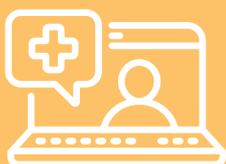


Defendendo incentivos alternativos
para um sistema proativo de pesquisa
e desenvolvimento farmacêutico:

Um prompt COVID-19

Série K2P: COVID-19



Autoria

Farah Yehia, Aya Harb, Fadi El-Jardali



Citação sugerida

Yehia, F., Harb, A., El-Jardali, F. K2P COVID-19 Series: Advocating for alternative incentives for a proactive pharmaceutical R&D system: a prompt from COVID-19. Knowledge to Policy (K2P) Center, Beirut, Lebanon, May 27, 2020



Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao Dr. Jeromie Ballreich, da Escola de Saúde Pública Johns Hopkins Bloomberg, por seus comentários nesse documento K2P.



Tradução (June 18, 2020)

Essa Resposta Rápida K2P foi traduzida para o português por Laura dos Santos Boeira (Instituto Veredas) com apoio do professor Jorge Barreto da FIOCRUZ Brasília. Ajustes foram feitos para se adaptar ao contexto brasileiro. O K2P não se responsabiliza por qualquer alteração de conteúdo decorrente de possíveis equívocos na tradução.



Mensagens-chave



- Até o momento, o COVID-19 já infectou mais de 9 milhões de pessoas em todo o mundo, matou mais de 490.000 e se estima que impacte pelo menos 40% da população mundial.
- Nas últimas duas décadas, o mundo experimentou 5 surtos e, em todos os casos, o desenvolvimento de vacinas chegou tarde demais (exemplos: H1N1, Ebola e Zika).
- O atual modelo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) farmacêutico é altamente orientado pelo mercado e desalinhado com as necessidades de saúde pública.
- As empresas farmacêuticas têm incentivo econômico para investir em P&D somente quando existe um mercado suficiente e previsível. Há pouco incentivo para as empresas farmacêuticas desenvolverem produtos para doenças que não possuem grandes mercados ou que afetam populações de baixa renda.
- Os incentivos atuais orientados para o mercado, como créditos tributários ou cupons de revisão prioritária, não desvinculam os incentivos do lucro esperado e não garantem a acessibilidade para os países em desenvolvimento.



- É necessário alterar a estrutura de incentivo à pesquisa e desenvolvimento para que as doenças infecciosas emergentes que possam se tornar pandemias no futuro sejam priorizadas pelas várias entidades envolvidas: financiadores públicos, organizações filantrópicas, empresas privadas de medicamentos e organizações internacionais.
- Incentivos alternativos à pesquisa e desenvolvimento devem melhorar o valor atual líquido geral de novos projetos, permitir maior participação da indústria privada e facilitar a cooperação e as sinergias entre os participantes do mercado.
- Os incentivos devem ser implementados em um conjunto de incentivos complementares “push” e “pull” para promover P&D proativo para a próxima pandemia.
- Universidades, setor público, indústria de biotecnologia, organizações internacionais, organizações filantrópicas e governos têm um papel no avanço e na defesa de um sistema sustentável de P&D.
- Este documento apresenta recomendações importantes para melhorar o sistema farmacêutico de P&D, com base nas aprendizagens de doenças infecciosas emergentes anteriores e nas melhores práticas internacionais.



Preâmbulo

Apesar da indústria farmacêutica ser um negócio de trilhões de dólares e do investimento significativo em pesquisa e desenvolvimento (P&D) dos governos e da indústria farmacêutica, a pandemia da COVID-19 destacou que o sistema é incapaz de atender proativamente às necessidades de vacinas, testes e tratamento para vírus imprevisíveis e novos. Isso põe em questão se a indústria farmacêutica possui os incentivos financeiros adequados para investir em surtos imprevisíveis responsáveis pelo alto ônus das doenças. Os vírus responsáveis por pandemias estão no radar das grandes empresas farmacêuticas ou só são considerados no momento em que o surto já ocorreu? É necessária uma reforma no sistema de incentivo à pesquisa e desenvolvimento farmacêutico para mitigar o impacto das próximas pandemias.

O efeito clínico do COVID-19 pode afetar pelo menos 40% da população mundial [1]. As consequências econômicas afetarão a todos. Até o momento, mais de 9 milhões de casos e 491.000 mortes foram registrados em todo o mundo e os números aumentarão [2].



Seleção dos Estudos

Foram adotadas as seguintes estratégias para as buscas, de modo a identificar estudos relevantes.

No Google Scholar, adotamos a seguinte estratégia de busca: “pharmaceutical R&D systematic review”, “pharmaceutical R&D incentives systematic review”, “R&D financing systematic review”, “R&D incentives for infectious diseases” e “R&D incentives for COVID-19”.

No Pubmed, buscamos por: “(((pharmaceutical[Title/Abstract] AND R&D[Title/Abstract])) AND (((incentives[Title/Abstract] OR investment[Title/Abstract] OR financing[Title/Abstract]))”, “((((LMIC[Title/Abstract] OR developing countries[MeSH Terms])) OR neglected[Title/Abstract])) AND (((pharmaceutical[Title/Abstract] AND R&D[Title/Abstract])) AND (((incentives[Title/Abstract] OR investment[Title/Abstract] OR financing[Title/Abstract]))”, AND “(((R&D[Title/Abstract] OR innovation[Title/Abstract])) AND emerging infectious diseases[Title/Abstract]”.

Priorizamos revisões sistemáticas, seguidas de artigos revisados por pares, relatórios de organizações governamentais e internacionais e, finalmente, notícias. Nossa pesquisa resultou em um total de 71 publicações. Os artigos foram revisados até a saturação das informações.

Doenças tropicais negligenciadas, como malária e tracoma, são um grupo de doenças parasitárias e bacterianas que são mais prevalentes em climas tropicais, afetando mais de um bilhão de pessoas em 149 países de renda predominantemente baixa e matando 14 milhões a cada ano [4-6].

Este documento explica os fatores por trás dos atuais incentivos de P&D e resume os principais incentivos alternativos propostos para melhorar o sistema de P&D farmacêutico. Prontidão para pandemias, doenças emergentes que ainda não se transformaram em pandemias e doenças tropicais negligenciadas compartilham características semelhantes de não serem atraentes para as grandes empresas farmacêuticas devido à falta de mercado viável na época [3]. A maior parte da literatura sobre reforma farmacêutica em P&D se concentrou nas doenças tropicais negligenciadas existentes que afetam as populações mais pobres do mundo. Pouco se sabe sobre as melhores estratégias para lidar com patógenos emergentes que podem se transformar em pandemias no futuro. Com base nos aprendizados sobre doenças tropicais negligenciadas, foram desenvolvidas recomendações de ação para as universidades, o setor público, a indústria de biotecnologia, as organizações internacionais e filantrópicas e os governos, de modo a informar estratégias para futuras pandemias.

O investimento em pesquisa e desenvolvimento farmacêutico não se baseia em necessidades prioritárias de saúde pública ou no ônus das doenças [3,7]. O atual sistema, orientado pelo mercado, incentiva as empresas farmacêuticas a desenvolver os produtos mais lucrativos, em vez dos produtos que teriam maior impacto na saúde pública ou benefício terapêutico. É necessário alterar a estrutura de incentivo à pesquisa e desenvolvimento para que as doenças infecciosas emergentes que podem se tornar pandemias no futuro sejam priorizadas elas várias entidades envolvidas: financiadores públicos, organizações filantrópicas, empresas privadas de medicamentos e organizações internacionais.



As doenças infecciosas emergentes são definidas como “surto de doenças previamente desconhecidas, doenças conhecidas que estão aumentando rapidamente em incidência ou faixa geográfica nas últimas 2 décadas ou persistência de doenças infecciosas que não podem ser controladas” [8].

