas e terceirizáveis determinadas em contrato para estas doenças;
- Direitos de pesquisa e fabricação em todo o mundo;
- Compromisso em tornar o produto final disponível a preço de custo, acrescido de margem mínima, em todos os países endêmicos, independentemente do seu nível de renda;
- Não exclusividade, permitindo transferência de tecnologia para produção local a fim de multiplicar as fontes de produção e diminuir o custo do produto.

de desenvolver medicamentos como bens públicos sempre que possível. Esses princípios têm sido o alicerce das negociações de contratos realizadas pela DNDi desde o princípio, especialmente visando a obtenção das melhores condições possíveis para facilitar o acesso aos tratamentos. Na prática, a DNDi visa assegurar termos de licenciamentos que garantam que a própria pesquisa e seus resultados sejam considerados bens públicos que acarretem um avanço na saúde.

Especificamente, a DNDi negocia com seus parceiros termos de proteção contra o uso da PI como fator impeditivo ao acesso equitativo e à viabilidade econômica dos produtos gerados pela pesquisa científica, ou que impeça qualquer pesquisa adicional ou subsequente a ser realizada pela DNDi, seus parceiros e outros pesquisadores, especialmente aqueles que se dedicam à investigação de doenças negligenciadas. Acesso ao conhecimento e dados, além da necessidade de compartilhar novos conhecimentos gerados visando facilitar o avanço da ciência, são fundamentais para possibilitar e promover a P&D para doenças relacionadas à pobreza.

Disposições contratuais visam ainda desvincular o custo de P&D do preço do produto final (de-linkage), o que é essencial para que os



preços sejam equitativos e economicamente viáveis para os pacientes, especialmente em países de baixa e média renda. Isso é reforçado pelo fato de a DNDi não financiar suas pesquisas ou operações com receitas provenientes de PI<sup>(3)</sup>. Para promover e incentivar o acesso aberto a novos conhecimentos gerados pelas atividades da DNDi, os dados provenientes de projetos de pesquisa da DNDi são apresentados e publicados no mais curto espaço de tempo possível, principalmente em revistas de livre acesso e bancos de dados abertos. Exemplos disso incluem o arquivo de Doenças Tropicais Negligenciadas ChEMBL<sup>(4)</sup>, um repositório, ou base de dados que reúne produções científicas, de acesso aberto para triagem primária e dados de química medicinal direcionados a doenças negligenciadas; e o WIPO Re:Search, criado em 2011 para oferecer acesso à propriedade intelectual de compostos farmacêuticos, tecnologias e, o mais importante, ao know-how e dados disponíveis para pesquisa e desenvolvimento envolvendo um conjunto específico de doenças tropicais negligenciadas (DTN), tuberculose e malária.

A DNDi também promove iniciativas com o objetivo de facilitar o acesso a PIs consideradas necessárias ou úteis para desenvolver seus produtos, como o consórcio de patentes de medicamentos para HIV conhecido como MPP (Medicines Patent Pool). As licenças que o MPP negocia com os detentores de patentes facilitam o trabalho da iniciativa voltado para o HIV pediátrico, possibilitando o desenvolvimento de novas fórmulas de ARV adaptado às crianças sem obstáculos de PI e em condições acessíveis.

### INDEPENDÊNCIA FINANCEIRA E CIENTÍFICA

Atuando no interesse da saúde pública, todo esforço é feito para garantir que a DNDi permaneça totalmente independente em seus processos decisórios. Independência é particularmente importante na construção, gestão e priorização do portfólio de projetos de P&D, assim como na avaliação de necessidades não atendidas dos pacientes e na avaliação de oportunidades em P&D, de potenciais parceiros e de

(3) DNDi IP Policy [http://www.dndi.org/images/stories/pdf\\_aboutDNDi/ip%20policy.pdf](http://www.dndi.org/images/stories/pdf_aboutDNDi/ip%20policy.pdf)

(4) <https://www.ebi.ac.uk/chemblntd>

possíveis fontes de financiamento. Um resultado direto dessa independência, por exemplo, é o poder para iniciar ou finalizar um projeto com base em sua capacidade de atender os critérios de TPP (veja a página 3).

Uma das formas mais importantes de a DNDi assegurar essa independência é por meio da diversificação do financiamento, de forma a evitar influências que possam ser prejudiciais ou mesmo depender de um único doador. É por isso que a política de financiamento da DNDi, conforme estabelecida pelos seus parceiros fundadores em 2003, além de diversificar as fontes de financiamento, também procura manter um equilíbrio entre apoio público e privado, visando minimizar tanto quanto possível os donativos caracterizados e garantir que nenhum doador contribua com mais de 25% do orçamento global.

Desde 2003, a DNDi arrecadou 277 milhões de euros e recebeu o apoio de uma ampla gama de doadores, incluindo: governos de diversos países, como Reino Unido, Holanda, França, Espanha, Suíça, Alemanha, UE/EDCTP e Brasil; MSF, como parceiro fundador; organizações filantrópicas privadas, incluindo a Fundação Bill e Melinda Gates e Wellcome Trust; e também por meio de mecanismos de financiamento inovadores, como o UNITAID.

## CONSTRUINDO E MANTENDO ALIANÇAS SÓLIDAS

Tal como a maioria das novas iniciativas de P&D ao longo da última década, a DNDi não possui laboratórios ou instalações de produção próprias, portanto, não opera sem o envolvimento de parceiros, tanto públicos quanto privados. Atuando como "maestro" de uma orquestra virtual, a DNDi faz o melhor uso dos ativos, das capacidades e experiências de parceiros na implementação de projetos em todas as fases do processo de P&D, integrando recursos

### Três tipos de financiamento de 2003 a 2018

#### Financiamento principal (59%)

- Reino Unido - DFID (€ 72,9 milhões)
- Médicos Sem Fronteiras (€ 65,8 milhões)
- Espanha - AECID (€ 12 milhões)
- Suíça - SDC (€ 10,4 milhões)
- Outras Fundações Privadas - Rockefeller, Magro, Starr (€ 3 milhões)

#### Carteira de financiamento (15%)

- Países Baixos - DGIS (€ 17 milhões)
- França - AFD e MAEE (€ 14,3 milhões)
- Alemanha - KfW e GTZ (€ 9 milhões)
- Brasil - Ministério da Saúde (€ 0,4 milhão)

#### Financiamento de projetos (26%)

- Bill & Melinda Gates Foundation (€ 44,1 milhões)
- UNITAID (€ 13,1 milhões)
- Wellcome Trust (€ 4,3 milhões)
- União Europeia - FP5,6,7 e EDCTP (€ 4,4 milhões)
- Fundação Medicor (€ 2,3 milhões)
- EUA - NIH/NIAID (€ 1,8 milhões)
- Suíça - República e Cantão de Genebra (€ 1,7 milhões)
- Fundo Mundial - AMFm (€ 0,5 milhão)

Meta:  
400  
milhões  
de euros

Até o  
momento\*:  
277  
milhões  
de euros

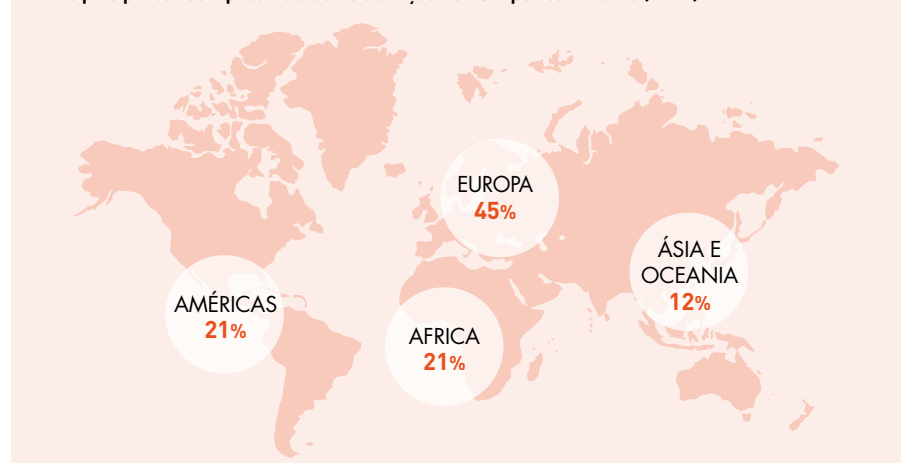
\* Novembro de 2013

de instituições acadêmicas, instituições de pesquisa do setor público (particularmente em países endêmicos), empresas farmacêuticas e de biotecnologia, organizações não governamentais (incluindo outras PDPs – Parcerias para Desenvolvimento de Produtos) e governos em todo o mundo. Desta forma, a DNDi gerencia todas as fases do processo de desenvolvimento de medicamentos, desde a descoberta de novas moléculas e pesquisa pré-clínica até ensaios clínicos e estudos de implementação em larga escala, articulando múltiplas alianças e, com

isso, assegurando o melhor alinhamento possível de parceiros na realização dos objetivos definidos no TPP. Desta forma, a DNDi funciona como um canal de informação entre os parceiros e tem sido fundamental para o fortalecimento de redes intersetoriais.

Os últimos 10 anos de experiência demonstraram que um modelo de P&D virtual pode ser bem sucedido em uma estratégia que busque, ao mesmo tempo, um impacto relativamente rápido na saúde de populações carentes e uma solução sustentável de longo prazo, o que exige um modelo integrado para a gestão da colaboração Norte-Sul e Sul-Sul. Isto requer dois componentes essenciais: por um lado, o envolvimento sólido e constante das autoridades e de parceiros em países endêmicos para ajudar a definir prioridades e facilitar a implementação de novas ferramentas de saúde; por outro, alianças inovadoras com empresas farmacêuticas e de biotecnologia, assim como universidades, por meio de formas inovadoras de licenciamentos de PI. O intuito é proporcionar acesso a fontes de conhecimento e identificar possíveis novos compostos e, por fim, reduzir o custo de desenvolvimento (veja vários estudos de caso sobre custo de desenvolvimento nas páginas 8 a 9, 11, 19 e 21).

### Principais parceiros e prestadores de serviços de P&D por continente (2012)



# UMA ABORDAGEM DE P&D EM DUAS VERTENTES: ATENDER NECESSIDADES MAIS URGENTES E DESENVOLVER TRATAMENTOS INTEIRAMENTE NOVOS

De acordo com o Plano de Negócios do período 2011-2018 da DNDi<sup>(5)</sup>, o principal objetivo da iniciativa é oferecer de 11 a 13 novos tratamentos para pacientes negligenciados até 2018, incluindo os seis tratamentos já oferecidos, pelo desenvolvimento de novas fórmulas ou associações de medicamentos já existentes e também pela construção de um sólido portfólio de produtos, com medicamentos totalmente novos que melhorem radicalmente as opções de tratamento existentes, podendo chegar a modificar a maneira como os sistemas de saúde lidam com essas doenças.

Logo no começo da existência da DNDi, foi conduzida uma análise global profunda dos portfólios científicos e oportunidades de P&D associadas às doenças prioritárias da DNDi, junto a uma avaliação da urgência para responder às lacunas de P&D existentes e às necessidades não atendidas dos pacientes. Com base nessa análise, que determinou necessidades médicas e oportunidades científicas, foi adotada uma estratégia de P&D em duas frentes:

- Abordagem de curto prazo (+/- 5 anos): baseada no aprimoramento de medicamentos existentes para atender às necessidades mais urgentes dos pacientes;
- Abordagem de longo prazo (+/- 6 a 15 anos): que visa o desenvolvimento de tratamentos inteiramente novos, com possibilidade de mudar no futuro o tratamento médico dessas doenças e apoiar programas de controle ou eliminação sustentáveis de determinadas doenças negligenciadas. Esses novos tratamentos podem ser entidades químicas totalmente novas, conhecidas como NCE (New Chemical Entity), ou outras soluções inovadoras para problemas de saúde existentes.

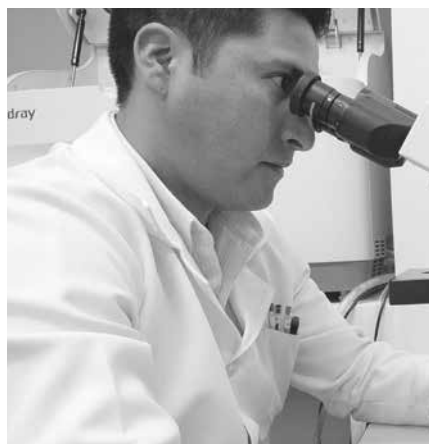
Nos estágios iniciais do processo de P&D (ou seja, atividades de descoberta abrangendo triagem, descoberta de novas moléculas e otimização de compostos líderes e atividades pré-clínicas), a DNDi identifica as melhores oportunidades científicas, organizações e instituições mais eficazes, reunindo-as, muitas vezes, em consórcios que trabalham com forte enfoque em metas e etapas-chave, sob supervisão de seus líderes de projeto. Nas fases posteriores do processo de P&D (ou seja, o desenvolvimento clínico), a equipe da DNDi

trabalha em estreita colaboração com os parceiros, especialmente na pesquisa clínica, por intermédio de redes ou "plataformas", para realizar estudos clínicos em circunstâncias muitas vezes desafiadoras e preparar o caminho para o posterior registro e a implementação dos produtos de saúde.

## TRÊS EXEMPLOS DE ABORDAGENS DE CURTO PRAZO PARA RESPONDER ÀS NECESSIDADES IMEDIATAS

Ao mesmo tempo em que são feitos investimentos de longo prazo em descobertas de medicamentos relacionadas a novas entidades químicas (NCE), o imperativo de responder às necessidades urgentes de pacientes é o que orienta a estratégia de curto prazo, com enfoque em aprimorar tratamentos existentes. Esta estratégia busca oferecer inovações para populações negligenciadas o mais rapidamente possível, principalmente quando outros não passam ou queiram.

Essa estratégia de curto prazo tem contribuído para melhorias em termos de segurança, redução da duração do tratamento e diminuição do número de injeções, combinando medicamentos existentes para tornar a implementação do tratamento mais fácil para pacientes e médicos e eliminar o uso de tratamentos antigos e tóxicos (por exemplo, uso de melarsoprol para doença do sono). Em geral, essa estratégia, menos arriscada em termos de desenvolvimento científico e menos onerosa do que o



desenvolvimento de NCEs, requer estudos pré-clínicos mínimos, ou mesmo nenhum, seguidos de desenvolvimento clínico e, por fim, o desenvolvimento ou a extensão do dossiê necessário para registro do tratamento.

