

unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


Discussão do artigo

“Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money?”

Donald W Light, Joel R Lexchin

BMJ 2012;344:e4348

Apresentação: Biól. Andréia Rocha



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


Introdução – A “crise de inovação”

- Desde o início da década de 2000, líderes da indústria, observadores e decisores políticos vêm declarando que há uma crise de inovação na pesquisa farmacêutica.

“In laboratories around the world, scientists on the hunt for new drugs are coming up dry . . . The \$400 billion a year drug industry is suddenly in serious trouble.”

Wall Street Journal; 2002

- Após 4 anos, uma avaliação do desenvolvimento de novos medicamentos por parte do *US Government Accounting Office* relatou que ao longo dos últimos anos a produtividade dos gastos da indústria com pesquisa e desenvolvimento vinha **diminuindo**.


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

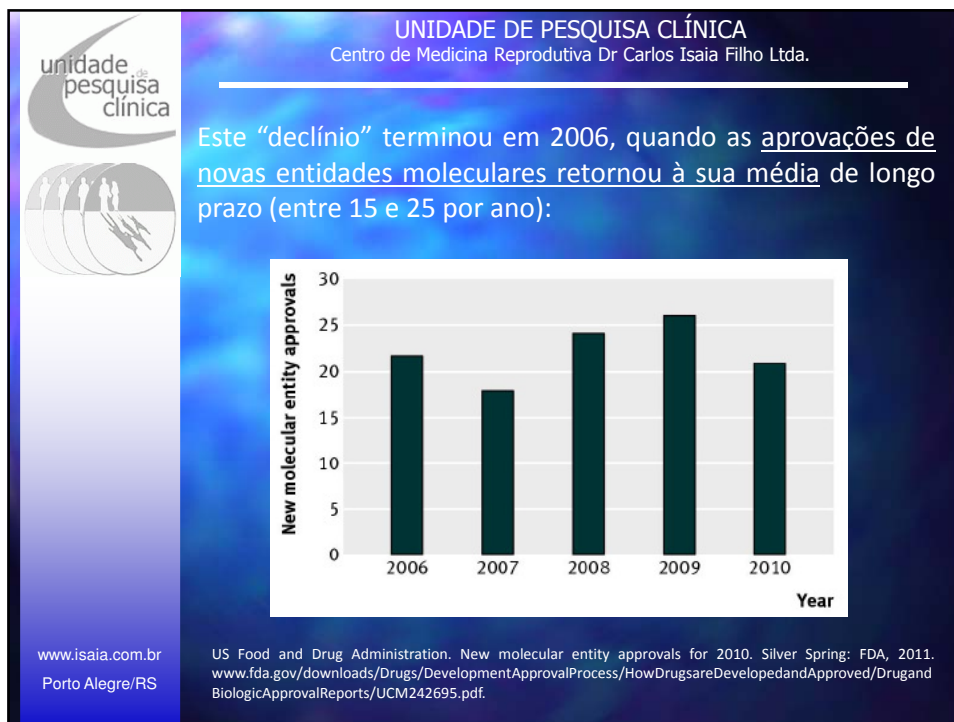
Morgan Stanley, 2010: os principais executivos sentiram que **não poderiam "vencer a crise de inovação"** e propuseram que a **melhor maneira** de lidar com "uma década de **retornos sombrios de P&D**" para as grandes empresas foi **parar de tentar descobrir novas drogas e comprar as descobertas por outras**.

O mito da "crise de inovação"

- Publicações sobre a chamada "crise de inovação" apoiam-se no **declínio de novas entidades moleculares** desde um **pico em 1996**, resultado da apuração de um **acúmulo de solicitações** depois que foram **introduzidas grandes user fees** para empresas.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS






UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Ainda em **2005**, uma análise dos dados por uma equipe da Pfizer concluiu que a crise de inovação era um MITO que não tem qualquer relação com as taxas de inovação verdadeiras da indústria farmacêutica. (Schmid, 2005)

- Com base em registros do FDA, Munos (2009) descobriu que as empresas farmacêuticas apresentaram inovação a uma taxa constante durante quase 60 anos. Os novos produtos biológicos seguiram o mesmo padrão no qual as aprovações oscilaram em torno de um nível baixo e constante.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS




www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Estes dados **não suportam as queixas** frequentes sobre o **quão difícil é fazer com que qualquer medicamento novo seja aprovado** e que **nem as políticas** consideradas como **obstáculos para a inovação** (ex.: exigência de testes clínicos mais extensos), nem aquelas consideradas como **promovendo a inovação fizeram muita diferença**.

- Mesmo a **revolução biotecnológica** não alterou a taxa de aprovação de novas entidades moleculares, embora ela mudou as estratégias para o desenvolvimento de drogas.

- Enquanto isso, contar histórias sobre a "crise de inovação" para os políticos e a imprensa serve como uma estratégia para atrair uma gama de **proteções governamentais** a partir de um **mercado livre da concorrência dos genéricos**. (Adamini, 2009)



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


A verdadeira "crise de inovação"

- Mais relevante do que o número absoluto de novas drogas trazidas para o mercado é o **número que representa um avanço terapêutico**.