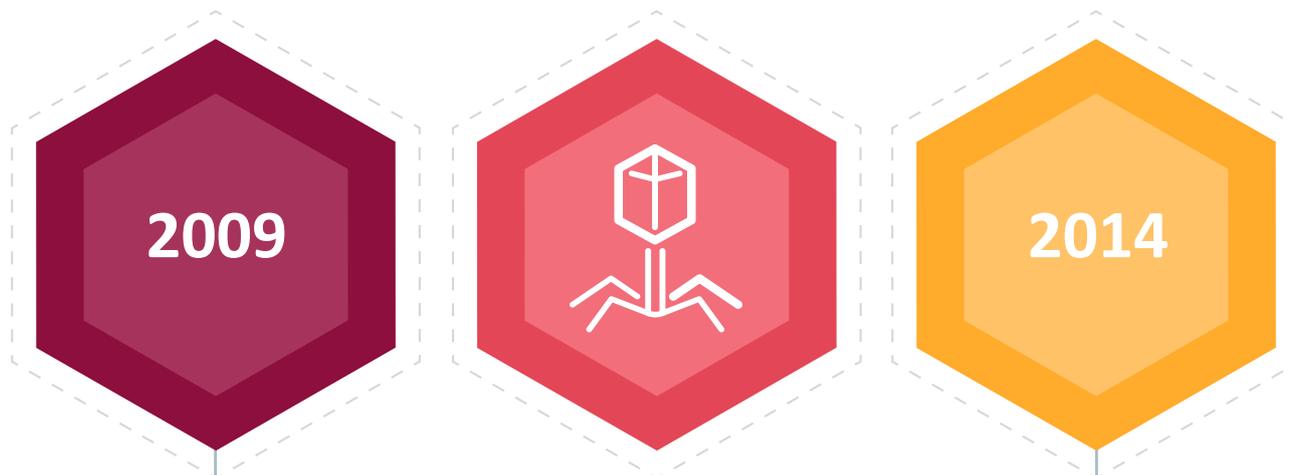
A resposta da indústria farmacêutica às doenças infecciosas emergentes

Doenças infecciosas emergentes não são um problema novo

As doenças infecciosas emergentes são desafiadoras, porque não é possível prever natureza da doença com antecedência, quando e onde ela ocorrerá. Nas últimas duas décadas, o mundo experimentou 5 surtos e em nenhuma das situações houve uma vacina disponível a tempo de mitigar o impacto: Coronavírus respiratório agudo em 2003–2004, H1N1 “gripe suína” em 2009, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) desde 2012, vírus Ebola em 2014–2016 e de 2018 em diante, e o vírus Zika em 2015–2016[9].

Cronologia

Detecção de patógenos, declaração de emergência internacional de saúde pública da OMS (PHEIC) e eventos de desenvolvimento de vacinas durante os surtos de H1N1, Ebola e Zika.



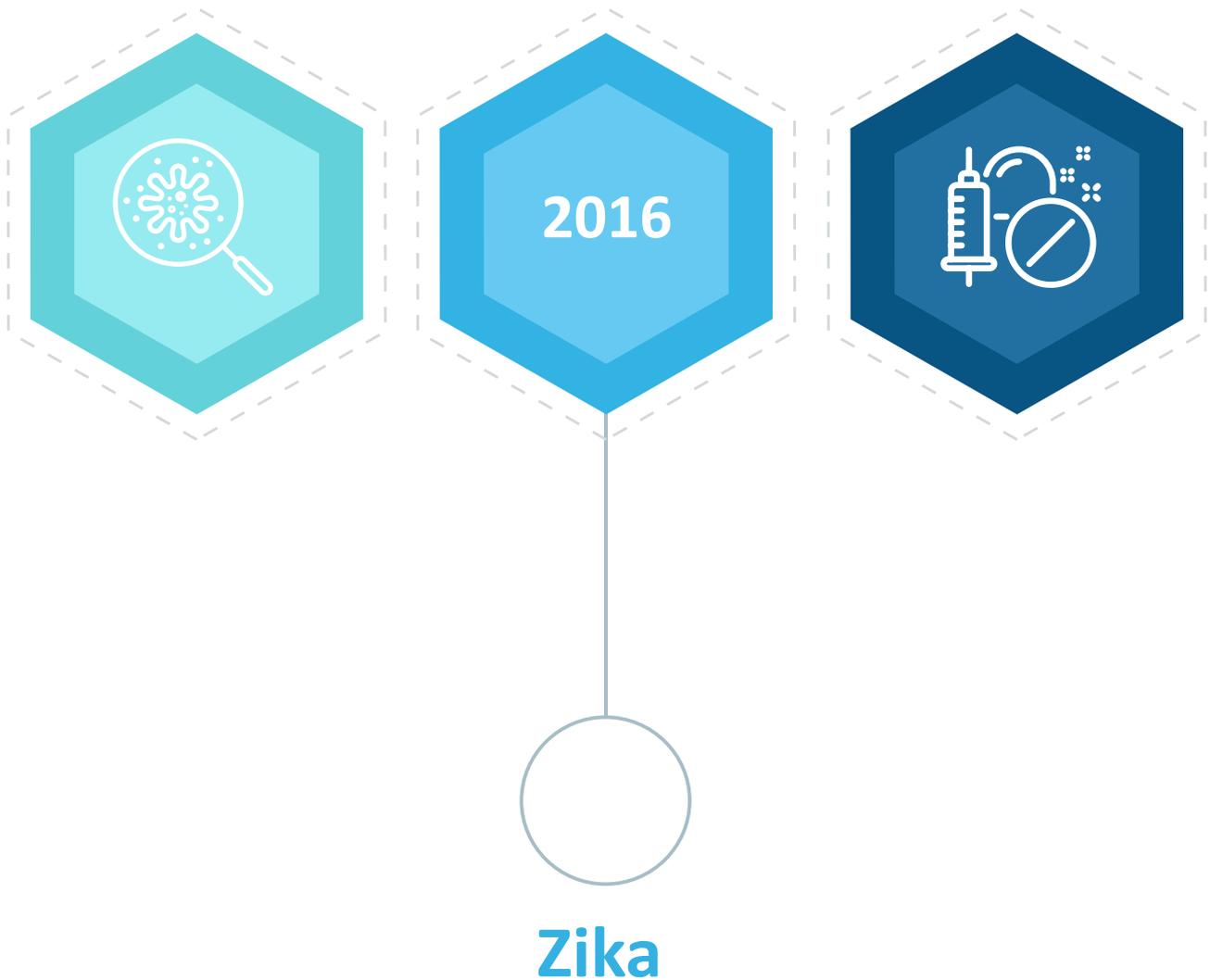
H1N1

O H1N1 surgiu em abril de 2009. Quatro meses após a OMS declarar o H1N1 uma emergência de saúde pública de interesse internacional (PHEIC), quatro vacinas foram aprovadas pelo FDA e enviadas globalmente. No entanto, já era tarde demais. O número de mortos foi estimado em 151.700 a 575.4000 em todo o mundo durante o primeiro ano da pandemia [9].

Ebola

O ebola surgiu em 2014 em uma vila da África Ocidental e se espalhou rapidamente para os países vizinhos. Foi declarado PHEIC pela OMS em agosto de 2014 e encerrado em dezembro de 2015. Embora o Ebola fosse um patógeno familiar e 15 vacinas estivessem em desenvolvimento pré-clínico por mais de uma década, demorou um ano para iniciar os ensaios clínicos da primeira vacina. [10] Quando os resultados positivos dos ensaios da fase III foram relatados, a epidemia de Ebola havia terminado. O número estimado de mortes foi de 11.300 [9].