Essa foi uma das principais falhas do modelo farmacêutico predominantemente focado em um mercado consumidor. Este modelo padrão não foi capaz de investir na redefinição ou combinação de tratamentos existentes devido à falta de retorno financeiro para o investimento realizado caracterizado pela pouca atenção às necessidades reais dos pacientes, apesar do custo de desenvolvimento ser relativamente baixo. Desde 2003, graças à extensa experiência e competência dos parceiros fundadores em campo, a DNDi vem oferecendo inovações em saúde com benefícios médicos concretos para pacientes e sistemas de saúde em geral.

Embora todos os seis tratamentos desenvolvidos e em processo de implementação atualmente sejam exemplos disso, três deles são detalhados neste documento: o registro e a implementação da terapia combinada em doses fixas de artesunato e amodiaquina (ASAQ) para tratamento da malária; a terapia combinada de nifurtimox e eflornitina (NECT) para a doença do sono; e a terapia combinada de estibogluconato de sódio e paramomicina (SSG&PM) para calazar na África Oriental.

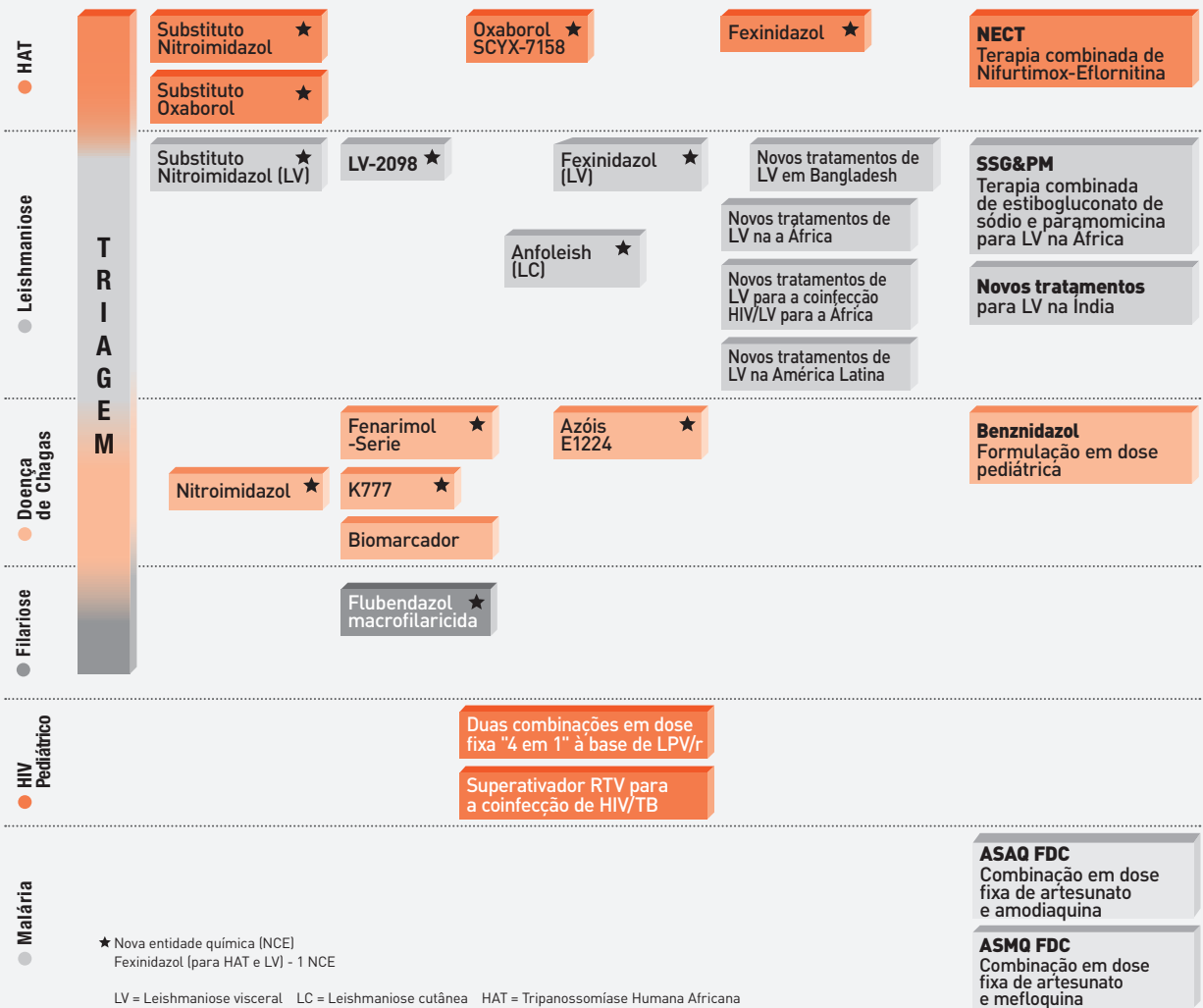
## ASAQ: Um tratamento de qualidade e fácil de usar, desenvolvido por meio de uma parceria inovadora

Em 2001, em resposta ao crescente fracasso dos tratamentos com cloroquina contra a malária então existentes, devido à resistência ao medicamento, bem como para conter e controlar a propagação da resistência medicamentosa em regiões endêmicas de malária, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou o abandono mundial da cloroquina e o uso de terapias combinadas baseadas em artemisinina (ACTs) como tratamento de primeira linha contra a malária não complicada por *P. falciparum*.

ASAQ Winthrop, a combinação em dose fixa (FDC pelas siglas de Fixed Dose Combination) de artesunato (AS) e amodiaquina (AQ), foi o primeiro tratamento disponibilizado pela DNDi, em 2007, por meio de uma parceria

(5) O plano de atividades da DNDi é revisado a cada cinco anos. O último plano de atividades foi aprovado em 2011 para o período de 2011 a 2018: [http://www.dndi.org/images/stories/pdf\\_aboutDNDi/BusinessPlanWebSmall.pdf](http://www.dndi.org/images/stories/pdf_aboutDNDi/BusinessPlanWebSmall.pdf)

Portfólio 2013



inovadora com a Sanofi-Aventis (hoje Sanofi), liderada pelo consórcio Terapias de Combinação Baseadas em Dose Fixa de Artemisinina (FACT, pela sigla em inglês), incluindo universidades, empresas de biotecnologia e outras organizações não lucrativas. O ASAQ foi um importante avanço para os pacientes, uma vez que oferece um regime de dosagem mais simples, com um comprimido por dia (em comparação às dosagens anteriores, de um e meio a quatro comprimidos), durante três dias para bebês, crianças e

adolescentes e dois comprimidos uma vez ao dia (em comparação a oito comprimidos) durante três dias para adultos. Além disso, o ASAQ é especialmente adequado às necessidades das crianças, as principais vítimas da malária. A fim de aprimorar a dosagem para cada faixa etária e evitar superdosagem e subdosagem, foram disponibilizadas quatro apresentações diferentes para lactentes, crianças na primeira infância, crianças maiores e adultos. Uma codificação por cores ajuda a identificar

as diferentes dosagens e os comprimidos podem ser facilmente esmagados para serem administrados com líquidos ou alimentos semilíquidos, se necessário. Disponível por menos de US\$ 0,5 para crianças e US\$ 1 para adultos, o ASAQ foi desenvolvido como bem público não patenteado, o que facilitou a transferência de tecnologia para um fabricante na Tanzânia, na África, com o objetivo de garantir uma segunda fonte de produção do tratamento e maior concorrência para redução de preços.

Continua na página 9



# ASAQ FDC 12 MILHÕES DE EUROS PARA DESENVOLVER E MONITORAR A IMPLEMENTAÇÃO DE UMA TERAPIA COMBINADA EM DOSE FIXA PARA A MALÁRIA

O ASAQ Winthrop, uma combinação em dose fixa de artesunato (AS) e amodiaquina (AQ), foi o primeiro tratamento desenvolvido pela DNDi, em 2007. O ASAQ foi o resultado de uma parceria inovadora entre a DNDi e a Sanofi, concretizada por meio do consórcio FACT, iniciado em 2002. Até o momento, mais de 250 milhões de tratamentos foram distribuídos em toda a África.

• **2001-2002.** As diretrizes da OMS recomendam o uso de quatro terapias combinadas baseadas em artemisinina (ACTs), incluindo a combinação de AS + AQ para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum*.

O consórcio FACT (Fixed-dose Artesunate Combination Therapy) foi criado em 2002, inicialmente sob os auspícios da Campanha de Acesso a Medicamentos de MSF e, mais tarde, com a DNDi, em coordenação com a OMS/TDR, com o objetivo de desenvolver uma combinação em dose fixa de AS + AQ para melhorar a adesão ao tratamento e ser disponibilizada nos países onde há baixa resistência à amodiaquina.

• **2003-2004.** Desenvolvimentos farmacêuticos e clínicos envolvem diversos grupos acadêmicos na Europa, África e Ásia, além de empresas de biotecnologia na Europa, MSF e TDR. Um estudo clínico de referência é realizado por meio de um ensaio de campo de Fase III em Burkina Faso, para avaliação de eficácia e tolerância (com 750 crianças com menos de 5 anos de idade).

• **2005.** Acordo de colaboração é assinado com a Sanofi (então Sanofi-Aventis) para desenvolver o ASAQ em quatro diferentes embalagens com dosagens em função do peso, com base na formulação original desenvolvida pela DNDi. O FDC combina dois ingredientes ativos em um único comprimido. A Sanofi, encarregada

do desenvolvimento industrial e da implementação, compromete-se a vender o produto pelo preço de custo (no setor público: a menos de US\$ 1 para adultos e US\$ 0,5 para crianças). Outras disposições incluem, por exemplo, que o ASAQ não seria patenteado.

• **2007.** Primeiro registro é feito no Marrocos, onde o produto é fabricado nas instalações da Sanofi.

• **2008-2010.** O ASAQ é pré-qualificado pela OMS em 2008, facilitando seu uso pelo Fundo Global e outras vias internacionais. Em 2010, o ASAQ obtém aprovação da OMS para o prazo de validade de três anos do produto. O medicamento passa a ser o que tem prazo de validade mais longo entre os FDC à base de artemisinina pré-qualificados disponíveis contra a malária.

• **2010-2011.** Mais de 80 milhões de tratamentos são distribuídos até o final de

2010 em 30 países da África, com uma capacidade de produção anual de até 50 milhões. Em parceria com a Sanofi, MMV e Programas Nacionais de Controle da Malária, são coletados dados de qualidade sobre a eficácia e segurança do uso do ASAQ como parte do primeiro Plano de Gerenciamento de Riscos submetido à OMS, o primeiro a ser inteiramente colocado em prática na África. A DNDi, em colaboração com MSF e Epicentre, administra duas instalações na Libéria.

• **2011-2013.** A DNDi avalia e começa a trabalhar para viabilizar a transferência de tecnologia para um segundo fabricante na África, a Zenufa, sediada na Tanzânia, a fim de garantir uma segunda fonte de produção do ASAQ.

• **Novembro de 2013.** Mais de 250 milhões de tratamentos são distribuídos em 31 países africanos.



2003 / 2008

2009 / 2014

**Papel da DNDi:**

- Desenvolvimento farmacêutico, incluindo estudos de Fase III (com 750 pacientes, Burkina Faso)
- Preparação de dossiê para registro do medicamento
- Preparação de dossiê de pré-qualificação para a OMS

**Principais parceiros e prestadores de serviços:**

OMS/TDR; MSF; KEMRI (Quênia); Universidade de Oxford (Reino Unido)/ Universidade de Mahidol (Tailândia); TROPICAL, Univ. de Bordeaux (França); Cardinal Health (França); Ellipse Pharma (França); Universidade Sains Malaysia (USM) (Malásia); Rottendorf Pharma (Alemanha); Créapharm (França); CNRFP (Burkina Faso); Sanofi (França); Bertin Pharma (França)

€ 7 milhões

**Papel da DNDi:**

- Apoio à implementação e acesso nos países
- Pós-registro, incluindo estudo de Fase IV com 1.300 pacientes na Libéria, de acordo com o Plano de Gerenciamento de Riscos (liderados por Sanofi e MMV)

**Principais parceiros e prestadores de serviços:**

Sanofi (França); Medicines for Malaria Venture (MMV) (Suíça); Programas Nacionais de Controle da Malária dos países africanos; ICMR (Índia); Institut de Recherche pour le Développement (IRD) (Senegal); MSF & Epicentre; KATH & AMFm (levantamento sobre a implementação do ASAQ em Gana)

€ 3 milhões

**Papel da DNDi:**

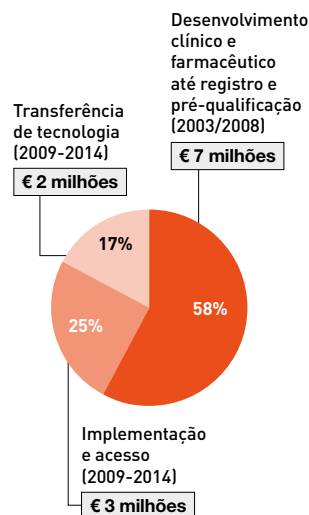
- Suporte para transferência de tecnologia na África
- Implementação e acesso

**Principais parceiros e prestadores de serviços:**

Zenufa (Tanzânia); Aedes (Bélgica), Bertin Pharma (França); OTECI (França), Sanofi (França)

€ 2 milhões

**CUSTOS DO ASAQ 2003-2014**







## NECT

### 6,8 MILHÕES DE EUROS PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA OPÇÃO DE TRATAMENTO APRIMORADO PARA A DOENÇA DO SONO

Em 2009, a terapia combinada de nifurtimox e eflornitina (NECT) foi adicionada à Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (LME). Em 25 anos, NECT foi o primeiro aprimoramento de tratamento desenvolvido para o estágio avançado da doença do sono. O desenvolvimento do NECT é resultado de sólidas parcerias ao longo de um período de seis anos, em especial entre os membros da Plataforma HAT.

