Parque Tecnológico da UFRJ

Reunião Técnica FIOCRUZ

- Auditório do POLO DE BIOTECNOLOGIA
- 16 de maio 2019

Av. Carlos Chagas Filhos, 791, Cidade Universitária. Rio de Janeiro-RJ

Brazil – 2001 (Inovação em Saúde)

Problemas

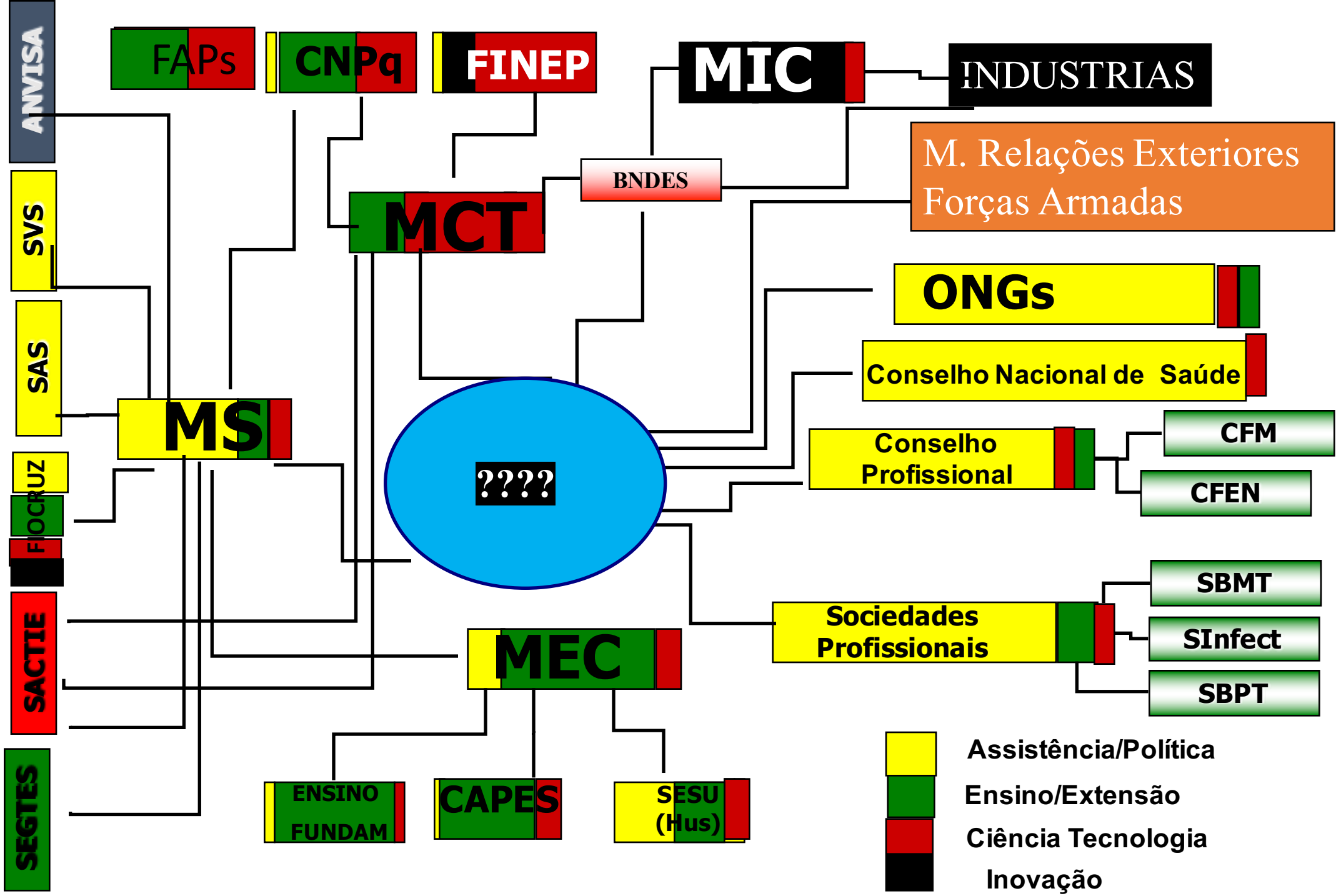
- Há baixa competitividade internacional do setor privado em biotecnologia
- Baixa inserção de Universidades no Complexo Industrial da Saúde e interação com Sistema Único de Saúde
- Baixa disponibilidade de profissionais para atuar no mercado (descompasso com perfil de egressos nas Universidades)
- Dificuldades no Sistema Regulatório (CONEP, ANVISA)
- Sistema Único de Saúde não prioriza a interação com a Academia, e não priorizam Gestão do Sistema de Qualidade (raros Laboratórios públicos na área da Saúde detém certificação por mecanismos competentes (INMETRO). Ausência de recursos

GDP list, available at: http://en.wikipedia.org/wikl/List_of_countries_by_GDP_(nominal

REDE TB 2001

Problema na Área de Pesquisa e Inovação em Saúde / Tuberculose

Ausência de Interlocução entre atores chaves na Pesquisa e Inovação em Saúde -

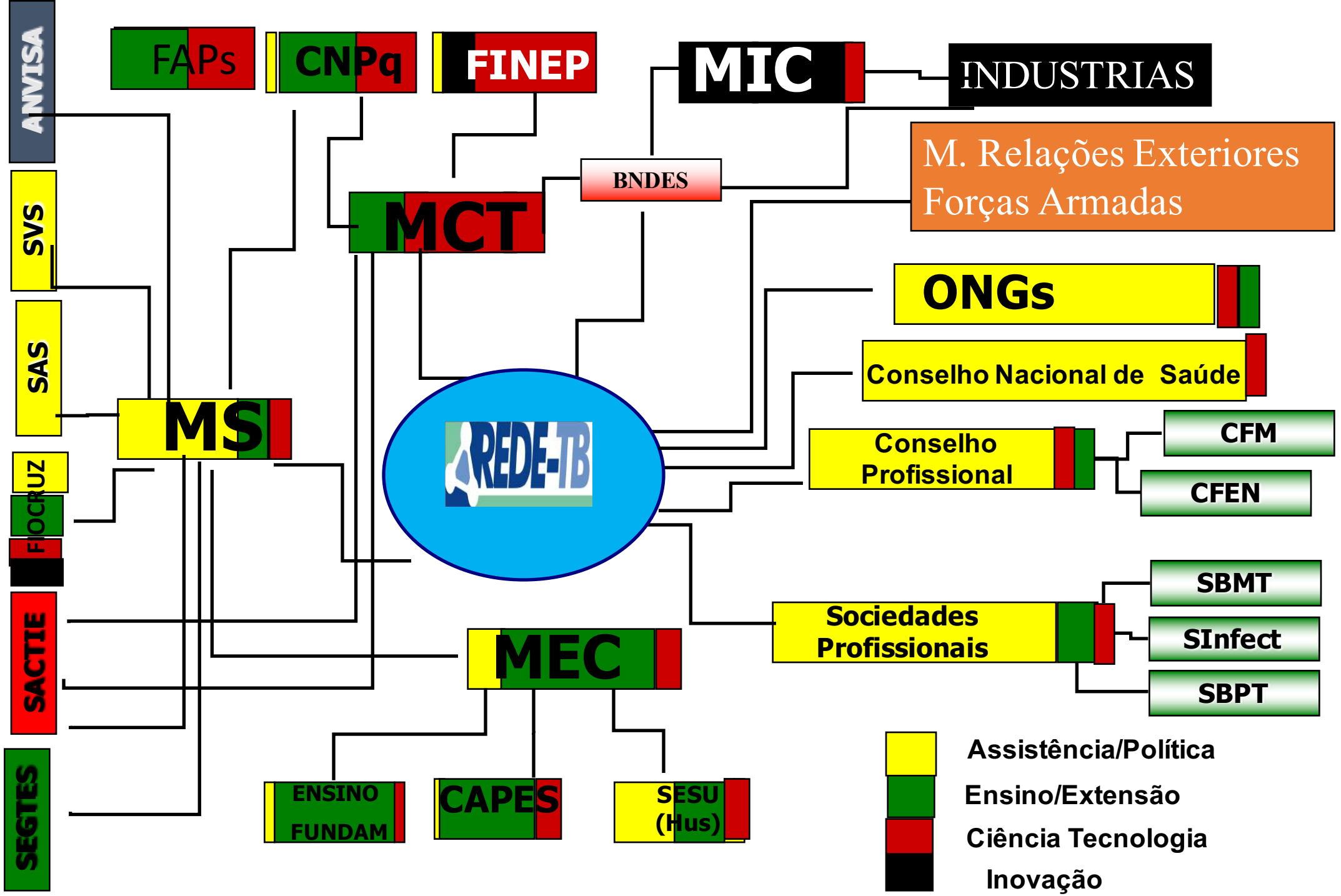

ANVISA
FAPs
CNPq
FINEP
MIC
INDUSTRIAS
M. Relações Exteriores
Forças Armadas
SVS
BNDES
MCT
ONGs
SAS
Conselho Nacional de Saúde
MS
????
Conselho Profissional
CFM
CFEN
FIOCRUZ
SBMT
Sociedades Profissionais
SACTIE
SInfect
MEC
SBPT
SEGTES
ENSINO FUNDAM
CAPES
SESU (Hus)
Assistência/Política
Ensino/Extensão
Ciência Tecnologia
Inovação