Historicamente, o desenvolvimento de vacinas sempre ocorre tarde demais [9].



O zika foi descoberto décadas antes de ressurgir em 2016. Não havia sido considerado uma prioridade de saúde pública porque se pensava causar apenas sintomas esporádicos e leves na África e na Ásia. Em 2015, o zika eclodiu no Brasil e mais tarde foi declarado PHEIC em fevereiro de 2016. Duas empresas fizeram parceria com o governo dos EUA para desenvolver vacinas, mas não a tempo; O surto do zika terminou em novembro de 2016. Mais de 2000 bebês foram afetados por microcefalia irreversível ou outros distúrbios neurológicos [9].

Pandemia COVID-19

Atualmente, mais de doze empresas farmacêuticas estão competindo para desenvolver a vacina COVID-19 [11] - que precisaria de pelo menos 12 a 18 meses para estar pronta para aprovação regulatória e ainda mais para ser disseminada em larga escala e atingir os países em desenvolvimento. Da mesma forma, muitas empresas estão testando e redirecionando os medicamentos existentes para tratar o COVID-19. Embora o COVID-19 seja uma nova cepa do coronavírus, o processo de desenvolvimento de uma vacina ou medicamento poderia ter diminuído se pesquisas anteriores de P&D relevantes não tivessem sido descontinuadas. Durante os surtos de SARS-CoV e MERS, várias vacinas estavam no processo de desenvolvimento, mas os estudos acabaram sendo interrompidos porque as duas doenças foram rapidamente controladas por medidas governamentais, resultando no desaparecimento da urgência da situação.

Desde que o mercado de um medicamento para COVID-19 se tornou evidente nos últimos 3 meses, 200 medicamentos foram submetidos a ensaios clínicos, 10 em cada 100 vacinas estão em ensaios clínicos de fase I-II e US\$ 5,5 bilhões foram investidos na resposta à COVID-19 pelo setor público e filantrópico.





Sistema atual de P&D: desafios, melhorias e incentivos

O que está por trás dos atuais incentivos ao P&D

Várias razões levam a uma incompatibilidade entre as prioridades da indústria farmacêutica e a necessidade real:

Foco no lucro

O investimento em P&D é altamente dependente do lucro esperado. A receita da indústria farmacêutica depende dos preços e volumes adquiridos. Conseqüentemente, as empresas farmacêuticas são incentivadas a estabelecer os preços mais altos possíveis para maximizar os lucros [7,12]. Combinado com patentes que prolongam a exclusividade de mercado do produto e atrasam a concorrência de genéricos, esse sistema resulta em conseqüências indesejáveis: os pacientes não têm acesso ao medicamento se não puderem comprá-lo e os produtos que impactam populações ricas têm maior probabilidade de serem desenvolvidos, mesmo que existam tratamentos já disponíveis e o novo produto seja apenas ligeiramente diferente (exemplo: remédios similares) [7,13]. Há pouco incentivo para as empresas farmacêuticas desenvolverem produtos para doenças que não possuem grandes mercados ou que afetam populações com baixo poder aquisitivo (países de baixa e média renda). Os surtos são imprevisíveis, geralmente começam em países de baixa renda e podem não durar o suficiente para criar um mercado suficiente para um novo medicamento [3]. Além disso, o desenvolvimento de vacinas é oneroso, pois incorre em risco de falha de 94% [9] e geralmente custa até US \$ 1 bilhão em investimentos de capital [10]. Portanto, as empresas enfrentam alta incerteza e dados limitados ao avaliar a viabilidade de desenvolver produtos para doenças infecciosas emergentes que ainda não se transformaram em surtos de larga escala ou para doenças negligenciadas que afetam populações de baixa renda, e o custo de oportunidade de capital para empresas farmacêuticas é alto, pois eles podem investir os recursos para desenvolver novos produtos para mercados de alta renda [14].

Processos de P&D incompatíveis

Governmental and philanthropic R&D funding does not align well with typical R&D processes. Drug and vaccine development processes are lengthy and risky; scientists often reach dead ends with one investigation but discover leads to another promising product. Current R&D grants are often short-term (5 years), unpredictable and ear-marked to specific diseases, therefore not flexible enough to accommodate for the inherent fluidity of the drug development process[14].

The experiences with the Ebola, Zika and H1N1 outbreaks highlighted that public funding to support vaccine development in advance of the outbreak is limited, funding tends to be short-term and stop after the outbreak is over and often covers a limited portion of the development costs[9].

Incompatibilidade com as prioridades globais de saúde

R&D that is needed does not always reflect R&D that is undertaken. In 1990, a study demonstrated that only 10% of global R&D expenditure was allocated to diseases that comprise 90% of the global burden of preventable deaths; which is known as the “10/90” gap[7]. This mismatch is still relevant today; in 2016 low-income countries received only 0.01% of the global annual funds for R&D, while 85% of the grants were allocated to research in the U.S[15].

Ausência de um fórum global

The benefits and costs of R&D should be shared globally among nations. However, there is currently no such global forum that can coordinate global efforts, continuously map R&D priorities, and hold nations accountable for their fair share of early-stage R&D investments[7].

Avanços até o momento:

O estabelecimento do modelo de pesquisa e desenvolvimento da OMS e da coalizão para inovação em preparação para epidemias (CEPI)

2016

A OMS formou o Plano de P&D após convocar uma ampla coalizão global de cientistas e reguladores. O Plano de P&D da OMS é “um projeto global de estratégia e preparação que permite a rápida ativação das atividades de P&D durante epidemias” [16]. Sob o modelo de P&D, a OMS publica e atualiza anualmente uma lista de doenças infecciosas emergentes prioritárias para as quais há necessidade de P&D acelerada. As doenças são priorizadas com base na gravidade do risco à saúde pública e na falta ou insuficiência de contramedidas contra elas.

2017

pós o impacto esmagador da epidemia de Ebola, o CEPI foi estabelecido em 2017 como uma parceria global entre organizações públicas, privadas, filantrópicas e da sociedade civil. Sua missão é financiar, coordenar e acelerar o desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas emergentes e permitir o acesso a essas vacinas para pessoas afetadas por surtos [10]. O CEPI foi originalmente financiado pela Noruega, Japão e Alemanha, pela Fundação Bill & Melinda Gates e pelo Wellcome Trust, e até agora financiou oito dos principais ensaios para vacinas de COVID-19, atualmente em testes clínicos. O CEPI estima que o desenvolvimento de três vacinas para COVID-19 exigirá um investimento de US \$ 2 bilhões [17] e financiamento de todas as fontes disponíveis [18–20]

2018

O Plano de P&D da OMS incluía 8 patógenos: febre hemorrágica da Crimeia-Congo (CCHF), doença do vírus Ebola e doença do vírus de Marburg, febre de Lassa, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e síndrome respiratória aguda grave (SARS), Nipah e doenças henipavirais, febre do vale do Rift (RVF), zika e uma doença desconhecida “X” [21].

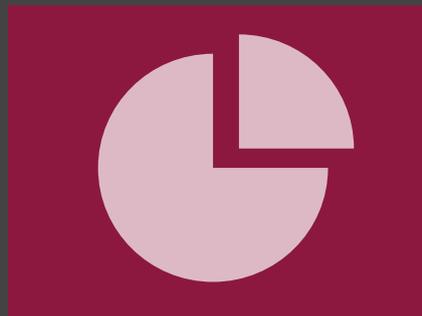
2019

Em dezembro de 2019, o CEPI havia se comprometido a investir até US \$ 706 milhões no desenvolvimento de vacinas. Isso inclui 19 candidatos a vacina contra seus patógenos prioritários (vírus da febre de Lassa, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, vírus de Nipah, Chikungunya, febre do Rift Valley) e três plataformas de vacina para desenvolver vacinas contra a Doença X, um patógeno novo ou imprevisto.