- **2003-2008.** O projeto NECT começa em 2003 como um estudo em um único centro por MSF e Epicentre, na República do Congo (Brazzaville), embaixado na eficácia da eflornitina, desenvolvida em 1981 para a doença do sono, e na adição de nifurtimox, inicialmente desenvolvido para a doença de Chagas. Para incluir outros centros de investigação na República Democrática do Congo (RDC), o estudo é ampliado em 2004 pela DNDi, em colaboração com o programa nacional de controle HAT (Tripanossomíase Humana Africana, pelas sigas de Human African Trypanosomiasis), da RDC (PNLTHA), e MSF, passando a ser um estudo clínico multicêntrico com 287 pacientes. Em 2008, ele é concluído.

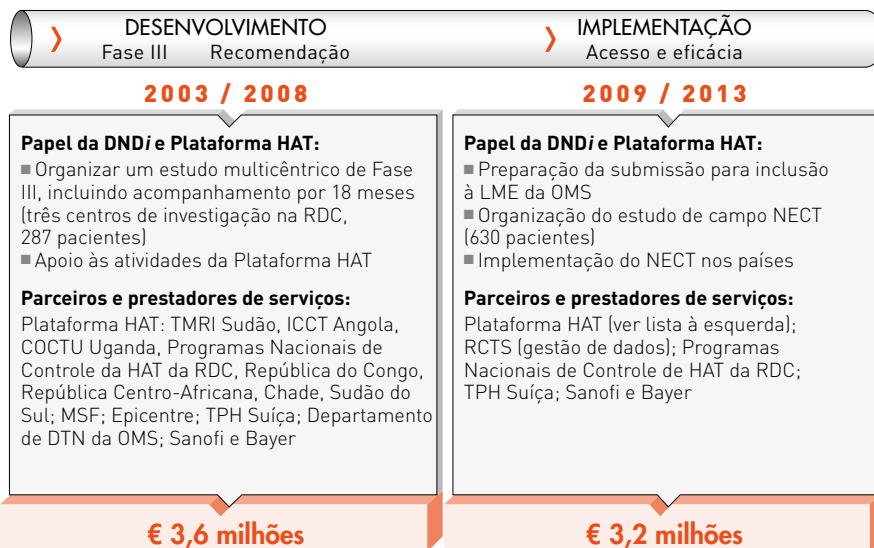
- **2009.** A OMS inclui NECT na Lista de Medicamentos Essenciais (LME) e afirma que o tratamento pode ser usado em pacientes nos últimos estágios da doença: uma oportunidade de melhorar a atenção de saúde aos casos de HAT. NECT mostrou ser tão eficaz e seguro



quanto a monoterapia tradicional com eflornitina padrão, porém é mais fácil de usar e menos doloroso, com grande redução do número de infusões intravenosas de eflornitina (14 em vez de 56) em um período mais curto de tratamento (10 dias em vez de 14). Também provou ser muito mais seguro do que o melarsoprol, medicamento anteriormente usado e altamente tóxico à base de arsênico, que mata 5% dos pacientes tratados – usado por 50% dos pacientes em 2008.

Neste mesmo ano, a RDC requisita os primeiros kits NECT para tratar pacientes. Enquanto isso, a DNDi inicia o estudo de campo com NECT (Fase IV) para documentar a segurança e a facilidade de uso do tratamento em condições práticas e em populações específicas, como crianças, mulheres grávidas e lactantes (incluindo 630 pacientes).

- **2011-2012.** Doze países africanos, responsáveis por 99% dos casos relatados de HAT, adicionam NECT às suas listas nacionais de medicamentos essenciais (Angola, Camarões, República Centro-Africana, Chade, República Democrática do Congo, República do Congo, Guiné Equatorial, Guiné-Conacri, Gabão, Costa do Marfim, Sudão do Sul e Uganda). Ao final de 2012, 96% dos pacientes de HAT *T.b. gambiense* em estágio final da doença nos países endêmicos são tratados com NECT, praticamente eliminando, dessa forma, o uso de melarsoprol para esta apresentação da doença.



O custo total de desenvolvimento do NECT – incluindo o estudo de Fase III (2003-2008) e o estudo de campo da NECT (2009-2013) – foi de 6,8 milhões de euros (em dezembro de 2013), abrangendo todos os ensaios clínicos.

A composição dos custos divide-se em: custos de desenvolvimento clínico para o estudo inicial do NECT, que totalizaram 3,6 milhões de euros, incluindo atividades de apoio da Plataforma HAT. As atividades de implementação, incluindo o estudo de campo NECT, custaram 3,2 milhões de euros. A DNDi ainda remodelou e equipou três instalações clínicas para garantir a conformidade com as normas internacionais de Boas Práticas Clínicas (GCP, pelas siglas de Good Clinical Practice).

Esses custos de desenvolvimento não incluem contribuições em espécie por parte dos parceiros, em especial o estudo inicial conduzido por MSF em 2003 e 2004 na República do Congo e seu apoio para ensaios clínicos, nem incluem as doações de medicamentos pela Sanofi e pela Bayer, por meio do departamento de DTN da OMS.

#### NECT: Tratamento melhorado que elimina o uso do medicamento à base de arsênico

Adicionado à Lista de Medicamentos Essenciais da OMS em 2009, a terapia combinada nifurtimox-eflornitina (NECT) foi o primeiro tratamento desenvolvido contra a doença do sono em 25 anos. A terapia combinada consiste em uma coadministração simplificada de dois fármacos existentes: nifurtimox oral e eflornitina injetável, reduzindo assim o número total de

infusões intravenosas de eflornitina de 56 para 14 e encurtando a hospitalização de 14 dias para 10 dias. Com duas infusões por dia, administradas durante o horário diurno (em vez de quatro vezes ao dia, uma a cada seis horas), NECT tornou-se imediatamente um tratamento muito mais adequado para pacientes e profissionais de saúde, mais fácil de usar em localidades remotas e com poucos recursos, onde ocorre a doença.

Além disso, esse tratamento aprimorado

rapidamente substituiu o tóxico fármaco à base de arsênico que era amplamente utilizado, o melarsoprol. Esse medicamento matava cerca de 5% dos pacientes que deveria curar e, até recentemente, ainda era usado por 50% dos pacientes com HAT em estágio final. Também diminuiu o custo total do tratamento de 554 milhões de euros para 288 milhões de euros, embora o impacto real desse custo sobre o acesso seja menor, visto que o tratamento é atualmente doado pela OMS<sup>(6)</sup>.

(6) 'Update on field use of the available drugs for the chemotherapy of human African trypanosomiasis.' Por P. P. Simarro et al. Parasitology. Volume 139, Número 07, junho de 2012, pp 842-846. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0031182012000169>.

O kit de tratamento "pronto para usar" NECT foi concebido e é distribuído pela OMS em colaboração com MSF Logistique, e engloba doações de dois medicamentos pela Bayer e pela Sanofi, assim como distribuição financiada pela Sanofi. O NECT é, portanto, gratuito para os pacientes. O kit inclui medicamentos e materiais necessários para a boa administração: com quatro tratamentos completos em um pacote de 36 kg – ao contrário de dois tratamentos completos por kit com eflornitina usada em monoterapia.

Apesar das grandes melhorias trazidas pelo NECT, é preciso dizer que este ainda está longe de ser ideal para tornar-se um tratamento altamente acessível em locais muito remotos.

### **SSG&PM: Recomendado pela OMS como tratamento de primeira linha do calazar, ou LV (leishmaniose visceral) na África Oriental**

Devido a várias limitações, como toxicidade, dificuldade de uso e custo elevado dos medicamentos existentes, o tratamento do calazar na África é complexo. O estibogluconato de sódio (SSG), medicamento relativamente tóxico administrado *via* dolorosas injeções diárias por 30 dias, foi a base do tratamento na África Oriental durante décadas. Outros medicamentos, como a paromomicina (PM) e a miltefosina, sequer estavam registrados e disponíveis na região. Em 2004, a DNDi e a Plataforma da África Oriental contra a Leishmaniose (LEAP, pelas siglas de Leishmaniasis East Africa Platform), iniciaram um programa de pesquisa clínica com dois objetivos: ampliar o alcance geográfico de todos os tratamentos atualmente disponíveis contra o calazar e desenvolver 1 ou 2 novas terapias combinadas. Em 2010, a primeira terapia combinada deu frutos a partir desta pesquisa clínica: o SSG&PM. O estudo envolveu mais de 1.100 pacientes e demonstrou que uma combinação de curta duração de PM (15 mg/kg/dia) e SSG (20 mg/kg/dia) tem perfil de segurança e eficácia similar ao da monoterapia tradicional de SSG por 30 dias. Em 2010, o Comitê de Peritos em Controle da Leishmaniose da OMS recomendou o SSG&PM como tratamento de primeira linha para a doença na África Oriental. Esse foi um grande avanço para prolongar o uso de ambos os medicamentos na região, reduzir o custo e a duração do tratamento.

### **O PAPEL DETERMINANTE DA LIDERANÇA DOS PAÍSES ENDÊMICOS**

Diversos especialistas e relatórios determinantes<sup>(7)</sup> confirmaram que a sustentabilidade da P&D de saúde depende fundamentalmente do envolvimento e da liderança dos países em

desenvolvimento onde as doenças negligenciadas ocorrem. Estes países têm um papel fundamental a desempenhar na definição das necessidades e prioridades de P&D, bem como na realização de pesquisas e elaboração de políticas nacionais adequadas para garantir o acesso ao tratamento para suas populações.

**EMBORA AINDA RECENTES, ESTES EXPERIMENTOS ESTÃO ABRINDO CAMINHOS PARA A LIDERANÇA DOS PAÍSES ENDÊMICOS.**

Um componente vital do modelo da DNDi tem sido o compromisso de empregar e fortalecer as capacidades locais de investigação em países endêmicos, em vez de se valer da experiência de países que oferecem mais recursos. Estabelecendo plataformas regionais de pesquisa clínica e aproveitando capacidades existentes nos países afetados, a DNDi busca apoiar e reforçar a liderança dos países endêmicos no campo da P&D.

Uma plataforma de pesquisa específica por doença-foco da DNDi (as cinetoplastídeas) tem sido posta em prática para apoiar atividades de desenvolvimento clínico. A plataforma reúne os principais protagonistas em cada região, a fim de realizar atividades clínicas necessárias para o registro e a adoção dos tratamentos nos países interessados.

As plataformas trabalham para definir necessidades do paciente, treinar pesquisadores clínicos, conduzir ensaios clínicos, facilitar registros e acelerar a implementação. Elas concretizaram etapas importantes, como o rápido

fornecimento de SSG&PM para tratamento da leishmaniose visceral na África Oriental graças à Plataforma da África Oriental contra a Leishmaniose (veja o quadro abaixo e o caso de estudo na p. 11). A Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas participou de três estudos clínicos importantes para a doença na Argentina e na Bolívia. A Plataforma HAT, criada em 2005, foi fundamental para o desenvolvimento do tratamento NECT e, sob a liderança da OMS, promover sua implementação. Hoje, os membros da Plataforma HAT desempenham um papel central na condução de estudos clínicos para um novo candidato à medicamento contra a doença do sono.

Estas experiências, baseadas em alianças entre parceiros, plataformas e diferentes redes regionais, ainda são vulneráveis, devido a limitações de recursos humanos e de financiamento sustentável. No entanto, certamente estão abrindo o caminho para um maior nível de autonomia, responsabilidade e liderança, ampliando o papel que os especialistas e parceiros de países endêmicos desempenham na superação dos desafios ao realizar ensaios clínicos em áreas remotas e na concepção de estratégias para garantir um rápido benefício médico aos pacientes.

### **DESAFIOS DA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS EM ÁREAS REMOTAS**

Desde 2003, a DNDi, as plataformas de pesquisa clínica e outros parceiros, em conjunto, conduziram 25 estudos clínicos em cinco doenças (malária, leishmaniose visceral e leishmaniose cutânea, doença do sono, doença de Chagas e HIV pediátrico) com uma média constante de 10 ensaios clínicos em curso simultaneamente.

*Continua na página 12*

### **Plataformas de pesquisa clínica reforçam capacidades sustentáveis de P&D**

A DNDi ajudou a estabelecer três plataformas de pesquisa clínica: a Plataforma da África Oriental contra a Leishmaniose (LEAP) no Quênia, Etiópia, Sudão e Uganda; a Plataforma para a Tripanossomíase Humana Africana (HAT) na República Democrática do Congo, Angola, República Centro-Africana, Chade, República do Congo, Sudão, Sudão do Sul e Uganda; e a Plataforma de Pesquisa Clínica em Doença de Chagas no Brasil, Bolívia, Argentina, México e diversos outros países. Essas plataformas reúnem pesquisadores clínicos, ministérios de saúde, programas de controle de doenças, ONGs e a OMS por meio de redes regionais que ajudam a fortalecer a capacidade de pesquisa e a implementação de tratamentos em países endêmicos. Os escritórios da DNDi em Kinshasa (RDC), Nairobi (Quênia) e Rio de Janeiro (Brasil) apoiam as plataformas existentes.

As atividades de fortalecimento das capacidades locais com apoio da DNDi podem incluir a construção e renovação de enfermarias, clínicas e postos de saúde; renovação e reequipamento de laboratórios clínicos; e treinamento de pessoal dos serviços de saúde, com especial ênfase na construção de conhecimento em metodologia e gestão de ensaios clínicos, boas práticas clínicas, ética, assim como tratamento e avaliação de pacientes, com diagnósticos precisos e acompanhamento de parasitologia e segurança.

(7) Exemplo: Macroeconomia e saúde: investindo na saúde para o desenvolvimento econômico. Relatório da Comissão de Macroeconomia e Saúde. OMS, 2001.



SSG&amp;PM

## 11,5 MILHÕES DE EUROS PARA DESENVOLVER UMA NOVA TERAPIA COMBINADA PARA TRATAMENTO DO CALAZAR, NA ÁFRICA, COM A PLATAFORMA DA ÁFRICA ORIENTAL CONTRA A LEISHMANIOSE (LEAP)

Criada em 2003, em Cartum, Sudão, a LEAP é uma plataforma regional para colaboração em pesquisa médica voltada para a leishmaniose visceral (calazar) na África Oriental. A plataforma é organizada em conjunto pelo Instituto de Pesquisa Médica do Quênia (KEMRI); pela Faculdade de Medicina da Universidade de Adis Abeba, na Etiópia; pelo Instituto de Doenças Endêmicas da Universidade de Cartum, no Sudão; pela Universidade de Makerere, em Kampala, Uganda; pela DNDi; por Médicos Sem Fronteiras (MSF); e outros parceiros que trabalham com o calazar na África Oriental. A secretária da LEAP é coordenada pelo escritório regional da DNDi na capital do Quênia, Nairobi, na África.