2001

Solução

- criação de uma Associação de Pesquisadores e Instituições de Pesquisa de âmbito Nacional – Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose –

- CNPJ
- Estatuto Social
- Auditorias Financeiras Nacionais e Internacionais


ANVISA
FAPs
CNPq
FINEP
MIC
INDUSTRIAS
M. Relações Exteriores
Forças Armadas
SVS
BNDES
MCT
ONGs
SAS
Conselho Nacional de Saúde
MS
REDE-TB
Conselho Profissional
CFM
CFEN
FIOCRUZ
SBMT
Sociedades Profissionais
SACTIE
MEC
SInfect
SBPT
SEGTES
ENSINO FUNDAM
CAPES
SESU (Hus)
Assistência/Política
Ensino/Extensão
Ciência Tecnologia
Inovação

REDE TB 2002

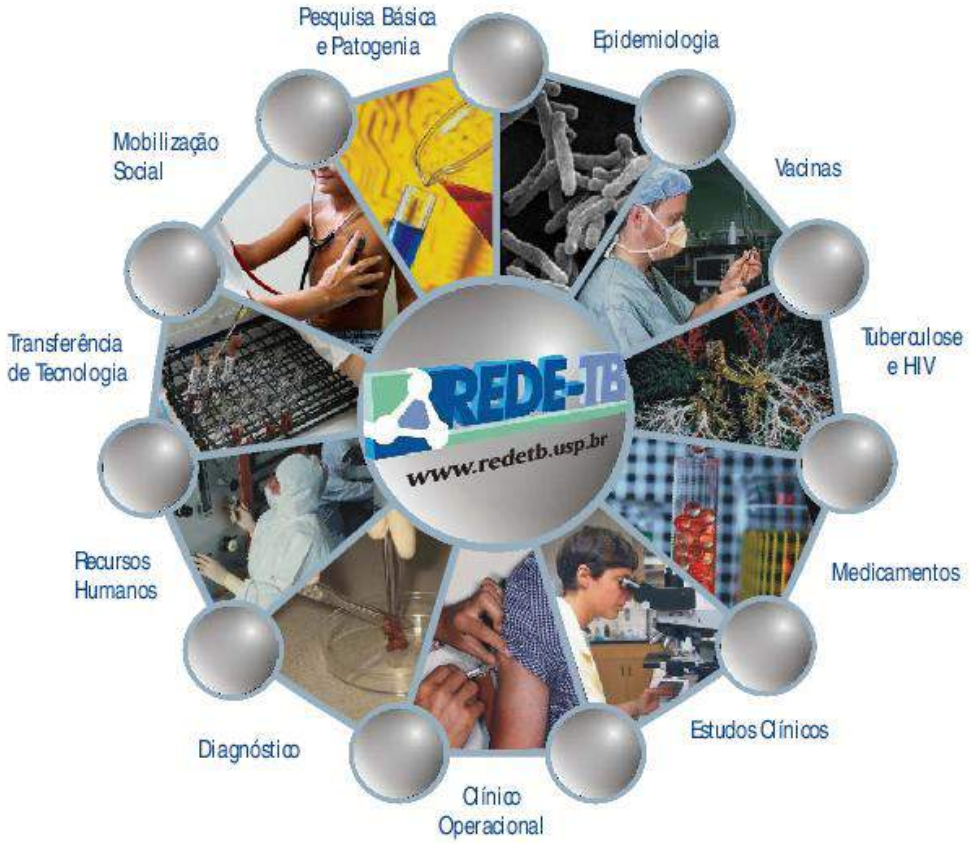
Diferenciais

- Ações multisetoriais abordando o “continuum” da Pesquisa incluindo ONGs, Governo, Indústrias e pesquisadores em todas as regiões do país

Equipe

- Pesquisadores /Instituições de Pesquisa
- Áreas de Coordenação – definidas I Workshop Nacional 2002 -RJ