- Apesar da indústria farmacêutica e seus analistas medirem a inovação em termos de novas entidades moleculares, a maioria têm proporcionado apenas **pequenas vantagens clínicas** em relação aos tratamentos existentes.

INOVAÇÃO X VANTAGENS CLÍNICAS


Preponderância de medicamentos sem ganhos terapêuticos significativos... panorama que data desde a "idade de ouro" da inovação....



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Das 218 drogas aprovadas pelo FDA entre **1978-89**, apenas **34 (15,6%)** foram consideradas **ganhos terapêuticos importantes**;
- **1974-94**: de todos os novos medicamentos comercializados internacionalmente, apenas **11% foram terapêuticamente e farmacologicamente inovadores**. (Rhone-Poulenc Rorer Foundation, 1996);
- Desde meados da década de 1990, revisões independentes também concluíram que **cerca de 85-90% de todas as novas drogas oferecem poucas ou nenhuma vantagens clínicas** para os pacientes.


www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Este aumento pequeno e estável em drogas clinicamente superiores **contrasta** com a **concessão do status de análise prioritária** do FDA para **44% de todos os novos medicamentos** de 2000-2010.
- A porcentagem de medicamentos com denominação prioritária começou a **aumentar** em 1992, quando as empresas começaram a **financiar o processo de aprovação do FDA**.
- Outras agências regulatórias têm classificado muito menos dos mesmos medicamentos como necessitando de avaliação acelerada.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Esta é a **verdadeira crise de inovação**:


P&D farmacêuticos acontece principalmente por pequenas variações de medicamentos existentes e a maioria dos novos medicamentos não são superiores em termos clínicos.

- Mesmo em face de um fluxo constante de novas drogas significativamente superiores a partir do qual milhões se beneficiariam, medicamentos também produzem reações adversas sérias que são adicionadas aos custos nacionais de saúde.

Quanto custa a P&D?

- Apesar da indústria farmacêutica ênfatizar o quanto de dinheiro dedica à descoberta de novas drogas, pouco desse dinheiro realmente vai para a pesquisa básica.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Dados de empresas, da *United States National Science Foundation*, e relatórios do governo indicam que as empresas têm **gasto apenas 1,3% da receita em pesquisa básica para descobrir novas moléculas**.

- Mais de **4/5 de todos os fundos** para a pesquisa básica para descoberta de novos medicamentos e vacinas **vêm de fontes públicas**.

- E, apesar das reivindicações frequentes da indústria de que o custo da descoberta de novos medicamentos é agora de **US\$ 1,3 bilhão** (Tufts Center), este n° tem sido fortemente criticado.


www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Metade desse total vem da **estimativa do quanto de lucro** teria sido feito se o dinheiro tivesse sido investido em um fundo de índice das empresas farmacêuticas com **aumento no valor de 11% ao ano**, composto **ao longo de 15 anos**.
- Esse "**lucro presumido**", utilizado pelas comissões de finanças para estimar se vale a pena investir em um novo empreendimento é **muito maior do que o aumento no valor das ações** das empresas farmacêuticas.
- A outra metade (US\$ 0,65 bilhão) é **paga pelos contribuintes** através de deduções e créditos da empresa, trazendo a **estimativa para baixo em 1/4** (de US\$ 1,3 bilhão para US\$ 0,33 bilhão).


www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Os autores do estudo Tufts informaram que sua estimativa foi feita com base nas drogas desenvolvidas in-house (**3,44 vezes mais caro do que a média**), reduzindo a estimativa para **US\$ 90 milhões**.
- Os **custos medianos** foram **1/3 a menos do que a média**, ou **US\$ 60 milhões**.
- Desconstruindo outros inflatores, se reduziria a estimativa de custos ainda mais...

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


Um modelo de negócios "oculto"

Como chegamos a uma situação em que tanto parece ser gasto em P&D, mas apenas cerca de **1 em cada 10 medicamentos recém-aprovados beneficia substancialmente os pacientes?**

Fatores como as **baixas taxas de superioridade ao placebo**, utilizando desfechos substitutos em vez de desfechos clínicos rígidos, ou a **não-inferioridade a um comparador**, permitem a aprovação de medicamentos que podem ser até **menos eficaz ou menos seguro** do que os existentes.

Ex.:

- Rofecoxib (Vioxx®);
- Rosiglitazona (Avandia®);
- Gatifloxacina (Tequin®);
- Alfa-drotrecogina (Xigris®).




www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Autores como Applbaum (2006) descrevem como as empresas utilizam administração do ensaio clínico, publicação de pesquisa, lobbying regulatório, médico e a educação do paciente, preço dos medicamentos, publicidade e promoção do ponto-de-uso para criar perfis distintos de marketing e fidelidade à marca para seus produtos terapeuticamente similares.

