

Em Busca da Autossuficiência do Brasil em Vacinas

SÍNTESE DE SEMINÁRIO

ORGANIZAÇÃO



Queen Mary
University of London



Instituto de
Estudos
Avançados da
Universidade de
São Paulo

APOIO



SEMINÁRIO REALIZADO EM 03 DE JULHO DE 2023

Equipe organizadora

Mário Scheffer (FM/USP)
Lucas Andrietta (IEA/USP)
Giuliano Russo (WIPH/QMUL)
Hillegonda Maria Dutilh Novaes (FM/USP)
Moisés Goldbaum (FM/USP)

Agradecimentos

Cláudia Regina Pereira e Cláudia Pavani

Coordenação da publicação

Mário Scheffer (FM/USP) e Lucas Andrietta (IEA/USP)

Produção Editorial

Patricia Santos e Lilian Caló

Fotografia

Marina Bustos

Foto da capa:

Instituto Butantan/Divulgação

Arte

José Humberto de S. Santos

Revisão

Sérgio Ribas

São Paulo, janeiro de 2024

ORGANIZAÇÃO:



Departamento de Medicina Preventiva -
Faculdade de Medicina da USP (DMP-FM/USP)



Wolfson Institute of Population Health -
Queen Mary University of London (WIPH/QMUL)



Grupo de Estudos em Ciência, Tecnologia e
Inovação em Saúde Instituto de Estudos Avançados -
Universidade de São Paulo (GECTIS-IEA/USP)

APOIO:



Programa Eixos Temáticos -
Universidade de São Paulo (ProETUSP)



Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS)

SOBRE A PUBLICAÇÃO

Esta publicação reúne os principais assuntos tratados no seminário *Em Busca da Autossuficiência do Brasil em Vacinas* – realizado em 5 de julho de 2023, no Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo (IEA/USP). Em formato de *workshop*, visando a troca de experiências e de conhecimentos sob diferentes pontos de vista, o evento também está documentado em vídeo e disponível no Youtube.

Com o objetivo de contribuir para o registro e a continuidade do debate, os temas foram agrupados em seções, em que as ideias e propostas centrais dos participantes são apresentadas. O conteúdo deste relatório não segue a ordem cronológica do evento nem traz a reprodução literal das apresentações, já que o propósito é oferecer ao leitor uma síntese dos principais temas tratados.

Os painelistas e demais presentes no *workshop* são elencados a seguir em ordem alfabética e, em determinados trechos, há indicações sobre o autor das ideias apresentadas.

Este documento é circunscrito ao seminário, às intervenções dos expositores e convidados, buscando delinear recomendações e possibilidades de colaboração para pesquisas, projetos e políticas públicas, além de oferecer um panorama atual sobre desenvolvimento, produção e acesso a imunobiológicos no Brasil e no mundo.

PAINELISTAS

**Analía Acebal**

Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)

**Esper Kallás**

Instituto Butantan e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP)

**Flávio Zemella**

Consultor no mercado farmacêutico e de biotecnologia

**Giuliano Russo**

Wolfson Institute of Population Health da Queen Mary University of London (WIPH/QMUL)

**Guilherme Ary Plonski**

Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo (IEA/USP)

**Hillegonda Maria Dutilh Novaes**

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP)

**Leda dos Reis Castilho**

Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (COPPE/UFRJ)

**Lucas Andrietta**

Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo (IEA/USP)

**Mário Scheffer**

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP)

**Moisés Goldbaum**

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP)

**Renata Reis**

Médicos Sem Fronteiras – Brasil

**Rosane Cuber Guimarães**

Bio-Manguinhos/Fiocruz

**Roseli de Deus Lopes**

Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo (IEA/USP)

**Thayssa Fonseca**Coordenação Geral de Insumos – Departamento de Imunização e Doenças
Imunopreveníveis – Ministério da Saúde (CGGI-DPNI/MS)**Tiago Rocca**

Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN)

DEMAIS PARTICIPANTES

Ana Marli Sartori (FM/USP)

Beny Finkelstein(GSK)

Bianca Poli (Instituto Butantan)

Cely Ades (FIA/USP)

Cinira Marcondes (MSD)

Claudia Pavani (IEA/USP)

Débora Botéquio Moretti (Instituto Butantan)

Eduardo Almeida (Takeda)

Expedito Luna (IMT/USP)

Jonathan Filippón (QMUL)

Leonardo Gomes (FEA/USP)

Matheus Andrade Bettiol (CB/USP)

Matheus dos Santos (FEA/USP)

Matthew Flynn (Georgia Southern University)

Monica Oliveira Marasca (Sanofi Pasteur)

Patricia Coelho de Soárez (FM/USP)

Paulo Lee Ho (Instituto Butantan)

Rafaela Maniçoba (FEA/USP)

Raul Machado Neto (Instituto Butantan)

Renato Rodrigues (Instituto Butantan)

SUMÁRIO

Apresentação	7
Introdução	9
A autossuficiência em reflexão	12
Contexto brasileiro	14
Bio-Manguinhos	14
Instituto Butantan	16
Programa Nacional de Imunizações	18
O caso da UFRJ Vac	20
Capacidade de compra, distribuição e gestão	22
Formação de profissionais	23
Regulação	24
Estratégia Nacional para o Complexo Econômico-Industrial da Saúde	25
Mercados público e privado	26
Papel estratégico da Biotecnologia	28
Redução das desigualdades	30
Alianças estratégicas	31
Emergências sanitárias futuras	33
Considerações finais	35
Referências	38
Anexo	39

APRESENTAÇÃO

As vacinas têm extrema importância na prevenção de doenças contribuindo para o aumento da expectativa de vida ao longo do século 20 e início do século 21. Por outro lado, o contexto em que os imunobiológicos são produzidos e distribuídos expõem desigualdades e desafios estruturais para os países, como ficou evidente na pandemia de covid-19.

Com as experiências durante a pandemia, torna-se fundamental aprofundar o debate sobre a capacidade do Brasil em desenvolver ou internalizar tecnologias visando ampliar a produção local de vacinas.

Em 2021, as principais instituições brasileiras no setor, o Instituto Butantan e o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), constavam no *ranking* dos 15 principais produtores mundiais de vacinas, de acordo com o relatório *Global Vaccine Market* ^[1], da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Guilherme Ary Plonski, Giuliano Russo, Mário Scheffer, Hillegonda Maria Dutilh Novaes e Roseli de Deus Lopes na abertura do seminário, em que prioridades para a estratégia nacional e para a agenda de pesquisa estiveram em debate



Historicamente, barreiras técnicas e políticas impediram o Brasil de alcançar a “soberania vacinal”. Mais recentemente, desde 2023, foram retomadas discussões, medidas e iniciativas visando o fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde no país, com a perspectiva de redução da dependência produtiva e tecnológica, tendo como horizonte a sustentabilidade da garantia de acesso universal à saúde.

Com essa perspectiva, o seminário *Em Busca da Autossuficiência do Brasil em Vacinas*, realizado em São Paulo, em 5 de julho de 2023, analisou o segmento de vacinas no Brasil e as perspectivas dos agentes envolvidos, considerando a resposta à covid-19, mas olhando sobretudo para o futuro.

O evento ainda colocou em pauta a produção de vacinas no âmbito internacional, trouxe um panorama do mercado mundial, debateu as demandas da sociedade e as possibilidades de colaboração visando favorecer a soberania e a universalização do acesso a imunizantes. (Acesse a agenda do evento em *Anexo*, no final desta publicação).

O encontro foi promovido pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DMP-FM/USP), juntamente com o Grupo de Estudos em Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Instituto de Estudos Avançados (GECTIS-IEA/USP) e o Wolfson Institute of Population Health da Queen Mary University of London (WIPH/QMUL). O seminário contou com o apoio do Programa Eixos Temáticos da USP (ProETUSP) e do Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS).

Realizado no IEA, o seminário reuniu pesquisadores, representantes do Ministério da Saúde, de laboratórios nacionais produtores, do setor privado, da sociedade civil e gestores de outros segmentos públicos, contribuindo para olhar o tema vacinas a partir de diferentes perspectivas. Tanto os participantes presentes no IEA quanto o público que participou virtualmente por meio do canal no Youtube contribuíram ativamente para os debates com perguntas e comentários.

O presente conteúdo também é resultado de esforço conjunto no âmbito do pré-projeto *Striving for vaccine self-in the global south; an international partnership to overhaul local production of immuno-biologicals in Brazil*. O seminário contribuiu para a qualificação da proposta, que conta com participação ou apoio de boa parte das instituições presentes no evento do IEA/USP, e que foi submetida em edital público internacional do UK Research and Innovation (UKRI)/ Medical Research Council (MRC), do Reino Unido, sem resultado final até o fechamento desta publicação.

INTRODUÇÃO

Milhões de vidas são salvas pelas vacinas todos os anos. Durante a pandemia da covid-19, as vacinas deram grande contribuição para reduzir as infecções e mortes, devolver as pessoas à normalidade e permitir aos países a recuperação econômica. A pandemia também trouxe à tona a iniquidade no acesso às vacinas e a capacidade de produção entre países de rendimento elevado e países de baixa e média renda.

No final de 2022, nos países de renda baixa, menos de 10% das pessoas haviam recebido pelo menos uma dose de vacina de covid-19, contra 80% nos países de maior renda. A superação da desigualdade de acesso aos imunizantes exigirá respostas simultâneas nos campos da produção, comércio e prestação de serviços de saúde à população.

Na literatura, discute-se se os países de baixa e média renda devem se concentrar na criação de capacidade de produção interna ou na importação de medicamentos baratos e de qualidade. A reduzida capacidade tecnológica, os elevados custos de produção, a baixa qualidade, bem como as políticas comerciais restritivas e acesso limitado aos mercados foram identificados como as principais barreiras à produção local. Somam-se os fatos de que a maioria dos países de baixa e média renda não possui ambientes regulatórios e de fabricação necessários nem força de trabalho qualificada para produzir compostos farmacêuticos complexos^[2].