Áreas Coordenação

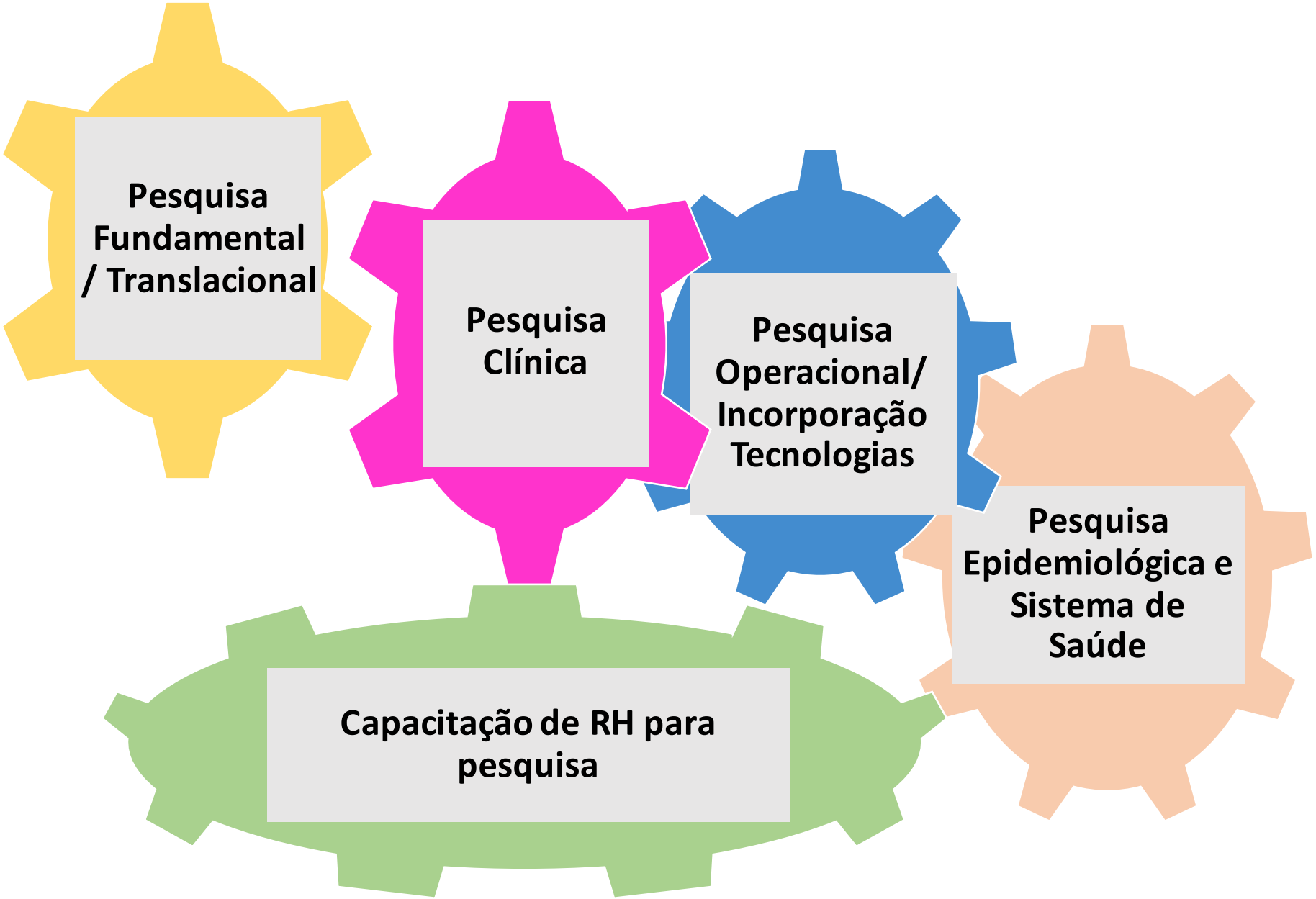


Grupos de Pesquisa

REDE TB

- Competências / Base tecnológica

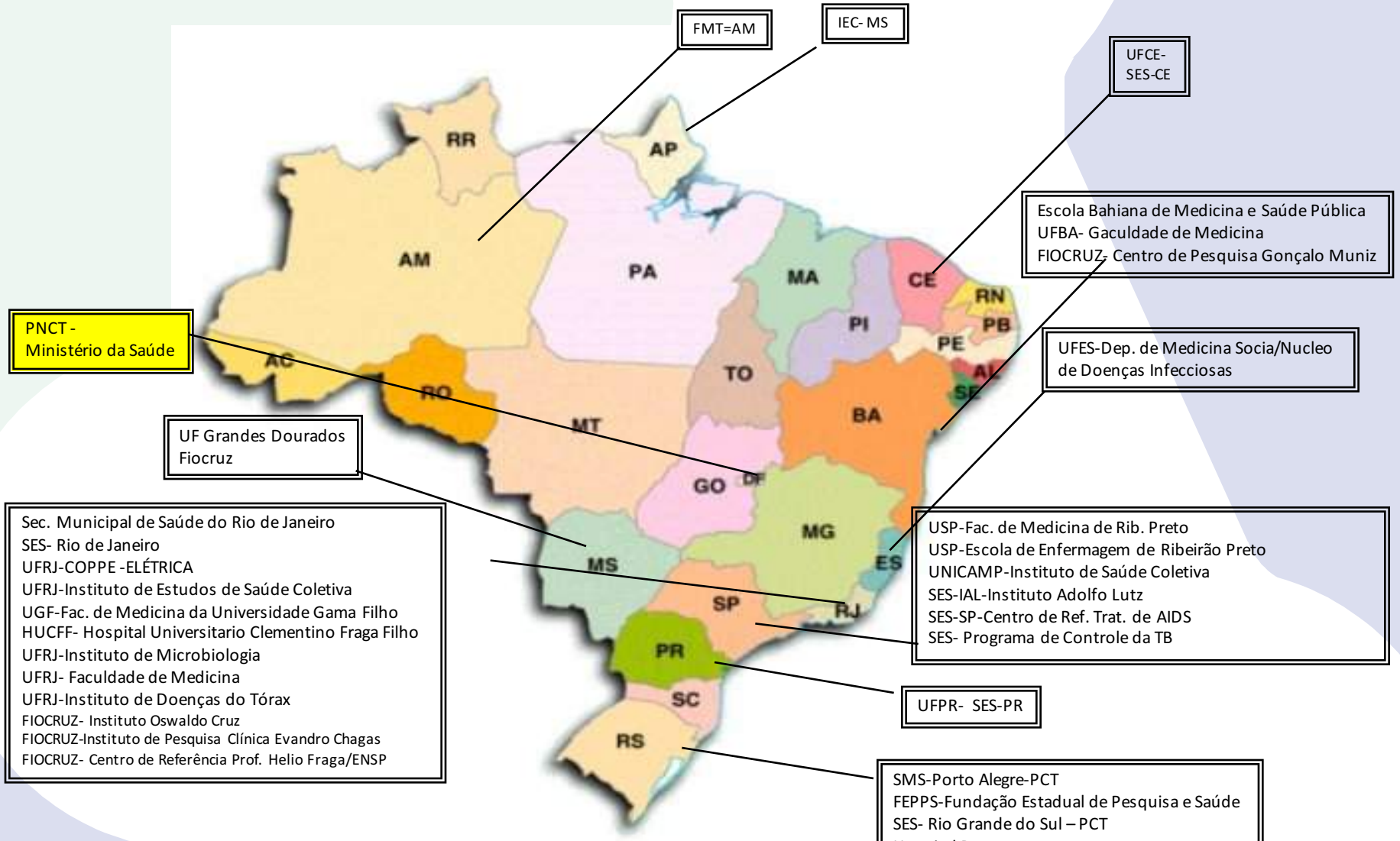
Plataformas de Pesquisa da Rede TB



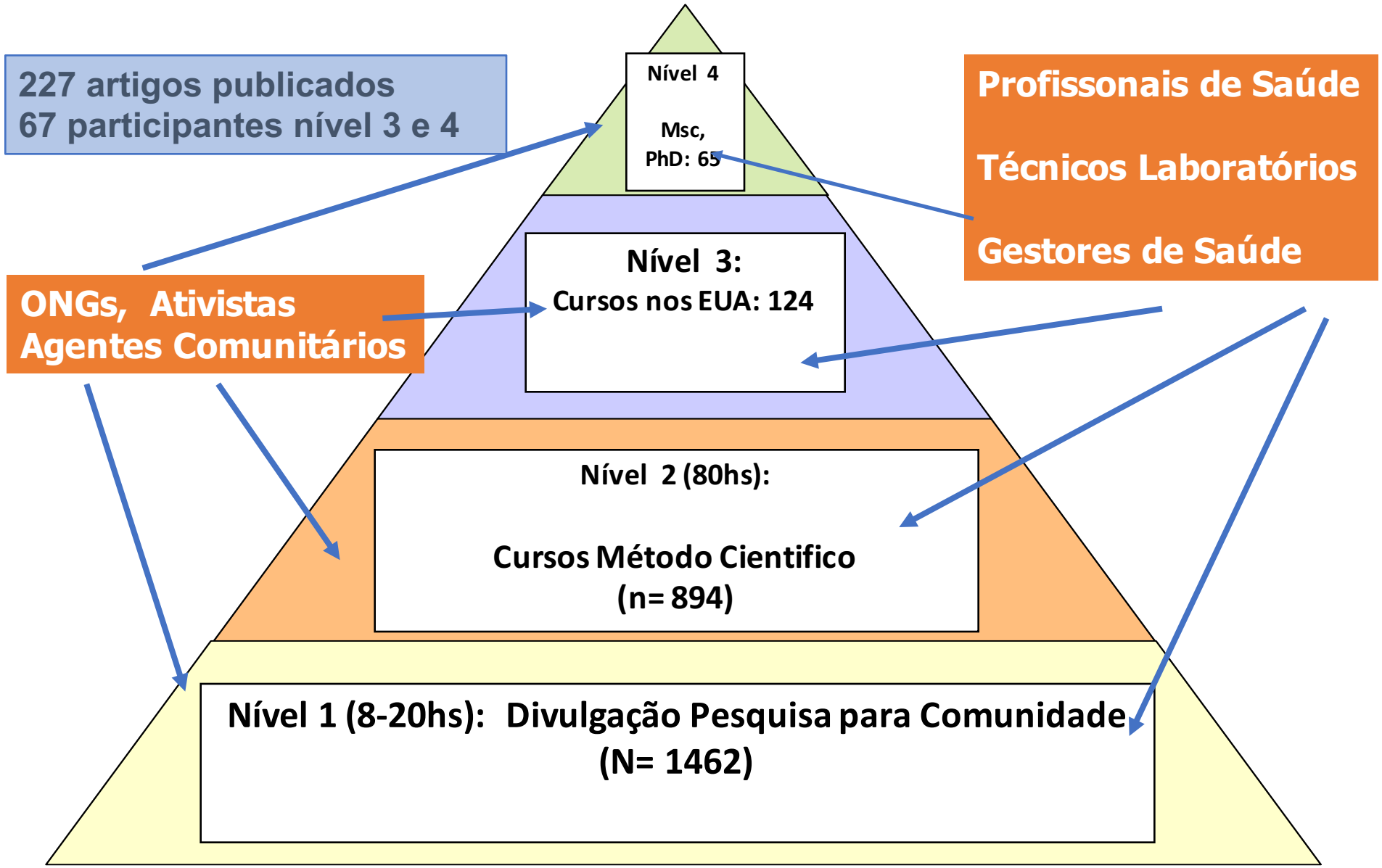
Atividades da REDE- TB

- Capacitação de Recursos Humanos do SUS para Pesquisa (2002-2015) – auxílio MS/MEC e NIH

Capacitação de Recursos Humanos do SUS para Pesquisa em TB – 2002-2015



Participantes Projeto Capacitação Pesquisa – REDE- TB
Out 2005/Julho 2015: 2545



Atividades da REDE-TB

- Pesquisa Básica, Translacional, Clínica, Operacional – Desenvolvimento, Validação, Eficácia, Efetividade e Impacto Econômico de novos fármacos, novas vacinas, novos testes diagnósticos em diferentes regiões do país

  - Instituto do Milênio I, II, III (2001-2008)
  - Instituto Nacional de Ciência Tecnologia e TB (2009-2018)
  - Auxílio financeiro NIH, União Européia e Órgãos de fomento nacionais

Portfolio REDE TB (2001-2015)

REDE-TB

Pesquisa Fundamental

- New PPD
- Bacfil (manual)
- MLPA
- Proteomic and lipidomic plataform
- Fusion Proteins
- BioMarkers
- New drugs
- Mucosal rBCG Moreau RDJ Vaccine
- Auxotrophic MTB vaccine
- INCT-TB Inst Milenio
- Research Training

Pesquisa Translacional

- New PPD
- Kit SIRE Nitratase
- Q3 /Real time PCR
- Bacfil automated
- TB sprint plus
- MLPA
- Detect MDRTB
- 45 lidipic fractions 5 Fusion proteins
- New drugs (IQG 607)
- INCT-TB Inst Milenio
- Report Project (NIH)
- Research Training

Pesquisa Clinica

- Linezolid/Levo/Gati/Moxi PK and EBA studies
- Moxifloxacin trials for active TB
- TMC 207 trial -MDR-TB
- Rifabutine and RIF trials fo LTBI
- STAND (PAMZ) Trial
- Detect-TB kit study (with brazilian industry)
- INCT-TB Inst Milenio
- Report Project (NIH)
- Research Training

Pesquisa Epidemiológica-Operacional – Sistema Saúde

Novos Testes diagnósticos

- RIF vs INH for LTBI
- Xpert vs AFB for TB
- MGIT vs LPA vs Xpert - MDRTB
- MGIT vs LJ for DSTB
- Detect-TB kit /Clinical Score

Efetividade Ações PNCT

- Primary Health Care Level
- Vulnerable Populations
- Pediatric TB /DR/MDR-TB
- TB and co-morbidities
- Research Training

Long Term Projects

Medium term projects

Short term projects

Medium term projects

Discovery (S LS LO) → Preclinical → Clinical → Access to Patients

Atividades da Rede TB

- Pesquisa Operacional e Sistema de Saúde – Impacto dos diferentes níveis de Atenção a Saúde no controle de TB, em diferentes regiões do país

  - Foco na análise da interação entre dados secundários inseridos nos sistemas de informação (utilizados pelos gestores) e dados primários (entrevistas de pacientes, gestores, profissionais de saúde em cidades, de diferentes regiões do país.