Hoje, a Plataforma LEAP é composta por aproximadamente 60 membros individuais, representando mais de 20 instituições que cobrem o conjunto de organizações de pesquisa clínica e controle de doenças em países onde a leishmaniose é endêmica na África Oriental. Os parceiros da LEAP realizam reuniões semestrais em cada país membro de modo alternado, para analisar a situação dos ensaios clínicos em andamento, discutir as necessidades dos pacientes e a estratégia regional de controle do calazar. Os objetivos da plataforma são: fortalecer as capacidades de investigação clínica local; servir de base para colaboração educacional constante entre os países da África Oriental, bem como para a padronização de procedimentos e práticas clínicas dentro dos limites regulamentares locais; além de avaliar, validar e facilitar a implementação de novos tratamentos contra o calazar na região.

No geral, em dez anos, a LEAP contribuiu para a inclusão de mais de 1.500 pacientes em estudos clínicos, o tratamento de aproximadamente 3.000 pacientes além dos ensaios clínicos e o seguimento de 3.000 pacientes em estudos de farmacovigilância de Fase IV.

• **Fortalecimento de capacidades locais**  
Devido à falta de recursos e conhecimento na região, quando as pesquisas começaram em 2004, houve a necessidade de fortalecer as capacidades locais para que os estudos fossem realizados de forma eficaz. A DNDi e a LEAP construíram Centros de Pesquisa e Tratamento da Leishmaniose (LTRC, pelas siglas de Leishmaniasis Research and Treatment Centres) com 24 leitos em dois hospitais na Etiópia, dedicados ao tratamento de pacientes com calazar e à realização de ensaios clínicos. Esses centros incluem espaço de laboratório para testes diagnósticos e também são usados para o ensino de estudantes de medicina. As instalações existentes foram reformadas em

três centros de ensaios clínicos em Uganda, Quênia e Sudão. Entre julho de 2004 e junho de 2011, 442 pessoas foram beneficiadas por treinamentos, incluindo cursos sobre normas de GCP e GLP, gestão de ensaios e dados, monitoração clínica, farmacovigilância e audiometria. Outras 14 pessoas realizaram estudos de graduação ou pós-graduação em instituições locais ou internacionais.

O Banco de Dados DNDi/LEAP foi fundado em 2004, quando o primeiro ensaio clínico foi estabelecido na região. O Banco de Dados é responsável pela criação e manutenção de gestão de dados e análises estatísticas que atende aos padrões de ICH GCP. As análises são feitas em colaboração com a Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres.

### • Ensaios clínicos

A grande conquista da LEAP é o lançamento do SSG&PM, uma nova e melhorada opção de tratamento contra o calazar, recomendada como tratamento de primeira linha para pacientes na África Oriental pelo Comitê de Peritos em Controle da Leishmaniose da OMS e incluída nas diretrizes nacionais do Sudão, Sudão do Sul, Quênia, Uganda e Etiópia.

• **2003.** Devido a várias limitações, como toxicidade, dificuldade de uso e custo elevado dos medicamentos existentes, o tratamento do calazar na África é complexo. O SSG, um medicamento relativamente tóxico que exige um regime de dolorosas injeções diárias por 30 dias, é a base do tratamento neste momento. Outros medicamentos, como a paromomicina (PM) e a miltefosina, não estavam registrados ou disponíveis na região.

• **2004.** A DNDi e a LEAP estabelecem um programa de investigação clínica com base na experiência de MSF no tratamento de pacientes de calazar com uma combinação de SSG e PM. Esse projeto foi iniciado para registrar a paromomicina em



países da África Oriental e avaliar seu uso individual e em combinação, com duração mais curta com SSG, como tratamento aprimorado do calazar.

• **2005-2006.** Fracasso da paromomicina na dosagem inicial testada em monoterapia. Conduzido estudo para determinar a dosagem a ser usada para retomar o estudo original.

• **2008.** Retorno à Fase II com dose maior de paromomicina na monoterapia e continuidade do estudo de combinação.

• **2010.** A LEAP conclui o ensaio clínico multicêntrico e multipaís patrocinado pela DNDi no Quênia, Etiópia, Sudão e Uganda. Com mais de 1.100 pacientes com calazar, estudo demonstra que uma combinação de curta duração de PM (15 mg/kg/dia) e SSG (20 mg/kg/dia) apresenta perfil de segurança e eficácia similar (eficácia superior a 90% aos 6 meses de acompanhamento pós-tratamento) ao do tratamento monoterápico padrão com SSG durante 30 dias. A paromomicina, como monoterapia, deixa de ser considerada. O Comitê de Peritos em Controle da Leishmaniose da OMS recomenda o SSG&PM como tratamento de primeira linha para calazar na África Oriental. O Sudão é o primeiro país a aplicar a recomendação e implantar o SSG&PM como tratamento.

• **2011.** Um estudo de farmacovigilância para monitorar a segurança e eficácia do SSG&PM é iniciado com os ministérios da saúde dos países da LEAP.

### DESENVOLVIMENTO E RECOMENDAÇÃO

Fase II

Fase III

2003 / 2010

#### Papel da DNDi e a Plataforma LEAP:

- Realizar estudos multicêntricos de Fase II e Fase III em quatro países da África
- Apoiar as atividades da LEAP
- Preparar e reabilitar centros de ensaios clínicos

#### Parceiros e prestadores de serviços:

OMS/TDR; MSF; KEMRI; Universidade de Oxford / Universidade de Mahidol (Tailândia); Tropic of University Bordeaux (França); Cardinal Health (França); Ellipse Pharma (França); Universidade Sains Malaysia (USM) (Malásia); Rottendorf Pharma (Alemanha); Créapharm (França); Institut de Recherche pour le Développement (IRD) (Senegal); CNRFP (Burkina Faso); Sanofi (França); Bertin Pharma (França)

€ 9,3 milhões

### IMPLEMENTAÇÃO

Acesso

2011 / 2013

#### Papel da DNDi e a Plataforma LEAP:

- Organizar estudo de implementação de Fase IV em quatro países

#### Parceiros e prestadores de serviços:

LEAP, KEMRI, Quênia; IEND, Universidade de Cartum, Sudão; Universidade de Makerere, Uganda; Universidade de Adis Abeba, Etiópia; Universidade de Gondar, Etiópia; LSHTM, Reino Unido; Slotervaart Hospital, Instituto do Câncer dos Países Baixos; KIT, Países Baixos; Ministérios da Saúde da Etiópia, Sudão, Quênia e Uganda; MSF; i+ solutions, Países Baixos; OWH/PATH, EUA; Gilead; Fundação IDA, Países Baixos; Torkke & Dreyer, Suíça

€ 2,2 milhões

Até hoje, mais de 33.000 pacientes fizeram parte de estudos clínicos e de farmacovigilância em projetos da DNDi, ou diretamente ligados a eles<sup>(8)</sup>. Devido à localização, muitas vezes remota dos centros clínicos, a DNDi apoia melhorias em infraestruturas de pesquisa clínica e outras reformas para que os pacientes tenham acesso a instalações de ensaios clínicos próximas de onde moram. Estas capacidades de pesquisa clínica em lugares remotos têm resultado em maior número de pacientes que passam a ter acesso a tratamentos: 7.700 pacientes que não puderam ser incluídos nos ensaios, devido a rígidos critérios de

inclusão, receberam o melhor tratamento possível para a doença da qual sofriam como resultado indireto do ensaio<sup>(9)</sup>. Além disso, um extenso treinamento sobre gestão e ética em ensaios clínicos é ministrado à equipe médica por meio das plataformas de pesquisas clínicas. Somente pesquisadores regionais e organizações voltadas à área médica têm o conhecimento especializado para contribuir para o desenvolvimento clínico nas condições reais em que as doenças com as quais a DNDi trabalha prevalecem. Por exemplo, um ensaio controlado de Fase II, duplo-cego e randomizado, que avalia a segurança e eficácia do candidato a medicamento

oral E1224 contra a doença de Chagas, o primeiro ensaio desse tipo a ser realizado na Bolívia, exemplifica o fortalecimento da capacidade de pesquisa e condução de um ensaio clínico nos padrões praticados internacionalmente em um país em desenvolvimento com recursos limitados (veja quadro na página 15). Todos os ensaios patrocinados pela DNDi atendem padrões internacionais de ética e qualidade e são realizados em regiões onde as doenças negligenciadas são endêmicas (exceto estudos de Fase I), em colaboração com parceiros locais e com apoio de grupos internacionais, como MSF.

## QUAIS TÊM SIDO OS BENEFÍCIOS PARA OS PACIENTES NEGLIGENCIADOS?

### ASAQ contra a malária, disponibilizado em 2007:

- Combinação em dose fixa de artesunato (AS) e amodiaquina (AQ) que simplifica a dosagem e é mais acessível economicamente do que medicamentos comparáveis devido à produção genérica
- Desenvolvido e implementado em parceria com a Sanofi e o consórcio FACT
- Registrado em 31 países na África, além de Índia, Bangladesh e Colômbia
- Pré-qualificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008

Mais de **250 milhões** de tratamentos distribuídos



### ASMQ contra a malária, disponibilizado em 2008:

- Combinação em dose fixa de artesunato (AS) e mefloquina (MQ), com a mesma dosagem e benefícios em termos de custo do ASAQ
- Pré-qualificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2012
- Registrado no Brasil em 2008, com transferência de tecnologia bem-sucedida de Farmanguinhos para a Cipla Ltd, empresa indiana de genéricos, seguida pelo registro na Índia, Malásia e Mianmar
- Tratamento de primeira linha em diversos países do Sudeste Asiático

Mais de **500.000** tratamentos distribuídos



### NECT contra a doença do sono, disponibilizado em 2009:

- Terapia combinada de Nifurtimox-Eflornitina (NECT), primeiro novo tratamento contra a doença do sono em mais de 25 anos
- Simplifica o tratamento em campo e substitui o medicamento tóxico melarsoprol
- Disponível em 12 países africanos, onde ocorrem 99% dos casos
- Em 2012, NECT passa a ser usado no tratamento de 96% dos casos em estágio final da doença do sono em países endêmicos

Mais de **13.000** tratamentos distribuídos

### SSG&PM contra a leishmaniose visceral (calazar) na África, disponibilizado em 2010:

- Terapia combinada de estibogluconato de sódio (SSG) e paramomicina (PM) que reduz a duração do tratamento quase pela metade e diminui o custo total em comparação com o SSG usado de forma isolada
- SSG&PM é recomendado para tratamento de primeira linha do calazar na África Oriental
- Aproximadamente 10.000 pacientes tratados no Sudão do Sul
- Disponível na Etiópia, Quênia, Sudão, Sudão do Sul e Uganda

**23.000** pacientes tratados na África Oriental desde 2010



### Conjunto de tratamentos combinados contra o calazar na Ásia, lançado em 2011:

- Opções simplificadas de tratamento disponíveis na Índia, Bangladesh e Nepal
- Estudo de farmacovigilância de quatro anos na Índia e em Bangladesh

Mais de **6.000** pacientes em estudo de farmacovigilância

(8) Mais de 3.000 pacientes foram incluídos em ensaios clínicos do calazar, além de 2.000 em um estudo de farmacovigilância ainda em curso; mais de 1.000 pacientes incluídos em estudos da doença do sono; cerca de 500 pacientes em estudos sobre a doença de Chagas; aproximadamente 4.000 em estudos da malária, além de 23.000 em um amplo estudo de farmacovigilância no Brasil; e 80 em estudos com foco na leishmaniose cutânea.

(9) Cerca de 3.000 pacientes em tratamento contra o calazar na África Oriental; 150 para o calazar na Índia; aproximadamente 500 para a doença de Chagas na Bolívia; mais de 150 para a doença do sono; e cerca de 4.000 para a malária.

# O LONGO CAMINHO RUMO A MEDICAMENTOS REALMENTE INOVADORES CONTRA AS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

A estratégia de curto prazo relatada neste documento trouxe benefícios concretos e relativamente rápidos aos pacientes. No entanto, para mudar radicalmente o curso dessas doenças e, em alguns casos, apoiar o controle ou eliminação sustentável de determinadas doenças tropicais negligenciadas de acordo com o Roteiro Para Eliminação até 2020 da OMS<sup>(10)</sup>, a DNDi tem investido significativamente (51 milhões de euros desde 2003, abrangendo atividades de triagem e otimização de moléculas bioativas – ‘hits’) para descobrir medicamentos orais inteiramente novos e mais adaptados ao trabalho de campo. Um exemplo disso são os tratamentos orais em dose única diária e tratamentos de uma semana ou menos.

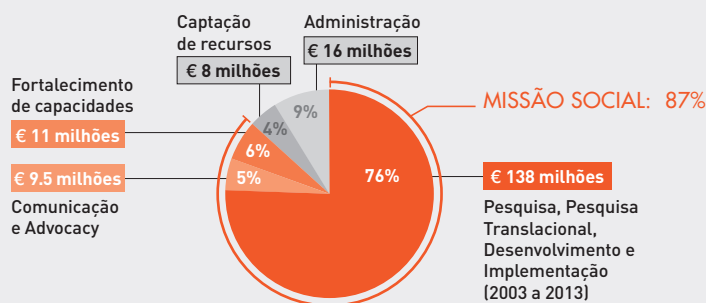
**PRINCIPAL DESAFIO: OBTER ACESSO ÀS BIBLIOTECAS DE COMPOSTOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE NOVAS MOLÉCULAS BIOATIVAS (HITS)**

Essas "terapias inovadoras", inseridas de preferência no sistema mais básico de saúde e/ou a nível comunitário nos países, em combinação com ferramentas simples de diagnóstico, podem transformar radicalmente a forma como os pacientes são tratados, amparando uma gestão individual de cada caso e, potencialmente, estratégias de eliminação da doença em grande escala. Além disso, esses tratamentos podem contribuir para diminuir a sobrecarga dos profissionais de saúde e o custo para o sistema de saúde. Por exemplo, no caso da doença do sono, o kit atual para diagnosticar e tratar pacientes tem limitações significativas. O uso complexo da maioria das ferramentas de diagnóstico e de tratamento, mesmo com o NECT (opção melhorada de tratamento), limita sua descentralização em centros de saúde rurais. No entanto, novos diagnósticos e medicamentos em desenvolvimento clínico poderão melhorar drasticamente as capacidades de diagnóstico e tratamento nas áreas rurais. Um kit contendo exame de diagnóstico e fármaco oral para testar e tratar a doença nas zonas endêmicas significaria uma revolução para os sistemas e profissionais de saúde, em especial para os pacientes.