No rescaldo da pandemia, contudo, algumas posições estão mudando. Uma vez que uma parte substancial do fornecimento global de vacinas é produzida em economias emergentes, existem apelos de diferentes quadrantes para remover barreiras à produção interna, para aumentar a segurança do abastecimento, controlar os preços, promover o

desenvolvimento socioeconômico e reforçar a capacidade de respostas locais principalmente em emergências sanitárias^[3].

Ainda que a expressão possa soar controversa e utópica, a “autossuficiência em vacinas” – compreendida como a maior independência em suprimentos farmacêuticos e insumos estratégicos – nos países de baixa e média renda, agora é vista pela OMS como fundamental para estabelecer “um novo paradigma para o desenvolvimento e acesso a vacinas”^[1].

A produção de vacinas, no entanto, é mais complexa do que a produção farmacêutica padrão, com taxas de insucesso mais elevadas para novas descobertas, procedimentos de produção mais complexos, demanda muitas vezes fragmentada, requisitos regulamentares rigorosos e exigência de competências bem específicas^[4].

O mercado de vacinas é comparativamente mais concentrado nas suas extremidades. Há poucos fornecedores (laboratórios públicos ou privados especializados) e poucos grandes compradores – como programas nacionais de imunização ou iniciativas internacionais, a exemplo da Aliança Mundial para Vacinas e Imunização (Gavi) ou o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef)^[5]. Por isso, os governos normalmente desempenham um papel imprescindível no financiamento do desenvolvimento e inovação de vacinas.

As capacidades tecnológicas para a produção local^[6], as ligações com os mercados farmacêuticos globais^[7] e os aspectos de economia política da vacinação^[8] são barreiras reconhecidas para aumentar o acesso da população às vacinas.

O Brasil é uma das economias emergentes que desenvolveu com relativo êxito a produção nacional de vacinas. A rede de laboratórios públicos fornece atualmente a maior parte das necessidades internas do Programa Nacional de Imunizações, garantindo cobertura nacional para vacinas essenciais^[9].

Os laboratórios farmacêuticos públicos brasileiros abastecem o Sistema Único de Saúde com uma ampla gama de vacinas contra influenza, hepatite, HPV, raiva e difteria-tétano-coqueluche (do Instituto Butantan) ou febre amarela, pneumococo, meningite, poliomielite, rotavírus, caxumba, sarampo, rubéola e catapora (de Bio-Manguinhos).

Alguns desses produtos imunobiológicos são desenvolvidos internamente por tais laboratórios públicos, mas boa parte depende de transferência de tecnologia a partir de uma empresa farmacêutica detentora de patente.

As capacidades de desenvolvimento de vírus vivos atenuados e inativados, proteínas, vetores virais e vacinas toxoides estão disponíveis no país, mas não ainda para as mais recentes vacinas genéticas e de RNA mensageiro (mRNA)^[9].

Durante a pandemia de covid-19, os laboratórios públicos do Brasil fabricaram vacinas por meio de transferência de tecnologia ou parceria com empresas farmacêuticas estrangeiras ou multinacionais.

As parcerias para produzir as vacinas mRNA, no entanto, não foram alcançadas^[10], considerando que a Comirnaty da Pfizer-BioNTech foi a vacina contra a covid-19 mais administrada no Programa Nacional de Imunizações em 2022-2023.

Estudiosos e formuladores de políticas defendem que o desenvolvimento de capacidades nacionais de P&D farmacêuticas deva ser perseguido como uma meta de política industrial, aliando o acesso universal à soberania nacional e ao desenvolvimento econômico^[9].

Neste sentido, a Estratégia Nacional de Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), reformulada pelo governo federal em 2023, passou a contemplar revisão de marcos regulatórios, financiamento, cooperação internacional, e parcerias entre União, laboratórios públicos, governos estaduais e municipais.

Quando o assunto é o fornecimento de vacinas para o SUS, o debate “faça ou compre” continua atualíssimo no Brasil. O Ministério da Saúde incorporou, em janeiro de 2023, a vacina contra dengue (Qdenga) no SUS, dirigida a público e regiões prioritárias, tendo em vista a capacidade limitada de fornecimento de doses pelo atual laboratório fabricante, Takeda. É preciso agora acelerar, junto aos laboratórios públicos, o desenvolvimento da vacina contra dengue nacional ou fazer transferência de tecnologia visando a ampliação da fabricação local e maior acesso do imunizante no SUS^[11].

Esses são os principais elementos que compõem o “pano de fundo” considerado no seminário *Em Busca da Autossuficiência do Brasil em Vacinas*, cujos pontos centrais de discussão são apresentados a seguir.

SÍNTESE DAS DISCUSSÕES

A AUTOSSUFICIÊNCIA EM REFLEXÃO

Como ponto de partida e de forma recorrente, as grandes questões relacionadas ao tema central do seminário – o significado de autossuficiência na produção de vacinas –, vieram à tona ao longo do encontro.

Para analisar e compreender o conceito autossuficiência, é preciso refletir se o objetivo é que o Brasil seja capaz de desenvolver e produzir suas próprias vacinas, se o país se utilizará de vias de transferência tecnológica ou se recorrerá à importação de vacinas de outros países, desde que sejam de qualidade e a preços justos.

Do ponto de vista acadêmico, as discussões no seminário apontaram para a necessidade de investigar as experiências internacionais e estabelecer uma agenda de pesquisa que priorize a capacidade de resposta em emergências sanitárias, com arranjos que garantam a justiça no acesso às vacinas produzidas, considerando sobretudo a realidade dos países do Sul global.

O seminário apontou para a importância de iniciativas de cooperação internacional e interinstitucional, razão pela qual conceitos como autonomia e soberania superaram uma noção mais estrita de autossuficiência absoluta.

Por outro lado, o Brasil é um país que reúne condições para ampliar e adensar sua capacidade de pesquisa, desenvolvimento e produção de imunizantes; deve, portanto, almejar o domínio e o aprimoramento de etapas relevantes destas cadeias. Avanços na investigação do tema, contudo, devem envolver conjuntamente agentes governamentais, o setor privado e o meio acadêmico.

Quanto à infraestrutura, desenvolvimento tecnológico e capacitação técnica para a autossuficiência nacional, é crucial ter políticas públicas e investimentos significativos no setor. A inovação e o desenvolvimento de um ecossistema propício são fundamentais para alcançar essa empreitada, que não será realizada de forma imediata, demandando esforços mútuos e contínuos.

Um exemplo conhecido é o dos Estados Unidos, uma das principais economias mundiais, cujo investimento em pesquisa de biotecnologia em ciências da saúde é em grande parte governamental, sendo cerca de um terço oriundo da indústria privada. Autossuficiência, portanto, é uma decisão a ser tomada pelo estado brasileiro (A).

Outra reflexão que se destacou em diferentes momentos do seminário é que pouquíssimos países possuem a capacidade de produzir todos os insumos necessários para a produção de imunobiológicos, considerando o contínuo e acelerado desenvolvimento científico e tecnológico na biologia molecular e biotecnologia.

O importante é ter autossuficiência naquilo que os laboratórios públicos estão desenvolvendo, ou seja, a capacidade de dominar a produção de vacinas em toda a sua cadeia. Tanto o Instituto Butantan quanto Bio-Manguinhos têm exemplos de como avançar nesse processo, com transferência de tecnologia que lhes permitiram o desenvolvimento de vacinas nacionalmente. Para ir além, é essencial garantir uma indústria nacional sólida e infraestrutura consolidada, para respostas rápidas e eficazes a emergências como pandemias ou crises sanitárias (B).

Na busca pela autonomia na produção de vacinas, as experiências apresentadas no seminário também apontaram para a importância da verticalização da produção (C), visando a obtenção de insumos e excipientes internamente. Isso contribui para reduzir a dependência externa, atingir maior autonomia e segurança em relação ao abastecimento de vacinas, tornando o país menos vulnerável a eventuais crises globais.

(A) Esper Kallás

(B) Rosane Cuber Guimarães

(C) Flávio Zemella

CONTEXTO BRASILEIRO

Como parte da agenda do seminário, representantes de instituições centrais para o desenvolvimento, produção e distribuição de imunobiológicos no Brasil trouxeram pontos relevantes de discussão, além de dados sobre sua atuação, os avanços mais recentes e perspectivas para o futuro. Entre elas, Bio-Manguinhos, Instituto Butantan e Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Bio-Manguinhos

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), vinculada ao Ministério da Saúde, é uma das mais destacadas instituições de ciência e tecnologia em saúde da América Latina. Além dos institutos sediados no Rio de Janeiro, está instalada em outros 12 estados e conta com um escritório em Maputo, capital de Moçambique, na África (A).

Fundado em 1976, o Instituto Bio-Manguinhos é uma das unidades técnicas da Fiocruz com papel fundamental no desenvolvimento e suprimento de imunobiológicos para o Brasil, incluindo vacinas, biofármacos e kits de diagnóstico.

O portfólio de Bio-Manguinhos conta com 64 produtos, incluindo 13 vacinas, 40 kits de diagnóstico e 11 biofármacos desenvolvidos com cerca de 2300 colaboradores.

São soluções voltadas principalmente para a saúde pública, tendo como mercado principal o SUS e a OMS – para os quais forneceu 718 milhões de doses de vacinas entre 2018 e 2022. Além disso, a unidade exportou 58 milhões de testes de diagnóstico no mesmo período e 23 milhões de biofármacos para o Unicef, atendendo às agências humanitárias em mais de 70 países. Foram cerca de R\$ 87 milhões investidos em 2022, principalmente para materiais de consumo com foco na elaboração de novos e/ou melhores produtos para a saúde pública brasileira.