Rede´s Mission

Support

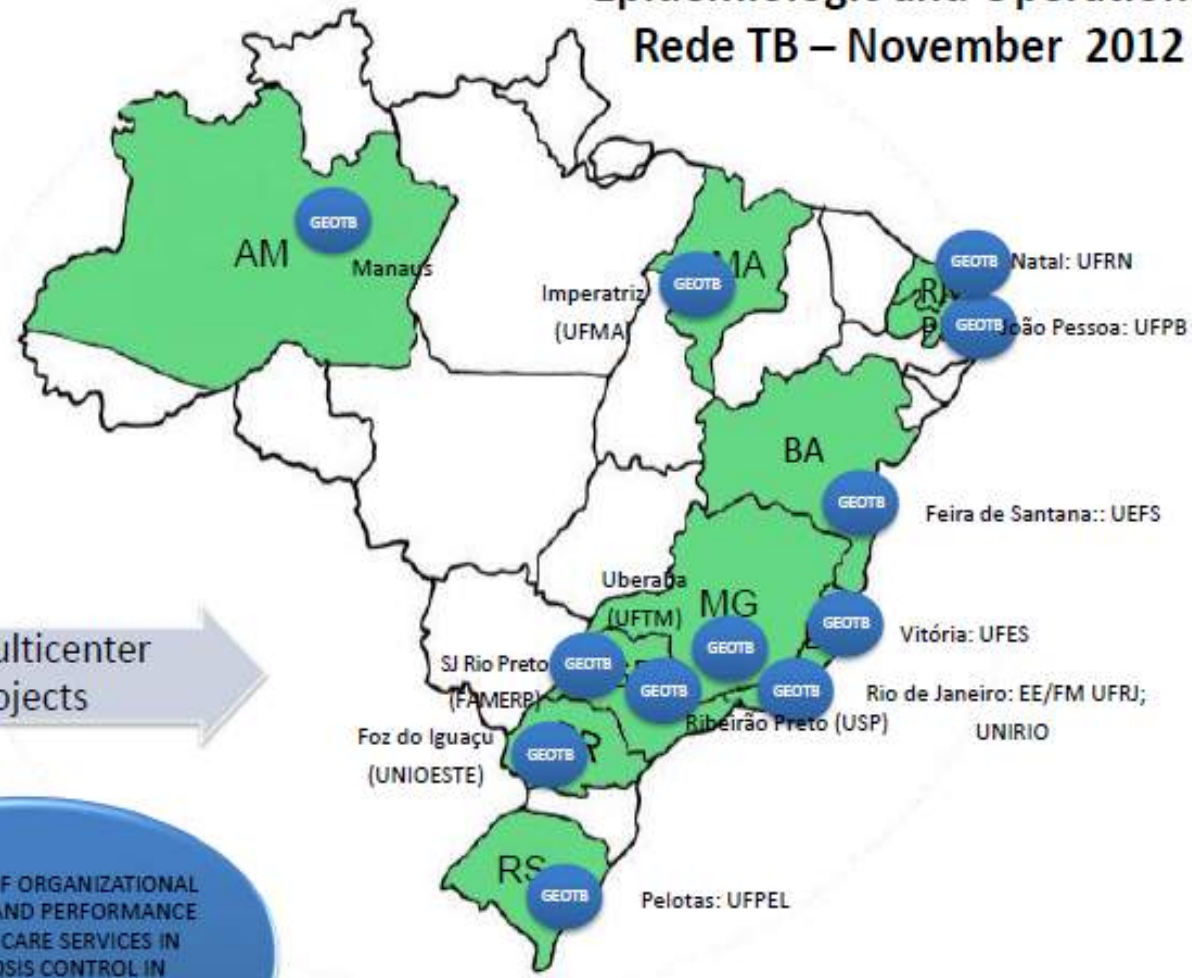
Participants

Infrastructure

AREA

Pesquisa Operacional e Sistema de Saúde

Institutions involved in the Epidemiologic and Operational Rede TB – November 2012



Multicenter projects

EVALUATION OF ORGANIZATIONAL DIMENSIONS AND PERFORMANCE OF PRIMARY CARE SERVICES IN TUBERCULOSIS CONTROL IN BRAZIL (Decit CNPQ Notice No. 25/2006)

Impacto da Descentralização das Ações de TB para Atenção Primária em Saúde **(USO DADOS PRIMÁRIOS)**

Villa *et al. BMC Health Services Research* 2011, **11**:241
http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/241

BMC Health Services Research

RESEARCH ARTICLE Open Access

Health services performance for TB treatment in Brazil: a cross-sectional study

Grande heterogeneidade na qualidade do serviço prestado nas regiões

- Bolsa Família disponível na maioria das cidades analisadas
- **Baixa performance das ações no Nordeste**
- **Educação em Saúde, Auxílio transporte e alimentação menos disponível no Nordeste**

Assessment of tuberculosis treatment accessibility for patients co-infected or not with the human immunodeficiency virus*

Rev Esc Enferm USP
2012; 46(5):1162-7
www.ee.usp.br/reeusp/

Pessoas infectadas por HIV tem menos acesso ao diagnóstico e tratamento da TB

REDE TB 2001-2015

- Aplicações / Produtos e Serviços /Mercado

Atividades da REDE-TB

- Prioridade não deve ser apenas importar e incorporar tecnologias
- Urgente plano B, caso não possamos comprar as tecnologias, hoje subsidiadas. Focar numa proposta de Estado, a longo prazo
- Transferência de tecnologia de Universidades / Instituições de Pesquisa para Indústria Nacional
  - Novo Medicamento: IQG 607
  - Novos testes diagnósticos - Kit Detect TB, PPD recombinante

Desenvolvimento Medicamento anti-TB

- **Desenvolvido – PUC-RS (2006-2013)**
- **Interação com Empresa União Química – produção (2014-2016)**
- **Estudos Pré-clínicos – Hosp Albert Einstein (2016-2017)**
- **Estudos em humanos (previstos para 2018, mas cancelados)**

Kit teste molecular DETECT TB

Teste desenvolvido pelo CDCT (FEPPS/RS) 2009

Produção kit – LABTEST Diagnóstica - Minas Gerais 2011

Registrado na ANVISA (Agência Regulatória) 2012

DECIT financiou e Rede TB realizou estudo Impacto Clínico – 2014

MS incorporou teste molecular Xpert de empresa dos EUA – 2014

Empresa Labtest desistiu da interação - 2015

Desenvolvimento e Validação de PPD Recombinante

- **Desenvolvido – UFPR (2009-2014)**
- **Protótipo - Interação inicial com TecPAr (2014- 2015)**
- **REDE TB elaborou proposta validar kit –aprovada Ministro Chioro (2015)**
- **Tecpar suspende interesse commercial (2016)**
- **Interação com IBMP-Fiocruz PR (2016-2017)**
- **Não houve desdobramentos (após 2017)**

Apoio da REDE-TB nas ações de Pesquisa em TB - 2015-2020

- Apoiar a inserção de Pesquisa/Inovação e Proteção Social nas ações do Programa Nacional de TB/SVS em parceria com SCTIE/Fiocruz/SAS no MS e interação com MEC e MCTIC
- Mapear o desenvolvimento de produtos (vacinas, fármacos, testes diagnósticos) e novas estratégias inovadoras
- Propor Projetos Nacionais estruturantes que respondam as prioridades de Pesquisa em nível nacional e internacional

Plano Global de 5 anos (2015-2020)
Propostas da OMS para países de nível médio de desenvolvimento

1. **Estabelecer Rede Nacional de Pesquisa em TB (2001)**
2. **Desenvolver Agenda Nacional de Pesquisa (2015)**
3. **Elaborar Plano de Nacional de Pesquisa (2016)**
4. Desenvolver Mecanismos de financiamento nacional para Pesquisa em TB
5. Integrar atividades de Pesquisa com outros países

REDE-TB

Resposta do Brasil ao Plano Global de Eliminação de TB (2015)

- Desenvolvida a Agenda Nacional de Pesquisa - – Junho 2015
  - **73 Projetos de Pesquisa foram identificados**

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 49(1):, Jan-Feb, 2016
http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0330-2015

Technical Report

Brazilian Response to *Global End TB Strategy*: The National Tuberculosis Research Agenda

Afranio Kritski[1],[2], Draurio Barreira[3], Ana Paula Junqueira-Kipnis[1],[4], Milton Ozorio Moraes[5], Maria Martha Campos[1],[6], Wim Mauritz Degrave[7], Silvana Spindola Miranda[1],[8], Marco Aurelio Krieger[1],[9], Erica Chimara[1],[10], Carlos Morel[11], Margareth Pretti Dalcolmo[1],[12], Ethel Leonor Noia Maciel[1],[13], Maria do Socorro Nantua Evangelista[3],[14], Teresa Scatena Villa[1],[15], Mauro Sanchez[1],[16], Fernanda Dockhorn Costa[3], Inacio Queiroz[17], Martha Maria Oliveira[1],[11], Ruy Souza Junior[3], Jose Roberto Lapa e Silva[1],[2] and Antonio Ruffino-Netto[1],[18]