Financiamento de P&D

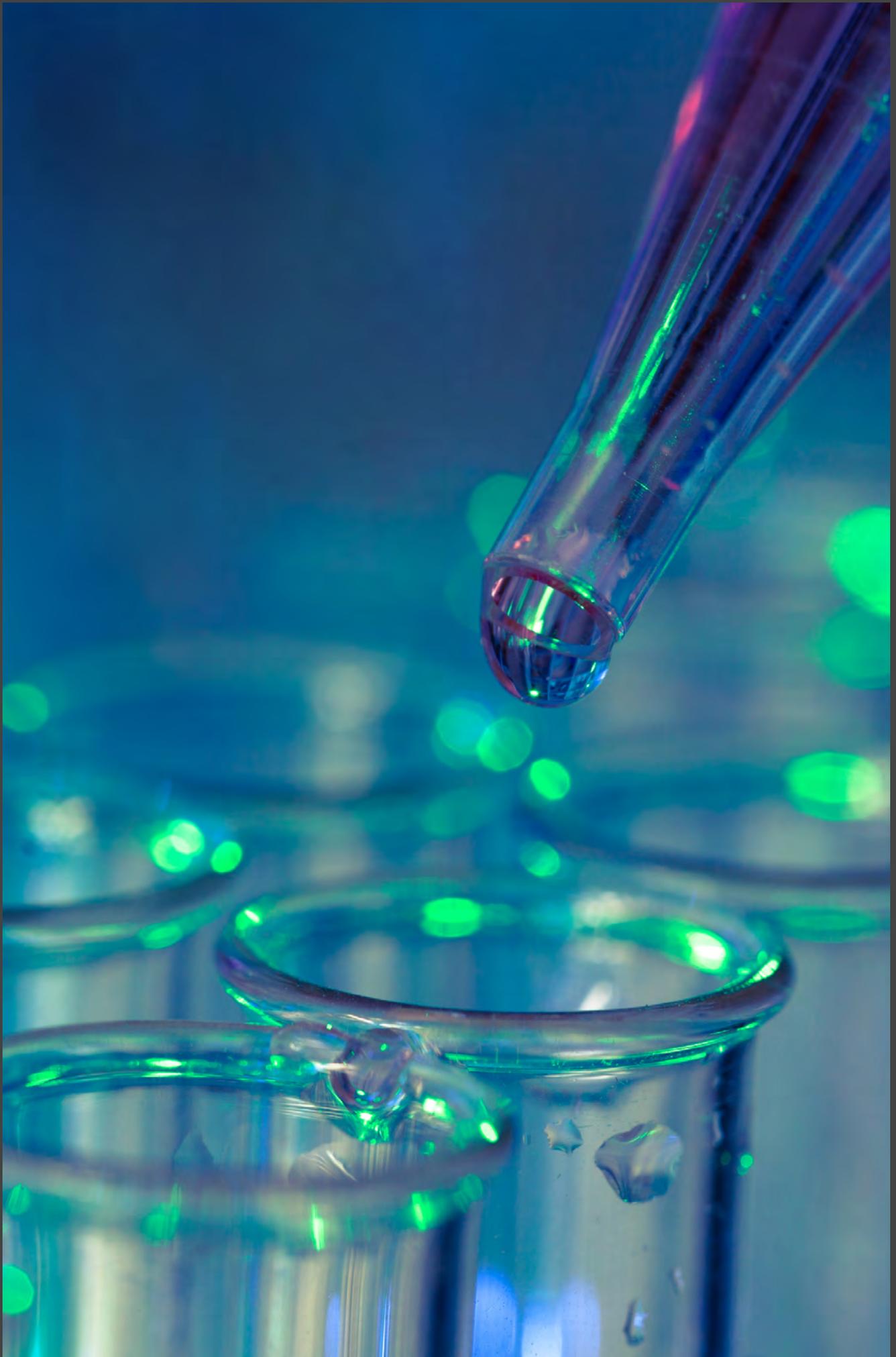
As doenças infecciosas negligenciadas que afetam principalmente os países em desenvolvimento e as doenças infecciosas emergentes compreendem mercados pouco atraentes para as empresas farmacêuticas e são amplamente financiadas por doadores filantrópicos.



Tradicionalmente, a maioria dos financiamentos de P&D é proveniente de duas fontes [14,18]: 1) governos (o NIH nos EUA, o Conselho de Pesquisa Médica na Grã-Bretanha e a Agência Nacional para Pesquisa Científica na França) concedem bolsas a pesquisadores acadêmicos para desenvolver a ciência básica em estágio inicial, 2) as empresas farmacêuticas privadas com fins lucrativos investem em moléculas promissoras e administram o produto através de ensaios clínicos adicionais até a aprovação e fabricação finais.

Portanto, o sistema atual depende fortemente de incentivos de mercado, com 60% de todo o financiamento de P&D proveniente de empresas com fins lucrativos [7]. Embora doadores públicos e filantrópicos contribuam para os 40% restantes do financiamento [7], são as empresas privadas que, em última análise, conduzem o produto através de ensaios clínicos de fase III que determinam se o produto chega ao mercado. Entre os fundos investidos nos patógenos do Plano de P&D da OMS, em 2016, a doença pelo vírus Ebola recebeu 43%, a doença pelo vírus Zika recebeu 32% e a SARS-CoV recebeu 8% [22], enquanto a pesquisa sobre infecção por coronavírus recebeu apenas 0,6% das doações [15].

No contexto de doenças negligenciadas, o setor privado oferece uma porcentagem consideravelmente menor: em 2018, as empresas farmacêuticas privadas contribuíram com apenas 17% do total de US\$ 5 bilhões investidos por todos os financiadores em P&D básico para doenças negligenciadas, enquanto o setor público e filantrópico as organizações contribuíram com 64% e 19%, respectivamente [3].



Incentivos de P&D orientados pelo mercado

Existem incentivos desse tipo para investir no desenvolvimento de produtos que podem não ter um mercado viável; no entanto, eles não abordam a questão inerente de vincular a motivação do investimento às receitas esperadas. Eles também não incluem controles de preços para garantir acesso acessível ao produto final.

Exemplos de incentivos fornecidos à indústria farmacêutica dos EUA para fomentar a pesquisa e o desenvolvimento:

- Evidências empíricas mostram que a oferta de crédito tributário para despesas de P&D aumenta o investimento privado em P&D [23]. O Crédito Tributário para Medicamentos Órfãos, um incentivo oferecido pela Lei de Medicamentos Órfãos dos EUA (ODA) para incentivar o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, foi bem-sucedido, embora com ressalvas que permitem às empresas manipular o sistema. Embora o número de aprovações de medicamentos órfãos da FDA nos EUA tenha aumentado de 1 para 503 em um período de 35 anos [24], a ODA também permitiu que as empresas procurassem status de órfão para medicamentos de grande sucesso que tratam condições muito comuns que afetam grandes populações de pacientes em vez de verdadeiras doenças raras, enquanto 90% das 7000 doenças raras ainda carecem de tratamento [25].
- O programa PRV (Priority Review Voucher), originalmente promulgado em 2007, permite que a FDA conceda uma PRV ao desenvolvedor de um medicamento ou vacina para uma doença negligenciada de uma população de baixa renda [26]. O PRV é avaliado em US\$ 100 milhões a US\$ 300 milhões e pode ser transferido para outro produto do mesmo portfólio da empresa ou para outra empresa para acelerar a revisão do FDA em 4 meses [14,27]. Entre 2007 e 2019, 31 PRVs foram concedidos pelo FDA, começando com um medicamento contra a malária [14]. A evidência sobre o sucesso da PRV é mista; vários estudos encontraram pouco efeito do PRV no investimento em P&D, e os pesquisadores alertaram sobre os riscos dos PRVs [27,28]. No entanto, um relatório recente do Government Accountability Office constatou que todas as empresas farmacêuticas pesquisadas no relatório consideravam o PRV como um critério na tomada de decisões sobre o desenvolvimento de medicamentos [29].