Em pesquisa e desenvolvimento, Bio-Manguinhos conta atualmente com 12 projetos em seus laboratórios internos, além de 16 de transferências de tecnologia. Grande parte dos produtos oferecidos pela unidade não são integralmente resultantes de desenvolvimento nacional, mas de transferências de tecnologia. Em parte, esse modelo contribui para a formação de uma base inovadora, capacitando profissionais e incrementando o conhecimento nos produtos.

Buscando fornecer respostas rápidas para situações de emergência, durante a pandemia a unidade internalizou a produção de vacinas contra covid-19

Rosane Cuber Guimarães, Esper Kallás, Flávio Zemella, Hillegonda Maria Dutilh Novaes e Thayssa Fonseca: articulação entre os diferentes atores e fomento de um ecossistema de inovação são essenciais.



entregando 233 milhões de doses em 2021, mais que o dobro das 111 milhões de doses em 2020.

A tecnologia com mRNA já estava sendo desenvolvida objetivando a produção de tecnologias para o tratamento de câncer em Bio-Manguinhos e a instituição foi indicada pela OMS para ser o núcleo para a América Latina no desenvolvimento de vacinas para covid-19 baseadas em mRNA. Com isso, a transferência de tecnologia da Oxford-AstraZeneca foi realizada em nove meses e hoje o imunizante está nacionalizado. A instituição incorporou desde o banco de vírus, o banco de células e a produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) até o produto final.

O portfólio da Bio-Manguinhos abrange vacinas virais e bacterianas, kits sorológicos, moleculares e parasitológicos, além de biofármacos como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes. Vacinas para doenças como sarampo, caxumba, rubéola, e varicela estão nacionalizadas e não dependem de importação de nenhum componente para entrega. No entanto, Bio-Manguinhos depende de alguns insumos do exterior para que essas vacinas sejam produzidas. Bio-Manguinhos vem desenvolvendo vacinas contra covid-19 (mRNA), febre amarela inativada e zika.

Há ainda outros imunobiológicos registrados pela instituição que não estão sendo produzidos para o Ministério da Saúde. É o caso da vacina de sarampo e rubéola, que está em pré-qualificação para exportação a pedido da OMS por sua importância humanitária.

As instalações de Bio-Manguinhos estão em expansão para aumentar a capacidade de produção de subunidades, vacinas inativadas, vacinas de vírus vivo atenuado e biofármacos. A nova planta –denominada Complexo

Industrial de Biotecnologia em Saúde (CIBS) – terá de quatro a cinco vezes a capacidade de produção da planta original. O projeto visa aumentar a escala de produção de vacinas, e também aproveitar as cadeias de valor regionais para apoiar a produção local. A expectativa é que a nova planta esteja pronta para operar até 2027.

A ampliação da capacidade produtiva também permitirá que Bio-Manguinhos atue como Contract Manufacturing Organization (CMO) para outras indústrias – ou, inclusive, o Instituto Butantan –, contribuindo não apenas para a saúde brasileira, mas também para a saúde pública global com o aumento de exportações.

Instituto Butantan

Considerado o maior produtor de vacinas e soros da América Latina e o maior fabricante de imunizantes contra a gripe (influenza), o Instituto Butantan é responsável por boa parte do fornecimento desses produtos pelo PNI. Em paralelo, a Fundação Butantan contribui com o desenvolvimento das pesquisas clínicas do instituto por meio de investimentos e da contratação de recursos humanos, garantindo agilidade e qualidade dos trabalhos desenvolvidos (B).

A produção pelo Instituto Butantan chegou a 90 milhões de doses de influenza comercializadas no Brasil e para exportação, 115 milhões de doses da vacina CoronaVac contra covid-19 entregues durante a pandemia e mais de 14 milhões de doses de vacina contra hepatite A e B, HPV, dTpa e raiva entregues^[12].

Com longa tradição desde a fundação do Butantan em 1901, a produção de soros contravenenos de animais peçonhentos, bem como contra toxinas bacterianas e o vírus da raiva, ultrapassa meio milhão de frascos de soro produzidos e fornecidos ao Ministério da Saúde anualmente.

A produção de soros também abastece o mercado externo e os países compradores são Alemanha, Bermudas, Canadá, Chile, Colômbia, Estados Unidos, Panamá, Reino Unido, República Dominicana e Trinidad e Tobago.

O Butantan vem aumentando sua planta industrial a fim de garantir maior autossuficiência e agilidade na produção de imunobiológicos. Entre as cerca de 80 obras em andamento, está o Centro de Produção Multipropósito de Vacinas (CPMV). Com uma estrutura flexível e inovadora, a planta tem capacidade anual de produzir até 100 milhões de doses de vacinas, nível de biossegurança 3 e produção totalmente automatizada para diferentes IFAs de base celular.

Também está em andamento a criação dos Núcleos de Terapia Avançada para a produção de tratamento de câncer com a tecnologia de células CAR-T em parceria com a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM/USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP) e Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. Os núcleos serão as primeiras instalações brasileiras a produzir em escala para o SUS a terapia CAR-T, voltada primeiramente ao combate de cânceres no sangue.

Além disso, duas novas plantas em breve farão parte do parque industrial: o Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI) e o Centro de Produção de Vacinas em Ovos 2 (CPVO-2). As novas fábricas vão ampliar a produção de vacinas contra gripe e covid-19, além de outros imunobiológicos do Butantan.

Como perspectiva para o futuro, o Butantan investe em desenvolver um parque de ciências como espaço para vivenciar o potencial e o impacto da ciência brasileira na saúde pública. A estratégia integrará a área verde do instituto, seus prédios históricos, museus, cursos de extensão e programas de pós-graduação em educação científica.

O Instituto Butantan atua em todos os processos de pesquisa e desenvolvimento de imunobiológicos: da pesquisa básica aos testes pré-clínicos, testes clínicos de fase I a IV, monitoramento de produtos em uso pela população, bem como os processos regulatórios junto aos órgãos nacionais e internacionais.

Estão vinculados ao Butantan 150 pesquisadores, e um grande número de bolsistas dedicados à pesquisa. A instituição desenvolve 132 linhas de pesquisa e conta com cerca de 140 projetos de pesquisa ativos. O instituto compõe 14 laboratórios que integram os Centros de Desenvolvimento Científico (CDC) e 12 laboratórios dos Centros de Desenvolvimento e Inovação (CDI). Por meio deles, a organização já recebeu a aprovação de 78 patentes, no Brasil e no exterior, entre vacinas, medicamentos, kits diagnósticos e métodos produtivos.

As parcerias internacionais do Butantan desenvolvidas ao longo de anos incluem as empresas GSK (Reino Unido), LG (Coreia do Sul), Sandoz (Suíça), MSC (Estados Unidos), Sanofi e Valneva (França), Bravovax e Sinovac (China).

O Butantan entrou na fase final do desenvolvimento da vacina de dose única contra a dengue, com previsão de avaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2024. Também está em processo avançado de desenvolvimento da vacina de chikungunya, além de novos projetos que incluem imunizantes para gripe aviária e monkeypox.

Programa Nacional de Imunizações

Desde 2023, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde passou a ter status de departamento visando atribuir mais autonomia, capacidade e financiamento, corpo técnico e visibilidade e, sobretudo, fortalecer e garantir o acesso de toda a população às vacinas. É também de responsabilidade desta estrutura o Sistema de Informação e a consolidação dos dados de cobertura vacinal em todo o país (C).

O Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) foi criado com quatro coordenações-gerais para (1) Vigilância das Doenças Imunopreveníveis, (2) Farmacovigilância, (3) Incorporação Científica e Imunização Científica e (4) Gestão de Insumos e Rede de Frio. Nesta última, destaca-se a incorporação do tema “complexo industrial” nas suas atribuições, de forma que reflita a importância do setor para o departamento. O DPNI deverá ser ativo na interação com o setor, fazer a interface com a secretaria ministerial para Ciência, Tecnologia, Insumos Estratégicos em Saúde, com as secretarias estaduais de Ciência e Tecnologia, entre outras funções (B).

Atualmente, o programa oferece 51 imunobiológicos, incluindo vacinas de rotina contra influenza e também produtos especiais, sendo que 64% deles são produzidos pelos laboratórios públicos de Bio-Manguinhos e do Instituto Butantan. Com 30% dos produtos importados, o departamento vê a necessidade de avançar na produção nacional e reduzir a dependência externa. São aplicados entre 300 e 400 milhões de doses/ano de vacinas, e na pandemia de covid-19 essa oferta praticamente dobrou, demonstrando a capacidade da rede de responder a uma emergência. No entanto, esse esforço representou uma sobrecarga muito grande para todos os pontos da cadeia de distribuição, ao estar ausente o planejamento a nível federal.

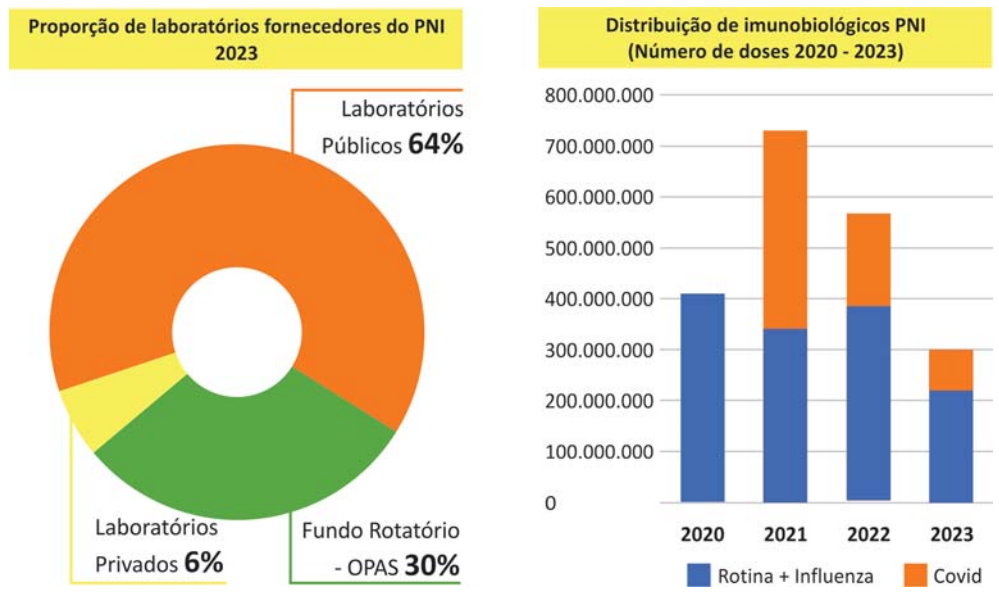
A rede de distribuição do Ministério da Saúde abrange centrais nacionais, estaduais, regionais e milhares de salas de vacinação espalhadas pelo país. Em termos de financiamento, o programa de imunizações tem obtido aumento de recursos desde 2014, essencial para a ampliação da oferta de imunobiológicos e melhoria da rede de vacinação. Em 2023, o orçamento foi em torno dos R\$ 5 bilhões para imunobiológicos de rotina, sem considerar vacinas contra covid-19. Isso reforça a importância do fortalecimento do complexo industrial no país para atender à demanda do DPNI.