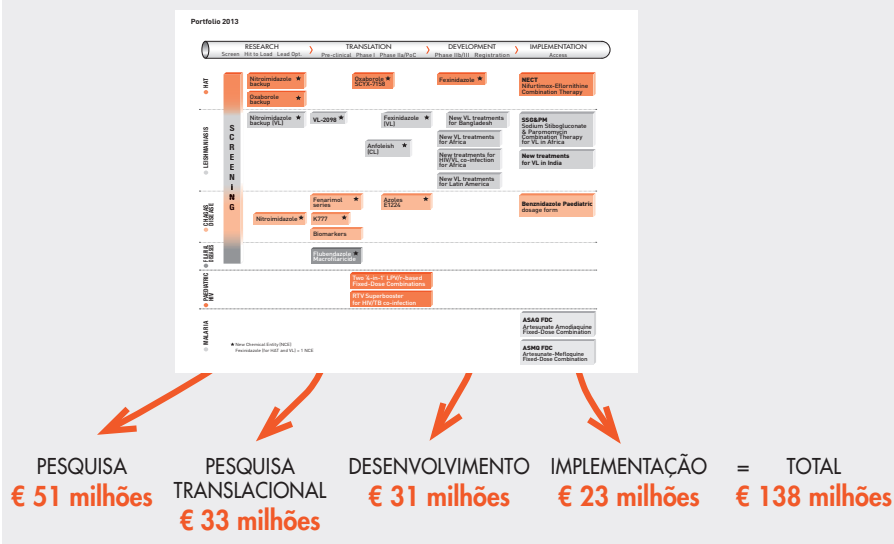
No entanto, o caminho rumo a essas inovações é longo, principalmente porque a P&D voltada para doenças infecciosas está sujeita a taxas de insucesso. Isso significa que a cada 1.000 novas opções, apenas uma se tornará um medicamento registrado (veja a figura na página 20). Operando “virtualmente”, o principal desafio de uma década atrás era obter acesso a boas bibliotecas de compostos, conhecimento e informações de parceiros públicos e privados para acelerar a inovação na fase inicial de pesquisa e identificar novas moléculas bioativas (hits) ou classes de compostos interessantes.

A ideia era simples: combinar a experiência da DNDi em parasitologia e doenças cinetoplastídeas com capacidades de descoberta e desenvolvimento de medicamentos importantes da indústria, colaborando com os principais grupos acadêmicos descobridores de medicamentos para identificar um grande número de candidatos pré-clínicos de alta qualidade por meio da soma de recursos e evitando a duplicação de esforços.

## Custos da DNDi entre 2003 e 2013: 182,5 milhões de euros (incluindo custos diretos e indiretos)



## Portfólio da DNDi: Custos por etapas de P&D (incluindo custos diretos e indiretos)



(10) Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: A roadmap for implementation. OMS, janeiro de 2012.

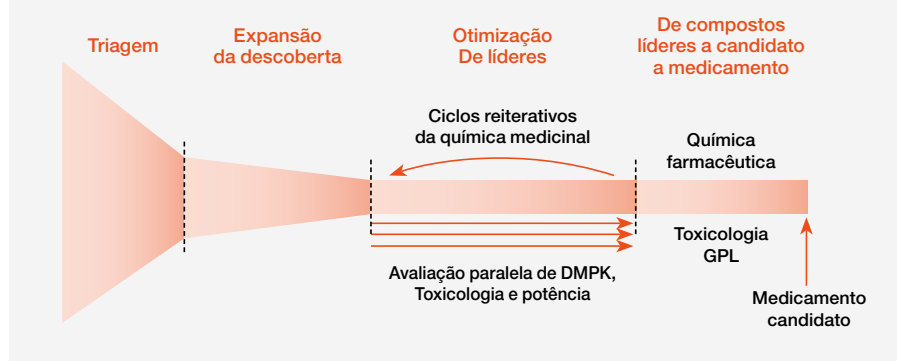
Com 12 NCEs a caminho atualmente e dois novos medicamentos originais entrando em desenvolvimento clínico, a DNDi atingiu marcos importantes graças a sólidas parcerias<sup>(11)</sup>. Com base no perfil de produto-alvo para cada tratamento estudado, a DNDi implementa três estratégias diferentes para buscar ativamente novos medicamentos em diferentes estágios de desenvolvimento, descritas a seguir.

### TRIAGEM INTENSIVA DE BIBLIOTECAS DE COMPOSTOS

Inicialmente, a DNDi construiu seu portfólio em doenças cinetoplastídeas contando principalmente com possibilidades decorrentes de colaborações acadêmicas e biotecnológicas, identificadas por meio de intercâmbios e chamadas para apresentações de propostas no seio da comunidade científica. Essa abordagem suscitou poucas moléculas bioativas e compostos líderes de qualidade, assim como uma alta taxa de insucesso e capacidade limitada de avaliação de compostos nas áreas das doenças-alvo da DNDi. Foi adotada, então, uma abordagem mais pragmática, com uma estratégia de descoberta mais estruturada que exigia, em particular, uma capacidade adicional de identificação de alvos/objetivos, desenvolvimento de ensaios, triagem de alto rendimento, seleção de candidatos a medicamentos e acesso a bibliotecas de compostos de qualidade com diversidade química relevante.

Foram estabelecidas colaborações com instituições como o Instituto Pasteur da Coreia e a Universidade de Dundee, no Reino Unido, para incrementar a triagem de alto rendimento (HTS, do inglês High-Throughput Screening) das extensas bibliotecas de compostos das empresas farmacêuticas. O Instituto

### Processo de P&D para transformar compostos em candidatos a medicamentos



de Doenças Tropicais e Saúde Pública da Suíça (TPH Suíça), a Universidade de Antuérpia e a Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres (LSHTM) realizaram este trabalho de triagem por anos e permanecem sendo centros de referência. Recentemente, a DNDi instituiu um novo projeto no Brasil, país endêmico emergente. A Otimização de Compostos Líderes da América Latina (LOLA, pelas siglas de Lead Optimization Latin America) visa desenvolver e aumentar o potencial de pesquisa e desenvolvimento na região.

Como resultado desses investimentos, desde 2006 o aparato de pesquisa virtual para descoberta de medicamentos da DNDi realizou a triagem de mais de 1 milhão de compostos em três ensaios de avaliação e identificou 3.000 moléculas bioativas.

A maioria das moléculas descobertas fracassa em novas triagens devido à falta de reprodutibilidade, dificuldade de manejo químico ou toxicidade. Em média, a DNDi promove o avanço de

10 a 20 novas moléculas a estágios de desenvolvimento e estudo por doença por ano, com uma taxa de fracasso de cerca de 80-90%.

Dos sucessos, a previsão é de que 20 a 30% passem para a fase de otimização de compostos líderes, a fim de se tornarem candidatos pré-clínicos. Até o momento, três NCEs foram identificadas como candidatos pré-clínicos: VL-2098, SCYX-7158 e BS967/1246 para leishmaniose, tripanossomíase africana e doença de Chagas, respectivamente. O candidato para doença de Chagas fracassou durante o desenvolvimento pré-clínico e os dois restantes ainda estão em desenvolvimento. O SCYX7158 se baseia na nova química de boro para descoberta de medicamentos licenciados de uma empresa de biotecnologia dos EUA, a Anacor, e está em desenvolvimento em Fase I avançada. O VL-2098 foi identificado em colaboração com a Universidade de Auckland (Nova Zelândia) e a Aliança Global para Desenvolvimento de Medicamentos para Tuberculose (Global Alliance for TB). Se os estudos pré-clínicos em curso forem bem-sucedidos, seguirá para ensaios clínicos em 2015. Várias novas séries de compostos líderes estão em fase de otimização. Finalmente, outras opções foram fornecidas a grupos de pesquisa, como a Universidade de Dundee, para alavancar pesquisas adicionais, assim como financiamento de pesquisas voltadas para as doenças negligenciadas.

Os esforços de triagens iniciais feitos pela DNDi se concentram em detalhadas bibliotecas de compostos de empresas farmacêuticas e de biotecnologia. A obtenção de acesso a classes de compostos com características medicamentosas destas empresas é vital, uma vez que também permite o acesso a conhecimento e know-how associados às séries do composto para assegurar o desenvolvimento mais eficaz dos medicamentos. Foram assinados vários acordos com grandes empresas farmacêuticas, em termos



(11) "Drugs for Neglected Diseases initiative model of drug development for neglected diseases: current status and future challenges" Por JR Ioset e S. Chang. *Futuro Med. Chem.* (2011) 3(11), 1361-1371.



cada vez mais favoráveis para garantir esse acesso a bibliotecas de compostos e outros ativos (veja a página 4).

### À PROCURA DE COMPOSTOS

Candidatos a medicamentos promissores também têm sido encontrados durante a reavaliação de uma série de esforços previamente realizados em prol da descoberta de medicamentos. Estes candidatos foram encontrados em trabalhos conduzidos por universidades ou durante reavaliações de linhas de pesquisa promissoras não desenvolvidas por motivos comerciais ou outras razões estratégicas. Eis um exemplo: iniciada em 2005, a avaliação da DNDi de nitroimidazóis, uma classe bem conhecida de anti-infecciosos desenvolvida pela Hoechst, levou à redescoberta do

fexinidazol (veja a página 19) e ao renascimento dos nitroimidazóis como classe promissora de agentes anti-infecciosos em todo o portfólio da DNDi.

A aquisição e investigação proativa de compostos da série selecionada com um nível significativo de informações disponíveis (atividade biológica, documentação pré-clínica, dados publicados, perfil de segurança) – de preferência prontos para entrar em desenvolvimento pré-clínico ou em fase avançada de desenvolvimento, sem necessidade de investimento adicional em otimização – tem se mostrado um meio eficaz de responder as necessidades dos pacientes com boa relação custo-benefício.

A DNDi ampliou sua estratégia de busca por compostos com o aumento de colaborações, especialmente com parceiros da indústria farmacêutica e PDPs. São exemplos desta tática: com a Sanofi, a reavaliação de um conjunto de 300 medicamentos comercializados e candidatos clínicos; com a GlaxoSmithKline, a avaliação de conjuntos de medicamentos comercializados; e com a TB Alliance, a colaboração no desenvolvimento de nitroimidazóis para leishmaniose. Esta parceria com a TB Alliance não apenas fortalece o impacto dos investimentos em P&D voltada para doenças negligenciadas, como também demonstra a boa vontade entre as PDPs em criar caminhos que são fundamentais para a pesquisa ao reduzir a repetição de esforços.

Outro exemplo é o desenvolvimento de um macrofilaricida para atender necessidades não atendidas de tratamento de pacientes que sofrem de oncocercose e filariose linfática – ou a coinfeção de uma dessas doenças com a loíase (*Loa loa*). Várias parcerias foram estabelecidas com empresas de saúde veterinária e empresas farmacêuticas de saúde humana para avaliar produtos inicialmente desenvolvidos para animais.

### COMUTAÇÃO TERAPÊUTICA DE CANDIDATOS CLÍNICOS

A DNDi também tem explorado o potencial de outros candidatos a medicamentos, como o antifúngico E1224 para a doença de Chagas. A comutação terapêutica, na qual medicamentos existentes, anteriormente desenvolvidos ou abandonados durante o desenvolvimento clínico para outras indicações, são reorientados ou desenvolvidos para uma indicação diferente, provou ser uma abordagem eficaz na geração de novos medicamentos promissores para tratamento da leishmaniose ou tripanossomíase. Em particular, o segmento terapêutico de medicamentos antifúngicos, antibacterianos

e antimaláricos se mostra uma fonte de medicamentos promissores para a comutação terapêutica. A DNDi monitora continuamente os desenvolvimentos nessas áreas com o objetivo de desenvolver esses medicamentos com parceiros (inclusive com PDPs) ou licenciá-los e desenvolvê-los para indicações das doenças nas quais a DNDi atua.

### Ensaio para comutação terapêutica visando à doença de Chagas: Resultados mistos levam a novas direções para pesquisas futuras

O composto E1224 é um pró-fármaco do ravuconazol, um antifúngico candidato a medicamento.

O ravuconazol foi descoberto e desenvolvido pela empresa japonesa Eisai Co. Ltd para outra indicação e mostrou potente atividade *in vitro* e *in vivo* contra o parasita causador da doença de Chagas. A DNDi e a Eisai celebraram um acordo de colaboração em 2009, segundo o qual a DNDi seria responsável pelo desenvolvimento clínico do E1224 em pacientes com doença de Chagas nos países endêmicos, com fornecimento sem custos do medicamento pela Eisai. A Eisai contribuiu com conhecimentos científicos específicos em desenvolvimento clínico.

O ensaio do E1224 concluiu a Fase II/ prova de conceito do estudo na Bolívia, avaliando a segurança e a eficácia de diferentes regimes de dosagem no tratamento de pacientes adultos com a doença de Chagas crônica indeterminada.

Embora os resultados mostrassem limitada ou nenhuma eficácia sustentada do E1224 em monoterapia, o estudo apontou estratégias novas, imediatas e potenciais, para melhorar o tratamento dos pacientes. Dados do estudo mostraram que o regime de tratamento atual com benznidazol é eficaz, mas ainda apresenta problemas de segurança, e destacaram a necessidade de investigar uma possível terapia combinada com o uso dos dois medicamentos, além de considerar regimes mais curtos do benznidazol, o tratamento atual contra a doença.