Embora incentivos direcionados ao mercado, como crédito tributário e PRV, alcancem ‘ganhos de curto prazo’, as evidências mostram que eles sofrem uma variedade de conseqüências não intencionais e não levam a melhorias sustentáveis [27,28]. Mais importante, eles não são suficientes para que as empresas farmacêuticas invistam no desenvolvimento de vacinas. É necessário um conjunto diferente de incentivos, separado do lucro esperado, para garantir um fluxo sustentável de P&D [13].

Incentivos alternativos para P&D

Mais de 40 incentivos foram identificados na síntese da literatura realizada, caracterizada tipicamente nas categorias “pull” e “push” [6,14,26,30-32]. Os mecanismos push ajudam a subsidiar o desenvolvimento inicial de produtos; as empresas recebem o incentivo independentemente de seu esforço de pesquisa e desenvolvimento resultar em um produto. Os mecanismos de pull garantem uma quantidade de receita para a empresa farmacêutica após o desenvolvimento do produto, garantindo que os investimentos sejam feitos apenas em P&D produtivo.

No contexto de pandemias, o problema com os incentivos push e pull é que os incentivos push anteriores não ajudaram a evitar o impacto do COVID-19 ou qualquer um dos surtos anteriores nas últimas duas décadas e os incentivos pull são limitados pela incapacidade de prever o tamanho do mercado antes da ocorrência do surto e pode ser um desperdício na ausência de um surto. Estruturas propostas anteriormente, que avaliaram a viabilidade de diferentes incentivos, enfatizaram os critérios do mercado: o incentivo deve melhorar o valor atual líquido geral para novos projetos, permitir maior participação da indústria privada e facilitar a cooperação e sinergias entre os participantes do mercado [26].

Três dos mecanismos mais promissores identificados na literatura foram os que atenderam à maioria desses critérios: Parcerias de desenvolvimento de produtos (push), grandes prêmios em dinheiro (pull), e antecipar compromissos de mercado (pull) (Anexo 1). Esses mecanismos podem ser usados como parte de uma abordagem abrangente para melhorar a proatividade do sistema de P&D na luta contra doenças infecciosas emergentes e futuras pandemias.

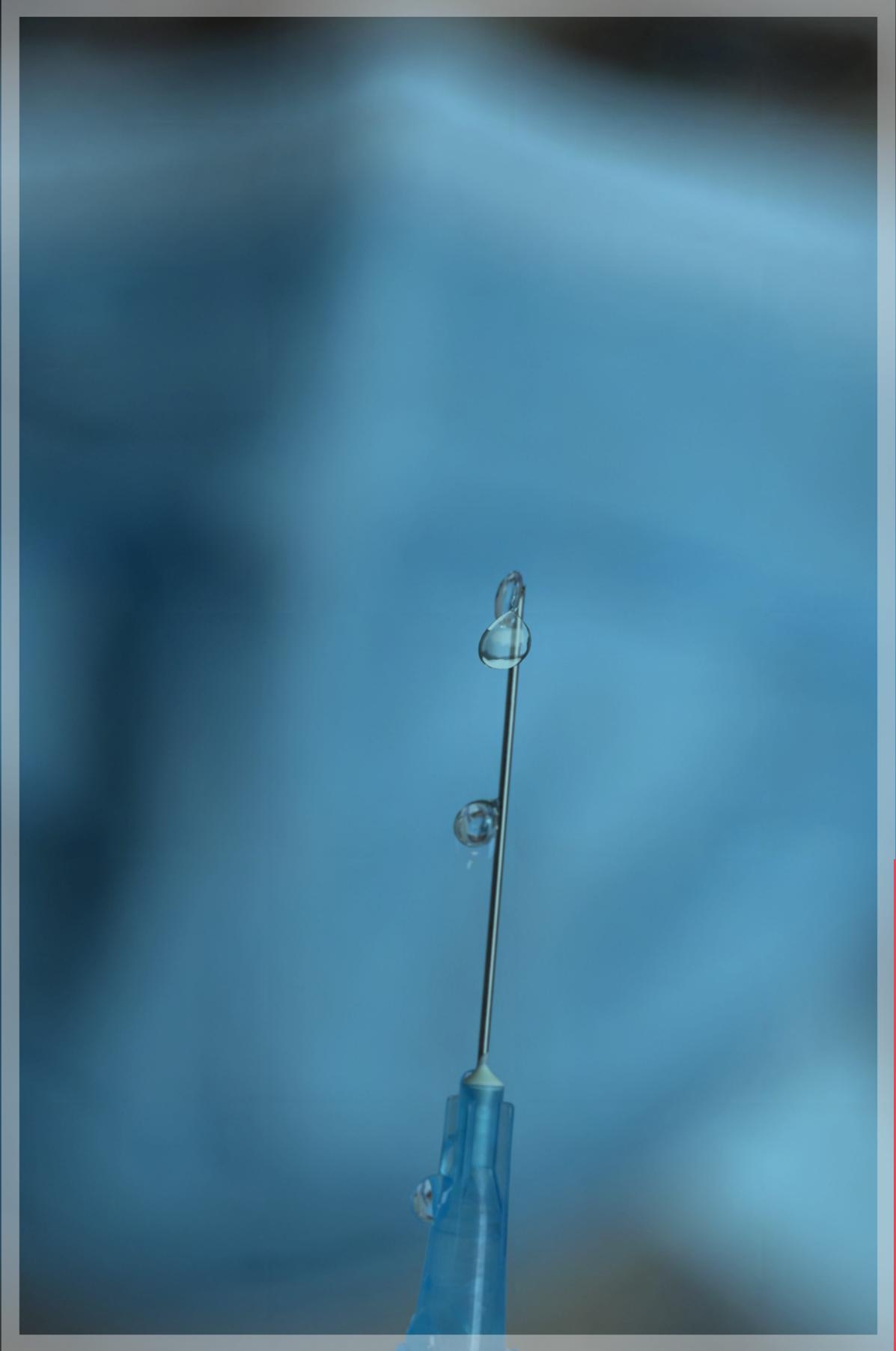


Recomendações

O atual modelo de P&D na indústria farmacêutica é altamente orientado pelo mercado e desalinhado com as necessidades de saúde pública. A pandemia do COVID-19 é uma oportunidade para estabelecer um novo sistema de financiamento de P&D sustentável para uma ampla gama de doenças infecciosas emergentes e negligenciadas [34-36].

A revisão da literatura revelou que a maioria dos estudos são evidências empíricas e descritivas sobre a eficácia de diferentes incentivos à P&D [6,14,26,30–32]. Nenhuma opção foi considerada superior a todas as outras – a maioria dos estudos recomendou a implementação de uma combinação de incentivos diferentes e complementares: impulsionar (push) mecanismos para subsidiar pesquisas em estágio inicial e trazer (pull) mecanismos para disponibilizar produtos ao mercado [6,26,33].





Universidades

- Investigar quais mecanismos push/pull são mais promissores no contexto de doenças infecciosas emergentes.
- Realizar entrevistas qualitativas com as principais partes interessadas, incluindo executivos farmacêuticos, para identificar e explorar as barreiras à implementação de mecanismos promissores.
- Realizar estudos quantitativos de modelagem econômica para estimar o impacto da implementação de intervenções promissoras.