(A) Rosane Cuber Guimarães

(B) Esper Kallás

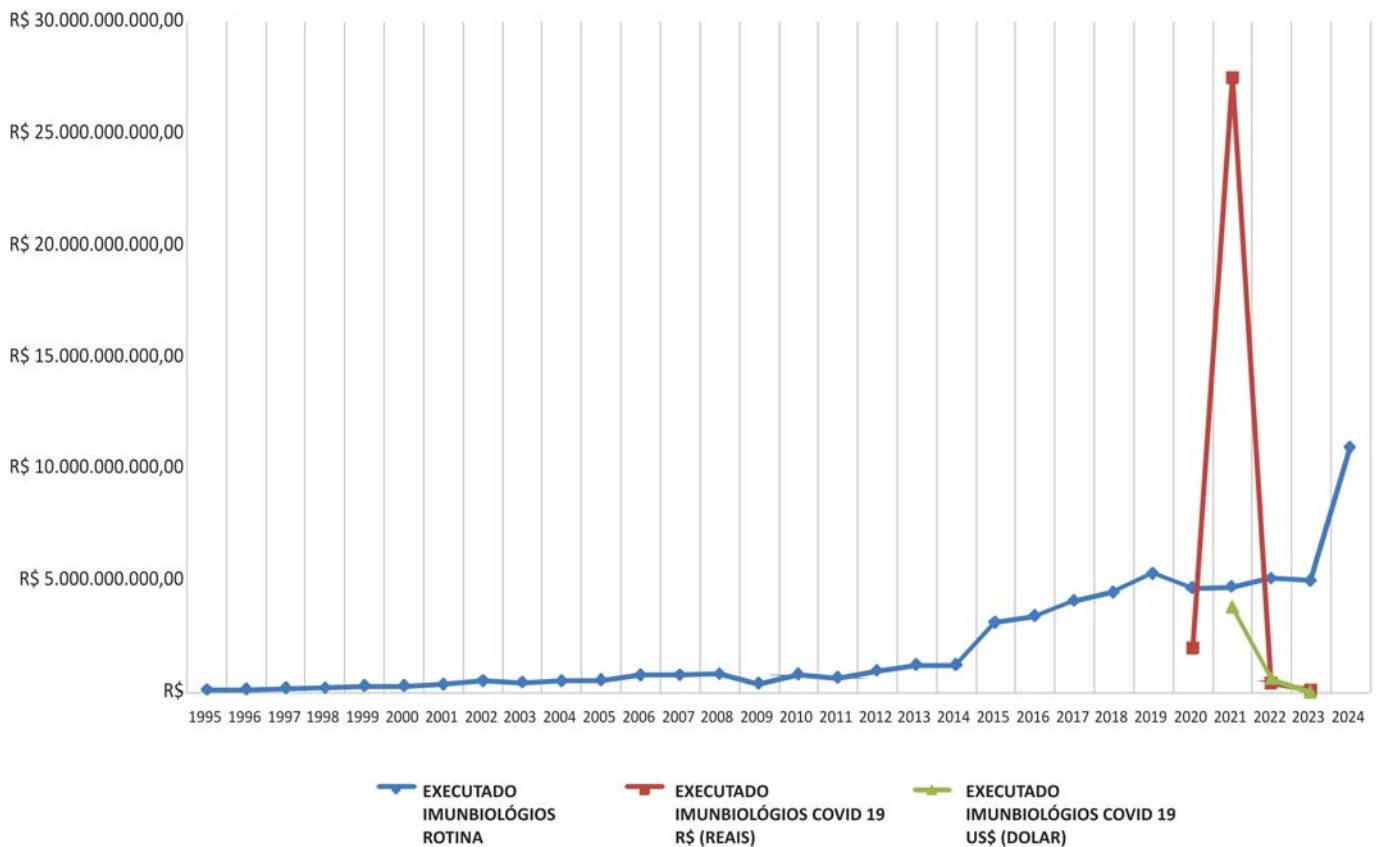
(C) Thayssa Fonseca

Fornecedores e quantitativos de imunobiológicos para o Ministério da Saúde



Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis (DPNI)

Financiamento de vacinas pelo Ministério da Saúde



Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis (DPNI)

O CASO DA UFRJ VAC

O desenvolvimento de um candidato vacinal brasileiro denominado UFRJ Vac para a covid-19 foi tema de uma das apresentações do seminário (A). Todo o processo de desenvolvimento foi majoritariamente realizado no Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia (COPPE) da UFRJ, localizado no campus principal na Ilha do Fundão, no Rio de Janeiro, com algumas etapas em outras instituições brasileiras e na Argentina.

A UFRJ Vac é baseada em uma subunidade proteica, com o antígeno sendo uma proteína recombinante de SARS-COV-2. Essa abordagem foi utilizada em pesquisas de mais de dez anos com outros coronavírus, o que permitiu que a equipe considerasse a proteína como um bom alvo vacinal. Diversas outras vacinas aprovadas ou em desenvolvimento também se concentram na proteína *spike* por sua viabilidade: é compatível com plantas fabris e salas de vacinação em países de baixa renda, e tem um histórico de segurança e sucesso na vacinação de crianças e idosos, o que pode promover maior adesão da população ao imunizante.

Em laboratório da UFRJ, a equipe da universidade detectou a proteína recombinante em fevereiro de 2020 e em março daquele ano já possuía uma célula estável modificada geneticamente produzindo o IFA em pequena escala. Desde então, realizou diversas etapas para mais de dez variantes do coronavírus, incluindo estudos pré-clínicos de imunogenicidade e eficácia em animais, estudos de toxicologia, produção e caracterização de bancos celulares para produção de IFAs.

A partir do cultivo das células em biorreatores e em escala piloto e do processo de purificação do IFA, a falta de recursos – decorrente da falta de investimentos desde 2015 – e de capacidade nas instalações da UFRJ foram barreiras significativas pois não era possível a contratação da produção externa do lote piloto do IFA.

A saída encontrada pela equipe foi transportar os equipamentos da universidade para uma empresa em Valinhos, interior de São Paulo, e qualificá-los no local. A equipe também se deslocou para a cidade para ser capacitada e posteriormente realizar os processos de produção e os padrões de qualidade na UFRJ.

Por não ter instalações adequadas na UFRJ para os primeiros estudos em biotério com nível de biossegurança 3, os pesquisadores precisaram buscar a parceria do INCA e pelo mesmo motivo realizaram outras etapas e análises em diversas instituições – CIENP, Hemorio, Banco de Células do Rio de Janeiro, Centro de Pesquisa Albert Einstein, nas empresas BPF e Reblas— e também na Argentina –CMC, INTA, Zelltek.

Apesar das dificuldades, a equipe da UFRJ conseguiu realizar os testes analíticos e estudos de estabilidade. Além disso, estabeleceu bancos celulares, realizou estudos de formulação e processos de esterilidade e toxicologia. O estudo clínico de fases 1 e 2 estava previsto para ser realizado envolvendo centros de pesquisa da UFRJ e do Instituto D’Or de Ensino e Pesquisa.

O cumprimento com as recomendações da OMS e o entendimento das normas e padrões exigidos pela Anvisa para aprovação de vacinas orientaram todo o percurso. A equipe, inclusive, se reuniu com a Anvisa nos primeiros meses do projeto para sanar dúvidas e garantir que a vacina cumprisse as exigências necessárias para sua aprovação futuramente.

Recentemente o laboratório da UFRJ passou por uma reforma para retomar sua capacidade de produção. Com a conclusão do comissionamento e certificação das salas, a planta piloto de medicamentos biológicos na UFRJ já pode ser utilizada não apenas para os estudos clínicos em andamento, mas também para o desenvolvimento de futuros produtos biológicos.

Em paralelo a UFRJ Vac, a equipe também desenvolveu e obteve registros na Anvisa para dois testes sorológicos, um teste desenvolvido gerou uma publicação com vistas a permitir sua reprodução em outros lugares. O grupo vem atuando, ainda, no desenvolvimento de um soro equino anti-covid junto ao Instituto Vital Brasil, além de ter doado a proteína com que trabalham para mais de cem equipes de pesquisa no Brasil e América Latina – todas voltadas para pesquisa básica e aplicada.

O desenvolvimento da UFRJ Vac expõe grandes barreiras à pesquisa básica no Brasil, que precisam ser superadas, mas também revela o empenho, comprometimento e capacidade dos cientistas brasileiros. Mostra, por fim, a importância de fortalecer a capacidade de pesquisa das universidades públicas, por meio de financiamento, investimento em estrutura e programas contínuos.