Revisão do Plano Nacional de Pesquisa (2016)

- Inquérito eletrônico realizado durante Workshop Nacional da Rede TB, Maceio 22-24, Agosto, 2016
- Weblink: https://enketo.ona.io/x/#Y9zX
- Respostas – (n=250)
- De 73 prioridades de pequisa, foram identificadas **28 priorities (4 de cada plataforma de pesquisa)**

Initiativas da Rede TB para agilizar a implementação do Plano Nacional de Pesquisa em TB

- Agosto 2016 - propõe a criação da Rede de Pesquisa em TB dos BRICS proposta pela Rede TB e PNCT-MS [confirmada set 2017[

- Dez 2016 - encaminha ao PNCT-MS e CNPq-MCTI, a versão Preliminar do Plano Nacional de Pesquisa em TB (incluindo orçamento para período de 2017 a 2021). http://www.redetb.org/attachments/article/250/National%20TB%20Research%20Plan%20-Rede%20TB%20Proposal%20-%20Dec%2016%20-%202016.pdf

- Julho de 2017 – apoia a a criação CCAP TB BRASIL (Comitê Comunitário de Acompanhamento de Pesquisas em Tuberculose no Brasil) [confirmada em agosto 2017]

Initiativas da Rede TB para agilizar a implementação do Plano Nacional de Pesquisa em TB

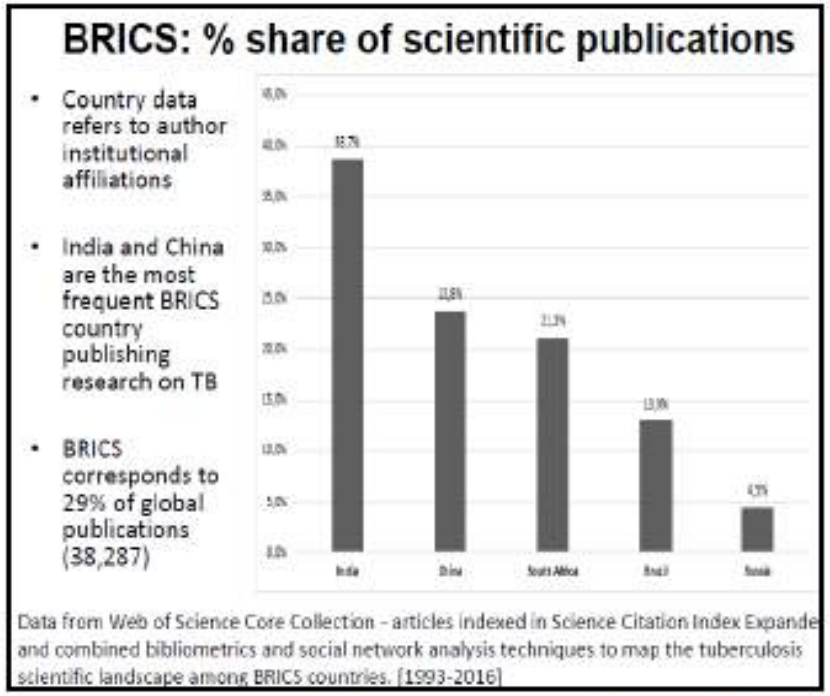
- Set 2017 – mapeamento da produção científica e patentes em TB nos BRICS [submetido publicação]

- **Junho 2018 –** propos projetos de validação no Brasil de kits desenvolvidos no BRICS: PPD Russo, PPD chines, teste molecular Truenat indiano e T-NGS chines. [verba disponibilizada pelo MS – inicio 2019]

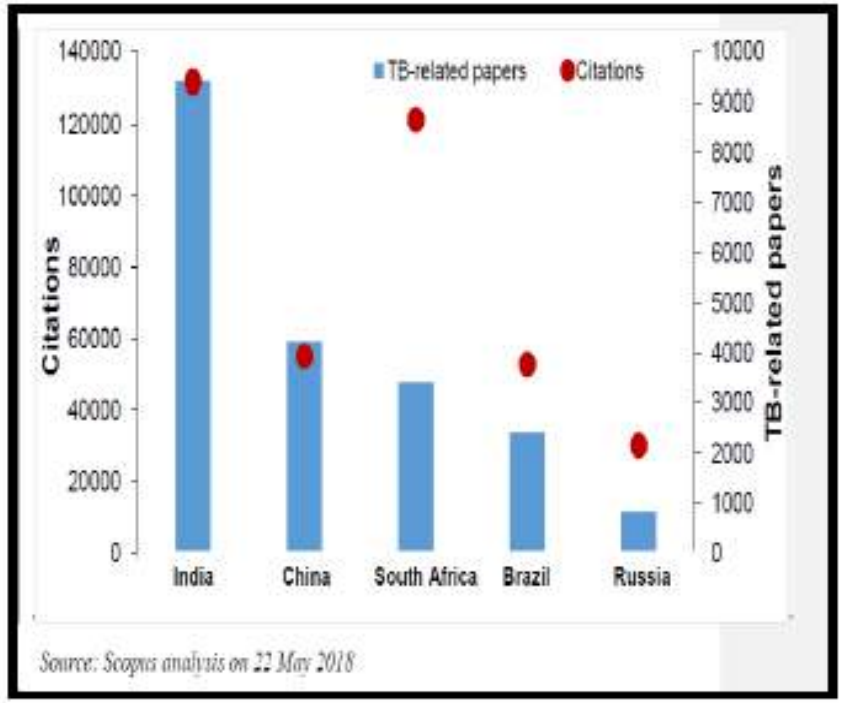
- **Set 2018** – a criação de uma Comissão Interministerial de Tuberculose, coordenado pelo Ministério da Saúde para monitorar a implementação do Plano Nacional de Pesquisa incluído no Plano Nacional pelo Fim da TB

- **Março 2019** – a criação da Rede de Pesquisa Clínica e Operacional em TB coordenada pelo Ministério da Saúde em parceria com REDE TB

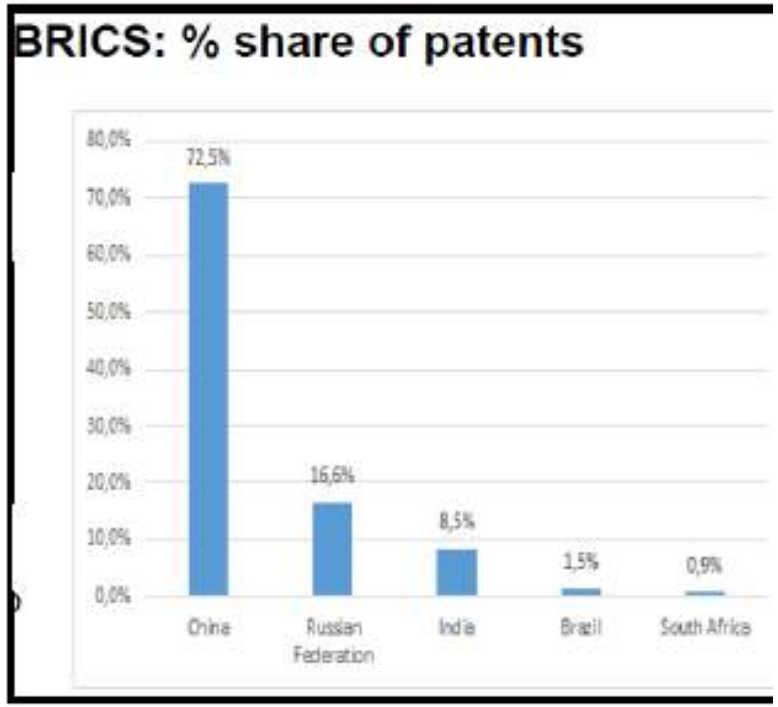
BRICS Countries: Rich TB Research landscape
Publications/Patents



India China S Africa Brazil Russia



India China S Africa Brazil Russia



China Russia India Brazil S Africa

India & China are most frequent BRICS country publishing Research on TB

India & South Africa are most frequent BRICS country with citations

China & Russia are most frequent BRICS country filing patents related to TB

Mapeamento de Produtos Inovadores em TB – 2019

Área Diagnóstica

- Detect-TB (diagnóstico TB) – nova versão para TB resistente Industria interessada (Ampligenix) e **ULBRA-RS**

- Dnazyme biosensor (diagnóstico de TB, TB resistente, MNT. Parceria com a University of Central Florida. *Proof of Concept* já publicada (Desenvolvedores: **UCF e NUPEM/FURG**)