## LIÇÕES APRENDIDAS E DESAFIOS: PARTINDO DOS SUCESSOS INICIAIS PARA A P&D SUSTENTÁVEL

Após uma década de existência, a DNDi pode ser vista como um modelo de sucesso pela construção de um sólido portfólio de desenvolvimento de candidatos a medicamentos que fazem real diferença e pela oferta de tratamentos que melhoram e salvam a vida de milhões de pacientes. Embora o número de tratamentos desenvolvidos e disponibilizados seja mensurável (veja quadro na página 12), o impacto socioeconômico, a relação custo-benefício e os efeitos na saúde pública ainda precisam ser devidamente avaliados. Há também pontos do modelo que precisam ser melhorados e áreas de incerteza que precisam ser melhor estudadas. Dez anos depois, vários desafios importantes permanecem:

- Superar barreiras regulamentares;
- Modificar a aprovação regulamentar de forma a facilitar adoção e implementação nos países;
- Garantir a produção sustentável de tratamentos para doenças negligenciadas;

- Garantir um ambiente político favorável, incluindo normas globais claras sobre a gestão de PI;

- Garantir financiamento sustentável;
- Criar novos incentivos que desvinculem o custo de P&D do preço dos produtos (de-linkage), para garantir acessibilidade.

Os pontos a seguir exploram alguns desses desafios.

### **FORTELECIMENTO E HARMONIZAÇÃO DOS MECANISMOS DE REGULAMENTAÇÃO PARA ATINGIR PADRÕES BÁSICOS**

Com o desenvolvimento de seis tratamentos para diversas doenças em diferentes continentes, a DNDi obteve maior compreensão do ambiente regulatório, um componente importante da inovação farmacêutica.

Um relatório encomendado pela DNDi sobre o ambiente regulatório no contexto africano

mostrou que novas vias de regulação são necessárias para agilizar a pesquisa, o registro e, em última análise, o acesso do paciente a novas ferramentas de saúde<sup>(12)</sup>.

Em muitos países em desenvolvimento, a obtenção das aprovações necessárias das autoridades reguladoras é um processo longo e difícil, que vai desde a obtenção da aprovação de comitês éticos para ensaios clínicos até o registro completo do produto. Quaisquer atrasos ao longo dessa cadeia podem retardar consideravelmente o acesso dos pacientes aos medicamentos. O exemplo do SSG&PM é esclarecedor: apesar de este novo tratamento para o calazar ter sido recomendado pela OMS como tratamento de primeira linha na África Oriental, a falta da harmonização do ambiente regulamentar na região gera diversos, e às vezes diferentes, processos regulamentares em cada país para a inclusão de tais tratamentos nas listas de medicamentos essenciais e nos protocolos nacionais de tratamento, bem como registrar especificamente um dos dois componentes do tratamento.

Ao abordar as necessidades de saúde dos países em desenvolvimento, tem sido contestado o argumento de que autoridades regulatórias “rigorosas” (FDA, dos Estados Unidos, ou EMA, da União Europeia) são as únicas instituições qualificadas para avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Em especial, em termos de avaliação de riscos e benefícios de produtos de saúde para doenças predominantes nos países em desenvolvimento, para os quais as opções terapêuticas são muitas vezes seriamente limitadas.

Na última década, o papel do Programa de Pré-qualificação da OMS tem sido fundamental na análise de processos regulatórios para HIV/AIDS, tuberculose e malária, a ser estendido a outras doenças negligenciadas e servir como guia para autoridades reguladoras nacionais em países de baixa e média renda com pouca capacidade regulatória. Em última análise, é necessário fortalecer as capacidades dos órgãos reguladores em países endêmicos com poucos recursos, especificamente por meio do reforço da colaboração formal entre órgãos reguladores de países endêmicos e autoridades reguladoras “rigorosas” com mais recursos e experiência, em parceria com a OMS.

### **A experiência da DNDi com vias regulatórias inovadoras**

A DNDi tem usado várias estratégias para envolver autoridades regulatórias de países endêmicos (com melhor conhecimento das doenças e das necessidades dos pacientes, bem como a responsabilidade de avaliar benefícios e riscos para suas próprias populações) e autoridades de países desenvolvidos (com experiência na aprovação de novos medicamentos) de forma conjunta.

Por exemplo:

- O dossiê regulatório da DNDi foi oferecido como estudo de caso em um treinamento do Programa de Pré-Qualificação da OMS. O dossiê sobre o ASAQ foi analisado virtualmente por participantes de países em desenvolvimento para aprovação, com apoio de especialistas da OMS e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA, pelas siglas em inglês de European Medicines Agency).
- Um dossiê regulatório da DNDi sobre o ASMQ foi avaliado em conjunto por um grupo de reguladores de países da Associação das Nações do Sudeste Asiático (ASEAN, pelas siglas em inglês de Association of Southeast Asian Nations).
- Após a análise da OMS, foi confirmada a elegibilidade do fexinidazol (novo candidato a medicamento para a doença do sono) para uma avaliação conforme o Artigo 58 da EMA. Em 2011, a DNDi e a Sanofi receberam um parecer científico conjunto da EMA e do FDA sobre o plano de desenvolvimento clínico. Em 2012, a DNDi, com apoio administrativo da OMS, organizou um workshop internacional sobre ética, reunindo representantes de países endêmicos da África e um comitê de ética francês para analisar seu estudo clínico de referência do fexinidazol para a fase final da doença do sono.
- No caso da formulação pediátrica do benznidazol, a DNDi está trabalhando para ter a nova formulação registrada em países endêmicos com base no primeiro registro feito em 2011 pelo órgão regulador brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Além disso, a DNDi e a Fundação Mundo Sano estão trabalhando juntas em uma estratégia regulatória para proporcionar maior acesso à nova segunda fonte do benznidazol, a fim de preencher as lacunas atuais de tratamento para crianças e adultos.

(12) Registering New Drugs: The African Context. Por M. Moran et al., 2010. <http://www.dndi.org/advocacy/regulatory.html>



## DEZ ANOS DE EXPERIÊNCIA E LIÇÕES APRENDIDAS PELA DNDi

É essencial promover e estimular o apoio a iniciativas e harmonizações regulatórias regionais de forma a acelerar análises científicas de riscos e benefícios e racionalizar o reconhecimento mútuo de políticas regulatórias dentro de zonas regionais com prevalência similar da doença.

## GARANTIA DE PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E OFERTA DE TRATAMENTOS ACESSÍVEIS

Mesmo que a DNDi tenha sucesso no desenvolvimento de novos tratamentos para a doença do sono, para o calazar, ou para a doença de Chagas, não há garantias de identificação de um parceiro industrial confiável e comprometido com as doenças negligenciadas. Uma vez que pouco ou nenhum lucro pode ser obtido com a venda de produtos para doenças negligenciadas, outros tipos de incentivos ou ativos precisam ser identificados para garantir um compromisso de produção de longo prazo. O cenário de produtos com mercado dual ou duplo (por exemplo, os preços dos tratamentos da malária no mercado público são limitados por licitações internacionais, o que não é o caso do mercado privado) nem sempre é pertinente. Muitos dos produtos essenciais que formam o arsenal de tratamentos hoje são produzidos por apenas um fabricante. Seu fornecimento sustentável é, portanto, extremamente frágil. É importante buscar e apoiar novos tipos de incentivos ou outros instrumentos políticos que garantam a produção sustentável, com o menor custo possível para o paciente. Aqui, novamente, governos e organizações internacionais têm um papel a desempenhar na criação de um quadro mais favorável ao apoiar estimativas adequadas de demanda; reunir mecanismos de aquisição; assegurar estruturas de PI incentivadoras; e garantir compromissos de compra antecipada, para citar alguns.

## POTENCIALIZANDO PARCERIAS MAIS SÓLIDAS BASEADAS EM MODELOS ABERTOS EM PROL DA INOVAÇÃO

A DNDi aprendeu ao longo da última década que nenhuma organização pode resolver sozinha o “desequilíbrio fatal”, ou a crise da P&D voltada para doenças negligenciadas. A DNDi desenvolveu a capacidade de envolver uma ampla gama de parceiros dos setores privado, público e sem fins lucrativos, por meio de vários mecanismos. No entanto, igualmente essencial é saber que a sustentabilidade dessas parcerias não pode ser considerada garantida. Fortalecer capacidades de pesquisa em países endêmicos e a liderança política desses países são prioridades absolutas para identificar necessidades médicas não atendidas, ampliar capacidades de investigação, facilitar a transferência de

tecnologia e fortalecer a responsabilização local, a fim de garantir que inovações médicas possam ser acessadas pelas populações mais carentes.

A contribuição do setor privado (empresas farmacêuticas, de genéricos e de biotecnologia) também precisa melhorar, e a Declaração de Londres de 2012 pode ter marcado um ponto de mudança interessante no que tange ao envolvimento do setor privado com a P&D voltada para doenças tropicais negligenciadas (DTN) em particular.

**SÃO NECESSÁRIOS O FORTALECIMENTO DA CAPACIDADE DE PESQUISA E DE LIDERANÇA POLÍTICA DOS PAÍSES ENDÊMICOS.**

Isso também deve ser refletido nas economias emergentes, onde a envergadura farmacêutica está se desenvolvendo e onde o impacto na saúde pública das doenças negligenciadas é grande, como na Índia, na Argentina, no Brasil e na China. Apesar dos avanços nos últimos anos, os recursos investidos na descoberta e no desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas ainda não são capazes de atender a enorme necessidade de inovação. Modelos abertos de inovação e iniciativas significativas de acesso aberto que maximizem o compartilhamento do conhecimento de pesquisa de qualidade e reduzam a duplicação de esforços podem diminuir os custos globais de P&D e, assim, aumentar a eficiência. Modelos abertos que visam impulsionar a inovação estão florescendo, como o consórcio Open Source Drug Discovery, na Índia, ChEMBL-NTD, WIPO Re:Search, Medicines for Malaria Venture's Malaria Box, GSK's Open Lab, e Medicines Patent Pool.

Embora ainda seja cedo para avaliar seu impacto, essas iniciativas são parte de uma tendência de abordagens mais abertas. Essas iniciativas precisam ser monitoradas, analisadas e avaliadas de forma crítica, a fim de identificar quais componentes são necessários para estimular a inovação e assegurar o acesso a preços acessíveis e equitativos a novas tecnologias de saúde para populações negligenciadas.

Além disso, todos os esforços possíveis devem ser feitos, incluindo por parte da DNDi, para garantir que os resultados sejam de domínio público e assim permaneçam, como estabelecido pela política de PI da DNDi. Mesmo que a preparação de dados para divulgação pública exija recursos humanos significativos, especialmente para divulgar dados iniciais sobre descobertas de medicamentos gerados por triagens de alto rendimento.



## CUSTOS DE DESENVOLVIMENTO FAVORECEM UM NOVO PARADIGMA PARA P&D

Nos últimos 10 anos, a DNDi tem mostrado que é possível desenvolver e oferecer tratamentos de qualidade para pacientes negligenciados. Para atingir seu objetivo de desenvolver um total de 11 a 13 novos tratamentos até 2018, incluindo pelo menos uma nova entidade química (NCE, pelas siglas de

New Chemical Entity), e continuar a construir um portfólio de pesquisa robusto, a DNDi estima que um total de 400 milhões de euros sejam necessários ao longo de 15 anos. Atualmente, a DNDi calcula seus custos de desenvolvimento na faixa de 6 a 20 milhões de euros para o aperfeiçoamento de um tratamento existente, e de 30 a 40 milhões de euros para uma nova entidade química. No entanto, é importante notar que, com aplicação da taxa de insucesso comum ao campo das doenças infecciosas (veja a figura da página 20), o custo do desenvolvimento de um tratamento aperfeiçoado seria de 10 a 40 milhões de euros e de 100 a 150 milhões de euros para uma NCE.

Como organização virtual de P&D, a maioria das atividades a montante (*upstream*) são terceirizadas para prestadores de serviços e esses custos são totalmente integrados às despesas

*Continua na página 20*



## METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DE CUSTOS DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

### Reconhecendo as diferentes categorias de tratamento

A segmentação de categorias de tratamento é essencial para entender melhor a estrutura de custos da DNDi e reflete o nível de complexidade dos projetos. Quatro categorias principais são descritas nos estudos de caso:

- Terapia combinada com medicamentos existentes;
- Nova indicação de um medicamento existente;
- Desenvolvimento de um composto existente ou medicamento candidato;
- Desenvolvimento de uma nova entidade química.

### Dados financeiros

Os estudos de caso incluem três tipos de dados financeiros:

- Custos reais que descrevem despesas passadas já incorridas (dados conhecidos). Incluem custos diretos e indiretos de projetos que fazem parte da missão social da DNDi e seu modelo de atividades (coordenação de P&D, fortalecimento de capacidades, *advocacy*, captação de recursos, administração geral), com base na discriminação geral das despesas (que também é usada para estimativa e projeção futuras de custos);
- Custos estimados (para tratamentos que ainda estão em desenvolvimento), a fim de avaliar os gastos necessários para obter o registro do tratamento (conforme orçamentos e experiência da DNDi em atividades similares);
- Fator de risco de fracasso em custos projetados (apenas para projetos ainda em desenvolvimento). São aplicadas taxas de insucesso aos custos reais e estimados de desenvolvimento para obtenção de números hipotéticos do custo total de desenvolvimento a partir do uso do modelo da DNDi para um determinado tratamento (visando o desenvolvimento de um composto existente ou medicamento candidato e o desenvolvimento de nova entidade química).

### Tipos de colaboração

**Prestadores de serviços:** Como uma organização virtual de P&D, a maioria das atividades são terceirizadas para prestadores de serviços e esses custos são totalmente integrados às despesas da DNDi (prestação de contas).

Suas responsabilidades e contribuições, sob liderança e coordenação da DNDi, são descritos nos estudos de caso. Quando sua contribuição foi além dos termos negociados, procuramos tornar isso o mais explícito possível. Reduções comerciais simples potencialmente resultantes de negociação ou “ágio ligeiro” não foram considerados como serviços *pro bono* específicos.