Em paralelo a UFRJ Vac, a equipe também desenvolveu e obteve registros na Anvisa para dois testes sorológicos, um teste desenvolvido gerou uma publicação com vistas a permitir sua reprodução em outros lugares. O grupo vem atuando, ainda, no desenvolvimento de um soro equino anti-covid junto ao Instituto Vital Brasil, além de ter doado a proteína com que trabalham para mais de cem equipes de pesquisa no Brasil e América Latina – todas voltadas pesquisa básica e aplicada.

CAPACIDADE DE COMPRA, DISTRIBUIÇÃO E GESTÃO

Entre os desafios que ficaram mais evidentes com a pandemia de covid-19 está a necessidade de soluções para a aquisição e distribuição das vacinas em um país com complexidade epidemiológica bastante diversa conforme a região – precisando, portanto, de uma diversidade de imunobiológicos.

O tema está na pauta do governo federal, assim como a importância de investir nos sistemas de informação que permitam identificar de forma mais eficaz, por exemplo, perdas de doses, e com isso construir medidas estruturais que promovam a transformação produtiva. Soma-se a essas demandas, a necessidade de reduzir as assimetrias na produção de conhecimento e capacitação técnica e de gestão, administração do PNI diante de crises sanitárias, demandando formação continuada aos profissionais.

A pandemia mostrou que o país foi capaz de aumentar a distribuição de vacinas, já que quase duplicou no período, porém muitas vezes tendo profissionais em condições extremas para garantir a imunização da população. Nesse sentido, ainda é preciso garantir eficiência e qualidade na entrega dos imunobiológicos a todos os municípios. Isso abrange também aspectos de produção como a adequação das embalagens dos produtos para garantir que atendam às necessidades logísticas do PNI.

A criação do DPNI visa garantir o acesso universal e equitativo às vacinas, fortalecendo a produção nacional e reduzindo a dependência de produtos importados, mas é essencial garantir que a gestão do programa de imunizações seja conduzida por profissionais especializados e comprometidos, capazes de liderar o programa de forma eficiente para a imunização da população.

Entre as fragilidades que impactam o PNI de forma mais ampla e que foram levantadas no seminário estão a necessidade de legislações específicas para aquisição e produção de vacinas. Além disso, há dificuldades administrativas e burocracia que dificultam a agilidade e efetividade das respostas necessárias (A).

O caso do recente de desabastecimento da vacina BCG é emblemático sobre as consequências da ausência de políticas públicas e de investimentos estratégicos no passado. A empresa que fabricava o imunizante nacionalmente passou por uma grave crise financeira e a fábrica chegou a

ser interdita pela Anvisa. O Ministério da Saúde, por meio da Fiocruz, está buscando uma empresa no exterior para fabricar a BCG nacional enquanto a capacidade de produção nacional é recuperada **(B)**.

(A) Thayssa Fonseca

(B) Rosane Cuber Guimarães

FORMAÇÃO DE PROFISSIONAIS

Em diferentes momentos do seminário, veio à tona a importância do desenvolvimento de capacidades para o fortalecimento do complexo de imunobiológicos no Brasil, tanto no nível profissional quanto no âmbito da indústria de biotecnologia.

A necessidade de profissionais altamente qualificados é um desafio significativo e permanente. É necessário investir na educação continuada internamente nas instituições, em particular as públicas, capacitando seus profissionais de nível técnico e de gestão para que não dependam de parceiros externos. Nesse sentido, a integração entre boa gestão e elevado conhecimento técnico é fundamental para o sucesso do setor.

Instituições de biotecnologia como o Instituto Butantan, Bio-Manguinhos e universidades já possuem meios de desenvolver capital humano, tanto que profissionais dessas instituições com frequência são absorvidos pelo mercado nacional e internacional. No entanto, é preciso expandir essa capacidade numérica e qualitativamente, pois a demanda do mercado não está sendo atendida de forma ampla.

Existem, por exemplo, treinamentos avançados, em centros especializados voltados para abordagem prática, realizados em mini-indústrias que, embora não produzam comercialmente ou em larga escala, proporcionam formação estratégica para os profissionais **(A)**.

Também é preciso considerar a falta de capacidade das universidades em reter talentos científicos. No Brasil, cerca de 95% dos processos de pesquisa e desenvolvimento são realizados nas universidades públicas. No entanto, essas instituições não têm a flexibilidade necessária para contratar e manter pesquisadores talentosos. A retenção desses profissionais é essencial para a continuidade e aceleração da pesquisa científica no país **(B)**.

Nesse sentido, é preciso repensar o atual formato de pesquisa científica no Brasil, considerando a necessidade de investimentos contínuos, a flexibilidade nas contratações e a criação de oportunidades de carreira atraentes para os cientistas. Caso contrário, a pesquisa científica brasileira continuará avançando de forma lenta.

Uma experiência comum relatada pelas instituições presentes no seminário é que elas recebem profissionais capacitados pelas universidades, aprofundam sua formação, mas o setor privado oferece carreiras mais atraentes e a cadeia de falta de profissionais capacitados persiste.

Investir no segmento da educação é ponto estratégico, o que devia ser prioridade por parte das universidades e das instituições produtoras de imunobiológicos (A).

(A) Tiago Rocca

(B) Renata Reis

REGULAÇÃO

O ambiente regulatório é extremamente importante no debate sobre autossuficiência (A) (B). Para avançar na produção de vacinas, é preciso compreender e discutir a regulação no setor, além de melhorar o entendimento mútuo junto aos órgãos de controle, segundo apontaram diversos participantes durante o seminário.

As normas regulatórias para a produção de imunobiológicos estão cada vez mais rigorosas, exigindo um sistema de qualidade robusto e em conformidade com os padrões internacionais. Por outro lado, é preciso que a legislação acompanhe as demandas do setor e que as instituições e empresas envolvidas possam desenvolver conhecimentos e estabelecer diálogos eficazes. Isso mitigará fragilidades e riscos desnecessários.

(A) Rosane Cuber Guimarães

(B) Esper Kallás

ESTRATÉGIA NACIONAL PARA O COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

Diversas iniciativas governamentais têm buscado avançar em temas relacionados aos que foram tratados durante o seminário.

Em julho de 2023, a 17ª Conferência Nacional de Saúde aprovou a diretriz: *“Garantir o Complexo Econômico-Industrial da Saúde como uma política de Estado comprometida com as demandas da sociedade brasileira, (...) a fim de garantir o acesso universal, equânime e integral a tecnologias que aumentem a qualidade de vida das pessoas e assegurem o desenvolvimento produtivo e de inovação no país”*.

O presidente da República, Luiz Inácio Lula da Silva, assinou em setembro de 2023 o Decreto (Nº 11.715, DE 26/09/2023) que instituiu a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Com seis programas estruturantes e investimentos previstos de R\$ 42,1 bilhões até 2026, o objetivo é expandir a produção nacional de itens prioritários para o SUS e reduzir a dependência estrangeira do Brasil em vacinas, medicamentos e outros insumos. Além de ampliar e modernizar a infraestrutura e a capacidade de produção local, estão previstos acordos de cooperação internacionais, especialmente com países da América Latina e África.

Como desdobramento do decreto, foi lançado pelo Ministério da Saúde, em 7/12/2023 o Programa para Preparação em Vacinas, Soros e Hemoderivados com intenção de induzir o desenvolvimento produtivo, tecnológico e a inovação no local. Dentre os instrumentos previstos no programa estão encomendas tecnológicas; contratos públicos para solução inovadora; acordo de compensação tecnológica; diálogos competitivos; convênios; termos de execução descentralizada; acordos de cooperação técnica; e subvenção econômica.

Ainda em dezembro de 2023, a ministra da Saúde Nísia Trindade assinou uma declaração conjunta de intenções com o presidente da Fiocruz, Mario Moreira, e o diretor do Instituto Butantan, Esper Kallás, que visa promover pesquisa, desenvolvimento e inovação em plataformas tecnológicas com foco em novos produtos e terapias avançadas, vacinas, soros e produtos biotecnológicos.

Foi também anunciado que o Instituto Butantan receberá recursos para a construção de uma nova fábrica de vacinas de RNA mensageiro e a otimização da fábrica de soros para produção liofilizada, que ampliará o acesso aos antivenenos no Brasil.

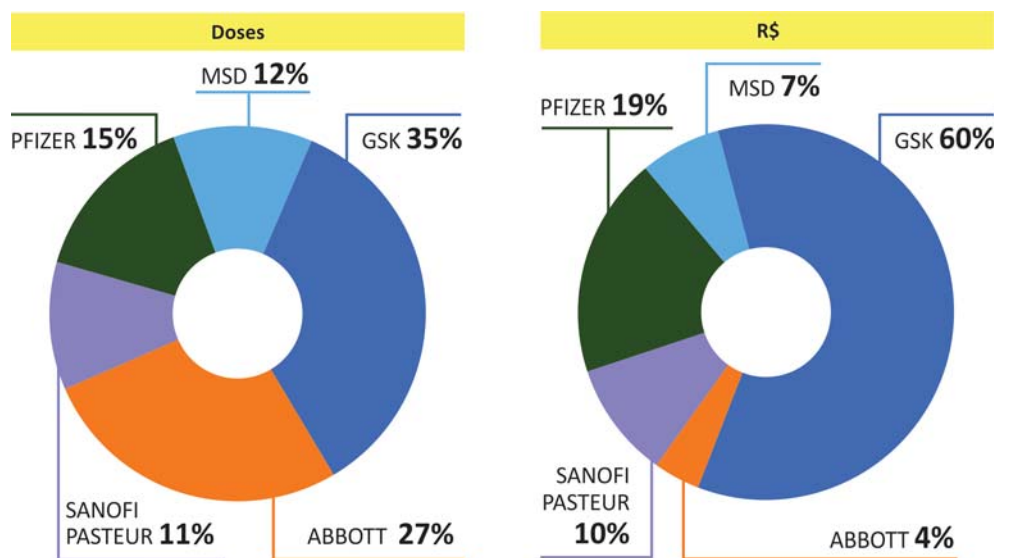
Por fim, foram retomadas a atuação da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DECIIS/SCTIE/MS), que tem à frente Carlos Augusto Grabois Gadelha; as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), com objetivo ampliar o acesso a medicamentos e produtos para saúde considerados estratégicos para o SUS; e o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS), que tem, entre outros propósitos, o fortalecimento dos produtores públicos.