Setor público

- As agências públicas de países de alta renda - o NIH nos EUA, o Conselho de Pesquisa Médica na Grã-Bretanha e a Agência Nacional para a Pesquisa Científica na França - devem continuar a investir em doações (mecanismos push) para subsidiar a pesquisa no estágio inicial e incentivar a participação de pequenas e médias entidades de biotecnologia e pesquisadores acadêmicos.
- Aumentar o financiamento público para grandes custos de ensaios clínicos administrados por grandes empresas farmacêuticas privadas.
- Expandir o financiamento público para importantes Parcerias para o Desenvolvimento de Produtos (PDPs) já estabelecidas - como o CEPI - para garantir um trabalho contínuo e sustentável em direção à P&D proativa de patógenos emergentes (mecanismo push).
- Oferecer prêmios e adiantamentos, em colaboração com organizações filantrópicas e organismos internacionais, para incentivar o desenvolvimento final de vacinas e terapêuticas parcialmente desenvolvidas [6] (mecanismo pull).

Indústria biotecnológica

- Priorizar os incentivos de pesquisa e desenvolvimento para a lista de patógenos emergentes do Plano de P&D da OMS.
- Investir em plataformas de resposta rápida e tecnologias inovadoras com o potencial de acelerar o desenvolvimento e a fabricação de vacinas e medicamentos contra patógenos previamente desconhecidos [37].





Organismos internacionais

- Promover um ambiente mais aberto e transparente para a pesquisa, mesmo que protegida pela propriedade intelectual [3], promovendo plataformas de fonte aberta de dados que facilitem a comunicação e o compartilhamento de tecnologias, dados e materiais [38]. Tais acordos compartilham riscos e reduzem a duplicação de esforços. A colaboração global de pesquisa para preparação para doenças infecciosas é um exemplo.
- Estabelecer e gerenciar contratos de licença aberta ou conjuntos de patentes voluntários para compartilhar direitos de fabricação de tecnologias pandêmicas. Exemplos incluem o pool de patentes de medicamentos e o recente Open COVID Pledge [39,40].
- Fortalecer o papel da OMS como convocador, para coordenar os esforços de desenvolvimento de P&D entre cientistas, financiadores, desenvolvedores e reguladores em todo o mundo.
- Fortalecer o Observatório Global da OMS sobre financiamento de P&D, que fornece uma plataforma útil para monitorar investimentos em financiamento de P&D, para facilitar ainda mais o compartilhamento de informações, estabelecimento de prioridades, prevenção de duplicação de erros e coordenação de vários mecanismos de financiamento de P&D globalmente [41].
- Considerar a possibilidade de estabelecer um “fundo comum” de doações de países e financiadores coordenados por uma entidade distinta que permita o compartilhamento de riscos e custos de P&D, além de ajudar a financiar prêmios ou promover compromissos de mercado. Entre os fundos combinados propostos estão um fundo global de P&D e um Fundo Global de Desenvolvimento de Vacinas [41].
- Garantir que todas as entidades de pesquisa cumpram os padrões estabelecidos nos roteiros da OMS para os patógenos prioritários.
- Promover pesquisa e desenvolvimento e capacitação em países de baixa e média renda, onde geralmente se originam doenças infecciosas emergentes.



Organizações filantrópicas

- Reforçar o investimento em parcerias para desenvolvimento de produtos existentes, como o CEPI, com base nos patógenos prioritários do Plano para P&D da OMS [21,42].
- Garantir mercados em países de baixa e média renda através de adiantamentos para medicamentos desenvolvidos em outros países em desenvolvimento, em vez de esperar que os países desenvolvidos ofereçam o que resta de seus produtos terapêuticos [6].
- Oferecer prêmios por patógenos prioritários para produtos finais produzidos em países de alta e baixa renda [6,41].
- Direcionar esforços de P&D de universidades, empresas e instituições públicas de pesquisa para lidar com todas as ameaças potenciais de patógenos.



Governos de países em desenvolvimento

- Compartilhar a responsabilidade com os países desenvolvidos, contribuindo para financiar organizações de P&D ou para reunir fundos. Esses orçamentos atribuídos devem ser obrigatórios, ainda que com base na capacidade de cada país [41].
- Convocar as entidades nacionais de pesquisa a investirem em pesquisas sobre doenças infecciosas emergentes, uma vez que essas geralmente surgem primeiro nos países de baixa e média renda [43].
- Coordenar os esforços locais de pesquisa e desenvolvimento para garantir sinergias [40].
- Incentivar o compartilhamento de dados e a variedade de patógenos entre instituições de pesquisa em um país [42].
- Endossar a vigilância e a notificação de novas doenças emergentes e possíveis surtos.



Anexo 1

Mecanismo	Parcerias para Desenvolvimento de Produtos (PDP): acordos colaborativos para partilhar os riscos e sucessos do R&D entre o setor público, as organizações filantrópicas e as empresas farmacêuticas privadas
Descrição e exemplos	<ul style="list-style-type: none"> • PDPs são organizações sem fins lucrativos que desempenham o papel de mediadores entre os setores público, privado e filantrópico [14,26]. • Os subsídios governamentais e filantrópicos fornecem financiamento para P&D para produtos específicos. O acordo geralmente obriga a empresa farmacêutica a fornecer o produto final a um preço acessível aos países em desenvolvimento. Historicamente, cada PDP se concentrou em uma doença negligenciada específica e trabalhou para levar o novo produto desde o início até a pesquisa pré-clínica e clínica, para que “a eficácia e a viabilidade da manufatura em larga escala sejam demonstradas tanto para empresas quanto para compradores de países em desenvolvimento”. • Um exemplo de sucesso é o projeto da vacina contra meningite, que apoiou o desenvolvimento da vacina e sua expansão nos países africanos [12]. Outros exemplos de PDPs incluem a Iniciativa Drug for Neglected Disease (DNDi), Medicines for Malaria Venture (MMV), a Aliança Global para o Desenvolvimento de Medicamentos para TB e a International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) [14,30]. • Essas parcerias já estão se formando na corrida para desenvolvimento de uma vacina COVID-19; A GSK está compartilhando sua tecnologia adjuvante com a Universidade de Queensland, na Austrália, financiada pelo CEPI [34].
Benefícios	<ul style="list-style-type: none"> • Os PDPs permitem ao financiador especificar a prioridade de P&D e orientar o desenvolvimento, reunir conhecimentos e apelar para pequenas empresas farmacêuticas que podem não ter capital suficiente [26,30]. • Os PDPs não dependem do tamanho do mercado do produto [26,30].
Riscos em potencial	<ul style="list-style-type: none"> • O risco financeiro recai fortemente sobre o financiador, além disso, coordenar e gerenciar os interesses de várias partes interessadas no PDP pode ser desafiador. • Os PDPs foram criticados por falta de transparência suficiente e estrutura clara de governança [26,30] e por investir na modificação de tratamentos existentes, em vez de inventar novos [30].
Incertezas relacionadas a futuras pandemias	<ul style="list-style-type: none"> • A aplicabilidade dos PDPs foi examinada principalmente no contexto de doenças negligenciadas existentes; não está claro quão bem eles funcionariam no contexto de futuras pandemias ainda não conhecidas. • Não está claro até que ponto as empresas farmacêuticas privadas se envolveriam se as políticas de acesso ampliado / equitativo dos PDPs ameaçassem os direitos de propriedade intelectual. Por exemplo, a política original de acesso equitativo do CEPI exigia que o CEPI tivesse acesso à propriedade intelectual preexistente usada no desenvolvimento da vacina para garantir que ela pudesse exercer seus direitos de “introdução” quando necessário (o direito de licenciar e usar a propriedade intelectual desenvolvido com fundos do CEPI para produção de vacinas). Esta disposição teve que ser revogada no final de dezembro de 2018 após a objeção da J&J, Pfizer e Takeda.