As vendas destes medicamentos **geram lucros estáveis** ao longo dos altos e baixos dos medicamentos "líderes de mercado" saindo das patentes.




www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Ex: embora a Pfizer perdeu a exclusividade de mercado para a atorvastatina, venlafaxina e outros grandes vendedores em 2011, a receita manteve-se estável em relação a 2010, e lucro líquido subiu 21%.

O marketing se tornou o inimigo [real] da inovação.
Applbaum (2006)

- Isso explica por que as empresas acham que vale a pena pagar, não só para testar novos medicamentos, mas também para milhares de ensaios de medicamentos existentes, a fim de obter a aprovação de novas indicações e expandir o mercado.





www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

E... esta estratégia corporativa funciona porque os departamentos de marketing e grandes redes de líderes clínicos patrocinados têm sucesso em convencer os médicos a prescrever os novos produtos.

- Uma análise das despesas farmacêuticas do Canadá constatou que 80% do aumento em seu orçamento de drogas é gasto em novos medicamentos que oferecem poucos benefícios novos.


 Novas drogas hipertensivas, gastrointestinais e contra o colesterol, incluindo a atorvastatina (a quinta estatina no mercado canadense).




www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Mito da P&D insustentável

- De acordo com artigos sobre a crise inovação, os custos de P&D são “insustentáveis” para o pequeno número de novas drogas aprovadas.
- Porém, essas alegações servem para **justificar um maior apoio governamental e proteções para a concorrência dos genéricos**, tais como mais tempo de exclusividade de dados e mais subsídios do contribuinte.
- Embora os custos de P&D informados **umentaram substancialmente** entre 1995 e 2010 (US\$ 34.2 bilhões), a **receita cresceu seis vezes mais rápido** (US\$ 200.4 bilhões).



www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- As empresas exageram os custos de desenvolvimento, focando no seu crescimento em custos (auto relatado) e **não mencionando esse retorno** extraordinário de receita.
- O lucro líquido permanece **substancialmente maior** do que os lucros de todas as outras empresas da Fortune 500.

Kaiser Family Foundation. Profitability of pharmaceutical manufacturers, 1995-2009.
<http://facts.kff.org/chart.aspx?ch=218>.

- 1,3% das receitas dedicadas à descoberta de novas moléculas se compara com os 25% que é gasto em promoção, ou seja, uma **proporção de pesquisa básica para marketing de 1:19**.


 unidade de pesquisa clínica
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Rumo a medicamentos mais custo-efetivos e seguros


- O que pode ser feito para mudar o modelo de negócio da indústria farmacêutica e se concentrar em **medicamentos mais custo-efetivos e seguros**?

PARAR A APROVAÇÃO DE TANTOS MEDICAMENTOS NOVOS DE POUCO VALOR TERAPÊUTICO


- A EMA aprova **74% de todas as novas aplicações** baseadas em ensaios desenhados pelas empresas, mantendo **em segredo** os dados sobre eficácia e segurança.

- 29% dos novos produtos biológicos aprovados pela EMA receberam **avisos de segurança nos primeiros 10 anos** no mercado e as drogas terapeuticamente similares **não têm vantagens** para compensar o seu risco desconhecido de danos maiores.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS


 unidade de pesquisa clínica
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


- Na Noruega existia a cláusula "**necessidade médica**" que limitava a aprovação de novos medicamentos para aqueles que ofereceram uma **vantagem terapêutica** em relação aos produtos existentes. (Noruega: 7 AINE x Holanda: 22 AINE).


 retirada em 1996 com a harmonização do processo de aprovação com a UE

FINANCIAMENTO TOTAL DAS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS COM FUNDOS PÚBLICOS

- Em vez de depender das taxas de utilização geradas pela indústria, acabando com o prendimento do regulador à indústria.

www.isaia.com.br
 Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


MANEIRAS DE RECOMPENSAR DIRETAMENTE A INOVAÇÃO

- Em vez de preços elevados gerados pela proteção de patentes, considerar novas maneiras de recompensa como através das grandes prêmios em dinheiro (US SB 1137).

PATENTES

- Sem patentes as novas drogas são imediatamente abertas à concorrência dos genéricos, baixando os preços, ao mesmo tempo em que os inovadores são recompensados para inovar novamente.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS



unidade
de
pesquisa
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

REFERÊNCIAS ADICIONAIS

Harris G. For drug makers, good times yield to a new profit crunch. Wall Street Journal 2002 Apr 18.

United States Government Accounting Office. New drug development. GAO, 2006

Morgan Stanley. Pharmaceuticals: exit research and create value. Morgan Stanley, 2010.

Schmid E, Smith D. Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth? Drug Discov Today 2005;10:1031-9.

Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nature Rev Drug Discov 2009;8:959-68.

Adamini S, Maarse H, Versluis E, Light DW. Policy making on data exclusivity in the European Union: from industrial interests to legal realities. J Health Politics, Policy Law 2009;34:979-1010.

Applbaum K. Pharmaceutical marketing and the invention of the medical consumer. PLoS Med 2006;3:e189.

www.isaia.com.br
Porto Alegre/RS