MERCADOS PÚBLICO E PRIVADO

Ao examinar o mercado farmacêutico global, é possível constatar que a Oncologia é hoje o segmento de maior destaque em termos de faturamento, conforme se destacou no seminário. Embora as vacinas também sejam um segmento importante, estão entre o sexto e sétimo lugar no *ranking* ao longo dos anos de acordo com dados de maio de 2023, do portal Statista.

O faturamento mundial com vacinas quintuplicou durante a pandemia, chegando a quase 100 bilhões de dólares em 2021. No período pós-pandemia, a tendência é que continue sendo um segmento atrativo para as empresas do setor, mas é esperado que o faturamento retorne aos níveis anteriores à pandemia.

Mercado de vacinas no Brasil: doses e faturamento em 2022



Fonte: IQVA. Apresentação: Flavio Zemella

O mercado de vacinas tem como característica uma prevalência de grandes e poucos fornecedores, um cenário também impactado pela covid-19. Principalmente em países que têm sistemas de saúde universais e financiados por recursos públicos, a compra de vacinas é feita de forma concentrada por grandes compradores nacionais.

Em países que são compradores e também produtores de vacinas, a aquisição de imunobiológicos pode ocorrer por meio de acordos em que a participação no seu desenvolvimento se articula com as políticas de preços. Esses arranjos foram observados nos EUA no desenvolvimento de vacinas para a covid-19. Organizações internacionais como OPAS/OMS e Gavi também são grandes compradores de vacinas.

No Brasil, o mercado de vacinas envolve quatro empresas nacionais e oito multinacionais, além da participação ativa de dois órgãos internacionais (OPAS e Unesco).

A maior parte das doses fornecidas se concentram no setor público, tendo como fornecedores principalmente o Instituto Butantan e Bio-Manguinhos, que entregam 64% das doses com faturamento na ordem de R\$ 4,4 bilhões. Entre as participações públicas, o mercado também conta com a Fundação Ezequiel Dias e a Fundação Atauilho de Paiva.

No âmbito das empresas privadas no mercado brasileiro estão as multinacionais Abbott, AstraZeneca, GSK, MSD, Sanofi, Serum Institute of India, Takeda e Pfizer. Além dessas, há a participação das organizações internacionais OPAS/OMS e Unesco no fornecimento de imunizantes. Também são fornecedores participantes do mercado nacional as empresas Biological E., Heber, LG, Green Cross, Biofarma, Panacea e Intervax.

Apesar de não se comparar com o mercado público, o tamanho do setor privado é significativo, sendo atendido por fornecedores também privados. O setor privado detém de 5 a 10% do total de doses aplicadas, com cerca de 18% do faturamento total. Esse segmento é estimado em R\$ 1 bilhão no varejo, com 30% do portfólio composto por vacina da gripe. É um mercado em crescimento de 8 a 9% anualmente desde 2018, sendo 80% dos negócios realizados em clínicas, centros de imunização privados e, mais recentemente, em laboratórios de diagnose e em redes de farmácias e drogarias.

Existem, ainda, grandes redes de clínicas como Saúde Livre e Vaccini com abrangência nacional. No segmento privado, os locais de aplicação duplicaram de 2017 a 2022 devido à mudança na legislação, chegando a 15 mil pontos em todo o país.

Vale lembrar que o mercado consumidor privado de vacinas é impulsionado pelos médicos que as prescrevem e recomendam, principalmente pediatras e ginecologistas. Em 2022, serviços privados no Brasil aplicaram principalmente vacinas rentáveis, as meningocócicas (quase 250 mil doses) e de influenza (cerca de 157 mil doses), além de outras vacinas de baixo uso, na casa de poucas mil doses.

Novas plataformas têm ampliado a conexão com o varejo, por meio de serviços *online* em que é possível adquirir vacinas e definir locais de aplicação com custos variados a depender de localização e serviços adicionais de cada local. Há ainda serviços para o mercado corporativo, que pode adquirir “vales-vacina” para colaboradores. Eles agendam a aplicação

conforme a melhor conveniência, eliminando a organização de campanhas *in loco* em empresas – que demandariam médico do trabalho, equipe de enfermagem etc.

O segmento de distribuição de vacinas, no entanto, permanece com poucas empresas dominando o mercado. Elas mantêm equipes comerciais que visitam, divulgam e negociam com as clínicas, mas não fazem visitação médica (A).

(A) Flavio Zemella

PAPEL ESTRATÉGICO DA BIOTECNOLOGIA

No contexto da chamada “cadeia global” de vacinas, observa-se que, quando estratégico, as indústrias multinacionais mant m todo o complexo de produ o em um único local, em estruturas que se assemelham a uma “cidade”. A partir desse local, os produtos são distribuídos para o mundo todo. Um exemplo mencionado durante o seminário   a experiência do laboratório Roche. Ao verticalizar a produ o na planta da empresa em Munique, atende praticamente a todo o mundo, desde a produ o do *mastercell* até a escalonagem das plantas-piloto (A). Isso demonstra como a estratégia de concentra o da produ o em um local pode ser eficiente. Porém,   importante ressaltar a necessidade de evitar a dependência exclusiva desse modelo.

O Instituto Serum, na  ndia, representa uma modelo diferente de desenvolvedor e produtor de vacinas. Na epidemia de covid-19, o instituto foi o produtor de 60% das vacinas aplicadas no mundo, quer como vacinas genéricas vendidas para organiza es internacionais ou em colabora o com indústrias farmacêuticas (AstraZeneca, Janssen etc.). Sua planta principal está na  ndia, mas encontra-se em fase de expansão para outros países. Cabe aprofundar o conhecimento sobre a produ o de vacinas na  ndia e na China enquanto países do grupo Low and Middle Income Countries (LMIC), cuja produ o de vacinas seguiu caminhos diversos ao do Brasil.

Em termos de impulsionadores do investimento em pesquisa de biotecnologia, o setor público tem papel preponderante. Nos Estados Unidos, chega a 70% o montante investido pelo governo. Ou seja, apenas 30% são investimentos em pesquisa e desenvolvimento da indústria privada.

A quantidade de recursos envolvidos nessa área tem impacto significativo na economia global. Esse setor, especialmente a indústria farmacêutica e de

Leda dos Reis Castilho, Analía Acebal, Tiago Rocca, Giuliano Russo e Renata Reis: experiências nacionais, internacionais e de colaboração para a produção e distribuição de vacinas.



vacinas, agrega um valor inigualável para as economias mundiais, com produtos que alcançam bilhões de dólares em vendas, conhecidos como *blockbusters*, com base em pesquisa, desenvolvimento e inovação, praticamente independente da exploração de recursos naturais (B).

A biotecnologia, portanto, se tornou estratégica tanto para o desenvolvimento econômico quanto para a defesa da saúde da população. Como foi destacado em diferentes debates no seminário, o Brasil também deve ter um olhar estratégico para desenvolver uma indústria de biotecnologia sólida, capaz de desenvolver e fabricar localmente vacinas e produtos de alta qualidade.

Para alcançar a autossuficiência nesse setor, no entanto, é necessário investimento em pesquisa, desenvolvimento e políticas públicas que tenham continuidade independentemente de mandatos. Para os participantes do seminário, ficou evidente a necessidade de fortalecer instituições nacionais como a Fiocruz e o Instituto Butantan, além de investir em pesquisa científica, tecnológica e em inovação para aumentar a massa crítica de pesquisadores, impulsionar a produção de patentes e produtos aplicados no dia a dia (C).

Outro ponto levantado foi a necessidade de melhorar a rota tecnológica de inovação no país, garantindo que descobertas científicas viáveis possam se transformar em produtos comercializáveis. O percurso tecnológico brasileiro é fragmentado, há poucas oportunidades para um produto fluir da ideia original até a comercialização. Nos Estados Unidos, em países da Europa, e mais recentemente na China, há grandes investimentos para promover parques científicos com os respectivos alicerces para que cada produto tenha uma rota de desenvolvimento tecnológico. Para chegar a esse ponto, é necessário

fortalecer as instituições, investir em infraestrutura, criar centros de pesquisa e desenvolvimento, além de fomentar talentos, massa crítica e parcerias entre o setor público e o setor privado **(B)**.

(A) Flávio Zemella

(B) Esper Kallás

(C) Rosane Cuber Guimarães

REDUÇÃO DAS DESIGUALDADES

Nos debates do seminário ficou patente que o potencial da biotecnologia vai além do valor econômico, oferecendo soluções para melhorar a saúde pública por meio do acesso equitativo a imunizantes, aliviando o sofrimento causado por doenças e, conseqüentemente, contribuindo para a redução de desigualdades nos países.

O setor representa uma oportunidade única para o Brasil se posicionar como líder na produção de imunobiológicos, proporcionando benefícios para a sociedade e oferecendo vacinas para outras organizações e países **(A)**. Para isso, a transparência na produção e preços acessíveis são fundamentais. A vacina da dengue em desenvolvimento pelo Instituto Butantan e a colaboração com empresas multinacionais é um exemplo dessa proeminência brasileira e interessa a organizações como Médicos Sem Fronteiras (MSF) **(A)** conhecer ensaios clínicos robustos e meios de produção em colaboração.

Foi mencionado no seminário que o histórico posicionamento brasileiro em fóruns internacionais, no sentido de redução das iniquidades no acesso à saúde, veio se juntar a missões do Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial (CNDI) ^[14]. O CNDI chegou a tratar do “complexo da saúde resiliente”, cujo foco é aumentar a autonomia em tecnologias críticas para a produção nacional de vacinas, medicamentos e equipamentos médicos.