- O Instituto Biologia Molecular **(IBMP)** em parceria com **a Fiocruz Paraná e apoio da REDE TB (**UFRJ e ULBRA-RS) desde 2014, focam no desenvolvimento de PCR em tempo real e fusão de alta resolução para o diagnóstico de TB droga sensível e TB droga resistente aplicado a:
  - equipamento convencional [a prova de conceito está prevista para os próximos 6 meses],
  - PCRs point-of-care (ou seja, Q3 e outros dispositivos), prova de conceito fase final
  - Avaliar um Laboratório em um chip / LoC [protótipo 1 em desenvolvimento, chip para análise estará pronto nos próximos 6 meses]

Mapeamento de Produtos Inovadores em TB – 2018-2019

Área Fármacos

- **Composto benzofuroxano 8 (BZ 8)** é um “lead compound”. Molécula altamente ativa contra bactéria pan -susceptível mas com moderada atividade em bactérias resistentes. Alteração química melhorou o desempenho contra cepas resistentes. Interesse da Janssen . **Desenvolvedor: UNESP**

- **Compostos 556/981 e 792 –** Bons resultados pré-clínicos. Desenvolvedor **– PUCR-RS**

Mapeamento de Produtos Inovadores em TB – 2018-2019

Área Vacinas

- Vacina baseada em BCG recombinante.
- Várias publicações mostraram a eficácia dela.
- Gene se encontra em um plasmídeo, e grupo está desenvolvendo uma BCG recombinante para ter o gene desta fusão integrado no genoma e portanto, sem as marcas de seleção indesejáveis para uma vacina.
- (**Desenvolvedor: UFG**)

Abordagem da REDE-TB pós 2015

Pesquisa Operacional - Acoplar

a) *Implementation Science* - Plataforma de Análise do Impacto de Incorporação de Tecnologias, focando em populações vulneráveis

b) Uso de novo sistema de informação que promova a interoperabilidade dos sistemas locais disponíveis usando uma abordagem web semântica.

c) Inserção da Sociedade Civil

Plataforma Análise do Impacto da Incorporação de Novas Tecnologias

INT J TUBERC LUNG DIS 14(12): 1518–1524
© 2010 The Union

STATE OF THE ART

Beyond accuracy: creating a comprehensive evidence base for tuberculosis diagnostic tools

G. Mann,* S. B. Squire,* K. Bissell,† P. Eliseev,‡ E. Du Toit,§ A. Hesseling,§ M. Nicol,¶ A. Detjen,† A. Kritski#

INT J TUBERC LUNG DIS 15(7):862–870
© 2011 The Union
doi:10.5588/ijtld.11.0161

STATE OF THE ART

STATE OF THE ART SERIES
Operational Research, *Edited by* Donald A. Enarson
NUMBER 7 IN THE SERIES

Making innovations accessible to the poor through implementation research

S. B. Squire,* A. R. C. Ramsay,† S. van den Hof,‡§ K. A. Millington,* I. Langley,* G. Bello,¶ A. Kritski,# A. Detjen,** R. Thomson,* F. Cobelens,§ G. H. Mann*

BRAZ J INFECT DIS. 2013;17(2):211-217

The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES
www.elsevier.com/locate/bjid

ELSEVIER

Special article

Assessing new strategies for TB diagnosis in low- and middle-income countries

Afrânio Kritski[a,b,], Paula I. Fujiwara[c], Maria Armanda Vieira[b], Antonio Ruffino Netto[d], Martha Maria Oliveira[a,b], Gisele Huf[b,e], S. Bertel Squire[f]*

Squire *et al. BMC Proceedings* 2015, 9(Suppl 10):S4
http://www.biomedcentral.com/1753-6561/9/S10/S4

BMC Proceedings

PROCEEDINGS Open Access

Catastrophic care-seeking costs as an indicator for lung health

SB Squire[1*], Rachael Thomson[1], Ireen Namakhoma[2], Asma El Sony[3], Afranio Kritski[4], Jason Madan[5]

Developments in Impact Assessment of New Diagnostic Algorithms for Tuberculosis Control

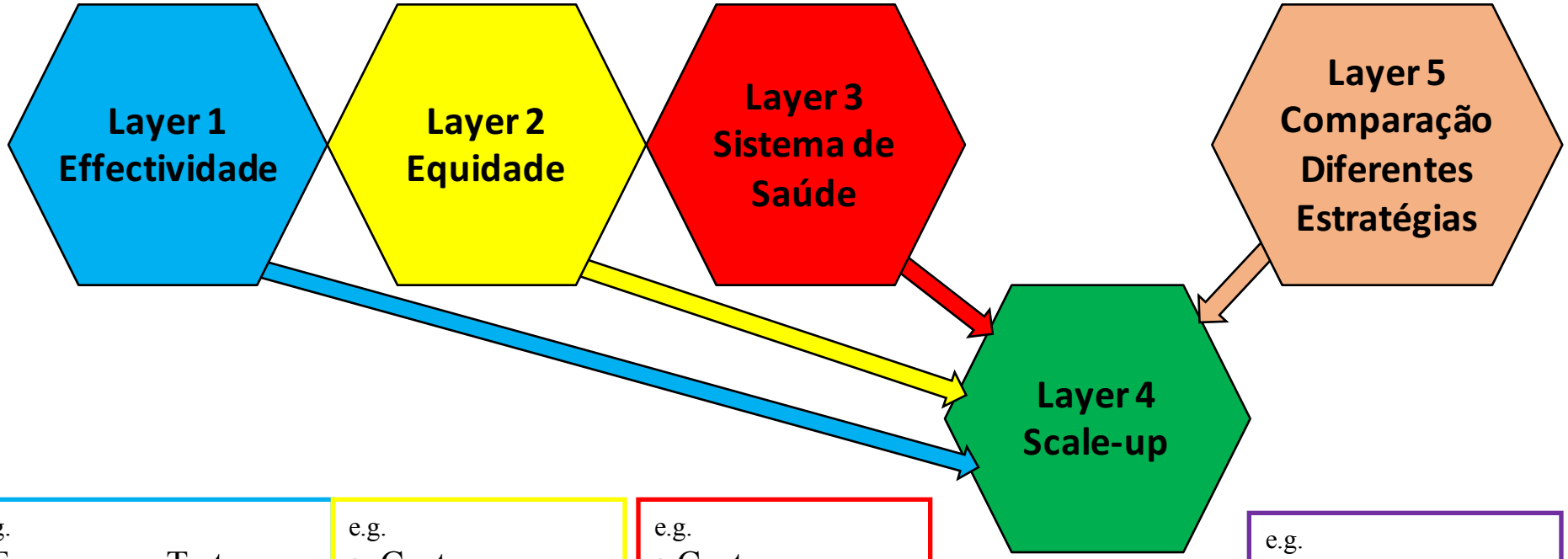
Ivor Langley,[1,a] S. Bertel Squire,[1,a] Russell Dacombe,[2] Jason Madan,[3] Jose Roberto Lapa e Silva,[4] Draurio Barreira,[5] Rafael Galliez,[4] Martha Maria Oliveira,[6] Paula I. Fujiwara,[7] and Afrânio Kritski[4]

[1]Clinical Sciences and Centre for Applied Health Research and Delivery, and [2]Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, and [3]Warwick Medical School and Centre for Applied Health Research and Delivery, University of Warwick, United Kingdom; [4]Rede-TB, Universidade Federal do Rio de Janeiro, [5]Programa Nacional de Tuberculose–Ministério da Saúde, Brazília, and [6]Rede-TB, Center for Technological Development in Health-Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil; and [7]International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France

A modified presentation of the impact assessment framework is proposed that improves accessibility while continuing to provide a checklist of the evidence needed to support policy decisions on the implementation of new

Plataforma de Análise de Incorporação de Novas Tecnologias Diagnósticas Mann et al, IJTLD 2010 ;14(12) :1518-1524]

- *Providing evidence for scale-up using the Impact Assessment Framework (IAF)*



e.g.
- Tempo para Tratar corretamento TB MDR
- Conversão cultura 6o. Mês
- Resposta favorável ao tratamento

e.g.
- Custo para paciente e família
- Custos diretos e indietos

e.g.
- Custos vinculados ao uso da tecnologia (teste, RH, necessidades para laboratório, etc