**Parceiros:** Além dos prestadores de serviços, a DNDi trabalha com parceiros que agregam valor específico a projetos de diferentes formas:

- Acesso sem custos aos seus ativos (por exemplo, bibliotecas de compostos);
- Contribuições em espécie (*in-kind*), como compartilhamento de conhecimento, inclusive de peritos independentes/aposentados; ingrediente farmacêutico ativo (API, pela sigla em inglês de *Active Pharmaceutical Ingredients*) ou produtos fabricados para ensaios clínicos; entrega/financiamento do processo de P&D, por exemplo, de estudos farmacocinéticos/farmacodinâmicos; registro)
- Papel operacional em processos a jusante ou *downstream* (produção e distribuição) como “parceiro de implementação”.

**Contribuições em espécie** não são incluídas no cálculo dos custos de desenvolvimento. Dados auditados mostram uma média de 20% de contribuições em espécie por ano. No entanto, a DNDi está ciente de que as contribuições dos parceiros provavelmente não são calculadas pelo valor de mercado.

### Outras escolhas metodológicas

Algumas despesas inicialmente alocadas para os custos do projeto foram consideradas como investimento, potencialmente atendendo outros projetos/objetivos ou sendo reutilizáveis em projetos de apoio. Isso tem sido descontado do montante dos custos reais. Com relação ao insucesso, foram agregadas todas as despesas passadas associadas a outros projetos que visam o mesmo objetivo e que fracassaram durante o processo.

Os custos foram calculados até a fase de registro/recomendação e, onde possíveis, atividades de acesso e implementação estão incluídas. Nenhum custo de investimento de capital foi incluído.



# FEXINIDAZOL

## 26,5 MILHÕES DE EUROS PARA O DESENVOLVIMENTO DA REDESCOBERTA DE UMA NOVA ENTIDADE QUÍMICA PARA A DOENÇA DO SONO

Nitroimidazol é uma classe bem conhecida de compostos farmacologicamente ativos, entre os quais vários compostos demonstraram boa atividade contra tripanossomas. Muito embora o desenvolvimento de alguns compostos dessa família química tenha sido abandonado devido à toxicidade, em especial à mutagenicidade, outros membros dessa família foram amplamente empregados como antibióticos, indicando ser possível selecionar compostos com perfil de atividade/toxicidade aceitável nessa classe.

• **2005-2007.** A “exploração de compostos” é feita pela DNDi para revisão e análise de perfil sistemática de mais de 700 compostos nitro-heterocíclicos (principalmente nitroimidazólicos) a partir de 15 origens diferentes nos setores acadêmicos e industriais, incluindo uma avaliação da atividade antiparasitária e do potencial mutagênico por intermédio de métodos científicos de ponta, especialmente por meio da colaboração com o Instituto de Doenças Tropicais e Saúde Pública da Suíça (TPH Suíça). Esses esforços resultaram na identificação do fexinidazol (anteriormente conhecido como Hoe 239), que estava em desenvolvimento pré-clínico como medicamento antiprotozoário de amplo espectro pela Hoechst AG (hoje Sanofi) nas décadas de 1970 e 1980, porém, sem chegar ao estágio de estudos clínicos.

• **2007-2008.** São conduzidos estudos pré-clínicos. A Sanofi fornece amostras iniciais, dados e consultoria com base no programa anterior de desenvolvimento do fexinidazol pela Hoechst. A DNDi realiza amplos estudos toxicológicos regulamentares, incluindo estudos de farmacologia de segurança e de animais, realizados por várias organizações de pesquisa contratadas. A criação de perfis pré-clínicos do fexinidazol é encomendada à Accelera SpA (Itália) e à Covance Ltd (Reino Unido), que também prestam assessoria técnica. A produção de acordo com Boas Práticas de Fabricação (GMP, do inglês *Good Manufacturing Practices*) do fexinidazol é encomendada à Centipharm (França). No geral, o fexinidazol é considerado bem tolerado, com um bom perfil de segurança.

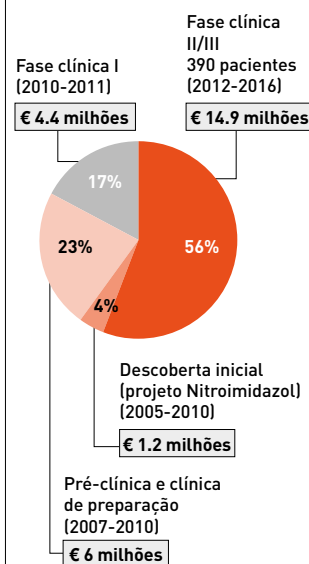
• **2009.** É formada uma parceria com a Sanofi para desenvolvimento e fabricação. A DNDi e a Sanofi celebram acordo de colaboração para desenvolvimento, fabricação e distribuição de fexinidazol. Nos termos do acordo, a DNDi é responsável pelo desenvolvimento pré-clínico, clínico e farmacêutico. A Sanofi é responsável pelo desenvolvimento industrial, registro e produção do medicamento em suas fábricas.

• **2010-2011.** A DNDi realiza três ensaios clínicos de Fase I, avaliando segurança e farmacocinética do fexinidazol em voluntários humanos, que recebem doses únicas e múltiplas. No início de 2011, a DNDi e a Sanofi solicitam parecer científico da FDA e da EMA conjunto (pelo Artigo 58) sobre o plano de desenvolvimento clínico do fexinidazol. Isto leva ao desenvolvimento de um protocolo para um único e crucial estudo de Fase II/III para comprovar a segurança e eficácia do fexinidazol, com NECT como comparador ativo.

• **2012.** Um estudo clínico decisivo de Fase II/III em pacientes com doença do sono em último estágio é iniciado na República Democrática do Congo e na República Centro-Africana, com o programa nacional de controle da RDC (PNLTHA) como investigador principal e em colaboração com vários parceiros da Plataforma HAT (seleção e equipamentos de locais de ensaios e treinamento em Boas Práticas Clínicas – GCP). Homologações são obtidas na RDC e RCA, e de MSF, após análise por um grupo de trabalho internacional de ética (africano e francês) organizado pela Société Française et Francophone d’Ethique Médicale (SFFEM), com apoio da OMS.



### Custos para o desenvolvimento de um composto existente: do redescoberto ao registro (incluindo custos reais e previstos) (2005-2016)



**Custos de desenvolvimento de projetos de P&D apenas, incluindo investimentos da DNDi**

CATEGORIA	CASO ESPECÍFICO	MEDICAMENTO/ CANDIDATO CLÍNICO	DO DESENVOLVIMENTO CLÍNICO AO REGISTRO		ACESSO, IMPLEMENTAÇÃO E/OU TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA	CUSTO TOTAL
			Fase I/POC*	Fase II/III		
<b>Para tratamento aperfeiçoado</b> (Terapia combinada com medicamentos existentes)  → € 6 a 20 milhões	<b>ASAX:</b> Terapia combinada em dose fixa para a malária	<i>Não relevante para essa categoria de projetos</i>		€ 7,0 milhões	€ 5,0 milhões	<b>€ 12,0 milhões</b>
	<b>NECT:</b> Opção de tratamento aperfeiçoado para a doença do sono			€ 3,6 milhões	€ 3,2 milhões	<b>€ 6,8 milhões</b>
	<b>SSG&amp;PM:</b> Uma nova terapia combinada para calazar na África			€ 9,3 milhões	€ 2,2 milhões	<b>€ 11,5 milhões</b>
<b>Para uma nova entidade química</b> Ou um composto existente  → € 30 a 40 milhões	<b>SCYX-7158:</b> Nova entidade química para a doença do sono proveniente de programas de descoberta de compostos	€ 22,1 milhões	€ 3,6 milhões	€ 12,6 milhões	<i>Envolvimento mediante parceria</i>	<b>€ 38,3 milhões</b>
	<b>Fexinidazol:</b> Nova entidade química redescoberta para estágio final <i>T.b. gambiense</i> doença do sono	€ 7,2 milhões	€ 4,4 milhões	€ 14,9 milhões		<b>€ 26,5 milhões</b>

\*prova de conceito.

da DNDi. No entanto, além de prestadores de serviços, a DNDi trabalha com parceiros que agregam valores específicos aos projetos de diferentes formas, como acesso gratuito aos seus ativos (por exemplo, bibliotecas de compostos), contribuições em espécie por meio de conhecimentos técnicos específicos, financiamento direto de alguma atividade de P&D, ou uma participação mais operacional em processos (*downstream*) (por exemplo, fabricação e distribuição); este são os parceiros de implementação.

Embora seja difícil comparar os custos de desenvolvimento entre diferentes modelos de gestão, os primeiros 10 anos de experiência da DNDi indicam que modelos inovadores de P&D podem tanto atender os pacientes com maior rapidez quanto ser mais eficientes do que o modelo farmacêutico tradicional.

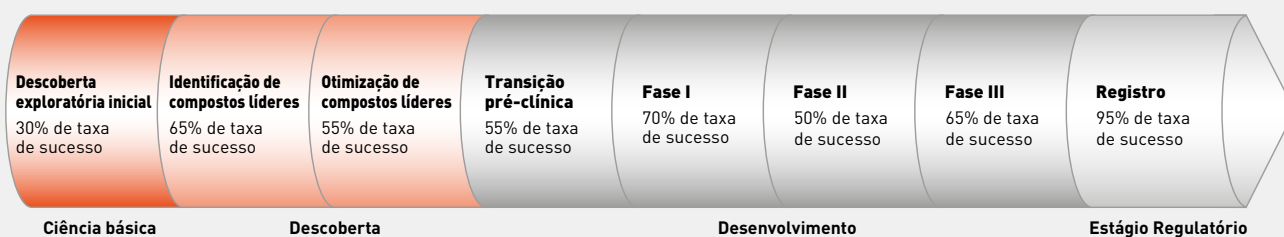
Isso pode ser explicado pelo *modus operandi* aberto e colaborativo, pela ênfase em aproveitar conhecimentos e experiências de uma ampla gama de parceiros de forma não competitiva e pelo fato de a estratégia de curto prazo fazer uso de recursos mais acessíveis.

No entanto, é preciso fazer uma análise mais profunda dos custos de P&D investidos com apoio de doadores, especialmente para quantificar de modo suficiente as contribuições em espécie de todos os parceiros, a fim de estimar

corretamente o financiamento total necessário para P&D visando doenças negligenciadas e avaliar a economia presumida de custo dos novos modelos. Ao fornecer alguns componentes financeiros que cubram diferentes projetos ao longo de sua linha de P&D, a DNDi visa uma transparência do custo do modelo, a fim de completar outras análises globais quando se trata de definir prioridades globais de P&D para a saúde com foco nas necessidades dos pacientes.

**A DNDi ESTIMA DE 6 A 20 MILHÕES DE EUROS PARA UM TRATAMENTO APERFEIÇOADO E DE 30 A 40 MILHÕES DE EUROS PARA UMA NOVA ENTIDADE QUÍMICA (NCE) SEM CONTABILIZAR AS CONTRIBUIÇÕES EM ESPÉCIE (IN-KIND) DE PARCEIROS. PORÉM, COM TAXAS DE INSUCESSO AGREGADAS, A ESTIMATIVA PODE CHEGAR A 10 A 40 MILHÕES DE EUROS PARA UM TRATAMENTO APRIMORADO E DE 100 A 150 MILHÕES DE EUROS PARA UMA NCE.**

**Taxa de insucesso de P&D por estágio e potencial de sucesso e fracasso**



Fonte: "Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships" Autores: N. Solomon and R.G. Ridley, *Nature Reviews, Drug Discovery*, Volume 2, 919-928, Nov 2003, pp 5-15. doi:10.1038/nrd1230

# SCYX-7158

## 38,3 MILHÕES DE EUROS PARA DESENVOLVER UMA NOVA ENTIDADE QUÍMICA PARA A DOENÇA DO SONO A PARTIR DE PROGRAMAS DE DESCOBERTA DE COMPOSTOS

A DNDi e seus parceiros apresentaram uma nova entidade química e candidato a medicamento dentro de um curto espaço de tempo. O oxaborol entrará em Fase II/III de pesquisa em 2015. Independentemente da taxa de insucesso, a DNDi prevê que será necessário um investimento global de aproximadamente 38,3 milhões de euros para desenvolver uma entidade química inteiramente nova, no contexto específico da tripanossomiase humana africana (HAT, ou doença do sono).

- **2003-2007.** A DNDi investe em triagem e atividades iniciais de descoberta de compostos para a doença do sono com vários parceiros, em busca de uma nova entidade química para a doença. Essas atividades incluem investimentos e contribuições em espécie (in-kind) de diversas instituições parceiras em todo o mundo. Durante esse período, nenhum candidato bem-sucedido foi identificado.
- **2007-2008.** A DNDi cria o Consórcio HAT para Otimização de Compostos Líderes, visando otimizar novas classes de compostos de forma mais eficiente com a SCYNEXIS, empresa de descoberta e desenvolvimento de medicamentos dos EUA, e a Universidade Pace, em Nova York, com o professor Cyrus Bacchi, responsável pela descoberta da eflornitina no tratamento da doença do sono. Esse consórcio faz a progressão de diversas séries identificadas na fase de triagem à fase de otimização de compostos líderes.
- **2008.** A DNDi é procurada pela Anacor

(empresa de biotecnologia com sede nos EUA) com uma nova e promissora série química (oxaboróis), anteriormente analisada pelo Sandler Center da Universidade da Califórnia, São Francisco (UCSF) e ativa contra a doença do sono. Dada a falta de um mercado economicamente viável para a doença, a Anacor contata a DNDi na qualidade de licenciada, a fim de otimizar essa série para o tratamento de doença do sono. A Anacor serve como consultora técnica da equipe formada por DNDi, SCYNEXIS e Universidade Pace e concede à DNDi uma licença sem custo para desenvolver compostos a partir dessa série. No final de 2009, a DNDi decide levar um determinado candidato ao estágio de desenvolvimento pré-clínico (SCYX-7158).

- **2010.** A Advinus Therapeutics (Índia) é contratada para conduzir estudos de segurança e toxicidade. SCYNEXIS, Penn Pharma, Drugabilis e Patheon são contratadas para desenvolver, fabricar e formular o SCYX-7158.

- **2011.** A DNDi começa a Fase I de ensaios clínicos em humanos. A aprovação para o estudo é concedida pelo comitê de ética francês Comitê de Protection des Personnes e pelos reguladores franceses.