Pela perspectiva da sociedade civil, a experiência da organização Médicos Sem Fronteiras, apresentada no seminário, mostrou que existem grandes desafios para superar a falta de acesso a vacinas e a capacidade limitada de imunização. Apesar disso, ressaltou-se também que o Brasil tem capacidade para contribuir com outros países.

A organização está no Brasil desde 1990, quando iniciou seu trabalho para combater a cólera junto à população indígena. Desde então, desenvolveu uma série de projetos no país, incluindo aqueles com populações com HIV,

com populações em situação de rua e comunidades sem acesso à saúde em grandes cidades. Durante a pandemia de covid-19, a atuação de MSF no Brasil foi a maior entre todas as suas operações no mundo.

Dada essa experiência no Brasil, a organização ressaltou no seminário a preocupação com a resistência às vacinas e com a desinformação (A). Há também fragilidades locais, como unidades de saúde com horários restritos e dificuldades de acesso. São preocupantes os casos recentes de sarampo e a possibilidade de reintrodução de doenças que já estavam erradicadas nas Américas, como a poliomielite, por conta da diminuição cobertura vacinal (B).

No contexto da redução das desigualdades, a pauta da soberania vacinal passa também por debates muitas vezes dificultados por interesses privados como a suspensão dos direitos de propriedade intelectual das vacinas, acesso a medicamentos, tratamentos e diagnósticos, especialmente para doenças negligenciadas.

(A) Renata Reis

(B) Rosane Cuber Guimarães

ALIANÇAS ESTRATÉGICAS

Apesar do contexto de polarização no Brasil, a defesa da indústria de vacinas encontra argumentos favoráveis tanto em visões mais localizadas à esquerda quanto à direita do espectro político e ideológico.

De um lado, destaca-se o impacto na saúde pública e a universalização dos benefícios da vacinação. De outro, são enfatizados os potenciais retornos do investimento na indústria nacional. É viável, portanto, alcançar consensos, inclusive no parlamento, sobre políticas de Estado para incorporar o processo de produção e desenvolvimento de vacinas no país.

É fundamental pensar em como utilizar alianças para beneficiar o SUS –como tornar os preços mais acessíveis – e fortalecer a indústria biotecnológica nacional, tanto pública quanto privada. A incorporação de vacinas altamente eficazes requer justificativas e formas de acelerar o processo, aproveitando as oportunidades para tornar a indústria nacional mais robusta.

As instituições brasileiras já trabalham em colaboração institucional e isso mostra como é possível contribuir para uma estratégia nacional. Muitos estudos clínicos do Instituto Butantan, por exemplo, são conduzidos em centros de pesquisa da Fiocruz.

Hillegonda Maria Dutilh Novaes, Lucas Andrietta, Mario Scheffer, Moisés Goldbaum e Giuliano Russo: seminário destacou o papel do Brasil na produção global de vacinas visando necessidades de países de baixa e média renda.



Existe uma sinergia significativa entre os pesquisadores, que muitas vezes estão realizando trabalhos em conjunto, mesmo sem perceber. Essa colaboração é essencial para impulsionar a inovação e aproveitar as diferentes especialidades e experiências disponíveis.

Durante a pandemia, foi possível ver, na prática, a importância da diversificação de esforços para minimizar riscos e garantir o atendimento adequado ao PNI. É fundamental utilizar o melhor de cada expertise, seja somando esforços ou diversificando-os, para atingir os objetivos do país.

Além da estratégia nacional, também se destacaram no seminário experiências internacionais de atuação estratégica em rede como a da Coalizão para o Desenvolvimento de Vacinas da rede Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN). Com sede na Suíça, a rede internacional reúne 43 laboratórios públicos e privados de 15 países para fortalecer a voz dos laboratórios provenientes das economias emergentes em pesquisa, inovação, desenvolvimento, produção, e suprimentos para vacinas de alta qualidade para 170 países que buscam acesso equitativo a vacinas.

Fundada há pouco mais de 20 anos, a DCVMN conta com um conselho que tem o Instituto Butantan e a Fiocruz como representantes do Brasil, único país a ter dois membros do total de sete conselheiros. As instituições brasileiras também participaram da fundação da DCVMN.

Apesar de não estar entre os maiores produtores de vacinas como outros membros da DCVMN, o Brasil tem um papel importante na rede como mediador, além de ter a oportunidade de acompanhar os maiores provedores de desenvolvimento e inovação em países das grandes economias mundiais.

A DCVMN promove a troca de conhecimento e a qualidade entre os laboratórios para que eles se aproximem o máximo possível dos padrões internacionais. Isso inclui capacitação de pessoal em centros de treinamento em biotecnologia industrial. A rede também capta recursos e investimentos, e fortalece as relações com as agências regulatórias.

Vale ressaltar que durante a pandemia os laboratórios de países de baixa renda produziram 60% das doses de vacinas contra a covid-19 fornecidas globalmente (2021-2022). No entanto, apenas 5% dos recursos financeiros destinados à inovação em vacinas contra o coronavírus foram alocados nesses países. Por isso, a DCVMN também atua em *advocacy* frente a posicionamentos geopolíticos que desfavorecem o acesso equitativo, e se faz presente em discussões como o Fórum Econômico Mundial e outros debates para equidade de fomento e de acesso a vacinas.

A rede busca também a regionalização das capacidades produtivas, entendendo que a concentração em alguns países não garante uma resposta eficaz em situações de crise ou nas rotinas de vacinação. A experiência na pandemia mostrou a importância dessa iniciativa, já que a rede promoveu transferências de tecnologia não apenas dos países de alta renda para os de baixa renda, mas também entre os próprios membros da coalizão. Essas parcerias têm gerado ganhos mútuos, impulsionando a inovação e a capacidade de produção de vacinas por transferência de tecnologia, que continua sendo importante, além de promover capacidades locais.

A produção local é fundamental para atender às necessidades regionais e fechar lacunas de acesso. A África, por exemplo, produz apenas 1% das vacinas que consome e precisará desenvolver capacidades produtivas para garantir a saúde de sua população. No entanto, não basta fortalecer o desenvolvimento, mas chegar a preços que atendam às necessidades do continente.

Emergências sanitárias futuras

Também apresentada no seminário, a experiência da *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) (A) trouxe tendências para dar respostas a epidemias futuras. A iniciativa é sem fins lucrativos e foi lançada em Davos em 2017. Hoje, a CEPI abrange 70 parcerias – em 50 países – entre organizações públicas, privadas, filantrópicas e da sociedade civil. A partir de patógenos prioritários, a organização faz projetos de pesquisa e desenvolvimento com a missão de acelerar vacinas e outras respostas para a população tendo como premissa a garantia de acesso equitativo.

Sediada na Noruega, a CEPI tem a ambição de acelerar o desenvolvimento de vacinas seguras e efetivas. A intenção é antecipar o preparo e as alianças necessários para se obter um imunológico no prazo de cem dias a partir do momento em que o patógeno é caracterizado e/ou a necessidade de uma vacina é reconhecida até a sua disponibilidade inicial para utilização.

Durante a epidemia de covid-19, por exemplo, a CEPI fez parte do desenvolvimento e produção de vacinas na iniciativa Access to Covid-19 Tools (ACT) que buscou acelerar a produção e o acesso equitativo a diagnóstico, tratamento e vacina, junto a organizações como Gavi, Unicef e OMS.

A CEPI financia ensaios clínicos em todas as regiões globais parapatógenos prioritários e atua em colaboração para aprimorar padrões de qualidade no sistema regulatório nos países. A rede de 15 laboratórios membros está em expansão mundialmente por meio de chamadas para propostas^[15].

Além disso, na busca de chegar à meta de cem dias, a coalisão financia dez diferentes iniciativas de pesquisa e desenvolvimento de candidatos vacinais, monitoramento de surtos, melhoramento de produção e escalabilidade, entre outras. Com isso, a CEPI acumula experiências e boas práticas que contribuem para o ecossistema como um todo quanto à colaboração, legislação e financiamento.

Em um horizonte próximo, a CEPI busca a produção de vacinas mais diversificadas geograficamente, em especial nos países LMIC, de forma a ter uma rede que permita a rápida distribuição em potencial emergência.

Para isso, a estratégia para 2022-2026 inclui, entre outras medidas, apoiar capacidades de produção, apoiar financiamento, inovação e expandir parcerias sem, no entanto, financiar infraestrutura de produção de vacinas.

A busca por parceiros e a oferta de financiamento pela CEPI ocorrem por meio de diferentes chamadas públicas com objetivos específicos como melhoria de infraestrutura de produção de vacinas, suporte para produtores e desenvolvedores já estabelecidos, entre outras. Mais informações estão disponíveis em <https://cepi.net>.

(A) Analía Acebal

O significado de autossuficiência e as demandas específicas do contexto brasileiro foram assuntos recorrentes durante toda a programação do workshop.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

- 1** As discussões trazidas pelo seminário *Em Busca da Autossuficiência do Brasil em Vacinas* permitiram traçar um balanço das capacidades atuais do país e contribuíram para identificar pontos de uma agenda de pesquisa e potenciais parcerias estratégicas em torno do tema.
- 2** O evento trouxe à luz o precioso acúmulo de conhecimentos e experiências sobre o acionamento de diferentes arranjos de produção de vacinas em países de baixa e média renda. Houve reconhecimento, no entanto, de que as capacidades locais para novas tecnologias de vacinas ainda são insuficientes no Brasil e há muito o que avançar na ligação entre a produção nacional e os mercados globais.
- 3** Emergiu um consenso de que é necessário um diálogo mais próximo e permanente entre governo, produtores, universidade e demais agentes envolvidos, com a meta compartilhada de ampliar a autonomia nacional na produção de vacinas. Um apelo claro foi dirigido a colaborações mais estruturadas entre as partes interessadas. Cogitou-se a necessidade de um repositório comum de evidências e práticas, sobre regulação, inovação, produção, comércio e transferência de tecnologias.