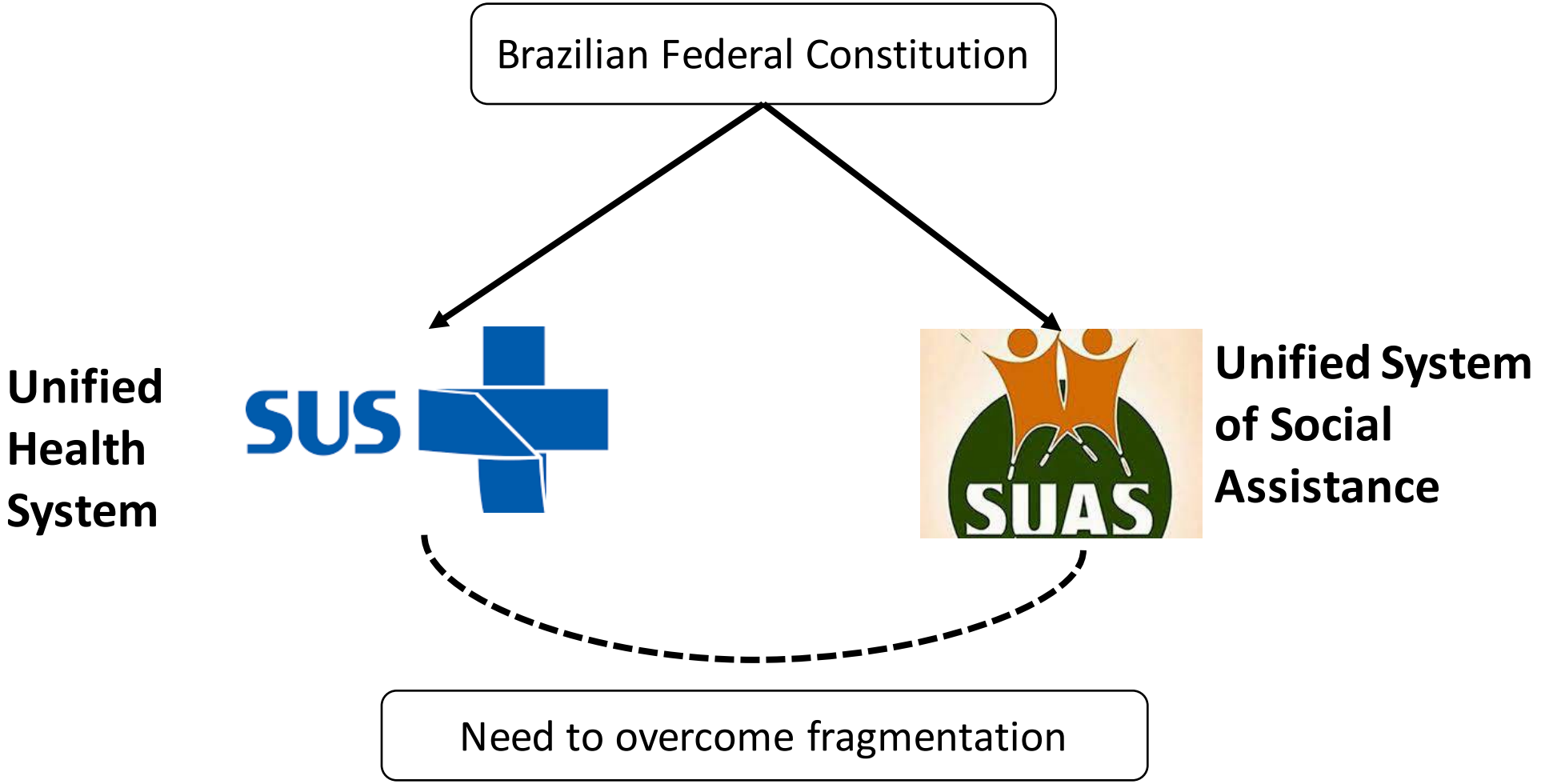
e.g.
- Scale-up na região
- Scale-up no país

e.g.
- Impacto clínico e econômico do uso Xpert no lugar BAAR
- Diag – TB
- Diag - TB MDR

ELISIOS TB
Estudo Longitudinal dos Impactos do Suporte Social nos Indicadores Operacionais da Tuberculose

Longitudinal Study of Social Support Impacts on Tuberculosis Operational Indicators

SUS and SUAS



Abordagem multisectorial para cobrir populações vulneráveis

INT J TUBERC LUNG DIS 21(8):852–861
© 2017 The Union
http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0584

STATE OF THE ART

Addressing the tuberculosis–depression syndemic to end the tuberculosis epidemic

A. C. Sweetland,*† A. Kritski,‡§ M. A. Oquendo,¶ M. E. Sublette,*† A. Norcini Pala,*†
L. R. Batista Silva,‡# A. Karpati,** E. C. Silva,†† M. O. Moraes,‡# J. R. Lapa e Silva,‡ M. L. Wainberg*†

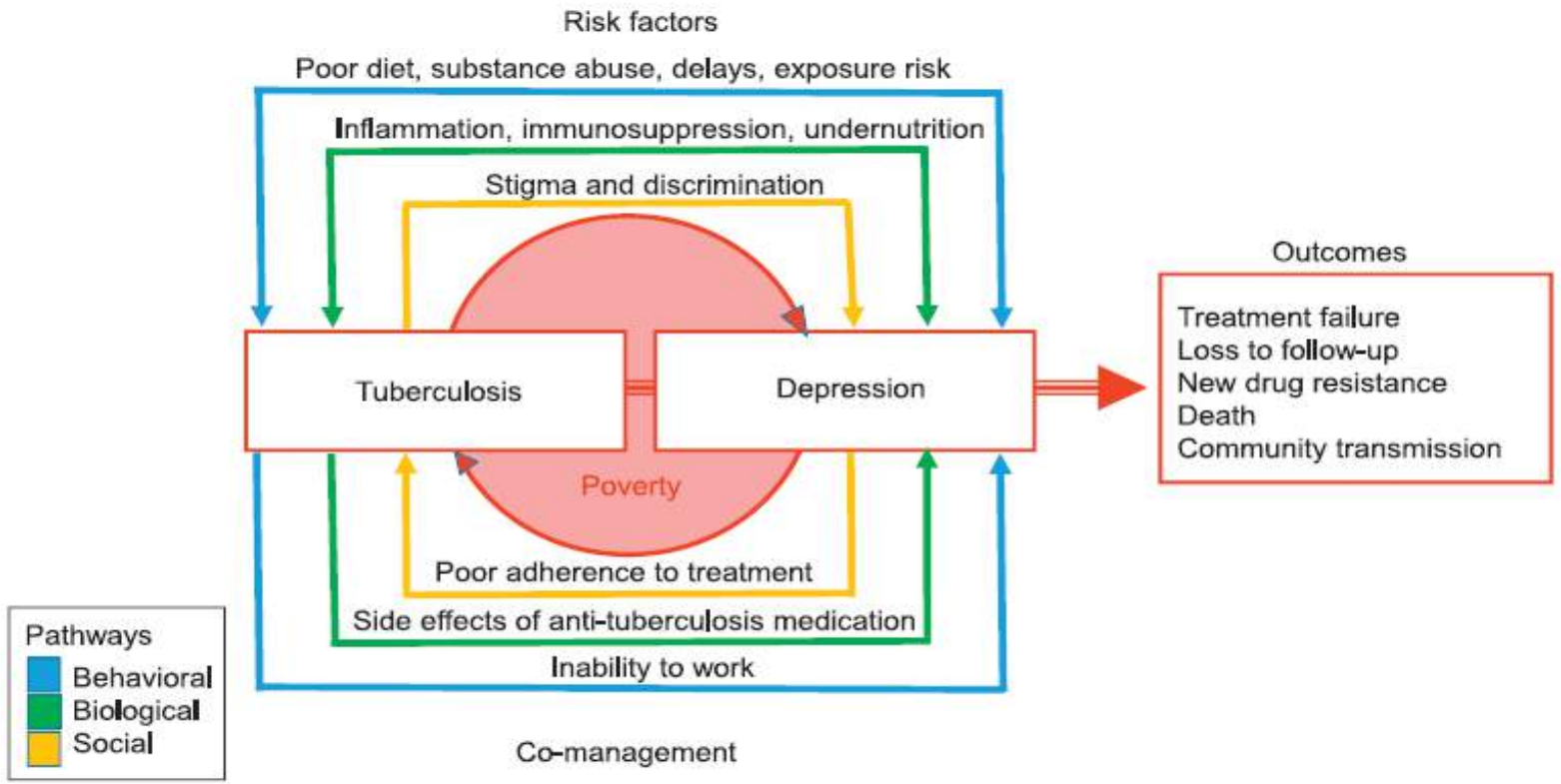
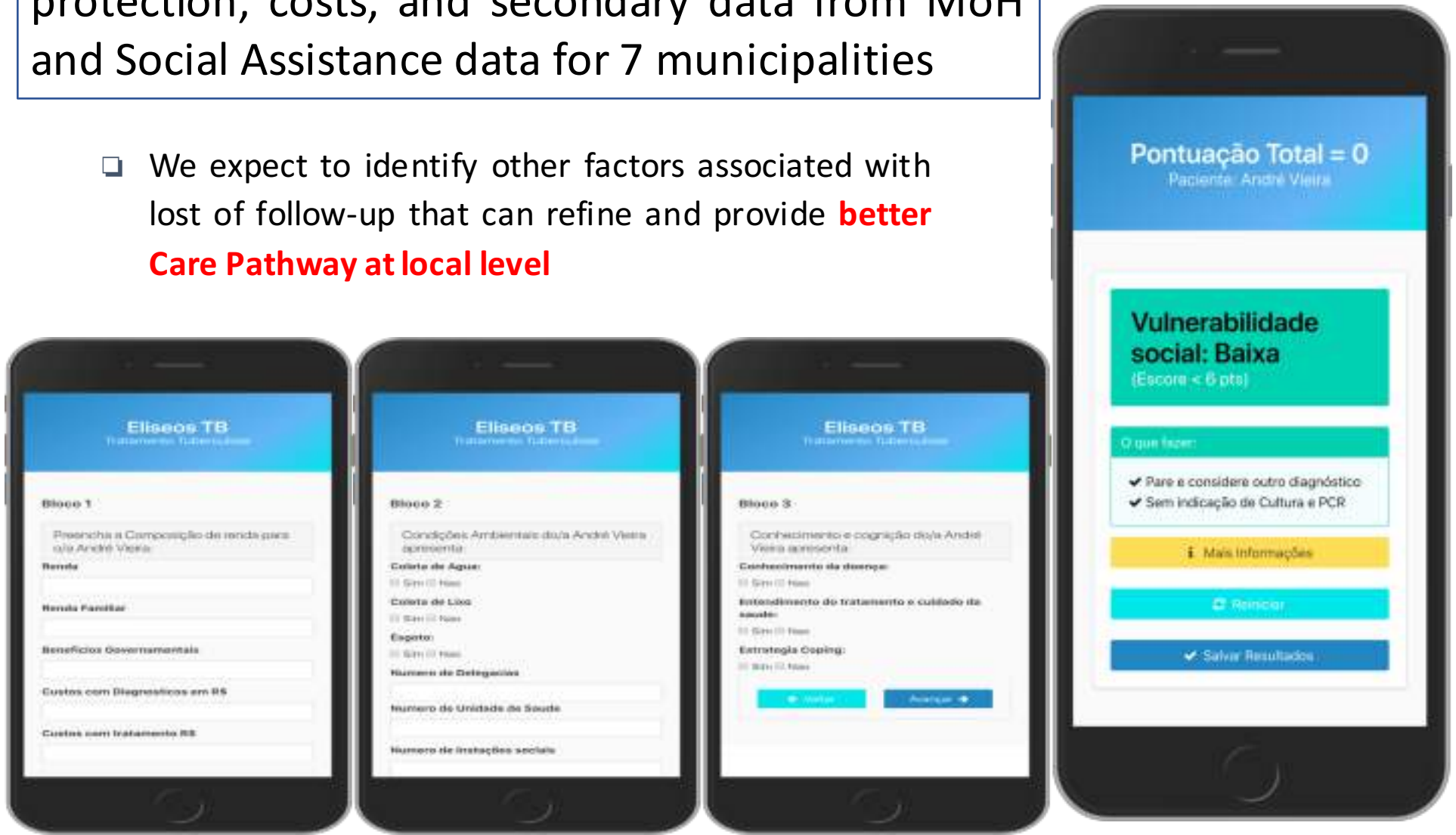