Mecanismo	Prêmio: recompensa em dinheiro de vários milhões pelo desenvolvimento de um novo produto
Descrição e exemplos	<ul style="list-style-type: none"> • Os prêmios têm sido frequentemente propostos como um mecanismo para recompensar o desenvolvimento de novos medicamentos ou vacinas que são terapeuticamente importantes, mas podem não ser comercialmente lucrativos [7,14,39,45]. • O prêmio seria pago apenas na condição da empresa disponibilizar a vacina a pacientes com custo baixo ou zero, e concorrentes genéricos poderiam entrar no mercado assim que o produto original fosse lançado [45]. • Os prêmios são particularmente atraentes no contexto de doenças negligenciadas ou na solução de problemas cientificamente desafiadores (por exemplo, prova de conceito para uma vacina contra a Aids) [7,14,45]. • Um prêmio pode ser um pagamento fixo concedido após a entrega do primeiro produto bem-sucedido ou uma série de prêmios por etapas incrementais pagos em várias etapas do processo de P&D [26]. • Alguns propuseram um prêmio de US\$ 500 por pessoa para uma vacina COVID-19; assumindo total adesão nos EUA, o custo total para o governo federal seria de US\$ 165 bilhões, menos de 3,5% do orçamento federal [46].
Benefícios	<ul style="list-style-type: none"> • Um prêmio permite que os financiadores direcionem a agenda de P&D, recompensa apenas produtos de sucesso e apresenta um forte incentivo para que os desenvolvedores de medicamentos levem um produto até os ensaios clínicos de fase III [12,45]. • Na ausência de direitos de patente de monopólio durante uma pandemia, grandes prêmios em dinheiro compensam o desincentivo das empresas farmacêuticas de investir em uma vacina [2]. • Os prêmios podem não exigir mudanças substanciais na infraestrutura regulamentar [26]; em 2010, o Congresso dos EUA aprovou legislação (15 competições de prêmios do Código dos EUA, § 3719.) para agências federais realizarem competições de prêmios e, desde então, mais de 1000 competições de prêmios no valor de mais de US\$ 300 milhões foram desenvolvidas [46].
Riscos em potencial	<ul style="list-style-type: none"> • Há dificuldade em pré-especificar o produto e definir a quantidade apropriada; idealmente, seria baseado no valor terapêutico do produto [12,45]. • A maior parte do risco é suportada pelo desenvolvedor do medicamento, portanto, pode deixar de fora as pequenas empresas farmacêuticas que não possuem os fundos iniciais para iniciar o processo de P&D [26].
Incertezas relacionadas a futuras pandemias	<ul style="list-style-type: none"> • Dadas as enormes incertezas relacionadas às futuras pandemias e o alto risco de falha no desenvolvimento de vacinas, não está claro como as empresas farmacêuticas percebem o valor potencial dos prêmios e quais são suas barreiras para a adoção.

Mecanismo	Compromissos de adiantamento do mercado (AMC): um contrato para compra do produto mediante desenvolvimento bem-sucedido a um preço pré-determinado
Descrição e exemplos	<ul style="list-style-type: none"> • Um AMC representa um acordo no qual um financiador garante ao fabricante do medicamento que ele comprará o produto a um preço pré-estabelecido [14,26,30] assim que o produto for desenvolvido com sucesso. • Usando AMCs financiados pela Fundação Gates e parceiros, duas vacinas pneumocócicas foram desenvolvidas e entregues a mais de 183 milhões de crianças em 59 países [46]. • A Aliança Global para Vacinas (GAVI) depende fortemente das AMCs para fornecer medicamentos a países de baixa renda a preços com desconto [47].
Benefícios	<ul style="list-style-type: none"> • Os AMCs minimizam o risco para o desenvolvedor de medicamentos, garantindo um mercado viável mínimo [26,48]. • Os AMCs fornecem às empresas farmacêuticas uma sensação de segurança, garantindo acesso ampliado aos pacientes necessitados [26,48]. • O pagamento é feito apenas quando um produto de sucesso é desenvolvido, minimizando o risco de falha do financiador [26,48].
Riscos em potencial	<ul style="list-style-type: none"> • Semelhante aos prêmios, o desafio está em determinar as especificações do produto final antecipadamente - o que é especialmente desafiador no contexto de futuras pandemias - e em estabelecer o preço apropriado - muito baixo seria insuficiente para estimular as empresas a desenvolver o medicamento e muito alto pode ser um uso ineficiente de recursos [26,48]. • Os AMCs assumem que as empresas possuem o financiamento inicial necessário para desenvolver o medicamento, o que geralmente não é o caso das pequenas empresas farmacêuticas [26,48]. • Embora os AMC garantam um preço de compra, elas normalmente não garantem um volume de compra, o que deixa as empresas farmacêuticas parcialmente dependentes do volume de vendas para garantir a maximização do lucro [26].
Incertezas relacionadas a futuras pandemias	<ul style="list-style-type: none"> • É necessário um entendimento mais profundo para formular AMCs para desenvolver produtos para doenças que ainda não surgiram. • É necessária mais clareza sobre os tipos de tecnologias para as quais os AMCs seriam apropriadas, por exemplo, estabelecendo maneiras de prever quais patógenos animais têm maior probabilidade de produzir doenças zoonóticas, plataformas que acelerariam o desenvolvimento e teste de vacinas e produtos terapêuticos que poderiam funcionar para uma grande variedade de doenças [49].