- **2012-2013.** Inicia-se a Fase I de ensaios clínicos. Esse estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avalia a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do SCYX-7158 em voluntários saudáveis. O ensaio é conduzido em centro de pesquisa de Fase I em Paris, a SGS Aster, e em seguida na Eurofins Optimed em Grenoble, França. Os ensaios são concluídos em 2013.

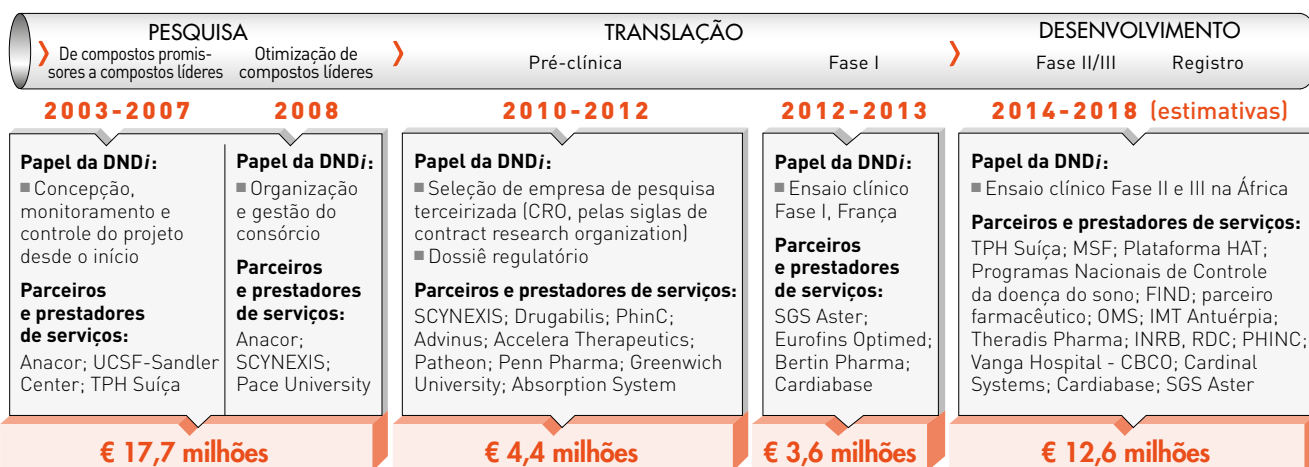
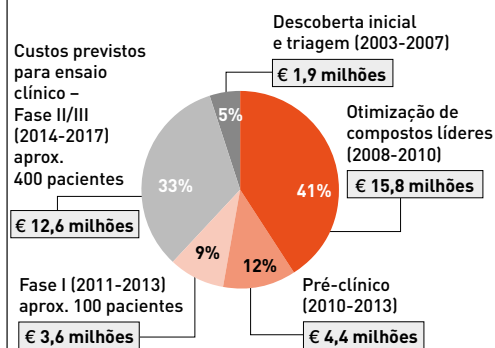
- **2014-2017.** O medicamento é preparado para entrar na Fase II/III de ensaios clínicos em 2014, com registro previsto para 2017. A DNDi prevê colaboração com programas nacionais de controle e com outros parceiros, como MSF e TPH Suíça, para ensaios clínicos, e com uma empresa farmacêutica para desenvolvimento industrial, registro e distribuição.

Este caso avalia o custo de desenvolvimento de um medicamento candidato para a doença do sono desde a fase inicial de descoberta até a Fase I em aproximadamente 21 milhões de euros, extrapolando com base na experiência de desenvolvimento de outros projetos da DNDi para construir o dossiê de uma nova entidade química (NCE) registrada.

No atual estágio de desenvolvimento do projeto, não é possível fornecer informações precisas sobre o custo total de desenvolvimento de uma nova entidade química para a doença do sono. A DNDi publicará seus dados financeiros reais quando o efetivo registro de uma NCE for obtido. Hoje, somente é possível fornecer uma estimativa provisória de custo, com base no modelo da DNDi. Prevê-se que será necessário um investimento total de aproximadamente 38,3 milhões de euros para desenvolver uma entidade química inteiramente nova,

no contexto específico da doença do sono. Com a hipótese de 25% de probabilidade de sucesso desde a etapa de medicamento candidato até a Fase I, e de 45% da Fase II/III até o registro, o custo total previsto para que a DNDi desenvolva uma NCE para a doença do sono pode chegar a aproximadamente 130 milhões de euros. Contudo, esse valor é altamente sensível a hipóteses de taxas de insucesso e deve ser tomado rigorosamente como uma projeção e não como valor financeiro auditado, nem como valor financeiro derivado da experiência da DNDi. Os números carecem de profundidade estatística para oferecerem dados consensuais de insucesso. No entanto, como a DNDi tem uma visão de suas estruturas de custo e, se a taxa de insucesso presumida estiver correta, é provável que essas estimativas sejam realistas.

### Custos para o desenvolvimento de uma nova entidade química, desde a triagem até o registro (incluindo custos reais e previstos) 2003-2018



---

## CONCLUSÃO

---

Os modelos inovadores de P&D que desmontaram na última década têm sido uma parte importante da evolução positiva do cenário de P&D para doenças negligenciadas. No entanto, apesar da promessa dos sucessos iniciais, com os primeiros tratamentos sendo disponibilizados aos pacientes, iniciativas como as Parcerias para Desenvolvimento de Produtos (PDPs) não constituem, nem devem ou podem constituir, a única solução para a falha sistêmica de pesquisa e desenvolvimento (P&D) focadas nas necessidades de pacientes sem grande poder aquisitivo. Em um estudo publicado pela DNDi e outros pesquisadores em novembro de 2013,<sup>(13)</sup> foi relatada uma deficiência persistente de terapias que sejam verdadeiramente novas voltadas às doenças negligenciadas, apesar do progresso nominal e da aceleração dos esforços de P&D. Dos 850 novos medicamentos e vacinas aprovados de 2000 a 2011 para todas as doenças, 4% (37) foram para doenças negligenciadas, que representam mais de 11% da carga global das doenças (OMS). A maioria dos novos produtos terapêuticos desenvolvidos consistia em novas formulações de medicamentos existentes e, das 336 novas entidades químicas aprovadas para todas as doenças no período, apenas 1% (4) foi para doenças negligenciadas. Mais uma vez, dos cerca de 150.000 ensaios clínicos registrados para novos produtos terapêuticos em desenvolvimento a partir de dezembro de 2011, apenas 1% foi para doenças negligenciadas. Isso destaca a persistência do Desequilíbrio Fatal, descrito há mais de uma década, entre carga global da doença (e, assim, das necessidades dos pacientes) e o desenvolvimento de produtos terapêuticos para doenças negligenciadas.

A experiência da DNDi, e de tantos outros ao longo dos últimos dez anos, tem mostrado que é possível abordar as necessidades das populações mais fragilizadas economicamente por meio do desenvolvimento de novas tecnologias de saúde, de qualidade, adaptadas ao uso real e acessíveis. No entanto, esses esforços não serão

**É POSSÍVEL ATENDER  
ÀS NECESSIDADES  
DAS POPULAÇÕES  
NEGLIGENCIADAS POR  
MEIO DO DESENVOLVIMENTO  
DE NOVAS TECNOLOGIAS  
DE SAÚDE DE QUALIDADE,  
ADAPTADAS AO USO  
E ACESSÍVEIS**

transformados em mudanças sustentáveis se as bases para um novo quadro global que estimule a P&D essencial para a saúde não sejam lançadas. Isto é o que realmente está em jogo hoje e para o futuro.

Para gerar avanços em saúde pública, é obrigatória a consolidação de parcerias públicas e privadas sustentáveis, notadamente com parceiros de países endêmicos. Além disso, para garantir um maior desenvolvimento e avanços de tecnologias promissoras nos portfólios globais de P&D para doenças negligenciadas, são necessários a ampliação de financiamentos inovadores, assim como novos incentivos. Depois de dez anos de experiência e lições aprendidas, a DNDi identificou os principais

componentes para o sucesso, que poderiam servir como perspectivas para a próxima década, visando o atendimento das necessidades globais de saúde nos países em desenvolvimento:

- priorizar as necessidades específicas dos pacientes de países em desenvolvimento, desde o princípio do processo de inovação;
- romper o vínculo entre o custo de P&D e os preços dos produtos (de-linkage);
- garantir que os resultados da inovação sejam acessíveis e baratos;
- integrar o monitoramento, a coordenação e o financiamento global de P&D para a saúde;
- fortalecer e harmonizar capacidades reguladoras em regiões endêmicas para facilitar a implementação de novas tecnologias de saúde.

Depois de mais de dez anos de negociações e pareceres conduzidos por especialistas, a OMS e seus estados-membros têm a oportunidade única de estabelecer um quadro multilateral de princípios e regras regulando a P&D para garantir que as necessidades dos pacientes estejam no centro destes esforços e, assim, maximizar o impacto global na saúde.

Ao apresentar nossas próprias experiências, esperamos que este relatório seja o ponto de partida para análises mais profundas que venham a assegurar que os frutos dos esforços voltados para pacientes negligenciados durante esta última década sejam colhidos no futuro.

---

(13) 'The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-11): a systematic assessment'. Por Pedrique B, Strub-Wourgaft N, Some C, Olliaro P, Trouiller P, Ford N, Pécoul B, e Bradol J-H. *The Lancet Global Health*. 24 de outubro de 2013. doi:10.1016/S2214-109X(13)70078-0

**Data de publicação: Janeiro de 2014**

## **AGRADECIMENTOS**

A DNDi reconhece o apoio recebido dos seguintes doadores, que contribuíram para o avanço de sua missão e seus objetivos, e gostaria de agradecer a todos, doadores e parceiros, por seu compromisso e parceria leal desde 2003.

**Apoio institucional público:** Agência Britânica de Desenvolvimento Internacional (DFID)/Reino Unido; Ministério das Relações Exteriores (DGIS) dos Países Baixos; União Europeia – Programas Quadro 5, 6 e 7, Internacional; Parceria entre a Europa e os Países em Desenvolvimento para a Realização de Ensaios Clínicos (EDCTP) com cofinanciamento dos Estados-Membros, Internacional; Ministério Federal de Educação e Pesquisa (BMBF) através da KfW, Alemanha; Agência Francesa de Desenvolvimento (AFD), França; Sociedade Alemã de Cooperação Internacional (GIZ) em nome do governo da República Federal da Alemanha; Fundo Global da Luta Contra a AIDS, Tuberculose e Malária (AMFm), Internacional; Ministério das Relações Exteriores Europeias (MAEE), França; Institutos Nacionais de Saúde (NIH), Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), Estados Unidos da América; Agência Espanhola de Cooperação Internacional para o Desenvolvimento (AECID), Espanha; Agência Suíça de Desenvolvimento e Cooperação (SDC), Suíça; República e Cantão de Genebra, Suíça; Região da Toscana, Itália; UNITAID, Internacional; Agência dos Estados Unidos para o Desenvolvimento Internacional (USAID), por meio do 4º Projeto do Setor da Saúde implementado pela Abt Associates, Inc., Estados Unidos da América; Ministério da Saúde do Brasil, por meio de cooperação com a FIOCRUZ.

**Apoio privado:** Bill & Melinda Gates Foundation, Estados Unidos da América; Fondation André & Cyprien, Suíça; Fondation ARPE, Suíça; Fondation de bienfaisance de la banque Pictet, Suíça; Fondation Pro Victimis, Suíça; Goldman, Sachs & Co., Estados Unidos da América; Guy's, King's and St Thomas', Giving Week, Reino Unido; Leopold Bachmann Foundation, Suíça; Médicos Sem Fronteiras, International Medicor Foundation, Liechtenstein; The Peter and Carmen Lucia Buck Foundation, Estados Unidos da América; Steve Rabin and Jonathan Winslow, Estados Unidos da América; Richard Rockefeller, Estados Unidos da América; Sandoz Family Foundation, Suíça; Sasakawa Peace Foundation, Japão; Bennett Shapiro and Fredericka Foster, Estados Unidos da América; Starr International Foundation, Suíça; UBS Optimus Foundation, Suíça; David and Lisa U' Prichard, Estados Unidos da América; Wellcome Trust, Reino Unido; Família Moreau, Brasil; Instituto Carlos Slim de Saúde, México. Outras fundações privadas e indivíduos que preferem permanecer anônimos.



# DNDi

Drugs for Neglected Diseases *initiative*

*Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas*

## **DNDi América Latina**

Rua Santa Heloisa, 5  
Jardim Botânico - Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ  
22460-080  
Brasil  
Tel.: +55 21 2215 2941  
[www.dndial.org](http://www.dndial.org)

## **DNDi África**

c/o Centre for Clinical Research  
Kenya Medical Research  
Institute  
PO Box 20778  
KNH 00202 Nairobi  
Quênia  
Tel.: +254 20 273 0076

## **DNDi RDC**

Av Révolution n° 04  
Quartier Socimat  
La Gombe, Kinshasa  
República Democrática  
do Congo  
Tel.: +243 81 011 81 31

## **DNDi Índia**

F - 79 Green Park Main  
New Delhi 110-016  
Índia  
Tel.: +91 11 4550 1795

## **DNDi Japão**

3-1-4 Nishi-Shinjuku  
Shinjuku-ku  
Tokyo 160-0023  
Japão  
Tel.: +81 3 5325 3344  
[www.dndijapan.org](http://www.dndijapan.org)

## **DNDi América Latina**

Rua Santa Heloisa, 5  
Jardim Botânico - Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro, RJ  
22460-080  
Brasil  
Tel.: +55 21 2215 2941  
[www.dndi.org.br](http://www.dndi.org.br)

## **DNDi Malásia**

Administration Building,  
IPharm-MOSTI  
Blok 5-A, Halaman Bukit Gambir  
11700 Pulau Pinang  
Malásia  
Tel.: +60 4 655 2829

## **DNDi**

### **América do Norte**

40 Wall Street, 24th Floor  
Nova York, NY 10005  
EUA  
Tel.: +1 646 616 8680  
[www.dndina.org](http://www.dndina.org)

### **DNDi Sede**

15 Chemin Louis-Dunant  
1202 Geneva  
Suíça  
Tel.: +41 22 906 9230  
Fax: +41 22 906 9231  
[dndi@dndi.org](mailto:dndi@dndi.org)

[www.dndi.org](http://www.dndi.org)