- 4 Em última análise, pelo seu protagonismo, o Brasil pode ser capaz de influenciar a arquitetura global da produção de vacinas. O país pode exercer papel crítico ante às tendências globais de concentração em poucos países e produtores em pesquisa e desenvolvimento que hoje atendem mais aos interesses das nações de maior renda.
- 5 No âmbito dos fóruns que tratam de comércio internacional, o Brasil pode reclamar a necessidade de diminuição dos entraves impostos por políticas comerciais nacionalistas, que mantêm excesso de restrições às exportações e extensão indevida de patentes. Da mesma forma, pode alertar para as assimetrias de legislações que tornam complexos e lentos os procedimentos para transferências de tecnologias (A).
- 6 Há, por certo, mais de uma maneira de garantir o acesso a vacinas, desde o fornecimento de produtos do exterior, parcerias com detentores de patentes, transferência de tecnologias de produção ou desenvolvimento de vacinas genuinamente nacionais^[16]. Caso a caso, são fundamentais iniciativas que possam conectar as diferentes partes envolvidas no desenvolvimento e oferta de vacinas no mundo, o que requer agilidade para atender demandas, plataformas e tecnologias inovadoras, matéria-prima disponível mundialmente, força de trabalho capacitada, modelos de negócios adequados e sustentáveis, cadeia de fornecimento robusta e funcional inclusive em situações de crise.
- 7 A expansão da produção de vacinas no Brasil exigirá um ecossistema de inovação e de fabricação potentes, atento à qualidade técnico-científica e a possíveis assimetrias entre os diversos colaboradores. Pontos que merecem monitoramento constante são o custo da produção, a competitividade do mercado privado, as normas regulatórias e os padrões de qualidade (B). É preciso considerar ainda a precificação das vacinas. Menores preços praticados mundialmente muitas vezes dificultam o investimento em plantas de produção locais, o que requererá novos e grandes aportes financeiros do Estado (C). A inovação dependerá de melhor articulação entre a pesquisa básica e aplicada, da disponibilidade de plantas-piloto, laboratórios para ensaios pré-clínicos, segurança na pesquisa e boas práticas de fabricação (D). Soma-se a este cenário a urgente alavancagem do parque industrial, que permita a sustentabilidade da rota tecnológica de inovação, ainda muito fragmentada, e a maior colaboração entre as instituições produtoras de biotecnologia nacionais (E).

- 8** O investimento do Estado em vacinas não se resume à aquisição de insumos e vacinação. É fundamental que o Ministério da Saúde utilize cada vez mais seu poder de compra para impulsionar o desenvolvimento nacional de vacinas. O Estado deve investir na capacidade local, mas também fazer com que suas necessidades sejam ouvidas pelo sistema produtivo, discutindo prioridades, percursos de aquisição e distribuição, além de questões regulatórias e incorporação de novos produtos **(F)**.
- 9** Várias questões de pesquisa surgiram do seminário: pode a produção brasileira ser aproveitada para ampliar o acesso às vacinas localmente e em países de menor renda? Quais são as barreiras técnicas, política e econômicas que dificultam a produção local no Brasil e em outros países de baixa e média renda? Que apoio pode ser fornecido, por meio de parcerias internacionais e multidisciplinares, para superar essas barreiras e melhorar o acesso das populações às vacinas? A busca de respostas passa por uma agenda de pesquisa em rede, atualizada e inovadora, que permita o aprofundamento nas questões particulares do contexto brasileiro e, ao mesmo tempo, se mantenha atenta e próxima aos debates e novos conhecimentos que emergirão no mundo.
- 10** Por fim, com a realização do seminário e a síntese apresentada nesta publicação, espera-se contribuir para o debate sobre os caminhos a serem trilhados em busca da almejada autossuficiência do Brasil em vacinas.

(A) Renata Reis

(B) Rosane Cuber Guimarães

(C) Paulo Lee Ho

(D) Leda dos Reis Castilho

(E) Esper Kallás

(F) Thayssa Fonseca

REFERÊNCIAS

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Vaccine Market: a shared understanding for equitable access to vaccines. Geneve: World Health Organisation, 2022. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vaccine_access_market/global-vaccine-market-report-2022-template-final2.pdf?sfvrsn=5e8ddbed_6&download=true. Acesso em: 5 jul. 2023
- [2] J. Rovira, 'Creating and promoting domestic drug manufacturing capacities: a solution for developing countries?', in *Negotiating Intellectual Property Access to Medicines*, Sterling, VA: International Centre for Trade and Sustainable Development, 2006.
- [3] M. I. Khan, A. Ikram, and H. B. Hamza, 'Vaccine manufacturing capacity in low- and middle-income countries', *Bull World Health Organ*, vol. 99, no. 7, pp. 479-479A, Jul. 2021, doi: 10.2471/BLT.20.273375.
- [4] S. Plotkin, J. M. Robinson, G. Cunningham, R. Iqbal, and S. Larsen, 'The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview', *Vaccine*, vol. 35, no. 33, pp. 4064-4071, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.003.
- [5] A. McDonnell and F. Toxavaerd, 'How does the market for vaccines work?', *Health, Physical and Mental*, 2021. <https://www.economicsobservatory.com/how-does-the-market-for-vaccines-work>.
- [6] B. Hayman and M. Dennehy, 'Developing-country vaccine manufacturers' technical capabilities can make a difference in global immunization', *Vaccine*, vol. 39, no. 36, pp. 5153-5161, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.044.
- [7] G. Russo and G. Banda, 'Re-Thinking Pharmaceutical Production in Africa; Insights from the Analysis of the Local Manufacturing Dynamics in Mozambique and Zimbabwe', *St Comp Int Dev*, vol. 50, no. 2, pp. 258-281, Jun. 2015, doi: 10.1007/s12116-015-9186-2.
- [8] M. Mazzucato and G. Dosi, *Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma-Biotech*. Cambridge University Press, 2006.
- [9] C. A. G. Gadelha, P. S. da C. Braga, K. B. M. Montenegro, and B. B. Cesário, 'Acesso a vacinas no Brasil no contexto da dinâmica global do Complexo Econômico-Industrial da Saúde', *Cad. Saúde Pública*, vol. 36, no. suppl 2, p. e00154519, 2020, doi: 10.1590/0102-311x00154519.
- [10] E. M. da Fonseca, K. C. Shadlen, and H. de M. Achcar, 'Vaccine technology transfer in a global health crisis: Actors, capabilities, and institutions', *Research Policy*, vol. 52, no. 4, p. 104739, May 2023, doi: 10.1016/j.respol.2023.104739.
- [11] Ministério da Saúde incorpora vacina contra a dengue no SUS. 22/01/2023: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/ministerio-da-saude-incorpora-vacina-contra-a-dengue-no-sus>
- [12] Instituto Butantan, Relatório de Atividades 2022.
- [13] INSIGHTS, Statista Market. Pharmaceuticals Worldwide. 2023. Disponível em: <https://www.statista.com/outlook/hmo/pharmaceuticals/worldwide#revenue>. Acesso em: 5 jul. 2023.
- [14] Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial (CNDI). Disponível em: <https://www.gov.br/mdic/pt-br/assuntos/noticias/informes/cndi>
- [15] Chamadas de propostas recentes tiveram como foco, por exemplo, formar uma rede pré-clínica de modelo animal e que foi encerrada em março de 2023 (saiba mais em *New Network Expansion CFP*), apoiar inovações para melhorar a termoestabilidade de vacinas contra doenças epidêmicas ou pandêmicas (saiba mais em *Call to develop heat-stable vaccine tech*), para material clínico e material em menor tempo.
- [16] G. Kumraj et al., 'Capacity Building for Vaccine Manufacturing Across Developing Countries: The Way Forward', *Hum Vaccin Immunother*, vol. 18, no. 1, p. 2020529, doi: 10.1080/21645515.2021.2020529.

Programa do seminário Em Busca da Autossuficiência do Brasil em Vacinas realizado em 05/07/2023:

8h30 ABERTURA

Mário Scheffer (FM/USP), Guilherme Ary Plonski (IEA/USP), Roseli de Deus Lopes (IEA/USP), e Giuliano Russo (Wolfson Institute of Population Health - WIPH/QMUL).

9h PAINEL 1 - CAPACIDADE NACIONAL E MERCADOS DE VACINAS NO BRASIL

Esper Kallás (Instituto Butantan e FM/USP), Rosane Cuber Guimarães (Fiocruz), Thayssa Fonseca (CGGI/DPNI/MS) e Flávio Zemella (Consultor no Mercado Farmacêutico e de Biotecnologia).

Mediação: Maria Novaes (FM/USP e IEA/USP).

10h45 INTERVALO

11h PAINEL 2 – POR UMA AGENDA ESTRATÉGICA DE PESQUISAS E PARCERIAS SOBRE VACINAS

Leda dos Reis Castilho (UFRJ), Tiago Rocca (Developing Countries Vaccine Manufacturers Network - DCVMN), Analía Acebal (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations - CEPI) e Renata Reis (MSF-Brasil).

Mediação: Giuliano Russo (Wolfson Institute of Population Health - WIPH/QMUL).

12h30 SÍNTESE E ENCERRAMENTO

Mário Scheffer (FM/USP), Maria Novaes (FM/USP e IEA/USP), Moisés Goldbaum (FM/USP), Giuliano Russo (Wolfson Institute of Population Health - WIPH/QMUL) e Lucas Andrietta (IEA/USP).

O evento foi transmitido ao vivo pelo IEA e a gravação na íntegra está disponível no Youtube:

https://youtu.be/4OO_8cRShk8?si=eZTcrrkF0L6mQCJO

ORGANIZAÇÃO



APOIO