Referências

1. Axelrod J. Coronavirus may infect up to 70% of world's population, expert warns. Available from: <https://www.cbsnews.com/news/coronavirus-infection-outbreak-worldwide-virus-expert-warning-today-2020-03-02/>. [Accessed April 29, 2020].
2. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. [Accessed April 29, 2020].
3. Amin T, Malpani R. Covid-19 has exposed the limits of the pharmaceutical market model. Available from: <https://www.statnews.com/2020/05/19/covid-19-exposed-limits-drug-development-model/>. [Accessed April 29, 2020].
4. National Institutes of Health (NIH). Neglected Diseases. Available from: https://rarediseases.info.nih.gov/files/neglected_diseases_faqs.pdf. [Accessed April 29, 2020].
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neglected Tropical Diseases. Available from: <https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/index.html>. [Accessed April 29, 2020].
6. Mueller-langer F. Neglected infectious diseases : are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting drug development research ? *Heal Econ Policy Law* 8. 2013;8(January):185-208. doi:10.1017/S1744133112000321
7. Viergever RF. The mismatch between the health research and development (R&D) that is needed and the R&D that is undertaken: an overview of the problem, the causes, and solutions. *Glob Health Action*. 2013;6(22450). doi:10.3402/gha.v6i0.22450
8. Johns Hopkins Medicine. Emerging Infectious Diseases. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/emerging-infectious-diseases>. [Accessed April 29, 2020].
9. Billington J, Deschamps I, Erck SC, et al. Developing Vaccines for SARS-CoV and Future Epidemics and Pandemics: Applying Lessons from Past Outbreaks. *Heal Secur*. 2020;18(3). doi:10.1089/hs.2020.0043
10. Bernasconi V, Kristiansen PA, Whelan M, et al. Developing vaccines against epidemic-prone emerging infectious diseases. 2020;(November 2019):65-73. doi:10.1007/s00103-019-03061-2
11. Cohen R. To Develop a Covid-19 Vaccine, Pharma and the Federal Government Will Have to Break Old Patterns. Available from: <https://theintercept.com/2020/03/27/us-government-vaccines-big-pharma/>. [Accessed April 29, 2020].
12. Hollis A, Hollis A. Sustainable Financing of Innovative Therapies : A Review of Approaches. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(10):971-980. doi:10.1007/s40273-016-0416-x
13. Haider N, Hollis A, I. JL. Delinkage Proposals and the Measurement of Health Benefits. *Whittier Law Rev*. 2014;38(3):349-362.
14. Hecht R, Wilson P, Palriwala A. Improving Health R& D Financing For Developing Countries: A Menu Of Innovative Policy Options. *Health Aff*. 2009;28(4):974-985. doi:10.1377/hlthaff.28.4.974
15. World Health Organization. Investments on grants for biomedical research by funder, type of grant, health category and recipient; 2020.
16. World Health Organization. WHO Research and Development Blueprint Evaluation of ideas for potential platforms to support development and production of health technologies for priority infectious diseases with epidemic potential; 2016.
17. Yamey G, Schäferhoff M, Pate M, Chawla M, Ranson K, Zhao F, Hatchett R WR. Funding the Development and Manufacturing of COVID-19 Vaccines: Background Paper for the World Bank/CEPI Financing COVID-19 Vaccine Development Consultation on February 20, 2020; 2020.
18. Moon S, Bermudez J, 't Hoen E. Innovation and Access to Medicines for Neglected Populations: Could a Treaty Address a Broken Pharmaceutical R&D System? *PLoS Med*. 2012;9(5):e1001218. doi:10.1371/journal.pmed.1001218
19. Médecins Sans Frontières (MSF). Access to medicines in depth Access Campaign. Available from: <https://www.msf.org/access-medicines-depth-access-campaign>. [Accessed April 14, 2020].
20. Médecins Sans Frontières (MSF). Stimulating research in the most neglected diseases. Available from: <https://www.msf.org/stimulating-research-most-neglected-diseases>. [Accessed April 14, 2020].
21. World Health Organization. WHO Research and Development Blueprint 2018 Annual Review of Diseases Prioritized under the Research And Development Blueprint; 2018.
22. World Health Organization. Number of grants for biomedical research by funder, type of grant, duration and recipient; 2019.
23. Becker B. Public R&D Policies and Private R&D Investment: A Survey of the Empirical Evidence. *J Econ Surv*. 2015;29(5):917-942. doi:10.1111/joes.12074
24. IQVIA Institute for Human Data Science. Orphan Drugs in the United States- Growth Trends in Rare Disease Treatments; 2018.

25. Padula W V, Parasrampur S, Socal M, Anderson G. Is the Orphan Drug Act Being used as a Loophole to Extend Periods of Drug Exclusivity? *Value Heal*. 2018;21:S89. doi:10.1016/j.jval.2018.04.603
26. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69(August 2015):73-88. doi:10.1038/ja.2015.98
27. Kesselheim AS. Drug Development for Neglected Diseases — The Trouble with FDA Review Vouchers. *N Engl J Med*. 2008;359(19):1981-1983.
28. Hwang TJ, Bourgeois FT, Franklin JM, Kesselheim AS. Impact of the priority review voucher program on drug development for rare pediatric diseases. *Health Aff*. 2019;38(2):313-319. doi:10.1377/hlthaff.2018.05330
29. United States Government Accountability Office. *FDA's Priority Review Voucher Programs*; 2020.
30. Aerts C, Sunyoto T, Tediosi F, Sicuri E. Are public-private partnerships the solution to tackle neglected tropical diseases ? A systematic review of the literature. *Health Policy (New York)*. 2017;121(7):745-754. doi:10.1016/j.healthpol.2017.05.005
31. Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, Hafen R, Brouwer KC, Lee DE. Emerging and Reemerging Neglected Tropical Diseases : a Review of Key Characteristics , Risk Factors , and the Policy and Innovation Environment. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):949-979. doi:10.1128/CMR.00045-14
32. Rothe C. Critical analysis of potentially new ways to the financing of new and expensive medicines. Available from: <https://www.europubhealth.org/journal-articles-posters/487-critical-analysis-of-potentially-new-ways-to-the-financing-of-new-and-expensive-medicines>. [Accessed April 14, 2020].
33. Harris E. Addressing the needs of Canadians with rare diseases : an evaluation of orphan drug incentives. *J Law Biosci*. 2018;5(3):648-681. doi:10.1093/jlb/lisy019
34. Reuters. British drugmaker GSK to collaborate with CEPI in effort to develop coronavirus vaccine. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-china-health-gsk-vaccine-idUSKBN1ZX009>. Published 2020. [Accessed April 14, 2020].
35. Hoehn E. Coronavirus: The Latest Problem Big Pharma Won't Solve. Available from: <https://www.barrons.com/articles/coronavirus-the-latest-problem-big-pharma-wont-solve-51581078600>. [Accessed April 14, 2020].
36. Posner G. Opinion | Big Pharma May Pose an Obstacle to Vaccine Development. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/03/02/opinion/contributors/pharma-vaccines.html>. [Accessed April 14, 2020].
37. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *NEJM*. 2020;382(21):1969-1973.
38. Hotez P, Cohen R, Mimura C, Yamada T, Hoffman SL. Strengthening Mechanisms to Prioritize , Coordinate , Finance , and Execute R & D to Meet Health Needs in Developing Countries. *National Academy of Medicine*. 2013.
39. Hillman J. Drugs and Vaccines Are Coming—But to Whom?. Available from: <https://www.foreignaffairs.com/articles/world/2020-05-19/drugs-and-vaccines-are-coming-whom>. [Accessed April 14, 2020].
40. Lustig S. Covid-19 vaccines for the world- can we do it, and how? Available from: <https://www.heidi.news/geneva-solutions/covid-19-vaccines-for-the-world-can-we-do-it-and-how>. [Accessed April 14, 2020].
41. World Health Organization. *An R & D Blueprint for action to prevent epidemics: Funding & coordination models for preparedness and response*; 2016.
42. Billington J, Deschamps I, Erck SC, et al. Developing Vaccines for SARS-CoV-2 and Future Epidemics and Pandemics: Applying Lessons from Past Outbreaks. *Heal Secur*. 2020. doi:<https://doi.org/10.1089/hs.2020.0043>
43. World Health Organization. *Outcome Document Financing of R&D Preparedness and Response to Epidemic Emergencies*; 2015.
44. Wellcome Trust. *Advancing Epidemics R&D to Keep up with a Changing World: Progress, Challenges and Opportunities*; 2019.
45. Love J, Hubbard T. Prizes for Innovation of New Medicines and Vaccines. *Ann Heal Law*. 2009;18(2):155-i.
46. Hemel D, Ouellette LL. Want a Coronavirus Vaccine, Fast? Here's a Solution. Available from: <https://time.com/5795013/coronavirus-vaccine-prize-challenge/>. [Accessed April 14, 2020].
47. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F MK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2020;2019(20):2019-2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30763-7
48. Mattina C. Aetna Becomes Latest Insurer to End Prior Authorization for Opioid Treatment. Available from: <https://www.ajmc.com/newsroom/aetna-becomes-latest-insurer-to-end-prior-authorization-for-opioid-treatment>. [Accessed April 14, 2020].
49. Burrell R. The COVID-19 Pandemic and the Challenge for Innovation Policy. *North Irel Leg Q*. 2020:1-7.



Knowledge to Policy (K2P) Center
Faculty of Health Sciences
American University of Beirut
Riad El Solh, Beirut 1107 2020
Beirut, Lebanon
+961 1 350 000 ext. 2942-2943
www.aub.edu.lb/K2P
K2P@aub.edu.lb

Siga-nos
Facebook [Knowledge-to-Policy-K2P-Center](#)
Twitter [@K2PCenter](#)

Knowledge
to Policy
Center 