Figure 1 The tuberculosis-depression syndemic model. This image can be viewed online in color at http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2017/00000021/00000008/art000....

Period 2019-2021

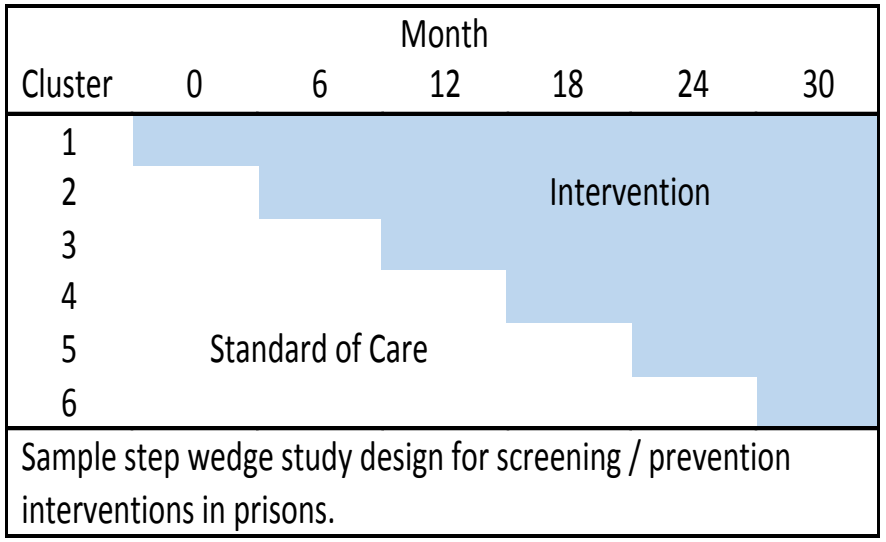
Prospective study with primary data on social protection, costs, and secondary data from MoH and Social Assistance data for 7 municipalities

- We expect to identify other factors associated with lost of follow-up that can refine and provide **better Care Pathway at local level**



Implementation Science

- **Step wedge cluster design** to compare various strategies and identify effective and cost-effective combinations of strategies that could be incorporated by TB control in Brazil's prisons.



Sample step wedge study design for screening / prevention interventions in prisons.

  - **75 prisons in Brazil**

- The primary outcomes will be TB incidence and case detection rates observed in each arm.

- **Interventions:**
  1. Passive detection by Molecular Test
  2. Mass Active screening by Molecular test
  3. Mass Active screening by Molecular test and Chest X-ray
  4. Entry Screening
  5. Exit Screening
  6. Latent TB treatment

UFMS/Fiocruz-MS

Research Funds were allocated by Ministry of Justice (U$ 2,7 million)

NOVOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

MÓDULOS

- Registro e acompanhamento do paciente
- Apoio à decisão clínica
- Vigilância epidemiológica

SIS TB-DR

Componentes – Infraestrutura em Nuvem

Base de dados

Ontologias

Modelos operacionais

REDCap

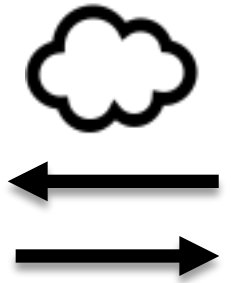
Camada de Interoperabilidade

APIs

Semantic Query Endpoints

Blockchain

Camada de Segurança



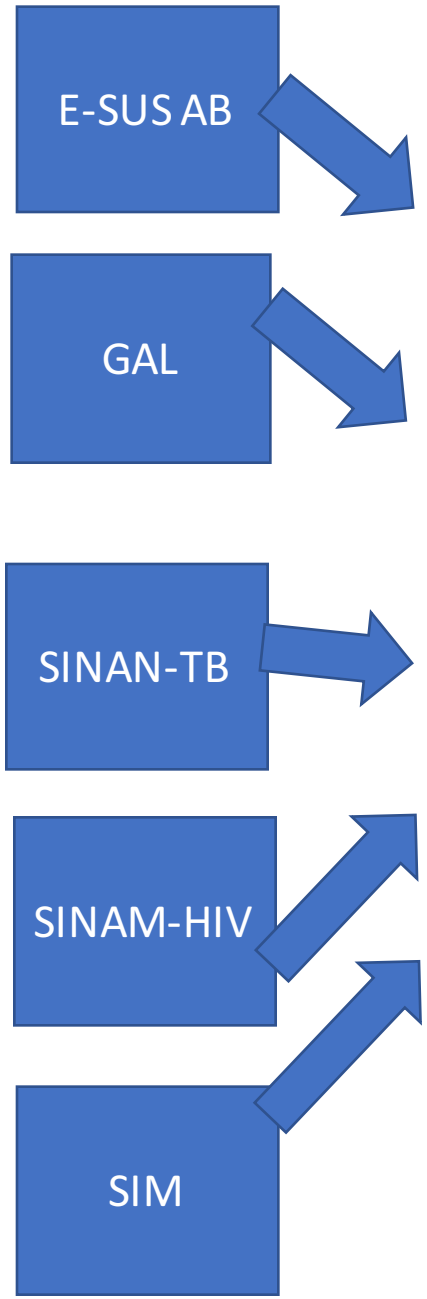
SINAN
GAL
e-SUS AB
Outras fontes
...

Incorpora a Portaria 2.073, de 31 de agosto de 2011, que regulamenta o uso de padrões de interoperabilidade e informação em saúde para sistemas de informação em saúde dentro do Sistema Único de Saúde (SUS

FMRP-USP /FM-UFRJ

Amostra

Programa já realizado jan-abril 2019. Falta acesso aos bancos de dados



SIS TB-DR

SITE TB

2477 casos com padrão de resistência de TBMDR ou TBXDR registrados no SITETB de 2000 - 2016

208 Casos Excluídos

- Outra UF de residência – 8
- Em tratamento – 11
- Sem informação – 3
- Mudança de diagnóstico – 9
- Sem TS resistente a R e I - 175

2269 casos classificados no estudo por tipo de resistência (SITETB)
347 primária e 1922 adquirida

Revisão dos 347 casos no SINAN

13 casos tinham notificações relativas à tratamentos prévios ao da TB-MDR/XDR (alterados para resistência)

334 casos resistência primária e
1935 casos de resistência adquirida

Lições Aprendidas – REDE-TB

Crucial fomentar interação entre Academia, Governo e Indústria Nacional e Internacional

REDE-TB auxiliou na capacitação de Recursos Humanos para Pesquisa

REDE-TB auxiliou a transferência de tecnologia de Universidades / Instituições de Pesquisa para empresas nacionais

- **Novo Medicamento: IQG 607**
- Novos testes diagnósticos
  - **Kit Detect TB (SES-RS)**
  - **Kit Sire Nitratase (UFMG)**
  - PPD Recombinante – PR
  - Nanotecnologa (Univ Nova Lisboa – IBMP-Fiocruz PR)
  - Sistema Q3 (IBMP- Fiocruz –PR)